

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 185**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2009** **E 09005876 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016** **EP 2248913**

54 Título: **GNLY como marcador epigenético para la identificación de linfocitos citolíticos naturales que expresan CD56**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2017

73 Titular/es:

**EPIONTIS GMBH (100.0%)
Rudower Chaussee 29
12489 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

OLEK, SVEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 607 185 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

GNLY como marcador epigenético para la identificación de linfocitos citolíticos naturales que expresan CD56

La presente solicitud se refiere a un procedimiento, en particular un procedimiento *in vitro* para identificar linfocitos citolíticos naturales en un mamífero, preferentemente CD3⁻, linfocitos NK no derivados de linfocitos T, pero en ciertas realizaciones también linfocitos T NK CD3⁺, que expresan a menudo las proteínas de superficie CD16 y/o CD56, que comprende analizar el estado de metilación de al menos una posición CpG en los genes CX3CR1 y/o FGR y/o NKG7 y/o GNLY, en particular sus regiones reguladoras corriente arriba, y en particular del promotor de otras regiones conservadas los de genes CX3CR1 y/o FGR y/o NKG7 y/o GNLY, en los que la desmetilación en al menos una CpG en la muestra analizada de al menos un 70 % es indicativa de linfocitos NK que expresan CD56, que también pueden ser linfocitos NK CD8⁺, o CD8⁻, CD56 oscuros o brillantes, CD16⁺ o CD 16⁻. Los procedimientos de la presente solicitud son útiles para la detección, la cuantificación y para asegurar la calidad y el control de linfocitos NK. Además, la presente invención se refiere a un kit para llevar a cabo los procedimientos anteriores para analizar el estado de metilación de al menos una posición CpG en el gen CX3CR1 y/o los genes FGR y/o NKG7 y/o GNLY que permiten un análisis preciso incluso en muestras de calidad sub-óptima, tal como la sangre, muestras de tejidos o suero que no se han obtenido recientemente.

Antecedentes de la invención

Los linfocitos citolíticos naturales son linfocitos citotóxicos granulados, derivados de células hematopoyéticas progenitoras CD34⁺ (HPC). Representan un componente esencial del sistema inmunitario. Comprenden aproximadamente de un 5 a 20 % de los linfocitos del bazo, hígado, y sangre periférica y también están presentes – aunque con una frecuencia menor – en la médula ósea, el timo, y en ganglios linfáticos. Se identifican originalmente por su capacidad para destruir ciertas células diana (tumoraes) sin sensibilización. Esta destrucción funciona *in vivo* e *in vitro* y no se restringe a la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por la célula diana. Los linfocitos NK también poseen una actividad citotóxica natural contra células conspicuas, tales como, pero sin restricciones, células infectadas (con virus) y/o tumorales. Además, median en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) de dianas mediante el FcγRIII (CD16), un receptor que se une a la parte Fc de los anticuerpos. En general, el identificador tradicional para los linfocitos NK humanos es la ausencia del complejo de receptor de linfocitos T (TCR, CD3), junto con la expresión de CD56, una isoforma de 140 kDa de la molécula de adhesión celular neural (NCAM). Basándose en la densidad de expresión de este receptor CD56, los linfocitos NK se subdividen a menudo en linfocitos NK CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes}. En la periferia, se ha descubierto que la mayoría (> 90 %) de los linfocitos NK consiste en CD56^{oscuros} junto con una alta expresión de CD16, y el restante 10 % son linfocitos NK CD56^{brillantes} que se encuentran junto con una baja o ninguna expresión de CD16.

La fracción de linfocitos NK CD56^{oscuros} se considera el “subgrupo de linfocitos NK citotóxicos clásico”. La fracción de CD56^{brillante} presenta mucha menos toxicidad, y a su vez, produce altas cantidades de citocinas, que incluyen IFN γ , y TNF α , que indican un papel primario en la función inmunorreguladora.

La medición de los componentes celulares en la sangre se considera en general más fácil que en otros órganos, ya que las células no son (al menos en la periferia) adherentes o no se encuentran en una matriz del armazón de un órgano. Sin embargo, esto es cierto solo parcialmente, ya que los procedimientos actuales, que utilizan principalmente la expresión en la superficie de los denominados antígenos CD (agrupamiento de diferenciación), continúa siendo un desafío para la determinación de tipos celulares en las aplicaciones clínicas de rutina. Esto es debido a que el análisis de clasificación celular como se utiliza habitualmente en las muestras celulares tienen que haberse aislado recientemente o haberse fijado inmediatamente con el fin de mantener intactas las entidades celulares. Los procedimientos sanguíneos/inmunológicos que se utilizan para la medición de los componentes de la sangre para las células sanguíneas presentes en otros tejidos, incluyendo tejidos sólidos con o tras la inflamación, y/o el crecimiento de tumores sólidos son limitados, ya que representan, como mucho, procedimientos semi-cuantitativos (siendo la inmunohistoquímica de especial relevancia). La identificación de marcadores epigenéticos específicos facilitará enormemente la aplicación clínica de rutina de la medición de los tipos celulares sanguíneos.

Incluso cuando casi todas las células en un individuo contienen exactamente el mismo complemento de código de ADN, los organismos superiores deben imponer y mantener diferentes patrones de expresión genética en los distintos tipos tisulares. La mayoría de la regulación genética es transitoria, dependiendo del estado actual de la célula y los cambios en los estímulos externos. La regulación persistente, por otra parte, es un papel primario de los patrones reguladores epigenéticos-heredables que no alteran el código genético básico del ADN. La metilación del ADN es la forma arquetípica de regulación epigenética; funciona como la memoria estable de las células y lleva a cabo un papel crucial en el mantenimiento de la identidad a largo plazo de distintos tipos celulares.

La diana primaria de la metilación es la secuencia de dos nucleótidos Citosina-Guanina (un sitio ‘CpG’); en este contexto la citosina (C) se puede someter a una modificación química simple para convertirse en 5-metil-citosina. En el genoma humano la secuencia CG es mucho más rara que la esperada excepto en ciertos agrupamientos relativamente densos llamados ‘islas CpG’. Las islas CpG se asocian frecuentemente con promotores genéticos, y se ha estimado que más de la mitad de los genes humanos tienen islas CpG (Antequera y Bird, Proc Natl Acad Sci USA. 90:11995-9, 1993).

- La metilación aberrante acompaña frecuentemente la transformación de células sanas en cancerosas. Entre los efectos que se observan está la hipometilación amplia del genoma, aumento de la metilación de genes supresores de tumores e hipometilación de muchos oncogenes (revisado por Jones y Laird, *Nature Genetics* 21:163-167, 1999; Esteller, *Oncogene* 21:5427-5440, 2002; Laird, *Nature Reviews/Cancer* 3:253-266, 2003). Se han reconocido perfiles de metilación específicos de tumores (es decir, cambios en el patrón de metilación de genes particulares o incluso de CpG particulares que son diagnósticos de tipos particulares de tumor) y ahora hay una extensa colección de marcadores diagnósticos para cánceres de vejiga, mama, colon, esófago, estómago, hígado, pulmón, y próstata (resumido por Laird, *Nature Reviews/Cancer* 3:253-266, 2003).
- El documento EP1213360 describe un procedimiento para identificar una célula, tejido o núcleo, que comprende información recogida del patrón de metilación del ADN aislado de la célula, tejido o núcleo y analizar la información resultante.
- El documento WO 2004/050706 describe un sub-grupo de linfocitos T, y hace referencia a las características de los linfocitos T reguladores que los definen como tales. La solicitud también describe los usos de dichos linfocitos T, las composiciones que los comprenden y las quimiocinas que los reclutan en la modulación de la respuesta inmunitaria.
- Du y col. (en: Du X y col. "Genomic profiles for human peripheral blood T cells, B cells, natural killer cells, monocytes, and polymorphonuclear cells: Comparisons to ischemic stroke, migraine, and Tourette syndrome" *Genomics, Acad. Press, San Diego*, vol. 87, nº 6, 1 de Junio de 2006, páginas 693-703) describe que se expresan diferencialmente 269 genes entre los tipos celulares sanguíneos, estos genes se separaron en nueve agrupamientos de perfiles de expresión relativamente únicos. El agrupamiento 6 engloba genes expresados diferencialmente tanto en linfocitos NK como en CD8+.
- Rogers y col. (en: Rogers y col. "A role for DNA hypomethylation and histone acetylation in maintaining allele-specific expression of mouse NKG2A in developing and mature NK cells" *J. Immunology*, vol. 177, nº 1, Julio de 2006, páginas 414-421, describe que la hipometilación de las regiones ricas en CpG de NKG2A da lugar a la transcripción regulada positivamente del gen NKG2A y que se asocia con el desarrollo y maduración de linfocitos NK. Este documento, sin embargo, ni menciona la metilación de otros genes NKG, ni da pie a los expertos en la técnica a estudiar el estado de metilación de otros genes NKG como el GNLY (NLKG5), ni indica la asociación entre otros genes NKG y los linfocitos NK.
- Finalmente, el documento EP 1826279 describe un procedimiento, en particular un procedimiento *in vitro* para identificar linfocitos T reguladores positivos de FoxP3, preferentemente linfocitos T reguladores CD25+ CD4+ de un mamífero, que comprende el análisis del estado de metilación de al menos una posición CpG en el gen *foxp3* o un gen ortólogo o parálogo del mismo, y el uso del análisis de metilación de ADN del gen o el factor de transcripción FoxP3 para detectar y asegurar la calidad y el control de los linfocitos T reguladores.
- En vista de lo anterior, es un objetivo de la presente invención, proporcionar un procedimiento mejorado basado en el análisis de metilación del ADN como herramienta superior con el fin de identificar linfocitos NK más conveniente y fácilmente y todos los subgrupos diferentes de ese tipo celular. Las mediciones se pueden hacer independientemente de la purificación, almacenamiento y hasta cierto punto también de la calidad tisular.
- En un primer aspecto, la invención resuelve el problema anterior proporcionando un procedimiento para identificar linfocitos citolíticos naturales en una muestra derivada de un mamífero, que comprende el análisis del estado de metilación de motivos CpG en un amplicón de acuerdo con SEQ ID NO: 29 a 34, en el que una desmetilación de dichos motivos CpG en al menos el 70 % en un linfocito citolítico natural en dicha muestra, en comparación con los linfocitos no citolíticos naturales, es indicativa de un linfocito citolítico natural que expresa CD56. En una realización preferida dichos linfocitos citolíticos naturales de dicho mamífero son preferentemente CD3-, no son linfocitos NK derivados de linfocitos T, aunque en ciertas realizaciones también se engloban los linfocitos NKT CD3+/-
- En particular, se prefieren los procedimientos de la invención, en los que dichos motivos CpG en un linfocito citolítico natural que expresa CD56 en dicha muestra están desmetilados hasta más del 80 % y preferentemente más del 90 % y más preferentemente más del 95 %.
- Otro aspecto más se refiere a un procedimiento de acuerdo con la presente invención, en el que el análisis del estado de metilación comprende un procedimiento que se selecciona de entre metilación específica de digestiones enzimáticas, secuenciación por bisulfito, análisis que se seleccionan de entre metilación de promotor, metilación de islas de CpG, MSP, HeavyMethyl, MethylLight, Ms-SNuPE u otros procedimientos relacionados con la detección de ADN amplificado. También se prefiere un análisis adicional de los marcadores NKG7, CX3CR1, FGR, CD56, CD16 y/o CD8.
- En particular, los inventores contemplan que los procedimientos descritos en el presente documento sean adecuados para la aplicación de rutina, por ejemplo en un chip de ADN. Las muestras se seleccionan de entre una muestra reciente, reciente-congelada, o totalmente preparada (tal como fijada con formalina y embebida en parafina), incluyendo un fluido corporal de un mamífero, preferentemente muestras de sangre humana, muestras de suero o muestras de tejidos tumorales o no tumorales sólidos, muestras de órganos o tipos celulares sanguíneos, una muestra de linfocitos de la sangre o una fracción de los mismos. Estas muestras deberían ser de mamífero,

preferentemente de ratón, rata, mono, o seres humanos. Especialmente preferido es un mamífero, más preferentemente un ser humano, que padece o es probable que padezca enfermedades autoinmunitarias, infecciones víricas o bacterianas, rechazo de trasplantes, cáncer, y/o alergias o cualquier enfermedad relacionada directamente con linfocitos NK, tales como – pero sin limitarse a – enfermedades como las que se describen fenotípicamente por SCID-X1.

Otra realización de la invención se refiere a los procedimientos anteriores, en los que dicha identificación comprende una distinción y, opcionalmente, una cuantificación adicional, de dichos linfocitos citolíticos naturales a partir de todos los tipos celulares principales de la sangre periférica o células no sanguíneas, y luego además comprende la etapa de conclusión del estado inmunitario de dicho mamífero basándose en los linfocitos citolíticos naturales que se identifican. De esta manera, en una muestra de un mamífero, incluyendo la sangre completa o varias sub-fracciones así como tejidos o sub-fracciones aisladas de tejidos, se pueden identificar y cuantificar los linfocitos NK debido a su (único) patrón de metilación en los genes analizados. Basándose en esto se pueden cuantificar.

Otro aspecto se refiere entonces a un procedimiento de la invención, en el que una desmetilación de los motivos CpG en el gen GNLY en combinación con una desmetilación de al menos un motivo CpG en al menos un segundo gen que se selecciona de entre NKG7, CX3CR1, y FGR es indicativo de un linfocito citolítico natural CD56^{oscuro} o CD56^{brillante}. Un aspecto preferido se refiere entonces a un procedimiento de la invención, en el que una desmetilación de al menos un motivo CpG de NKG7 hasta al menos el 70 % en dicha muestra es indicativa de un linfocito citolítico natural CD56^{oscuro} o CD56^{brillante} o CD8+ o CD8-.

En un aspecto adicional, el procedimiento inventivo es útil para controlar el nivel de linfocitos citolíticos naturales que expresan CD56, en particular linfocitos citolíticos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillante}, y/o CD16+ o CD16-, y/o CD8+ o CD8- en un mamífero, que comprende un procedimiento de acuerdo con la invención, y comparando la cantidad de linfocitos citolíticos naturales que se identifica con la de una muestra anterior tomada del mismo mamífero y/o con una muestra de control.

En otro aspecto de la presente invención, el procedimiento es útil también para medir y/o controlar la cantidad de dichos linfocitos citolíticos naturales en respuesta a sustancias químicas y/o biológicas que se proporcionan a dicho mamífero.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un amplicón de acuerdo con SEQ ID NO: 29 a 34 o un amplicón producido por un par de cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 48, 49, y 138 a 159, y/o un oligómero que se hibrida con una secuencia seleccionada de entre SEQ ID NO: 29 a 43, preferentemente un oligómero seleccionado de entre SEQ ID NO: 48, 49, y 138 a 159 para identificar y controlar los linfocitos citolíticos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes} en un mamífero con los procedimientos de acuerdo con la presente invención.

Se describe adicionalmente un kit para identificar y/o controlar linfocitos citolíticos naturales, en particular linfocitos citolíticos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes}, y/o CD16+ o CD16-, y/o CD8+ o CD8-, en un mamífero basándose en el análisis del estado de metilación de posiciones CpG en uno o más genes que se seleccionan de entre CX3CR1, FGR, NKG7 y GNLY, que comprenden materiales para llevar a cabo un procedimiento de acuerdo con la invención.

Dicho kit que se describe comprende, pero no se limita a, a) un reactivo con bisulfito, y b) materiales para el análisis de metilación de posiciones CpG del amplicón CX3CR1-1 (1452) de acuerdo con SEQ ID NO: 1, preferentemente que se selecciona de entre las posiciones CpG de los amplicones CX3CR1, ROI956-966, de acuerdo con SEQ ID NO: 6-16, FGR de acuerdo con SEQ ID NO: 2, preferentemente de los amplicones FGR-1 (Amp. 1454) de acuerdo con SEQ ID NO: 17 o amplicones FGR, ROI967-977 de acuerdo con SEQ ID NO: 18-28; GNLY de acuerdo con SEQ ID NO: 3, preferentemente de los amplicones GNLY 1 (1458) de acuerdo con SEQ ID NO: 29 o amplicones de GNLY ROI978-982 de acuerdo con SEQ ID NO: 30-34 y/o amplicones NKG7 ROI983-988 de acuerdo con SEQ ID NO:4, preferentemente de los amplicones NKG7-1 (1455) de acuerdo con SEQ ID NO: 35 o amplicones NKG7 ROI983-988 de acuerdo con SEQ ID NO: 36-41.

Descripción detallada de la invención

La presente invención resuelve el problema anterior en el que la detección de linfocitos NK es problemática para las aplicaciones de rutina, proporcionando un procedimiento para identificar linfocitos citolíticos naturales que expresan CD56 de un mamífero, que comprende el análisis del estado de metilación de los motivos CpG en un amplicón de acuerdo con SEQ ID NO: 29 a 34, en el que la desmetilación de dichos motivos CpG hasta al menos un 70 % en un linfocito citolítico natural en dicha muestra, cuando se compara con un linfocito citolítico no natural, es indicativa de un linfocito citolítico natural que expresa CD56.

En otra realización preferida de la presente invención, los inventores presentan además una manera nueva y más específica con el fin de controlar los linfocitos NK en todos los fluidos corporales humanos, que incluyen muestras de sangre humana, o cualquier otro tejido (sólido), órgano o tipo celular determinados.

El concepto inventivo se basa generalmente en una desmetilación específica de las regiones GNLY en los linfocitos NK. Utilizando un procedimiento simple y preciso de PCR cuantitativa, como procedimiento de amplificación de la señal (por ejemplo, un procedimiento preciso de PCR cuantitativa), los inventores demuestran que la desmetilación

de GNLY representa un marcador que sustituye los recuentos de linfocitos en sangre o tejidos. Los presentes inventores han identificado por lo tanto regiones particulares en el gen GNLY que están implicadas funcionalmente en, o fielmente asociadas con, la existencia de linfocitos citolíticos naturales.

5 Las regiones preferidas para esta identificación son regiones como se reivindica que contienen un número de motivos CpG que presentan un estado de metilación diferencial en células que expresan CD56 sean linfocitos CD56^{altos} o CD56^{oscuros}, que pueden expresar también o no CD16 y CD8 en comparación con otras células que no expresan CD56, utilizando, por ejemplo, el procedimiento de secuenciación con bisulfito o el análisis de PCR en tiempo real.

10 Una realización adicional preferida es la distinción entre fracciones diferentes funcionalmente de linfocitos NK, tal como la sub-fracción citotóxica (a menudo caracterizada por marcadores de superficie CD56^{oscuros}, y probablemente CD16^{altos}) y la sub-fracción productora de citocinas (es decir, a menudo descrita como CD56^{brillante} o CD16^{baja/media}) o entre fracciones de linfocitos NK positivos a CD8 o negativos a CD8 o cualquier otra sub-fracción de linfocitos NK. Los inventores consideran que el fraccionamiento de los subgrupos tales como CD56^{oscuros} frente a CD56^{brillantes} o positivos a CD8 o negativos a CD8, la combinación de GNLY con los marcadores respectivos de CX3CR1, FGR y/o NKG7 es una realización preferida. En dicho marco y como una realización. utilizar la desmetilación de GNLY sola proporcionaría la identificación de solo linfocitos NK citotóxicos, linfocitos que producen citocinas o que son positivos o negativos a CD8, sin determinar la cantidad de otros NK u otras fracciones celulares.

15 Los inventores podían demostrar que en todos los linfocitos NK o fracciones particulares, tales como linfocitos NK CD56^{brillantes} o CD56^{oscuros} y/o positivos o negativos a CD16 y positivos o negativos a CD8 (definidas por la capacidad principal de expresar CD56) los motivos CpG están casi completamente desmetilados (es decir hasta más de 70 %, preferentemente el 80 %, preferentemente, más del 90 % y lo más preferido más del 95 %), mientras que los mismos motivos están completamente metilados en todas las células no NK. La determinación del estado de metilación del locus GNLY es una herramienta valiosa para identificar linfocitos NK, de manera que será necesaria o al menos de algún valor para medir los linfocitos NK en enfermedades autoinmunitarias, infecciones (víricas), rechazo de trasplantes, cáncer, alergias, o simplemente el estado inmunitario relacionado con linfocitos NK en cualquier contexto previsible, cuando se desee. El ensayo permite la medición de linfocitos NK sin purificar ni ninguno de los procedimientos de tinción. Como una realización particularmente preferida, la medición de linfocitos NK por cualquiera de los marcadores descritos en el presente documento se puede detectar fácilmente y se puede cuantificar a partir de muestras de tejidos sólidos de naturaleza sana o enferma, incluyendo tejidos tumorales o no tumorales. Para dichos análisis es posible hacer el análisis en cualquier tejido reciente, reciente congelado o cualquier tipo de tejido conservado (tal como, por ejemplo fijado con formalina y/o embebido en parafina). Otra realización preferida es determinar la relación entre linfocitos NK por un lado y linfocitos T CD3+, linfocitos B CD19, linfocitos FOXP3 CD25 CD3+, monocitos y/o granulocitos.

20 Los inventores han demostrado que el potencial para formar las propiedades de linfocitos NK de células inmunitarias de mamífero coincide con la regulación epigenética, es decir, la regulación basada en la metilación del ADN en el gen GNLY. La metilación del ADN es una modificación química y biológicamente estable, que da como resultado cambios en la expresión genética a largo plazo. Los inventores descubrieron que la desmetilación en el locus GNLY estaba restringida a los linfocitos NK cuando se ensayaba frente a todos los tipos principales de células sanguíneas y una selección de células no sanguíneas. Estos datos indicaban que las modificaciones epigenéticas en el locus GNLY funcionan como un marcador valioso para la identificación de células con el fenotipo de linfocitos NK, independientemente de la expresión de cualquier gen.

25 La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que en una región particular del gen GNLY, las denominadas "NK-SDR" (regiones desmetiladas específicas de linfocitos NK), los motivos CpG están completamente desmetilados hasta más del 70 %, preferentemente más del 80 %, más preferentemente hasta más del 90 %, preferentemente el 91 %, incluso más preferentemente más del 92 % y más preferido más del 95 %, mientras que los mismos motivos están completamente metilados en todos los linfocitos no NK. Por lo tanto, esta región proporciona una herramienta valiosa y fiable para un análisis diagnóstico de acuerdo con la presente invención.

NKG7

30 El gen NKG7 en los seres humanos se localiza en la cadena inversa del cromosoma 19. La región genética abarca aproximadamente 1,3 kb que comprende las UTR 5' y 3', 4 exones y 3 regiones intrónicas (Publicación 45 Ensembl, marzo de 2009). Solo hay evidencia de una única variante de empalme del gen, una transcripción madura de 826 nucleótidos que codifica 165 aminoácidos del producto proteico NKG7 final.

35 Se describe una NK-SDR, la 5' UTR de NKG7, o preferentemente la 3' UTR de NKG7. Además, las regiones desmetiladas específicas de linfocitos citolíticos naturales que se describen se localizan en las secuencias intrónicas de este gen. Se describen también NK-SDR que se localizan alrededor de los límites exón-intrón de NKG7, preferentemente en los límites entre el primer exón y el primer intrón y/o el primer intrón y el segundo exón y/o el segundo exón y el segundo intrón y/o el segundo intrón y el tercer exón y/o el tercer exón y el tercer intrón y/o el tercer intrón y el cuarto exón, o cualquier posible combinación anterior.

Está bien establecido en la técnica que los elementos reguladores genéticos importantes que están sujetos a regulación genética por metilación se localizan corriente arriba y corriente abajo de una fase de lectura abierta de un gen determinado – por ejemplo, regiones amplificadoras que son sitios de unión para los reguladores transcripcionales indispensables. Por lo tanto, se describen NK-SDR, que se localizan a 10000 bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de NKG7, preferentemente 9000 bases, 8000 bases, 7000 bases, 6000 bases, 5000 bases, 4000 bases, 3000 bases, o 2000 bases corriente arriba de NKG7, incluso en una región 1000 bases corriente arriba del inicio de la transcripción de NKG7 y NK-SDR en las primeras 500 bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de NKG7. Las NK-SDR se localizan en el gen promotor de NKG7.

Además, se describen las NK-SDR corriente abajo de la fase de lectura abierta (ORF) de NKG7, preferentemente en 10000 bases corriente abajo de la ORF de NKG7, más preferentemente 8000 bases corriente abajo de NKG7, incluso más preferentemente es una región 6000 bases corriente abajo de la ORF de NKG7, preferentemente 4000 bases corriente abajo de NKG7 y la NK-SDR más preferible en las primeras 2000 bases corriente abajo de la ORF de NKG7.

Se describen grupos de NK-SDR de NKG7, que comprenden cualquier combinación posible de las NK-SDR de NKG7 preferidas mencionadas anteriormente.

Se describen NK-SDR de NKG7 que se han encontrado en las regiones de SEQ ID NO: 4, preferentemente una región que se selecciona de entre el grupo de SEQ ID NO: 35 a 41, preferentemente de SEQ ID NO: 35, o cualquier combinación de las mismas. Además se prefieren amplicones de NKG7 que se generan utilizando un par de cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 160 a 181, en el que los cebadores que tienen el mismo número en su nombre, pero se diferencian en la última posición, son pareja.

CX3CR1

El gen CX3CR1 en los seres humanos se localizan en la cadena inversa del cromosoma 3. La región genética abarca aproximadamente 18,5 kb de ADN genómico que comprende las UTR 5' y 3', 3 exones y dos regiones intrónicas (publicación 53 Ensembl, marzo de 2009). Hay tres variantes empalmadas alternativamente de la transcripción que codifica los productos proteicos finales que varían en tamaño entre 355 a 387 aminoácidos.

Se describe una NK-SDR en la 5' UTR de CX3CR1, o la 3' UTR de CX3CR1. Además, las regiones desmetiladas específicas de linfocitos citotóxicos naturales se localizan en las secuencias intrónicas de este gen. En particular se prefieren también las NK-SDR que se localizan alrededor de los límites exón-intrón de CX3CR1, preferentemente el límite entre el primer exón y el primer intrón y/o el primer intrón y el segundo exón y/o el segundo exón y el segundo intrón y/o el segundo intrón y el tercer exón, o cualquier combinación preferida de los anteriores.

Está bien establecido en la técnica que los elementos reguladores genéticos importantes que se someten a regulación genética por metilación están localizados corriente arriba y corriente abajo de una fase de lectura abierta de un gen determinado – por ejemplo, las regiones amplificadoras que son sitios de unión para reguladores transcripcionales indispensables. Por lo tanto, se describen NK-SDR, que se localizan en 20000 bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de CX3CR1, preferentemente 15000 bases corriente arriba de CX3CR1, incluso se prefiere más una región de 10000 bases, 9000 bases, 8000 bases, 7000 bases, 6000 bases, 5000 bases, 4000 bases, 3000 bases, 2000 bases o 1000 bases corriente arriba el inicio transcripcional de CX3CR1, y lo más preferible NK-SDR en las primeras 500 bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de CX3CR1. Se describen NK-SDR particularmente preferidas que se localizan en el gen promotor de CX3CR1.

Se describen las NK-SDR corriente abajo de la fase de lectura abierta (ORF) de CX3CR1, preferentemente en 10000 bases corriente abajo de la ORF de CX3CR1, más preferentemente 8000 bases corriente abajo de CX3CR1, incluso es más preferida una región de 6000 bases corriente abajo de la ORF de CX3CR1, preferentemente 4000 bases corriente abajo de CX3CR1 y las NK-SDR más preferibles en las primeras 2000 bases corriente abajo de la ORF de CX3CR1.

Se describen grupos de NK-SDR de CX3CR1, que comprenden cualquier combinación de las NK-SDR de CX3CR1 mencionadas anteriormente.

Se describen NK-SDR de CX3CR1 que se encuentran en las regiones de SEQ ID NO: 1, preferentemente una región que se selecciona de entre el grupo de SEQ ID NO: 5 a 16, preferentemente de SEQ ID NO: 5, o cualquier combinación de las mismas. Además se describen amplicones de CX3CR1 que se generan utilizando el par de cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 50 a 95, en el que los cebadores que tienen el mismo número en su nombre, pero se diferencian en la última posición del nombre, son pareja.

FGR

El gen FGR en los seres humanos se localiza en la cadena inversa del cromosoma 1. La región genética abarca aproximadamente 23,12 kb de ADN genómico que comprende las UTR 5' y 3', 11 exones y 10 regiones intrónicas (publicación Ensembl 53, marzo de 2009). Hay cuatro variantes empalmadas alternativamente de la transcripción que, sin embargo, solo se diferencian en sus 3' UTR respectivas. Todas las variantes de corte y empalme codifican

una proteína madura de 529 aminoácidos.

Se describe como una NK-SDR la 5' UTR de FGR, o preferentemente la 3' UTR de FGR. Además, se ha descrito que las regiones desmetiladas específicas de los linfocitos citotóxicos naturales se localizan en las secuencias intrónicas de este gen. En particular también se prefieren las NK-SDR que se localizan alrededor de los límites exón-intrón de FGR, preferentemente los límites entre el primer exón y el primer intrón y/o el primer intrón y el segundo exón y/o el segundo exón y el segundo intrón y/o el segundo intrón y el tercer exón y/o el tercer exón y el tercer intrón y/o el tercer intrón y el cuarto exón y/o el cuarto exón y el cuarto intrón y/o el cuarto intrón y el quinto exón y/o el quinto exón y el quinto intrón y/o el quinto intrón y el sexto exón y/o el sexto exón y el sexto intrón y/o el sexto intrón y el séptimo exón y/o el séptimo exón y el séptimo intrón y/o el séptimo intrón y el octavo exón y/o el octavo exón y el octavo intrón y/o el octavo intrón y el noveno exón y/o el noveno exón y el noveno intrón y/o el noveno intrón y el décimo exón y/o el décimo exón y el décimo intrón y/o el décimo intrón y el onceavo exón, o cualquier combinación preferida de los anteriores.

Está bien establecido en la técnica que los elementos reguladores genéticos que están sometidos a regulación genética por metilación están localizados corriente arriba y corriente abajo de la fase de lectura abierta de un gen determinado - por ejemplo, regiones amplificadoras que son sitios de unión para reguladores transcripcionales indispensables. Por lo tanto, se describen NK-SDR, que se localizan en 10000 bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de FGR, preferentemente 9000 bases, 8000 bases, 7000 bases, 6000 bases, 5000 bases, 4000 bases, 3000 bases o 2000 bases corriente arriba de FGR, incluso más preferida es una región 1000 bases corriente arriba del inicio transcripcional de FGR, y las NK-SDR más preferibles en las primeras 500 bases corriente arriba del inicio transcripcional de FGR. Se localizan NK-SDR particulares en el gen promotor de FGR.

Además se describen NK-SDR corriente abajo de la fase de transcripción abierta (ORF) de FGR, preferentemente en 10000 bases corriente abajo de la ORF de FGR, más preferible 8000 bases corriente abajo de FGR, incluso más preferida es una región 6000 bases corriente abajo de la ORF de FGR, preferentemente 4000 bases corriente abajo de FGR y las NK-SDR más preferibles en las primeras 2000 bases corriente abajo de la ORF de FGR.

Se describen grupos de NK-SDR de FGR, que comprenden cualquier combinación posible de las NK-SDR preferidas de FGR mencionadas anteriormente.

También se describen NK-SDR de FGR que se encuentran en las regiones de SEQ ID NO: 2, preferentemente una región que se selecciona de entre el grupo de SEQ ID NO: 17 a 28, preferentemente de SEQ ID NO: 17, o cualquier combinación de los mismos. Se prefieren adicionalmente amplicones de FGR que se generan utilizando un par de cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 96 a 137, en los que los cebadores que tienen el mismo número en su nombre, pero se diferencian en la última posición del nombre, son pareja.

GNLY

El gen GNLY en seres humanos se localiza en la cadena directa del segundo cromosoma. La región del gen engloba 4,7 kb de ADN genómico que comprende las UTR 5' y 3', 6 exones y 5 regiones intrónicas (publicación Ensembl 53, marzo de 2009). Hay cuatro variantes empalmadas alternativamente de las transcripciones que codifican productos proteicos de entre 89 y 145 aminoácidos.

En un aspecto adicional, una NK-SDR preferida de la presente invención es la 5' UTR de GNLY, o es preferible la 3' UTR de GNLY. Además, las regiones desmetiladas específicas de linfocitos citotóxicos naturales de la presente invención se localizan en las secuencias intrónicas de este gen. En particular se prefieren también las NK-SDR que se localizan alrededor de los límites exón-intrón de GNLY, preferentemente el límite entre el primer exón y el primer intrón y/o el primer intrón y el segundo exón y/o el segundo exón y el segundo intrón y/o el segundo intrón y el tercer exón y/o el tercer exón y el tercer intrón y/o el tercer intrón y el cuarto exón y/o el cuarto exón y el cuarto intrón y/o el cuarto intrón y el quinto exón y/o el quinto exón y el quinto intrón y/o el quinto intrón y el sexto exón, o cualquier combinación posible preferida de los anteriores.

Está bien establecido en la técnica, que los elementos reguladores importantes que están sujetos a regulación genética por metilación están localizados corriente arriba y corriente abajo de la fase de lectura abierta de un determinado gen - por ejemplo, regiones amplificadoras que son sitios de unión para reguladores de la transcripción indispensables. Por lo tanto, como una realización preferida de la presente invención se proporcionan NK-SDR, que se localizan en 10000 bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de GNLY, preferentemente 9000 bases, 8000 bases, 7000 bases, 6000 bases, 5000 bases, 4000 bases, 3000 bases, o 2000 bases corriente arriba de GNLY, incluso es más preferida una región de 1000 bases corriente arriba del inicio transcripcional de GNLY y las NK-SDR más preferibles en las primeras 500 bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de GNLY. Sin embargo, se prefiere particularmente, que las NK-SDR de la presente invención se localicen en el gen promotor de GNLY.

Además, las realizaciones preferidas de la presente invención comprenden NK-SDR corriente abajo de la fase de lectura abierta (ORF) de GNLY, preferentemente en 10000 bases corriente abajo de la ORF de GNLY, más preferentemente 8000 bases corriente abajo de GNLY, incluso es más preferida una región 6000 bases corriente abajo de la ORF de GNLY, preferentemente 4000 bases corriente abajo de GNLY y las NK-SDR más preferidas en

las primeras 2000 bases corriente abajo de la ORF de GNLY.

La presente invención proporciona además preferentemente grupos de NK-SDR de GNLY, que comprenden cualquier combinación posible de las NK-SDR de GNLY preferidas mencionadas anteriormente.

5 Otro aspecto de la invención se refiere entonces a NK-SDR de GNLY que se encuentran en las regiones de SEQ ID NO: 3, preferentemente una región que se selecciona de entre el grupo de SEQ ID NO: 29 a 34, preferentemente de SEQ ID NO: 29, o cualquier combinación de las mismas. Se prefieren además los amplicones de GNLY que se generan utilizando un par de cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 138 a 159, en el que los cebadores que tienen el mismo número en su nombre, pero se diferencian en la última posición del nombre, son pareja.

10 El siguiente aspecto de la invención se refiere entonces a las regiones de desmetilación específicas de linfocitos citotóxicos naturales combinadas, en las que las combinaciones de la invención se componen de NK-SDR únicas preferidas del gen GNLY anterior, combinado con NKG7, CX3CR1, y/o FGR. Por lo tanto, preferentemente para el análisis de una muestra de células, se combinan los múltiples patrones de desmetilación de NK-SDR para concluir la presencia de un CD56 que expresa el linfocito citotóxico natural o una sub-fracción de linfocitos citotóxicos naturales, preferentemente linfocitos NK CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes} y/o linfocitos NK CD16+ o CD16- y/o linfocitos NK CD8+ o CD8-.

15 En otra realización, el procedimiento de acuerdo con la presente invención se prefiere, en el que dicho análisis del estado de metilación comprende la amplificación con al menos un cebador del par de cebadores útil para amplificar un amplicón que se selecciona de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 29 a 34.

20 Preferentemente, la amplificación implica una enzima polimerasa, una PCR o reacción química de amplificación u otros procedimientos de amplificación que conoce el experto como se describe posteriormente, por ejemplo, en el contexto de MSP, HeavyMethyl, Scorpion, MS-SNUPE, ensayos de restricción específica de secuenciación metilica MethylLight. Con la amplificación, el amplicón de la NK-SDR o de cualquier otra región del gen GNLY o cualquier parólogo u ortólogo que se describe en el presente documento constituye una "herramienta" particularmente preferida para llevar a cabo el procedimiento(s) de acuerdo con la presente invención. En consecuencia, constituyen realizaciones preferidas de la primera invención un oligómero de acuerdo con cualquiera de SEQ ID NO: 48, 49 y 138 a 159 o el amplicón que se amplifica con el par de cebadores que se selecciona de entre SEQ ID NO: 48, 49 y 138 a 159, o cualquier otra secuencia del locus GNLY.

25 El experto en la técnica será capaz además de seleccionar subgrupos específicos de posiciones CpG con el fin de minimizar la cantidad de sitios que se van a analizar, por ejemplo todos los sitios presentes en los amplicones de acuerdo con SEQ ID NO: 29 a 34, o cualquier otra secuencia del gen GNLY.

30 Con el fin de analizar el estado de metilación de posiciones CpG, se puede utilizar cualquier procedimiento conocido para analizar la metilación de ADN. En una realización del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el análisis del estado de metilación comprende un procedimiento que se selecciona de metilación específica de digestiones enzimáticas, secuenciación por bisulfito, análisis seleccionados de la metilación de promotor, metilación de isla de CpG, MSP, HeavyMethyl, MethylLight, Ms-SNuPE u otros procedimientos que se basan en una detección de ADN amplificado. Estos procedimientos son bien conocidos por el experto, y se pueden encontrar en la bibliografía.

35 Otro importante aspecto de la presente invención se refiere entonces al uso de un amplicón de acuerdo con SEQ ID NO: 29 a 34 o un amplicón producido por un par de cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 48, 49, y 138 a 159, y/o un oligómero que se hibrida con una secuencia que se selecciona de entre SEQ ID NO: 29 a 34, preferentemente un oligómero que se selecciona de SEQ ID NO: 48, 49, y 138 a 159 para identificar y/o controlar linfocitos citotóxicos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes} en un mamífero con los procedimientos de acuerdo con la presente invención. Estos amplicones proporcionan herramientas importantes para llevar a cabo las realizaciones preferidas de los procedimientos de la presente invención.

45 Además, se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención, que comprende adicionalmente la etapa de analizar los marcadores celulares CD56, CD16 y/o CD8. Con el fin de analizar estos marcadores adicionales, se puede utilizar cualquier procedimiento conocido para analizar la expresión, tal como los procedimientos que utilizan anticuerpos, y/o análisis desmetilación. El análisis de estos marcadores preferentemente mejoran adicionalmente la precisión del análisis, y pueden permitir identificar subgrupos de células. Por lo tanto, el procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende una identificación que es una distinción de dichos linfocitos citotóxicos naturales a partir de los tipos celulares de sangre periférica principales o de células no sanguíneas.

50 El procedimiento de acuerdo con la presente invención se puede llevar a cabo en cualquier mamífero que tenga los marcadores anteriores u ortólogos o parálogos de los mismos, se prefiere un procedimiento de acuerdo con la presente invención, en el que el mamífero es un ratón, rata, mono o ser humano, preferentemente un ser humano.

55 El procedimiento(s) de acuerdo con la presente invención se puede llevar a cabo *in vitro*. En general, se pueden utilizar todas las muestras biológicas, siempre que contengan células adecuadas o el ADN adecuado de las células de interés. Se prefiere un procedimiento en el que dicha muestra se selecciona de entre una muestra reciente, reciente congelada o totalmente preparada que incluye un fluido corporal de mamífero, preferentemente muestras de

sangre humana, muestras de suero o un tejido, órgano tumoral o no tumoral, o muestra de un tipo celular sanguíneo, una muestra de linfocitos sanguíneos o una fracción de la misma.

Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere entonces al uso del procedimiento de acuerdo con la presente invención como anteriormente en el diagnóstico y el uso de control de enfermedades. Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la presente invención que comprende además la etapa de sacar una conclusión del estado inmunitario de dicho mamífero basándose en dichos linfocitos citotóxicos naturales que se identifican. En dicho procedimiento de acuerdo con la invención, una desmetilación de al menos una posición CpG en un primer gen seleccionado de GNLY en combinación con una desmetilación de al menos una posición CpG en al menos un segundo gen que se selecciona de entre NKG7, CX3CR1, y FGR es indicativa de un linfocito citotóxico natural CD56^{oscuro} o CD56^{brillante}.

Otro aspecto importante de la presente invención se refiere entonces a un procedimiento de acuerdo con la presente invención para controlar el nivel de CD56 que expresan los linfocitos citotóxicos naturales, en particular CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes}, y/o linfocitos citotóxicos naturales CD16+ o CD16-, y/o CD8+ o CD8- en un mamífero, que comprende un procedimiento de acuerdo con la invención como anteriormente, y comparar la cantidad de linfocitos citotóxicos naturales que se identifican con una muestra anterior tomada del mismo mamífero, y/o con una muestra de control. Preferentemente, dicho procedimiento se lleva a cabo en una muestra de un mamífero que padece o que es probable que padezca enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplantes, cáncer, alergias y/o cualquier enfermedad relacionada directamente con linfocitos NK, tal como pero sin limitarse a SCID-X1.

Adicionalmente se prefiere dicho procedimiento de acuerdo con la invención que comprende además la medición y/o control de la cantidad de linfocitos citotóxicos naturales en respuesta a sustancias químicas y/o biológicas que se proporcionan a dicho mamífero. Es decir, los cambios en la cantidad o tasa de linfocitos citotóxicos naturales que se producen, por ejemplo, por el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, como se describe en el presente documento), y se puede seguir el éxito y/o progreso de dicho tratamiento en términos de su efecto sobre los linfocitos citotóxicos naturales. Un seguimiento del patrón de metilación basado en los marcadores del presente documento puntualizarán los cambios en las células que se deben a una respuesta a dichas sustancias químicas y/o biológicas, en algunos casos incluso antes de que se pueda observar un cambio fenotípico.

Se describe adicionalmente un procedimiento para identificar sustancias químicas y/o biológicas que modulan selectivamente los linfocitos citotóxicos naturales que expresan los marcadores descritos en el presente documento, que comprende poner en contacto una o más de dichas sustancias químicas y/o biológicas con dichos linfocitos citotóxicos naturales, y detectar, si dicha sustancia química y/o biológica modula la metilación de las posiciones CpG que se analizan, y/o si dicha una o más sustancia química y/o biológica modula selectivamente la cantidad y/o relación de linfocitos citotóxicos naturales que expresan marcadores. Es particularmente preferida una modulación de dichos linfocitos citotóxicos naturales que aumente la cantidad y/o relación de dichos linfocitos citotóxicos naturales.

El procedimiento se puede llevar a cabo *in vitro*. En este aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento, a veces llamado "procedimiento exploratorio", que busca para identificar sustancias químicas y/o biológicas que modulan la expresión de los marcadores como anteriormente que se pueden utilizar como puntos de partida para el desarrollo de una medicación específica de linfocito citotóxico natural y las composiciones farmacéuticas respectivas. El procedimiento se basa en el hecho de que está bien aceptado que los genes marcadores que se identifican en el presente documento debe tener un papel central para el desarrollo de linfocitos citotóxicos naturales. Por lo tanto, los factores que estimulan la expresión del marcador son interesantes para el tratamiento de pacientes. Dichos factores, que dan lugar a una modificación estable, preferentemente de inducción, del desarrollo/relación/cantidad de linfocitos citotóxicos naturales, se puede detectar por el procedimiento que se describe. Las sustancias químicas y/o biológicas que son adecuadas como compuestos de exploración son conocidas por el experto y, por ejemplo, incluyen moléculas pequeñas, péptidos y proteínas, y anticuerpos o fragmentos de los mismos. Además, la exploración se puede hacer utilizando una biblioteca de compuestos comerciales, óptimamente junto con automatización adecuada, tal como un robot. En una realización del procedimiento para identificar sustancias químicas y/o biológicas, dicha sustancia proporciona una desmetilación de las posiciones CpG que se analizan hasta al menos un 80 %, preferentemente un 90 %, y más preferentemente un 95 %.

Se describe adicionalmente un procedimiento, que comprende además la etapa de proporcionar un tratamiento para un paciente que padece o tiene la probabilidad de padecer enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplantes, cáncer, alergias y/o cualquier enfermedad que se relaciona directamente con los linfocitos NK, tal como , pero sin limitarse a SCID-X1, en el que dicho tratamiento modula, y preferentemente aumenta la cantidad y/o proporción de linfocitos NK en dicho paciente, preferentemente, de cáncer. Se prefiere un procedimiento que se describe, en el que dicho tratamiento se selecciona de entre proporcionar sustancias químicas y/o biológicas que estimulan selectivamente los linfocitos NK en dicho paciente, o un tratamiento que estimula la expresión de los genes marcadores como anteriormente o sustenta la actividad biológica de dichos genes marcadores en dichos linfocitos NK en dicho paciente. Ejemplos preferidos de dichos tratamientos son los agentes desmetilantes que proporcionan una metilación reducida de dichos genes.

También se describe un procedimiento mejorado de tratamiento de enfermedades que se relacionan con la expresión de genes marcadores tal como enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes, cáncer, alergias y/o cualquier enfermedad relacionada directamente con linfocitos NK, tal como, pero sin limitarse a SCID-X1, que comprende un procedimiento como el que se ha descrito anteriormente en el presente documento. El término "tratamiento" también incluye una prevención de enfermedades relacionadas con la expresión de genes marcadores.

Se describe además un kit para identificar y/o controlar linfocitos citolíticos naturales, en particular linfocitos citolíticos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes}, y/o CD16+ o CD16-, y/o CD8+ o CD8-, en un mamífero basándose en el análisis del estado de metilación de las posiciones CpG en uno o más genes seleccionando de entre CX3CR1, FGR, NKG7 y GNLY, que comprende materiales para llevar a cabo un método que se describe en el presente documento, en particular un kit que comprende a) un reactivo de bisulfito, y b) materiales para el análisis de metilación de posiciones CpG que se seleccionan de entre las posiciones CpG del gen CX3CR1-1 (1452) de acuerdo con SEQ ID NO: 5, o los amplicones de CX3CR1 ROI956 a 966; GNLY de acuerdo con SEQ ID NO: 6 a 16; FGR de acuerdo con SEQ ID NO: 2, preferentemente del amplicón FGR-1 (Amp. 1454) de acuerdo con SEQ ID NO: 17, o los amplicones de FGR ROI967 a 977 de acuerdo con SEQ ID NO: 18 a 28; GNLY de acuerdo con SEQ ID NO: 3, preferentemente del amplicón GNLY 1 (1458) de acuerdo con SEQ ID NO: 29 o los amplicones GNLY ROI978 a 982 de acuerdo con SEQ ID NO: 30 a 34 y/o NKG7 de acuerdo con SEQ ID NO: 4, preferentemente del amplicón NKG7-1 (1455) de acuerdo con SEQ ID NO: 35 o amplicones NKG7 ROI983 a 988 de acuerdo con SEQ ID NO: 36 a 41. El experto será capaz adicionalmente de seleccionar materiales para subgrupos específicos de posiciones con el fin de minimizar la cantidad de sitios que se van a analizar, por ejemplo, todos los sitios presentes en un amplicón como anteriormente o todos los sitios presentes en otro amplicón como anteriormente, o posiciones CpG ortólogas o parálogas de las mismas. El kit puede ser un kit de diagnóstico.

En otro aspecto más la presente invención, se refiere al uso de un oligómero o amplicón de acuerdo con la presente invención para identificar y controlar linfocitos citolíticos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes}, o CD16+ o CD16-, y/o CD8+ o CD8- en un mamífero.

La presente invención se describirá a partir de ahora con más detalle en forma de realizaciones preferidas de la misma en los siguientes ejemplos, sin embargo, sin limitarse a los mismos.

Breve descripción de los dibujos y secuencias

La Figura 1 muestra la medición de varias fracciones celulares de leucocitos, incluyendo linfocitos NK (segundo por la izquierda). Cada línea representa una CpG individual ejemplar en el amplicón representativo y seleccionado del gen CX3CR1 (amplicón 1452: CX3CR1-1, SEQ ID NO: 5). Comenzando desde la izquierda, cada línea respectiva muestra la metilación de las CpG que se dan, en linfocitos B, linfocitos T CD3+ positivos a CD8, monocitos, linfocitos NK, y granulocitos. Los códigos de color indican el nivel de metilación en cada tipo celular siendo el azul el que representa metilación completa y el verde que indica una disminución importante de la metilación.

La Figura 2 muestra la medición de varias fracciones celulares de leucocitos, incluyendo linfocitos NK. Cada línea representa una CpG individual ejemplar en el amplicón representativo y seleccionado del gen FGR (amplicón 1454: FGR-1, SEQ ID NO: 17). Comenzando por la izquierda cada línea respectiva muestra la metilación de las CpG que se nombran en linfocitos B, linfocitos T CD3+, linfocitos CD3+ positivos a CD4, monocitos, linfocitos NK, y granulocitos. Los códigos de color indican que el nivel de metilación en cada tipo celular representando el azul la metilación completa e indicando el verde una disminución importante de la metilación.

La Figura 3 muestra la medición de varias fracciones celulares de leucocitos, incluyendo linfocitos NK. Cada línea representa una CpG individual ejemplar en el amplicón representativo y seleccionado del gen NKG7 (amplicón 1455: NKG7-1, SEQ ID NO: 35). Comenzando por la izquierda cada línea respectiva muestra la metilación de las CpG que se nombran en linfocitos B, linfocitos T CD3+ positivos a CD8, linfocitos CD3+ positivos a CD4, monocitos, células NK, y granulocitos. Los códigos de color indican el nivel de metilación en cada tipo celular representando el azul la metilación completa e indicando el verde una disminución importante de la metilación.

La Figura 4 muestra la medición de varias fracciones celulares de leucocitos, incluyendo linfocitos NK. Cada línea representa una CpG ejemplar individual en el amplicón representativo y seleccionado del gen GNLY (amplicón 1458: GNLY-1, SEQ ID NO: 29). Comenzando por la izquierda cada línea respectiva muestra la metilación de las CpG que se nombran en linfocitos B, linfocitos T CD3+ positivos a CD8, linfocitos CD3+ positivos a CD4, monocitos, linfocitos NK, y granulocitos. El código de color indica el nivel de metilación en cada tipo celular representando el azul la metilación completa y el verde una disminución importante de la metilación.

SEQ ID NO: 1 muestra la secuencia de nucleótidos de la región genética humana de CX3CR1;
 SEQ ID NO: 2 muestra la secuencia de nucleótidos de la región genética humana de FGR;
 SEQ ID NO: 3 muestra la secuencia de nucleótidos de la región genética humana de GNLY;
 SEQ ID NO: 4 muestra la secuencia de nucleótidos de la región genética humana de NKG7;
 SEQ ID NO: 5 muestra la secuencia de nucleótidos de los amplicones CX3CR1-1 de CX3CR1;
 SEQ ID NO: 6 to 16 muestran las secuencias de nucleótidos de los amplicones ROI956 a 966 de CX3CR1;
 SEQ ID NO: 17 muestra la secuencia de nucleótidos de los amplicones FGR-1 de FGR;

ES 2 607 185 T3

- 5 SEQ ID NO: 18 to 28 muestran las secuencias de nucleótidos de los amplicones ROI967 a 977 de FGR;
 SEQ ID NO: 29 muestra la secuencia de nucleótidos de los amplicones GLNY-1 de GLNY;
 SEQ ID NO: 30 to 34 muestran las secuencias de nucleótidos de los amplicones ROI978 a 982 de GLNY;
 SEQ ID NO: 35 muestra la secuencia de nucleótidos de los amplicones NKG7-1 de NKG7;
 SEQ ID NO: 36 to 41 muestran las secuencias de nucleótidos de los amplicones ROI983 a 988 de NKG7; y
 SEQ ID NO: 42 to 181: muestran las secuencias de cebador que se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: Secuencias de cebador

Nombre del cebador	Nombre del gen diana	Secuencia	SEQ ID NO:
1455o	NKG7	TAAAACTATAAATCCCACCCAC	42
1455p	NKG7	AAGGATTAGGAGAAGAAGGTTT	43
1452q	CX3CR1	TAGGGGTTAGGTAGGTAATGAA	44
1452r	CX3CR1	ACACAACTCTTCTCCTCAAAAT	45
1454o	FGR	CCAACCCCAAAAATATAAACAT	46
1454p	FGR	ATGTGGGTAAATGAGGATGTAG	47
1458q	GLNY	ATTGGATTAAGTTTGGTTTTGA	48
1458r	GLNY	ACCCTAACTACTTCTTCACACA	49
1503r	CX3CR1	CCCCAACTTAAAATCAATAC	50
1503q	CX3CR1	TTAGGAGAGAAGTTGTTATTGGT	51
1504p	CX3CR1	AGGTAGGGGATTAGGAAAAGTAG	52
1504o	CX3CR1	AATCCAACCAAATAAAAACAT	53
1505p	CX3CR1	ATTTAAGTAGTGAGGATGGAGG	54
1505o	CX3CR1	CCAATAAACCAATCTTTCCTAA	55
1506p	CX3CR1	TTTAGAAATGGGAAGGGG	56
1506o	CX3CR1	AAAAATCACTAAACCTACAACAAA	57
1507r	CX3CR1	AAACCCTTTACAAAATCAAAAA	58
1507q	CX3CR1	GGATAGTAGTAGGGATGTGGAA	59
1508p	CX3CR1	TGTTTTGTAAATTATGGAGTGAGT	60
1508o	CX3CR1	AAAACCTACCACTATATCCACC	61
1509r	CX3CR1	TCACTCATTACCCAACTAAAA	62
1509q	CX3CR1	TTAGAGGAAGTGGTGTGTGTAG	63
1510r	CX3CR1	CCATTCTCCTACCTCAACC	64
1510q	CX3CR1	AAAAATAAAAGTTAAGGGGTTTATAG	65
1511r	CX3CR1	CACAATCCAATCATACTCTTTAAT	66
1511q	CX3CR1	ATGTAATGTGGGTTAGGTATGG	67
1512p	CX3CR1	AATTGGGAGGTAGTAGAGTGGT	68
1512o	CX3CR1	TCACCCAAACAAAATACTAAA	69
1513p	CX3CR1	GGAAGGGAAGAGAGTTTGTTA	70
1513o	CX3CR1	ACCCCTTAATACCTCTCCTAAA	71
1514p	CX3CR1	TTAGTGTTAGAAAAGTGGATGGG	72
1514o	CX3CR1	AATCTATAACCCCTTCAAACC	73
1515p	CX3CR1	TTTTATTTTTAGGTTGGGGTAA	74

ES 2 607 185 T3

(continuación)

Nombre del cebador	Nombre del gen diana	Secuencia	SEQ ID NO:
1515°	CX3CR1	ACTCTTCCATCCCCTTAAAC	75
1516p	CX3CR1	AGGGGAATTTTTGTTGTTTTAT	76
1516o	CX3CR1	ACAACCTTTCTTCCTTACTCACA	77
1517p	CX3CR1	GGGTGGAAATATGGTTTTTA	78
1517o	CX3CR1	AATAATCCTCAAAACTCTCCAA	79
1518r	CX3CR1	TTACATTAATCAAAAACATCCCA	80
1518q	CX3CR1	TTATTTGTGAAGTGGGGTTAGT	81
1519p	CX3CR1	TTTTTGGGGTTGAGAATTTA	82
1519o	CX3CR1	TCTACAAACTACACTCCCCTTC	83
1520p	CX3CR1	GGAATGTTAGGTTTAGAGGTTTT	84
1520o	CX3CR1	CAAACCTACAATACCCTTTTCTCA	85
1521r	CX3CR1	AACCTTCACCATAAATCAATTC	86
1521q	CX3CR1	GGTGTGTTATTAAAATGGTTGT	87
1522p	CX3CR1	AAAATGAATGTTTTGGTGATTA	88
1522o	CX3CR1	AACACTTCCATACCTACTCCTTT	89
1523p	CX3CR1	AAAAGTTTAGAGTTGGTTGGG	90
1523o	CX3CR1	CTTCCCCTTACCATCTTATTT	91
1524p	CX3CR1	TTTATTGTTATGGGGAAAATTG	92
1524o	CX3CR1	AAAAATTCCTACCACCCACT	93
1525p	CX3CR1	AGTGGGTGGTAGGAATTITT	94
1525o	CX3CR1	CTCTTCTTTTATTTCTCAAACCA	95
1526p	FGR	GGATTATTTAAGGTTGGGATTT	96
1526o	FGR	CCTCTTCTCACTCCTACTTTCA	97
1527p	FGR	AAAGGTAAGGTATTGGGAGATT	98
1527o	FGR	CAAAAATAACAACATTACTTCTCAAA	99
1528p	FGR	AGATTGGAATTGATAGAGGATG	100
1528o	FGR	TCCTAACTAACACAATAAAAACCC	101
1529p	FGR	GGTTTTTAGTGATGGAGAAAAG	102
1529o	FGR	CACTACTTAACCTACCCAATCC	103
1530p	FGR	GAGTAAGGTGATAGTTAAAGGGAT	104
1530o	FGR	CAATTACACCCCAAATTCTC	105
1531p	FGR	TAATGAGTAGTGGGGGTTTTAG	106
1531o	FGR	AATAAACTTTCACTTCCCTCCT	107
1532r	FGR	ATCTAAACTCCCATCCCTTAAC	108
1532q	FGR	GTTGGTTAGGTTGTTTTGAAT	109
1533p	FGR	AGGGTTATAGGGTAGATGTTGA	110
1533o	FGR	TCTAAATCCTTAATACAACAAACAA	111

ES 2 607 185 T3

(continuación)

Nombre del cebador	Nombre del gen diana	Secuencia	SEQ ID NO:
1534p	FGR	GGTTTAGAGGAAGGATTGTTTT	112
1534o	FGR	CATACTCAACTCCCTCACAAT	113
1535r	FGR	AACTTCTAACCTAATCCTTTCTCTAA	114
1535q	FGR	TGTAGTTTTAGTTATTTGGGAGG	115
1536r	FGR	CCCTTAATACTTCTACCCATA	116
1536q	FGR	TGATTAGGTGGTTTGGTTATTT	117
1537p	FGR	ATTTTATTITGGGGAAAGTTGT	118
1537o	FGR	TCAATAATACCCACTTCCTACC	119
1538p	FGR	GTTGTTGGAATAGAGAGGTTGT	120
1538o	FGR	AACACAAACATAAAACTCCCC	121
1539p	FGR	TTGTGGTTTTTTGTAGAGGGTAT	122
1539o	FGR	ACAACTTTCCCCAAAATAAAAT	123
1540p	FGR	AGGTTAAGATTGGGATTAGGTT	124
1540o	FGR	CTACTTTCCTCCAAAAACTCAC	125
1541p	FGR	GGTTTGTGAGGTGATTGTGTA	126
1541o	FGR	TTCTCCTCTACCCTAATCTAAAAA	127
1542p	FGR	GGGAGAGGGTTTTGATAAGATA	128
1542o	FGR	CCAACCTCCCTAATAATCTCACT	129
1543p	FGR	GTGAGATTATTAGGGAGTTGGG	130
1543o	FGR	AACTACCATATCCACCAATTAATA	131
1544r	FGR	AACTCTACTTCATAACCCCTCC	132
1544q	FGR	GAGGTTGTTTTGTTAGGATTTT	133
1545r	FGR	TCTTTAACAAATTCACCATCAA	134
1545q	FGR	TTAAGTTAGTTTGGGGGTTTT	135
1546r	FGR	CCTCCACCTATTAATCACTTCA	136
1546q	FGR	TATTTTGGTAGGGGTTGTATTT	137
1547p	GLNY	GGGTATTATGGGTGGGAA	138
1547o	GLNY	AAACCAAACACTACAATAAATCC	139
1548r	GLNY	ACAAAACCTCAACCCAACT	140
1548q	GLNY	TGGTATTTTAGGAATTGGTTTATT	141
1549r	GLNY	CTTTCAACTTCACTCTTTCCAT	142
1549q	GLNY	GGGTTGTTGGAGGTTAGTAGT	143
1550r	GLNY	TCCTCCCTAACAAAATATCAAT	144
1550q	GLNY	TTGAAGTGTAGTGGTGTGATTT	145
1551p	GLNY	TTAAGATAAGTAAAAGGGTGGG	146
1551o	GLNY	CTCTAAAATTCATCCACAAACA	147

ES 2 607 185 T3

(continuación)

Nombre del cebador	Nombre del gen diana	Secuencia	SEQ ID NO:
1552p	GLNY	GGTTAGGGATTTTGGTTTTAAT	148
1552o	GLNY	TAACCCACTCTCAACACAAAC	149
1553r	GLNY	AAACCCAACCTCCTATCCTAAAC	150
1553q	GLNY	GGGTGAGATTTTAGAGGATTTT	151
1554p	GLNY	ATTGAAGAAGATGGTGGATAAG	152
1554o	GLNY	CCTAACTTCTCTAAAACAAACCC	153
1555r	GLNY	ACCAATCTTAAACCAAACCTTA	154
1555q	GLNY	AATTTTTAGGAGGTATTTTTGTTG	155
1556r	GLNY	CCCACAACCTAATCTCTCTCC	156
1556q	GLNY	TTTATTGGTTTGAGAGTTTTTG	157
1557r	GLNY	ACCCACAACCTACTCAA	158
1557q	GLNY	AGGATAGTAGAGGGAGTTAGGG	159
1456o	NKG7	CAAACCAACCTCATATAACAAA	160
1456p	NKG7	GAGGGGAAGTAGGATAGGATTA	161
1558r	NKG7	ATTCCTAATCTCACACACAACC	162
1558q	NKG7	TGAGTAGTTGGATAAAAATGGG	163
1559p	NKG7	GTTGGAAGAGATTTGGGTG	164
1559o	NKG7	ATTATCCCCACCTTCCTAAATA	165
1560p	NKG7	GGTTGAGAAAGTTGTTGGAG	166
1560o	NKG7	CAAACCTAATCACAACCCAAA	167
1561r	NKG7	ACCCCAACTACCTTACCTTTAT	168
1561q	NKG7	ATTTGGTITTAGTGAGTTTTTGTAT	169
1562r	NKG7	AATTTTCCTAAACCTTCTACCTAA	170
1562q	NKG7	GTGTTGGGGGATATAAGGAT	171
1563p	NKG7	AAGGTGAAGGGGAAGTAAGT	172
1563o	NKG7	CCTAATAACCTTTATCACCAAAA	173
1564r	NKG7	CTCTCTCACCTCTTCCAAAA	174
1564q	NKG7	GTAAGTAGTTGGGGTAGTGAGG	175
1565r	NKG7	ATCTAACACCCTCAATACCCT	176
1565q	NKG7	GAGTGGGTGGGATTTATAGTT	177
1566r	NKG7	CCCCAAATACCCTAACCTA	178
1566q	NKG7	GTTGGAGAAGGGGAGATATAGA	179
1567r	NKG7	ATTCCAAAAACCTCATCTAAAA	180
1567q	NKG7	TTTGGTAAGGGGGATAAAAAT	181

Ejemplos

- 5 Los inventores analizaron el estado de metilación de una multitud de regiones genéticas candidatas (amplicones) de NKG7, CX3CR1, FGR y GLNY en varios tipos celulares en comparación con una fracción aislada de linfocitos citolíticos naturales. Sorprendentemente se descubrió, que las áreas específicas en las regiones genómicas de los genes NKG7, CX3CR1, FGR y GLNY estaban significativamente desmetiladas en linfocitos citolíticos naturales en comparación con cualquier otro tipo celular.

Tabla 2: Identificadores positivos para linfocitos NK. Desmetilados en linfocitos NK y metilados en todos los demás tipos celulares

CpG-ID	Gen	Ovar	Sangre completa	PBMC	Mono-cito	Granulo-cito	Linfocitos TH intactos	Linfocitos Th mem	CTL intactos	CTL mem	Linfocitos B intactos	Linfocitos B mem	Linfocitos NK	Metilación
			(agrupamiento)		CD 14+	CD15+	45RA+	RA-	RA+	RA-	A+	D45RA-	6+ BCS	Diferencia
					BCST19	BCST18	BCST21	BCST22	BCST23	BCST24	BCST25	BCST26	T20	Otros-NK
cg22917	CX3C	0,88	0,83	0,89	0,92	0,92	0,94	0,90	0,92	0,59	0,57	0,79	0,13	0,69130567
487	R1	0,88	0,83	0,89	0,92	0,92	0,94	0,90	0,92	0,59	0,57	0,79	0,13	0,69130567
cg11254		0,88	0,56	0,51	0,48	0,27	0,89	0,88	0,84	0,54	0,65	0,64	0,06	0,619407677
522	FGR	0,88	0,56	0,51	0,48	0,27	0,89	0,88	0,84	0,54	0,65	0,64	0,06	0,619407677
cg25066		0,88	0,68	0,71	0,73	0,86	0,83	0,37	0,79	0,17	0,58	0,54	0,11	0,520561154
857	GNLY	0,78	0,68	0,71	0,73	0,86	0,83	0,37	0,79	0,17	0,58	0,54	0,11	0,520561154
cg12916		0,73	0,65	0,66	0,79	0,57	0,93	0,85	0,82	0,21	0,66	0,73	0,13	0,566323828
723	NKG7	0,73	0,65	0,66	0,79	0,57	0,93	0,85	0,82	0,21	0,66	0,73	0,13	0,566323828
cg10126		0,79	0,46	0,34	0,31	0,04	0,91	0,86	0,86	0,15	0,71	0,84	0,06	0,544229773
923	NKG7	0,79	0,46	0,34	0,31	0,04	0,91	0,86	0,86	0,15	0,71	0,84	0,06	0,544229773

* Otros tipos celulares comprenden todas las células mencionadas aquí, excepto la sangre completa o las PBMC

Ejemplo 1: Análisis de NKG7

5 Los inventores han purificado varios subgrupos sanguíneos que incluyen linfocitos T CD3/CD4, CD/CD8 intactos y de memoria, linfocitos citolíticos naturales CD56, linfocitos B intactos y de memoria CD19, monocitos CD14 y granulocitos CD15. El ADN de las células purificadas se trató con bisulfito y se analizó en varios motivos de dinucleótido CpG. Los inventores compararon entonces el estado de metilación (hallando C por Citosina que estaba metilada en la secuencia original (genómica) frente a T para la citosina que no estaba metilada en la secuencia original).

10 Los datos mostraban varios motivos CpG y áreas en el gen NKG7 que estaban desmetiladas en todas las muestras de linfocitos NK mientras que estaban totalmente metiladas en otros tipos de células sanguíneas. Estos datos se generaron en dos etapas: inicialmente, en un experimento Illumina Golden Gate, los inventores encontraron metilación diferencial para un número limitado de CpG, como se indica en la tabla 2.

15 Luego, al hallar la metilación diferencial en dicho experimento Illumina, los inventores analizaron adicionalmente regiones genómicas más grandes por medio de secuenciación por bisulfito. Este último procedimiento servía para explorar y extender las regiones metiladas diferencialmente y se llevó a cabo, o ejemplo, con regiones genéticas metiladas diferencialmente de NKG7 como se muestra en la Figura 3. Las secuencias de cebador que se utilizaron para generar este amplicón particular son las siguientes:

"1455p","AAGGATTAGGAGAAGAAGGTTT" (SEQ ID NO: 42)
 "1455o","TAAACTATAAATCCCACCCAC" (SEQ ID NO: 43)

20 Se generaron otros amplicones similares que generaban metilación diferencial en este gen por cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 160-181. Los pares de cebadores se indican con números iguales, en los que una letra en la última posición indica la identidad del cebador izquierdo o derecho.

Ejemplo 2: Análisis de CX3CR1

25 Los inventores han purificado varios subgrupos sanguíneos que incluyen linfocitos T intactos y de memoria CD3/CD4, CD3/CD8, linfocitos citolíticos naturales CD56, linfocitos B intactos y de memoria CD19, monocitos CD14 y granulocitos CD15. El ADN de las células purificadas se trató con bisulfito y se analizó en varios motivos de dinucleótido CpG. Los inventores compararon entonces el estado de metilación (hallando C por Citosina que estaba metilada en la secuencia original (genómica) frente a T para la citosina que no estaba metilada en la secuencia original).

30 Los datos mostraban varios motivos CpG y áreas en el gen CX3CR1 que estaban desmetiladas en todas las muestras de linfocitos NK mientras que estaban totalmente metiladas en otros tipos de células sanguíneas. Estos datos se generaron en dos etapas: inicialmente, en un experimento Illumina Golden Gate, los inventores encontraron metilación diferencial para un número limitado de CpG, como se indica en la tabla 2. Luego, al hallar la metilación diferencial en dicho experimento Illumina, los inventores analizaron adicionalmente regiones genómicas más grandes por medio de secuenciación por bisulfito. Este último procedimiento servía para explorar y extender las regiones metiladas diferencialmente y se llevó a cabo, o ejemplo, con regiones genéticas metiladas diferencialmente de CX3CR1 como se muestra en la Figura 1. Las secuencias de cebador que se utilizaron para generar este amplicón particular son las siguientes:

"1452r","ACACAACCTCTTCTCCTCAAAT" (SEQ ID NO: 44)
 "1452q","TAGGGGTTAGGTAGGTAATGAA" (SEQ ID NO: 45)

40 Se generaron otros amplicones similares que generaban metilación diferencial en este gen por cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 50 a 95. Los pares de cebadores se indican con números iguales, en los que una letra en la última posición indica la identidad del cebador izquierdo o derecho.

Ejemplo 3: Análisis de FGR

45 Los inventores han purificado varios subgrupos en la sangre que incluyen linfocitos T CD3/CD4, CD/CD8 intactos y de memoria, linfocitos citolíticos naturales CD56, linfocitos B intactos y de memoria CD19, monocitos CD14 y granulocitos CD15. El ADN de las células purificadas se trató con bisulfito y se analizó en varios motivos de dinucleótido CpG. Los inventores compararon entonces el estado de metilación (hallando C por Citosina que estaba metilada en la secuencia original (genómica) frente a T para la citosina que no estaba metilada en la secuencia original).

50 Los datos mostraban varios motivos CpG y áreas en el gen FGR que estaban desmetiladas en todas las muestras de linfocitos NK mientras que estaban totalmente metiladas en otros tipos de células sanguíneas. Estos datos se generaron en dos etapas: inicialmente, en un experimento Illumina Golden Gate, los inventores encontraron metilación diferencial para un número limitado de CpG, como se indica en la tabla 2.

Luego, al hallar la metilación diferencial en dicho experimento Illumina, los inventores analizaron adicionalmente regiones genómicas más grandes por medio de secuenciación por bisulfito. Este último procedimiento servía para explorar y extender las regiones metiladas diferencialmente y se llevó a cabo, o ejemplo, con regiones genéticas metiladas diferencialmente de FGR como se muestra en la Figura 2. Las secuencias de cebador que se utilizaron para generar este amplicón particular son las siguientes:

"1454p", "ATGTGGGTAAATGAGGATGTAG" (SEQ ID NO: 46)
 "1454o", "CCAACCCCAAAAATATAACAT" (SEQ ID NO: 47)

Se generaron otros amplicones similares que generaban metilación diferencial en este gen por cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 96 a 137. Los pares de cebadores se indican con números iguales, en los que una letra en la última posición indica la identidad del cebador izquierdo o derecho.

Ejemplo 4: Análisis GNLY

Los inventores han purificado varios subgrupos en la sangre que incluyen linfocitos T CD3/CD4, CD/CD8 intactos y de memoria, linfocitos citolíticos naturales CD56, linfocitos B intactos y de memoria CD19, monocitos CD14 y granulocitos CD15. El ADN de las células purificadas se trató con bisulfito y se analizó en varios motivos de dinucleótido CpG. Los inventores compararon entonces el estado de metilación (hallando C por Citosina que estaba metilada en la secuencia original (genómica) frente a T para la citosina que no estaba metilada en la secuencia original).

Los datos mostraban varios motivos CpG y áreas en el gen GNLY que estaban desmetiladas en todas las muestras de linfocitos NK mientras que estaban totalmente metiladas en otros tipos de células sanguíneas. Estos datos se generaron en dos etapas: inicialmente, en un experimento Illumina Golden Gate, los inventores encontraron metilación diferencial para un número limitado de CpG, como se indica en la tabla 2.

Luego, al hallar la metilación diferencial en dicho experimento Illumina, los inventores analizaron adicionalmente regiones genómicas más grandes por medio de secuenciación por bisulfito. Este último procedimiento servía para explorar y extender las regiones metiladas diferencialmente y se llevó a cabo, o ejemplo, con regiones genéticas metiladas diferencialmente de GNLY como se muestra en la Figura 4. Las secuencias de cebador que se utilizaron para generar este amplicón particular son las siguientes:

"1458r", "ACCCTAAACTACTTCTTCACACA" (SEQ ID NO: 48)
 "1458q", "ATTGGATTAAGTTTGGTTTTGA" (SEQ ID NO: 49)

Se generaron otros amplicones similares que generaban metilación diferencial en este gen por cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 138 A 159. Los pares de cebadores se indican con números iguales, en los que una letra en la última posición indica la identidad del cebador izquierdo o derecho.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Epiontis GmbH

<120> Marcador epigenético para la identificación de linfocitos citolíticos naturales

<130> FB21402

<160> 181

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 34514

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

ES 2 607 185 T3

atgggggtctc actatgttgt ccaggctggg tctcaaactc ttgatgtcaa ttgatcctcc 60
 cacctcagcc tcccaaagca ttgggattac aagtgtgaat tactgcagtg ggccattcca 120
 tgggcctttt gcagagagcc tgçataacca gctacatttc ctgctgtagc tatggccagc 180
 tcaggaatgc accactctgt gtttgccttc ctctttccct gcctcacttc acttcttctc 240
 gcactttggt cctggtgaat ttcacattct gatatggcat caccatgcag gctttgcctc 300
 agcctctggt gcctagggaa ggaactaagc aagccctgat ggaaatggtg ctattccttg 360
 aggcccagtt gtaacgcaca ttcctccaga ggggacttgc ctttacttca ccagtactc 420
 tggggacttt ccaacctggg acctctgtgt ttgattggct ttttggccac acaggaagtg 480
 tgaaattcag ccccaatatg catgaacaca ggtttgtggc tgagagttct ggagaggact 540
 tttctttttt tctactcact ggagccaaag ccaatgtagg catcgttata taatttcccc 600
 tctgtgtgga aatgagactg ggggtgggact cttacttcac ttacaaaggg agctcccctt 660
 tggggatact ggttttgttt gggcttcaga tagaatctca ccttccctag ccçagaactt 720
 gtctttgtct tocacgttgc aggcacatga cccatgaagg ccaggctccc ggccçtaagg 780
 ggccacagag ggcccagggt gaatgtgagc tccagccttt ccttcaccca gcagatttgc 840
 attctgcctc tgaggatttt cttcaccttt tttccagatc aaccatttat ttaaaaaggt 900
 atttttgagt aattatccag catcctaggt gttctatata aggaggggggt cctctagaca 960
 ttcttacacc tctattatct ggaaattgct tcttttctcc ttttttcccc tctctcctc 1020
 tttcttttcc acaggecata gtcttccatc cctcccagga tatgacattg gtatgtctca 1080
 gaggcttcca gacagactca ctggaattca aagttctgca tccaccctta gcctagctca 1140
 atacttcatg cagtacatct acaagagaat gccctgtctc ctagaactgg gtgatctggc 1200
 aaacagaggg catgcacacc agcgggtgtag agctggagag gttctagggg agaacatggt 1260
 cacttctctt tattgtacac agcagcaaac tgaggcacag catgttaggg ctcagcactc 1320
 cagccagcca gaacctgctt ctgacataca gctgtgagaa gggttaaaag aatgactaaa 1380

ES 2 607 185 T3

aagcagtttt taaaatagct gtcaatttct actcccagtc aatctgtgca cagctcttat 1440
tcaccgtgaa gcgaaaacat atacaatgta ctattcactc aaagtgaaac tccaaatgaa 1500
gtcatacatt gaaccccagt atcgcccatt gttaggaatc aatgaccctg agtaaatgga 1560
gtttcatgaa gcctctgtgt gccagctgtc catgggaggg ggtttccaaa ggcctttctg 1620
gttggtcctg cagcctaggt gtcacttgag tgggtatgcc tttgtggcct ggtcattcac 1680
agtgtggaat cttcaaagcc taccagtggc acgtgagttt tatgtgcaa gctgaattca 1740
aggaaccctt gagatggttc atgcagtttt tccctctgag cctccagtga taactccaga 1800
cagcacaggg tcaggtgttg cccctgtgt ctggetgcct tacccttgc ccagaacaag 1860
agttagggccc acagacattt cccaggacac tggggagcct gtcattgtga ctctctggct 1920
tcactcttcc cccagccagg gcctctgacc tctccactcc tgtgtccctt ccccaggag 1980
gatctctgcc ccaactcagta tccggcagat cccttgttat tcttgtgctt ttagaacttt 2040
tgctgttttt ggccaacttg aatcaacatt actgtctcct cgagcgtttc tctgccaggc 2100
aggggactag gaaagcagga ctgcagggcc tgcctattgg gttctaagat gtgggtgaat 2160
tcggagtggg gttgtgcagg gctcccactg agaggagggc aggggcccct tgtgaagtgg 2220
ttagctcgtc ttgtcaatag gtccctcagaa catcccttcc agtctcttct caaagaagcc 2280
ctttcaaacc aggcccttgc tcttctgtga tgaagtgtct tgacttttcc tgctgttget 2340
cacatccggc ctgtcaaggt tgttttctgc cagcctggtc gtccatgcac ccatactat 2400
totcatggac tcataccctg gaggaattgg gaggtaaggg caagcacctc agcacgctgt 2460
gtgggacccc tagggttgca cctgggagga gcaaggccac acggacctgc tgtcagctcc 2520
tatgctccca tctggctgga accaaccoca agcttggggg tcagtgcccc cggcccatgc 2580
actcagcacc tacaccacc acccacctgg cctcctggtc ttctgacctt gggatctccc 2640
aaagaacaga gcagagccaa ggctggccag gatgagcgca gtctctctga gatgggacct 2700
gaaaacaggg gcacccttgg caaggaagga ggcacacaga gtgggaagca gccaggcctg 2760
gcttcagctc ctgcttgggc actcccccc aaggagactg tgggcaagtg acttcccttc 2820
ccaagccgct gggctgctcc acagcagaaa tgtggcagtg gcgcaccctt gaaggttgcc 2880
gtggggagtg aggataaggc atgcagagtg cccggctcag actggatgac gacgacggcc 2940
agtggcaact tctctcctaa ttgtgcaagc aagcagctat ggacaaatcc ttgtgagagt 3000
gactgtgtgt acaccaggac acagctgcac aaacaccatc cctaccctca taatgctcca 3060
gtttagtggg ggagacagac attaaacaca tccacacata agaggatggg gatgaagtgt 3120
catcaatttc acaagaaga aataatggac tgagataatt gacagagtgg gggacctaat 3180
atagcttagg gggtcacagg aggtctctat agaacagact tgctgcctaa ggagctacct 3240

ES 2 607 185 T3

aagtagtgag gatggagggg aaggggtcaa ggctggagaa agcttagggc gtttgagaac 3300
tgaaatgagt tcatagtggc tacacgtacc cggcccatgt aggtaattta aaatttctg 3360
gtgtgattga aaaagcaaag ggaatatagg aaagttaatt ttaataagat attaaatgta 3420
aggcatctaa tgtaaggcat attatatagt ttcacatgt cattaacata aaaattatta 3480
atgagatagt ttacatttct ttttaaatc tgagtcttta agaactctgc aaatatttta 3540
catttatatc acatttcaac tgagactagc catatctcaa gggctcaata gccacatgtg 3600
gccagtgacc atcgtattgg acagcacagc tccggacatc ataataattgc aaccactact 3660
cccaggaaag actggttcac tggcacaggc ttcagacacc tgccagaagt gctttagaac 3720
aatattccag gaagcagcta gcacacacag cagctttacg tgaattacag ccaggttagg 3780
tcataggctt ggcctagagc ttgacctaga ccttagttca ctctcatagt acagcaagtg 3840
cataccccct ctggggggcc ctgagtatgc cctcattagt cttccaaca tttttacccc 3900
aaagaactga ctgtaactgg tcttttgttt tgttttgttt ctactatat cattaactcc 3960
agatattgaa agaggacatc tgaacctgtg tgatgttcta gaaagaagat tgtctagggt 4020
gtcaaagcag acagatgcca gtttgtgctc atcctttacc agactggtgc ctacagtgag 4080
tcacacttgt taagtacagt gtggtaaagta agaattcagg ttccagagtc agactgcagc 4140
tccagttcct gaactgtgta atttgggaga gacactcagc tttctgagc ctccctatcc 4200
tcatccgtaa aatgaggaca attactagca ttgctggagg attaaacaaa ataataaata 4260
gaaggcactt acttagcaca ggtcctggca catggtaaac atttaataaa cagtgtctat 4320
tactatgttt taactgttat tatctctgtg cctctgtttt ctggttttc aagtggagac 4380
aatcatccct aaaaaaccct gctttgcagg attctgtgtg gcttatgaga gatgaggagt 4440
atgaaaacac cttgtaaac caggaggccc ttacaaaagt cagaagcagc tcctcgtgac 4500
tacagtctag ttgagggctc gactttagga agtcacaagg aacttagaaa tgggaagggg 4560
cttcacactg acaacagcag ctctgccact ggaccgggtc ttccagccta gctccaccac 4620
tcttctcatg ggtaaaactc gccttcatct ctgttttctc atctctcaca caggctgaga 4680
acaccagct ctcaggctgc cgggctgagg gtcaaatgag tccttgacca tcacgtgcac 4740
agggcctgac ccaaggcagg tgctcaatcc ctggcacttg ctcttgttgc cttagagggg 4800
accttctgac ccacaccctc ctccagccag acctggagca gcacttcatg tgattaccac 4860
aagggggcgc ccctaagctt tccattcact ggaaccattt cattgaacct gtcattcagc 4920
ccttcttcc acatccctac tgctatccta gagccaggag aaagccctt agaaaggagc 4980
tctgcagacc ccgaaggcat ctgctgtagg ttcagtgact cttagagaaa cagccctgct 5040
ttccaaggcc aaacactgca tgtaggtaaa tttgtgacct gtggtggccc tcccaccaac 5100
ctatcagctg agtgtcttca agttacttct ctaactttct tgggcctcag tttcctcacc 5160

ES 2 607 185 T3

tgaaaggaag agttggaat aatcactctt ggtgcctgtg ggagtgcctt gtaaaccatg 5220
 gagtgagctg cacatgtgtt tcataactgt ccttttcatt gttcctataa accaaaaagt 5280
 atctgagaca ggtctcaata aatttagaga cttagtttgc caaggttaag gatgtgcctc 5340
 ccaaaaaagg aacacaaaat cccaagaaca acctgtgatc tgtgcttttt tccaaagagg 5400
 attttgagtg cttcaatatt tgaagaggac aagtaggcgg gaggggaaag agggagcgtg 5460
 tggtcacatg tatggtcaca tgactgaatc tacatgttgc acgtgaaaaa aggcagaata 5520
 ccaaaatagt caattatggg ctgggcgcag tggcttacac ctgtaatccc agcactttgg 5580
 gagacggagg ctggtgatc acttgaggtc aggagttcca gaccagcctg gccaacacgg 5640
 tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa actaggtgga catagtggca ggcccttcta 5700
 atcccagcta cttgggaggc tgaggcagga gaattgcttg aaccggggag gtggaggttc 5760
 cagtgagctg agattgogct attgcactcc agcctgggca acaagagtga aattctgtct 5820
 caaaaaaaaa aagaaaagaa aagtcaatta tttattcatc tgggtgttcag caaatgttta 5880
 cgtaagataa agtaagcata gggcagctac ctgtggagac acctggcctt ctatctgact 5940
 gttatTTTTT tgttgttgtt tatttatttg tttgagtcag agtctcgcag tgtccccca 6000
 ggotggagtg caatggcgcg atctcagctc actgcaacct cgcctccca ggttcaagca 6060
 attctcctgc ctccagcctc tgagtagctg ggattacagg cgcaccacac catgcctggc 6120
 aaatTTTTTg tatttttact agagacgagg tttcactatg ttggccaggc tggctcctaaa 6180
 ctctgacct cgtcatctgc ccacctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgaa 6240
 ccaactgcgc ccggccctatc tgacctttta tctgtagcta tattcttagg aacaaaagga 6300
 aggcagttta ttctgtgact cagcttccag cttaatctct ccctttggca tagtgaatga 6360
 aggtcccag attttatttt ccttttacat tcacatttag cagattgtac cacttgggat 6420
 tccctaatat gaaaaaagaa agtgaaaact tgccctgcag ctgccagact gtgatgttcc 6480
 cacacactgt gaccatgitt ggaaaaggct caaagaagac cactccaca ccacaaaact 6540
 aaacatcccc acctctgatc ggcattgagg attgctgctt ctttagcaat gatgactcta 6600
 gcccaattca atccccccag ataaaatcca ctaagacact cagtcaactga actgccctg 6660
 ttttttgaca gtgctgatc tagaactgcc cctgcttctt gaatcctccc ttagacgtgt 6720
 ccagcacaag cccagctcc ccattaagga catgctcctt ggttcctttg acatgtgtct 6780
 tcccttgccg cagtaagcta aacaaacctt acttttaaac tctagatgtt cctcatggtc 6840
 ttcagcccac aaactatgag aaataatttc acctgatta attgacatta actttggggg 6900
 tcagtctcct tgggctttca taacaaaata ccacagactg ggtggcttaa acaatagaaa 6960
 tttattttct acagttctgg aagctggaag tctaagatca aggtgtcagc aggccttgatt 7020

ES 2 607 185 T3

tctcctgagg cctcactcct tggcttgag atgccgcctc ctttctctgt gcacatacat 7080
ccctgggtgc tctctcttct gataaggaca ccagtcctgt tggattaggg tcccactctt 7140
ataacctcac ttaaccttaa tgacctcctt agaggcctca tccccaaata tagtcatatt 7200
gtgggttagg gcttcaaaat atgaatggga gttgggggaa acataattca gtccatatac 7260
ttggatttta attttttct aagaatagtt aaaaggccat tcaggagagg agagggacaa 7320
gattgcccac cagtttcaag tagaaaaggg agttgtcact cagaaattht tgccaagcaa 7380
gtggagtaag agggaaccag gaccagaaac agtgcaatga gttctgaagg gacagctgcg 7440
cttcagcaaa gctccagaga gccagaaagg aggctactct gagaggctcc actaatgagt 7500
gaggctcttc taccctcttg accctttgta caacttggtc cctctcctgg cacatcctgc 7560
ccagtgatg gcatccacca agactcttag gaagagattg ctccctcttt gtatccccgg 7620
aacacagatt tctattacc tcattaccct actcagagca ccatatgaag tgctttacac 7680
atgtcaccat taatcctcat gccgactttg ccatataagt ttaccctgat ttttttttt 7740
tttagatgga gtctcactca ttgccaggc tggagtgcag tggtgcgatc tcagctcact 7800
gcaacctcca cctcccgggt tcaagtgatt ctctgcctc agcctcctga gtagctggga 7860
ttacagatgc acgccaccat gcctggctaa tttttgtact tttagtagag atgtgttggt 7920
caggctggtc tcgaactcct gacctcaggt gatccgcccg cctcgacctc ccaaagtgct 7980
gggattacag gcatgagcca ctgtgcccg cctgccctga ttttaacaat aaggaaatc 8040
aggcttagag aaatatctcg ccctaagcca cacagcttga gagtagcagg gtcaggattt 8100
gaaccaggag agtgggattc caggtaattg tgggccggct ggctcatcac aaaactgtaa 8160
cccaaaggct tgccagattt gcctgcacac accacttctt ctggggaaat gcagctacca 8220
cagatgactg tcagcaaagc caagtgtttt gagtaaaacc aatgaaccag aggggagctc 8280
tgaagccaaa gggctgcca ccagtgggg ccatctctgc tgattggctg ctccgctgc 8340
tgctcctgga cctgggggtt gctggtgaga gccagagaca ccaggagggg gagacagagc 8400
tcaggggata gaggcaaggc agctcactcc tgtatctgat gactgtagat taccttaagt 8460
ttctgagct acctggaaga gtggaagcca aagcgagacc attaagggaa agggtagaga 8520
cctgcctta ttcatctttg taccctaac aacagccct gagcagaagg taggcaggca 8580
acatgtgctt tctaaatacc tggcaagtga gtgagcaagg gtcaggttgg agatgcattg 8640
cttgtgtaca aaagtgtgac acataatagc ggcaattacc aataactatt aagcagtata 8700
tggggcaagt gatggttcat ttgggaataa agaggcactt ttgttttagt ctgcaatgag 8760
ccttttagga cttctgcctc aacatactga ggtttaaaaa taattcaacc caagctaggt 8820
tcccagagaa tgacagacac attttcatat atgaatcaca gatggatttc acttatttaa 8880
aacacacaca cacacacaca cacacattaa atcatctctc tcacacacac acatacgtga 8940

ES 2 607 185 T3

gcttttgaat atgacaactg ttgcttaatt cacatcctaa gttgcttctt ttggtgaaat 9000
gtcaccatcc aggaattata gccatgttgc cgaatgtgtg atttcaaca acatcagctt 9060
cttctcggga cccagacata cacttaagct atagaatatg tactggcttc aaggaaatat 9120
acctctcagc ctcttttga tgtgggtaaa attaactcaa cattgtagat ttacaaaatc 9180
ttgatcattg atctaaaaca cttttgaaag gagaatacgt gaaccttcca tttgacccat 9240
tcaaattatt gaaatatata cctccttgtg cccaattcag tttcaaggat attccaaatt 9300
tgtcgaaaat aatgtgtctg aaggcactaa aacaatctga agtccgttta ccaagcagag 9360
tgtcagaaac tttggagtga gcatggcctc tccatttggc tctttctaaa ttgaaatggt 9420
actgcagggt ccatcaccaa gtgtattgac cgagtgaaat gactcagcac tgcttgctgg 9480
acaccaaaca ctccctcctg gccaaacggt cacttgagga cctaccacct gctctacca 9540
ctacatctgc acgacagtaa acagcaaaat aaataccttc tacagccaca tatagattag 9600
gtcttcatta ccttaaacat agataaaaact gtgagtgtga tttatataga caagagtctt 9660
ttggcagcta gatcaagcag aaataaatat tgatatattg ttttagagtc aaggagatta 9720
gaagctggct ctgaataaaa tacagattgt ttacttagc acagccattt tgttgttgtt 9780
ataaaagaat agagatggac aaaagtacct aagaaagggc ttcttgctat aaccacaggt 9840
tgacggctgt gcaacactct ccagcccggc ttcctgtat tcaactgtag ccacaactac 9900
aatttcatac tgtttaagtt ttcattgaca acggcagcca aatatctgct tatttcagat 9960
attctgaatg ctaagaaagt agatggctcag atgtttcttt cacagccttt gctatgtttg 10020
catcttgtac ttttgaaca agtttcagtt caggtaaagg attacttaat cctctaaagg 10080
atgaaaaagt gtagctgagg tgtctaaaat tcttgattca agtttgtcca actgagagag 10140
tttatcagga gctaatttgg ctcacactgg acccagaatc ccacccccca acttcatttg 10200
tggtccaatt atagtctttt tttttttttt ttttttgag acggagtctc gctctgtgc 10260
ccaggccgga ctgcggaactg cagtggcgca atctcggtc actgcaagct ccgcttcccg 10320
ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc cgagttagct ggactacagg cgcgccccac 10380
cgcgccggc taattttttg tatttttttag tagagacggg gtttcacctt gttagccagg 10440
atggctctga tctcctgacc tcatgatcca cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt 10500
acaggcgtga gccaccgcgc ccggcccatt tatagtctta tattaaacag tatccactgc 10560
agctcccaaa tatccataag atcaacctgtt attagtctct tctgttcagt gaacctgctg 10620
catttgtgtc agcaagtgca aggctgcctc tggacgtgtt cctcaacctc gcactgtact 10680
ataagcccct tggcttttgt ttttggaatg accctttgaa ataagtaaaa tctgaaagc 10740
aatagtttag gaaatctacc tgtcacttct gtagtcatac aatgccacat gtaaggttat 10800

ES 2 607 185 T3

cttgtaggtg cacttatacc ctggccagct ggctaactctg gcagcttatt tttcaatatac 10860
 tggccaatga tacagactca tgagttctga tactttattg ccctagttat ttaacgttat 10920
 attatctgta cagcgaggac agaaaaggct gttttaaaagc tgtttgtgag agacaactat 10980
 tattttcctt attttttaaa gcagactctc cataatatca gcaaacaata taaagacatt 11040
 ttggcaatta atttgaatta cctgtgtatt tcaaagggct aaaatgggca tgttttaaaa 11100
 ttcaagattg tagttcattt attcattttc cattattctt ccattggtaa gttccacttt 11160
 aatggaaaca catgccatat ttggtgagag agcagatttt ttaattttta atttttaaaa 11220
 aatgacatat actgtctgca gacagatatt ttaagtatt gcaaagcaaa agttgaatga 11280
 tgccataaaa atagtttata ctaagtactc ctggagttcc ttgccagatc ctgtttgcta 11340
 tggttccaaa ggggaagtgc ttttaatacac tgttgagcag aatttatgaa acaaacctga 11400
 aaattgccac agatgatggt aaatgtaaac attgggacag aaggaggtag taaatagcac 11460
 ttactttgtc tacatttact cctctccaac tttccatttt tcttttcttt tcttttaaga 11520
 gttggagtca ttctttcacc caggctggag tacagtggca ggatcactgc teactacacc 11580
 cttgaatcct gggctcaagt gatcctocca tctcagcctc ccatagctgg gactacaggt 11640
 cggcaccacc atgccagct atttttttt ttttttttt ttctgtacca atgaggtctc 11700
 cctatgttgc ccaggctggt ctgcaactcc tggactcaaa tgatcttccc actttggcct 11760
 cccaaggtgc tggaaattaca ggcatgagcc acctccaatt ttctattggc ctctaatttt 11820
 ctaagtctga tcttttctcc tcttagaggg agaagatctt ttgtcctctt agggtagaag 11880
 aggaaagaga gactttttt ctgcttctga aatctcccag catattgctt tgcacttgtc 11940
 aatggcaaca cagcctttgg atgctcactt gacctcaac gtgtctggtc ctttacaatt 12000
 ctatgcattt tctgttagcg agatcccttc tccgtcttcc accaccact gctttggctc 12060
 cctctttgct gttccctgcc tgcactctggg caggaagttc caatctgac ttgacccttt 12120
 ttcagctgtg tggcctagga ctcatgtctc tttctcccc atttcatcat ctgaaaatgg 12180
 aaaaaataat acctgactag aaagtgaag taaaaaagag atataatgga caatgtgcct 12240
 cgcacagggc ctggcatgga gaagtccttg atgtacgtct tttcttccc ttttatgcag 12300
 ccgtttccct cacaccacc cattgattga tttttctgaa gagactactt ttgtcatgtc 12360
 acctctaata cccagactt taaactggga ggtagcagag tggctctgatt aagaccttag 12420
 acaagggttt cttgtctggg cgcagtggct cacgcctgta atcccagcat tttgggaggc 12480
 caaggtgggc agatcacttg aggtcaggag ttcgtgacca gcctggccaa cgtggtgaaa 12540
 ccccatctcc actaaaaata caaaaattag ccagatgtgg tagcaggctc ctgtaatccc 12600
 agctactcgg gaagctgagg tggagaata gcttgaacctt aggaggcgga cctcagcact 12660
 tctgcctggg tgatgggagt aaatcctgtc taaaaacaaa caaacaaaaa aaaaaaactt 12720

ES 2 607 185 T3

agacaatggt ttctcagctt tttttaatca ctcccccaaca agtcctttta gatattatat 12780
 tcttttgtgt gtggcgggggt acatagcgtg tgtatatggt tgtaggttac atgaaatgct 12840
 ttgatacagg catgtaacgt gtgataatca catcagagga aatgggggtat gcatcacctc 12900
 aagcatttat cctttgtgtt acacacaatc caatcatact ctttttagtta tttgtaaagg 12960
 taaattaaat ttttttact atagtgtccc tgttgtgctt gtaaatacta ggtcttattt 13020
 attctaagta tttttgtgc ctattaacca cattatatat atatatatat atatatatat 13080
 atatatatat atatatataa tttttttttt tttttgagat ggagtctcgc tctttcgcgc 13140
 aggctggagt gcagtggcgc tatctcggct cactgcaacc tccaccttcg ggtttcaagc 13200
 gattctctcg cctcagcctc ccaagtagtt gggattacag gcacccgcca ccacgcctgg 13260
 ctaattttta tatttttagt agagacaggg ttccaccatt ttggccaggc tggcttgaa 13320
 ccctgatct cgtgatccac ccacgttggc ctcccaaagt gctggaatta caggcgtgag 13380
 ccaccatgcc tggcccacat tacattctta ctccacctcc cctaccatgg aattttattc 13440
 cacagatatg ctattggttt agctactata tgtatatctg tgttttatac ataaagcaca 13500
 agaaccttc agaaccaatt ttgccacct tggaaagtaat accacctota ctaagaatgc 13560
 acagcataga ccataaaacc tcaatgctaa gttcaaatat tggccctacc acacatgagc 13620
 tgtgtgggtct tgtacaagtt acataacttc tctccttgt ctcaaaactcc tcacataata 13680
 gatgaggata ataatgtac ctgcccac acacagtggc ttaaactgtt aatcccagca 13740
 ctttgggagg ctgcccaga aggatcactc aaactcagga gttcaagagc agcctgggta 13800
 catggcgaaa ctctgtctct acaaaaaata caaaaattag ctgggtgtgg tgatgtgtgc 13860
 ctgtagttcc agctacttgg gaggctgagg tgagaggatc gttcagagccc aggagatcaa 13920
 ggatgcagtg agctatgatc atgtggctgc actccagcct ggataacaga gccagacct 13980
 gtctgaaaga acaaaaaaca aaaacattag cacctgcac atagggtcac tgggggact 14040
 acatgagttc atgtacatcg aggacttagg acattgcctc aggcagaact agtgctgcac 14100
 aactgcttat gtaattattc ccaaatttct ccagggccca cagaagaaca tggaaatc 14160
 ttggtttggc aattaagggt aatcacattc tcactctct tttctgcac tctacccac 14220
 attcccacaa agctttattc acaccaagtc tccagtcctt gctgcattg tgtgatgggt 14280
 gcctgcagtg atgggtgggg acacccatca ctgtccaggg tgtcccacc atcctcacag 14340
 cctctctgtc tggcctcctg cctttgagcc agcccaccac actctcattt ctctgccag 14400
 cagaaaccaa actgtcctct gcatttactg tctcaactgg aagagaaatg cagaatgaca 14460
 aagaacttgt gaacaagggt cagctccaac agagagtgaa gccaaagggg ctgggcagaa 14520
 agagagatga agacggggat ctaaggaata aggctgtacc agagtgagag tacgggggag 14580

ES 2 607 185 T3

gggttgaaca agagttcagg gaggagagaa ttcccagcgc tgagccagag actcctttac 14640
 agaggcccaa ggaggcgtgg agggaggggg aaggctgcca aggctcttcc tgtctccatg 14700
 agtgtgtcaa gaatgcaaag cactaatgct cttcacttgg tccatcttgc agggttgagt 14760
 ttgcagtgag caaccttgaa ggatgagctg acatctcgct cagggccaaa taaccgactt 14820
 gcttactgct tgctataaaa tggcacgtta cccaaggtca gagtccoctt cctataacct 14880
 ccccatccct cacacattca caggtatcta tccaagccat ggcactcactc tgtggggcctt 14940
 gggggcaagg caactgacac tggacgctgg ttctcatgct tgccaagcat gaagccctgt 15000
 gctgctagca gctgtggaac atagccgtta gctttaaaag agggtaaaat cacgtcctgg 15060
 acaggacagc caggtgagtt ggggaaggaa gagagcctgc cacgggcaca ggcattgttg 15120
 gggaaagtga agtggtgaga gcacagtagg aagtgagaag gggcgggccc tgcttaccag 15180
 gccgtggact taaaccagga tgagagaacc cctggaggcg ttttaagttg cagacttggg 15240
 tttcaggaag agctctctgg cttctgggtg gagaatggcc agtggggtaa gtggtgagag 15300
 gaaagacaga gaacggagaa ggttagatgg gcttgggaaa ttatccaggc cctggatgga 15360
 ggtagagatg tgtgctcatg aacacggagg ggattactga tgtggggtgg atgagactgt 15420
 cgtcaagagt gtgggacagg aagagaggga gagtcttggc cagatccaag aaaggagccc 15480
 tcagaagagg aggggagtca gaggcaagga aggggctgag gcagccagcc cagctgagtg 15540
 gaccccagga gaggtatcaa ggggtggtgt ggggtgggga ggggccagtg tcagaaagtg 15600
 gatggggagc ggcctgactc tgcttttgtc ctgtggcctt ctggccaaag gcagggaaag 15660
 gtggccaaac actgagacca agaacaaaga aagaaaactg ctggtggact tcttccacca 15720
 tgagcaggcc accaagcccg cagcactgca ctgcagcccc cagctctgtc ctggggttgg 15780
 gggaggtgag gaggggcaag gtggggagca cacagagcac ccgctgtcct cggaacacca 15840
 cagcgactag aggtaaggga gcaccggatg tggctgggat gtgggcagca aggggccaga 15900
 ggggccttga aggggtcaca gaccatttaa tgaaggtgta ttgaaggcca ccatgggcca 15960
 ggccctagtt agggatggat cagaattata tagcatatgc caggggtcag gcaggaatg 16020
 aagtgatcgg aaggtgatga ggcagtggca gttgagattc acgttgcagt cgccccaagc 16080
 tggccaggcc agggagcaga agcatggctg gatgccggag cccaccaggc tcccactgc 16140
 agggcaagag tggcaggggg agagactgtg aaaggagcat aggccaggtc ctgggtgaaa 16200
 gctgtgtcct cagccttgac tgatgggtat agggagccac taaatgcctt ggggcagaga 16260
 ggtgagggaaa aaaatattta ccgagcatct acaaggtgca aggtactcac tagatgcctt 16320
 cagtaccaa gcttctcaaa cttagtatgc atatcactct tctaagaatt tcattaaaat 16380
 gcagattcta attcagcaga tatagggcag ggcttgaggt gctgtcttta ataagctccc 16440
 agtgccctgg actgcacttt gaggagaaga gctgtgtgtg cccagtggtg gtccagtgag 16500

ES 2 607 185 T3

tactctgggc tccctctcgt gggcagggaa gctgagggcc ccatgagctc tcccagcttc 16560
ctgaaggctc cccattaatg agagctgact gtgctgtgct ttgctgactg cagggcctgc 16620
tccctgcccc ccacctccag gttggggtaa gtggcacctc tctccctcca gctccgcagt 16680
cttccctgag gtttagatct tccaggttta taaagtcagg cctcctgtt ggcagctggc 16740
ctccaccctg gagtatctga gcttgccctg ggcagcatct aaagatagtc tcccttacag 16800
gaaacaagat actattggct aactctgcaa ataaaatgct cttagaggga aggaaagggga 16860
aatactcgtc tctggtaaag tctgagcagg acaggggtgc tgactggcag atccagaggt 16920
tcccttggca gtccacgcca ggtaggtgca caggactagt tgggtacctg tgggtggggt 16980
ggagcagtg acagctaata ggttaataat gcctgtttgc ttacgtgcag acaatggaaa 17040
ccattttcct ggggatgttg tagcctaata atgtccaagg ggatggaaga gtgggaggca 17100
aggggtgatc agatcattta taatacactc aacctggtgg aatagtatta gaagcattag 17160
taattacatt ttagagacat ggagaaaagc tcatgatttt aaactaactg aaaaaagcat 17220
gaaaaattgc atctggatgc tgttgaggaa ttattgctaa ttttttgaga tgagaaattg 17280
tattaaagtc tttttcaaaa aagagtcctt aactttttaga gatgcacaca agtgtttatg 17340
ggtgaaatta aataattcag tagagacatt aagtgggaaa tagaggaaat attgaccatg 17400
ggttgctaata agttgaagcc aggtgttggg tataaggagg ttctcgtgc ttttatttga 17460
aaagttgctt tttatttgaa aatttaataa taaagagttt ttaaatttgt atctgtattt 17520
taatataaat ataaatgcac ttaatataa tataaaatat gtataacatt tagatagaga 17580
aaagctaaaa gattactgtg gttgatteta ggaaactgca ttgcagatag tttcatgggt 17640
tttttttcc tttttcttcc actttttgta ccatctatgg gtttttgttt gttttttggt 17700
ttttgggttt tctttcttgt ttgtgtttg ttttttgaga cggagttttg ctcttgttgc 17760
ctaagctgga gtgcaatggc acagtctcgg ctcaactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa 17820
gtgattctcc tgcctcagcc tccaagtag ctgggattat aggcattgtac caccgcccgg 17880
ctaattttgt atttttagta gaggcggggt ttctccatta ataaattcct ggcacaaatt 17940
tagtgttcaa ttttgatata tgttggtata accattgtga ggatactcag gctcaggttt 18000
gtgtgggtgg aaaacatggt cttcagaaaag aaattatgag tgcaagacag gaggaaatcc 18060
atcagaggcc ccagctgagg actgaccacg gcttggtatt tctcttgcc tgcctctggc 18120
aatcacagcc tcacagagcc tgcaatcctt gctttgtgag tttatagctc agtccagaga 18180
atggctaaga aagtttagga ttctttcaac acccactcca caaaaaaaaa aaaaaaaaaag 18240
aaaagaaaaa aaaattaatt tttgaaatac ttgaggtaga aaacttgagg cagaaaaaaa 18300
ttgagccaaa aaaaaaggaa aattgaacca cgtgaaagca ggcaagaaag cttgcattgc 18360

ES 2 607 185 T3

tcagggcatc ccaggcccag agggcgcttt ggagggagct gggtttcctg agaggaggca 18420
 ggggtgggtga cggacctgtg ctggagagcc ttgaggacca ctgtgggttg ggaatggggg 18480
 cagtggattg gggttcaaaa cccctgggaa tgagaaatgg gctcaggaag gctaggggtg 18540
 attctttcat ctctctcttt gcttggtttt attttcacaa aggaaggcag ggcaggaaat 18600
 agtctcagcc caacttcagt gtggttcttc ttagtgctca ggcttacctg gcaacttgcca 18660
 cacctctggg atgggagcac ctactatcca tcagccacgt gccagtctcc acaaagtctg 18720
 ctctgaacc ctgctctca gctggcccca cttcacagat ggggacatag gcagcttggc 18780
 tttggaatga aggaatgaag tcaggaatga agtctctggct ctgcacttgg tgactgtgca 18840
 ctgggcttgc taagtctgtt tctctctttt aaaatggaga ttgtccatca gcctttgaag 18900
 ccatgtaatg ggtatgtgtc aactttctgc aaggattaaa ggcatggtat aggaagtccc 18960
 aaacacactg cctgacccat ctttgatgct caagaaacga tatatgttgt tgcctagagg 19020
 aaactgagcc tcagaaagt tggatacctg aaaaacactg actactattg aatgaggttg 19080
 tgaagaatcc agagctgtag gggcaggaaa gcaaagaacg tattagagct gaccagtc 19140
 ggacgatcgt ctatcccctt cctcaccoca ccccatccca ggagggaagcc tgcccggccc 19200
 taggcagcta tggcacagtg gcaatgtcag gtatggttct ccctagccag agaccctagc 19260
 ctcaaaaaac ctcttcttg ggatccaggc atccaactgc tctctcccag cccagcctc 19320
 tgaccagta tcttgagtc agagacgttt ggaaccagca cctgtaatgg aggagctgaa 19380
 caaggagggg aacttctgct gctccacagc aggtcacggt cataggaggg agtggacca 19440
 gaatggcaga atccagatct tggctgcctt tcccaaggac ttgttctgat tctagcagc 19500
 acagcccagg cattccgaga agttgggctc tctggcatca ctactctgc ccagaagagc 19560
 caggggaaag ttggggcttc tagctgaacc ttgatccac ctgccctctt gaggggctca 19620
 gaatctgctg gctgcttca aggtgggatt ctacggcac gctggccaca gctgatgctt 19680
 cgaccccctc atcttgtttg gccaaagtgc agctttttag cttgtgagta aggaagaaaa 19740
 gctgtatcat atgtctttaa acatcttct agaccacctt tgttttcccc ttaaagtgtg 19800
 cttaaggaga aaatggaaag tctcttttca gtgtgttga tttgtttat tgcaaaatac 19860
 aacacactga aagaacaatg tctgggtag caaagtatta gatttaattt cccacattac 19920
 taccatccag gctgagaaag agaaccccag aagcctctct catgtccctt cctgaccaca 19980
 gctcttctct ctcccacaaa gaaccacaag tctgacttct atggtgatca ctctcttct 20040
 tttccctata gtttgactga atctaaatat catccctaaa caatatagct tagctttgcc 20100
 tatttttgat ctccatattt ggattcatac tttttggtt ggctcaagac taaactttta 20160
 aaatgcctcc acgtttagg agatgtacat gcacaaaaat tttcacggca acattgtcca 20220
 aactagcaac aaactgaaag ccacctatgt gtgcattagc agtagaaatg gcaataaatc 20280

ES 2 607 185 T3

atggactagt cacacagtgg aatcctacgc agcaaggaga attagcagtc tacagccaaa 20340
 ccaacagcat gggtgagatg cttccagaaa tactgagatg aatttagaga taaaggcaca 20400
 attgggtccat atctacaggg cacttaatcc agtgcacetc cactagacaa aatttgtatt 20460
 tccatgagca agagtcattt gcactgetat ctgctataac ctacgggtgct gtaaaattag 20520
 ctcaggcaat aaaaggggga ggtagcccca aagagtatgc cagaaaggac tcccagtaat 20580
 cttcagtgtg tgtctatttc aaagtcttcc atcatttttc cttgtagtta cttagtgtgg 20640
 aatttcagac ccctctctat gtccctcttc tcccttttca gccttggctt tctctgcac 20700
 cttccccgaa gccctgcact cagcctaaac tgactttcct gaacactctg ggagcatgtg 20760
 ggctcctccc aactccaoca tcttcactgc cttctgttcc tatttccctc tgccctggct 20820
 tggccccagg aaaccttct atgctcagac cctctgtgcc tttgtcttca aagcccaccc 20880
 actattcact gccacctcca tcttgggtcaa cctggaagac tttccccatc cttaaaacat 20940
 cagctcaaac ggagatttt ttttttttt tttgtgatat cctcttgatc accctcccc 21000
 agtttttaag gagacagata tagaggttca atccttgggc tcccatgac ttttcttata 21060
 ttctgttact gagcaataat aaacacttct aggaactgta tcttaaacac tttgcctct 21120
 acagaatcta gcacagtgcc tagtattggt gaaatataat taacaaagtc ttctttcaac 21180
 acagagattc tctccacaaa aggagtagag aaagaacagt tttattatgg aataagcagt 21240
 aaacccaaat atgcagagca ttataggcca tctactaaga ggttgcaaga acagaaagaa 21300
 atctccccct tttgtatagc caagtagata caacctgtta catacatggt atcaaggcaa 21360
 acaataactg ttctcaagt aagaggtctt gccagcaccg tttgccgtac atggttcaact 21420
 ctaaatttac ctggttaatta gggtaaccac ttgtgttagc taactggctc taccagagg 21480
 aaaatcaaat ttatctttaa gacaaggggt aattttgcag cactgagcaa ggccttccag 21540
 ttaggetcat accttcccac agaaactaag agatagaagc actatctccc ttaggtttgt 21600
 ttacatttca aagagatgac gccaggtcc ttgggaaaga cttagcttagc tcataaagct 21660
 gacaaaaagc ctatctagtt tcaaaaggat ttacacatgt tcaaagagag gagaaagtat 21720
 gtaaaagttt tctaggtggg cacggtgget cacacctgta ttcccagcac tttgagaggc 21780
 tgaggcgggt ggatcacctg aagtcaggaa tttgagatca gcctggccaa catggtgaaa 21840
 ccttgtctct actaaaaata caaaaattag ctgggcatgg tgggtggcgc ctgtaatccc 21900
 agctacttgg gaggtgagg caggagaatc acttgaaccc aggaggtgga ggtggcagtg 21960
 agccaagatg gcaccattgc actccagcct gggcgatgag agtgaaactc catgtcaaaa 22020
 aaaaaaaaaag ttttctaaag taaatgctct gagaaaaaaa cagaagggtga ggagatctct 22080
 gtoccttattt ttaacaagaa taattaatg tttttatttt taatttctac ttagactaga 22140

ES 2 607 185 T3

atatggtaca gatgctcaaa aatattgact taattaataa ttaaacaatt aacaagtcta 22200
 tctctttcct aattattaataaaaattatga agtatttccc ttcaaaatth cacagtttac 22260
 tttgacataa ataaataaat accataaagt attttgaaga ggaaagggaa gggtagggct 22320
 tcaaacacaa aataatggca ggttttgtaa aggggcaatt cactaaaccc aataggattc 22380
 tctgttgct atttttttt ttttttttt tttggtagtg gttggagggg agggttgggt 22440
 gtgcatttg cctgtgtgaa aaactggtag gtagacaatg ccatgctgtt ctatagggg 22500
 tcattgctat aggaatagat agtcactgaa tttacttgca taggggatgg ggtataaat 22560
 gtttccctat agctccttaa catggaattc agcaccctc tccccatcag ccttagctct 22620
 ctctgaatcc caagggatat gtgttataaa aatagctgcc atcataaatg agaaaacct 22680
 caggacctgg taaaacttgg ctcccaaac agtcaggggt ctgggcatgg cagccgactg 22740
 agaaccttc tatctagtag aaggtaaaca agatttgcca agacttgatc aactgatcca 22800
 gctccctatc tccaaacaga acctcatctg aatgctcaca ggctgtgcc cagaagtgt 22860
 gaagtgtcat gttccctggg caggctgctg ggcagcctct ctgttgacaa tagaccacac 22920
 ttttgctgac ctaggactca tgttgctctt taagactgct tccttgacca ggcattgatg 22980
 ctcacacctg taatctggc actttgagag gcccaggcag gaggatctct tgaggccaga 23040
 tgttcaagac cagcctggtc aacatagtaa gacccatct ctacccaaaa tagctgggca 23100
 tggtaggtgca cacctatact ccagctact taggagactg aggtgggagg attgctacat 23160
 ccagagatt caaggctgta gtgagctatg atcatgccac tgcactccag cctgggcaac 23220
 agagcgagat cctgtctcaa acaaacagtt tccttctggt tgattcttgc tgaaaaattg 23280
 agcatgccag agctagcaag gctcttagag gtggtctggt ccaatgcttt aattcatac 23340
 atcaagaaac tgaagcagag cagagtgacc tgcccagggt ctctcagcca ttcattgctca 23400
 gaaatgtatg ggctcctgtg aaacatgtgg ctcttaaaag cactatcata tattgaagg 23460
 cagaaaatag gctaaacctt cagccttcag acttttctc tccagagaaa atgacccag 23520
 tttctcact atggttgctg ggagctagat tcctggggat ctggcagtgt ggaccacct 23580
 gtggtaggcta gaggagcaaa taatatccc cattccattt tccactcacc aatccctgag 23640
 gggcagcctg ctgggttatg agcccacagg gggagaaccc caacgaattc agagatgcat 23700
 catggaccag tttctcttaa gggcctggg tctactatth tcagttctac ttcagagaaa 23760
 gtggcctgca atatctgca gatttcccct ccaggagaaa aagcattgtg cggtagcaagg 23820
 agcacaggct ttgtggaag aggcattctg ggttagatc ctggctcttt tcttctctg 23880
 aacaagttaa ccaaatctct gggcctctgc tggtaattt ataccatggg gatcatcatt 23940
 tctccagtgg ggttgtgaag agaatgtggt gggatcttgt gtgtggagca tgacacttag 24000
 caggcatccg ggaatggcag cctctcctt ttctaaactg gggctttctg agggtagact 24060

ES 2 607 185 T3

cagattccac aatgtcaaca gcacaatggc atcctcataa ggaaagtttg ggttggggct 24120
 cctcaagcaa ttctctactc tcatttggtg caaagaaaaa aattaagcct cacaattttc 24180
 ttggcaccag actgaacctc aaacctcagtc ttcactttta ctaaaaagcc ataaacagag 24240
 accaggaggg taaaaactac cagaagatac actggattta gaaaacagta agctggatgt 24300
 gaagccaaaa gagagggaga aagcaacata aaagaatgtc agattgaaga agaaatggat 24360
 tctggccacc taaagaagaa gggaagtata gaaaagggaa gctgattgga aacaatgggt 24420
 aatgatgagt gtcctcccc taaaaagtta aaaaataaat gagcaggcat gagaaaagga 24480
 agtaggccag aggaagtaga ccaggatcag ccacggatgt gagtggggaa ttttacaat 24540
 ttctacttgg gtgtgaaaca tgtgtacact caaagctctg tctaggttca ccgaaactct 24600
 cccagctcaa ggccatttag taaaaccttg gcttaactga atagtgggta aggaggcctg 24660
 aggatggccc agagaagggt taaattctta ctggctgctg cactaagttg taaagtgcag 24720
 ccttagttga tgatgccttt attagtcaa catcccagaa tgcatgcgtc ttacaacct 24780
 tgtggatatg aaacctcagct gggtagacac tgcaaagtct tctcatttga ttcttccact 24840
 tggtttctag tgtccctcag ggacaaagga aagccatggt ccagtctaag atgaaaacca 24900
 attagacctc tggcaggcct ttgaccacct tgagggccac cccaaggca cggccacct 24960
 cgcactctgct gccaggaggc cctatcttag gctcagctcc caaaccttga acatcttggg 25020
 ggatccacaa ataggaggta cactcagctc aggctcagtc ttccttaaaa agcgccttgc 25080
 taaagctatc aagttcactg gaatacttct gcgaaggaca cagcttcagc gatgtcagat 25140
 tttttatgta aatggtgctt tcacatgctc tggggcattt ggctaccaag ggcggtttga 25200
 actagctcca gcacacagaa tacaagtctc ttcagaacca ggcaaaacct tatgttgccc 25260
 aatgactcct gctgtttctt gagatttga cagaagacag agctgcaatt acccagctg 25320
 atatctatct catgaccaca tatgttcaaa agccacatgt gagaggtatg gttgaaatga 25380
 gaggttgtgt ttgccaagtt gtcttctgac tgtggagagc tggtgagcct cttctcatct 25440
 cctggggctc catattatag agctgacgaa tctcttttct tgctccttga agtctttcat 25500
 tcacttattt attaattcat ttaacacatc aggcacctac taacttctca gagttcaagg 25560
 cttcctagcc tatgatcaga aaggacacct gtgtgctcat gagcacccct gggatcaggg 25620
 tgactgatag ggtgctgtca tcactactag atgaaactct ttggaacaaa ggtctaggat 25680
 ataataatfta tccttctgca aatattcata tggcattcgc tgtgtaccag gccttctgtt 25740
 gaacattggc ctgcagagct gaagaggagc tgggtcttct cttaggaact cctagtcttg 25800
 ggaaaaagga atggggaagg gctgtaatgt gaagttaaaa aaaagtgctg aggccgaaca 25860
 catctgggcc ctactgcag ccctattgca cacacactgc atcacctcga acaagttatt 25920

ES 2 607 185 T3

caccctctct gaattcatct atttgcccac aaaaatagag atgatccttt tatatgttgg 25980
ctaccactta ttatgtgcag catgcttggt attgtactaa gttactcatt ttttagtttt 26040
tcatataact catatTTTTg ttgattttta ttttaaaatt ccaaacgaat taattaaact 26100
atTTTccaaa atacgtagta tgtgtacatg gtaaaaaaca tttccaaaag tttaccataa 26160
aaactgtctc ctttcccata tctcaatcc ttcagaatcc ctctccaggg ataattacca 26220
ccaccagtgt attccttaag agatatttaa actttataca aaatacgcac acatcattct 26280
tttccacaaa tgacagcata ctatgtacat ggtacctcac ctagcttttt tcaattacca 26340
gtatatctta gagattgttg catgacagaa tatacagatc tgctgttttt tgttgttttt 26400
cccaagtttc caagagctag aaactgTTTg gtttttaagc agctgcttgg tattccatta 26460
attggactta tcgtgctttg atctgtccct agtgatggac attggggttg tttcccttca 26520
tttatatttg aagcttgttg cagtgcacgt gtacacacct gcttgagcat gtgtgtgtct 26580
acgataaatc ccaataagca atttaaagta atttaattct tatgctctca acaaacctaa 26640
gaggttattt ttttagagga ggaagctaag gctgttgttt tgatgccttt ttaccactgg 26700
acttgggact caactgTTTg atagtcacag agtccctgac tcttctcccc tgccaggatt 26760
tggcccctaa gccagggcc cgagtctcct ccacttcaa gggagagtgg gaacagcaca 26820
ggccttggcc tcagtctctc tccccctgct tctagctgtg ggatgggcca ggtgcttcac 26880
ccagctgtgc ctctgtgag gcacagtgtg tgcaaaatgg aaatgtgaac atgaagatca 26940
aaaatgtccc tcaatgacca gtgctgttcc tcagagtcac gtgggaactc atagaaagcg 27000
atattggtac tgctctttcc tctgtagcat ggtccagatg gctcatagca gggaccatga 27060
tatgctgggt gagcaccac tgcatgcacc cactgtgcca gcactgagag actcctgtgg 27120
gagccacagc aattctaggg tcttactgg ggactctgag acagcagga gctaggatga 27180
gggctgcaga gtgttctct gccctcactg agcagacccc ctggatggca gggagcagtc 27240
ccaagccaga tggatgccca taaccagcca tttggctctc aatacataat atcaccacgt 27300
atcaggcaaa accatcctgc ccagagcatt atctgaattt gcatcccatc tgcagaagat 27360
acattcacc acttcttcca ttctgtctta atcaaagtct ttatgtgaat tttcccatt 27420
gagaagacaa gcccttctt ggcttagact gtacctgact gatcttttca tgagctcctt 27480
gccaagccag accaccccga gcttatatgg agacttgggt caaattagag atgcccctgt 27540
gcacgtggca gccctgagcc caagcaccca gtaaggcaaa gggcctgatt tgggaccct 27600
ctgocactcc accaggcaat cagttgctta tttctaactt tcccttctt ctccacatt 27660
gtcccattcc ttctctcat catgaatct cccagaggca ttcagcagtg cagtgaatta 27720
aatatagaac ttttttttt cagaattgca gaacggatta gatcaatatt aatccaaaca 27780
gagcaatgag cctgacagtt tagtaaaagc tcaataaagg gtggcttacc tcccccaaaa 27840

ES 2 607 185 T3

taatctgaaa	agaaagcatg	tcttatttca	gggggaaaaa	aaaataaagt	gacctttaa	27900
gaccaaattc	ccaggatacc	caggggtggag	gtggaacatg	ggagtccaca	ggcagcctgg	27960
atgtttccaa	agatccaaag	ggcttttgct	tcctcacata	atgcaggaaa	caaattgaac	28020
atgtattaag	tgcttgctgt	atgtgacaca	ctgtgccagg	tgctcccctt	aaaacagttc	28080
tgtgggcagg	catgagaatg	aatcccgatc	ttacagacaa	ggaatgttag	gctcagaggt	28140
ttcaagctca	cccatcactc	agccagagag	gacagatgca	ggattcaatc	tcgggagtgc	28200
ccgagtccac	agaagttcct	gtgctgaagg	accgaccaca	ggcacataaa	gagatgcgag	28260
acaattttta	ctggatttgg	ccacctctcg	aggtcggctt	tgccagctct	tctcactggg	28320
ggaaggggag	ggagaaagta	gctagctcca	gggtccctaa	catagaacca	ccaaggactt	28380
gactatTTTT	actcatacag	cagcttgtct	gggaagatca	tgctctgtga	caagctgcag	28440
gcactaagta	gcaatttctg	ttcccatcat	attagcttga	gtcatataaa	actgacatgg	28500
atgtggctca	aaaatagctg	tatgtcagcc	atTTTatacc	atttgactta	aatgttatta	28560
attaacgtca	cagccagaga	ttattctctg	agaaaagggc	attgtagcct	gaagcagaga	28620
aagcatacac	gttccctggg	gttgagaact	catcacagcc	tgagacagct	taggttghtaa	28680
agccccggcc	cacttatccc	aggagagtct	gggtgagatg	caggcccaaa	agcagaggct	28740
gggaagcgag	aagtgacaca	ccctggctgg	gtgggccctc	atcttgggtga	gacaccacct	28800
gggtaaaacc	atcatggaaa	gggtgtagtg	gggcgtggaa	actccctcgg	ttaaagcgtg	28860
agctttgctg	taagttgtgg	taaggaggga	ggcagtgaca	accaggaggc	ctgTTTTgag	28920
ggtttctgag	ggacccatct	gtggtatcac	gaggagacgc	ccagaggagc	cgtgtgaaag	28980
ggctgcctcc	cagccggctc	tggagtgaat	gagcagcaag	tcttggctgc	gaaaagaagg	29040
ggagtgcagc	ctgcagaagt	gtcttctttt	ttcaattcct	gctcagaagg	aaacaggaga	29100
taagaatagt	ggggaagtcc	aaaccaaaagt	gaactatagg	gctggtaatc	gtagggggaa	29160
ttagtcaccc	ggagactagc	ccagcagact	aacggagccc	catcctccat	cttgaatcag	29220
tcagcccctc	tatgactgca	gagtcctgaa	tgatggcaac	accttctctt	cacttagcgt	29280
tgtaggatga	ccaacagtcc	tgatttgctt	gggactgagg	ggttcccaat	agatgggact	29340
ttcagggcta	aaaccaggaa	agtctctggc	agcccaaaac	aaggtagtca	ctctagagtg	29400
tatgactctg	tctgatacct	gctaagaaag	agaaggactt	gttgattata	aggagaagag	29460
gaggtgaaat	ggttctcaaa	aaacaaagat	gagggcttcc	gggtgctggt	ctgcccaagg	29520
ctctgggtct	gaggtctctc	tctccaggcc	tagcttcatg	gaaaagtaag	gggccagagg	29580
gtggaaaagg	tggaaacaaa	ggaagaggat	ggagaattgc	tttggggaag	tttggactgg	29640
aagtgtgaat	tacagctgca	cccccaattc	accccatctc	acccccctcc	ccctcctgct	29700

ES 2 607 185 T3

catggttctc cctttctcat ccacacattg gtcaaactag ctagcttttg gagagatttt 29760
 gggcagtaaa agtaaaacag atctgtctca agcttcaaaa agcctagagc tggctgggcg 29820
 ctgtggctca cgcctgtaat cctagcattt tgggaggctg aggcggaagg ataactctgag 29880
 gtcaggagtt tgagaccagc ctggctaaca tgatgaaacc ccatctctac taaaaataca 29940
 aaaattagcc aggcgtggta gtgcacgcct ataatcccag ctatttggga ggctgaggca 30000
 ggagaatcgc ttgaacccca ggggacagag gttgcagtga gctgagatcg caccactgca 30060
 ctccagcctg ggtgacacag cgagactcca tttaaaaaaa aaaaaatgcc tagagccaaa 30120
 tgctcacaga gccatttact gcatggcttt gggcaagtca aaggagtccg cctctcctgt 30180
 cagaagagtc tgttgcajtc ttcattcaca gactgttjtg gggattaaac aagatggcaa 30240
 gtgggaagtt gggaaatgta gtgtgcaccc aaccaatatt tgtttcttcc tgctgccta 30300
 catatgaggc cacacagaat tccaactttg tttctctgat aactaacaca gttacttggt 30360
 tttctttctg atccaggcct tcaccatgga tcagttccct gaatcagtga cagaaaactt 30420
 tgagtacgat gatttggctg aggcctgtta tattggggac atcgtjgtct ttgggactgt 30480
 gttcctgtcc atattctact ccgtcatctt tgccattggc ctggtgjgaa atttgttjgt 30540
 agtgjttgcc ctcaccaaca gcaagaagcc caagagtjtc accgacattt acctcctgaa 30600
 cctggccttg tctgatctgc tgtttgtagc cactttgccc ttctggactc actatttgat 30660
 aaatgaaaag ggcctccaca atgccatgtg caaattcact accgccttct tcttcatcgg 30720
 cttttttgga agcatattct tcatcaccgt catcagcatt gataggtacc tggccatcgt 30780
 cctggccgcc aactccatga acaaccggac cgtgcagcat ggcgtcacca tcagcctagg 30840
 cgtctgggca gcagccattt tgggtggcagc accccagttc atgttcacaa agcagaaaga 30900
 aaatgaatgc cttggtgact accccgaggt cctccaggaa atctggcccj tgctccgcaa 30960
 tjtggaaaca aattttcttg gcttctact ccccctgtc attatgagtt attgtactt 31020
 cagaatcctc cagacjctgt tttcctgcaa gaaccacaag aaagccaaag cattaaact 31080
 gatccttctg jtggctatcgt tgttttctct cttctggaca cctacaacj ttatgatjtt 31140
 cctggagacj cttaagctct atgacttctt tcccagttgt gacatgagga aggatctgag 31200
 gctggccctc agtjtjactg agacjgttgc atttagccat tgttgccctga atcctctcat 31260
 ctatgcattt gctggggaga agttcagaag ataccttac cacctgtatg gaaatgcct 31320
 ggctgtcctg tjtgggcctc cagtcacgt tjtattctcc tcatctgaat cacaaaggag 31380
 caggcatgga agtjtctga gcagcaattt tacttaccac acgagtgatg gagatgcatt 31440
 gctccttctc tgaagggaat cccaaagcct tjtgtctaca gagaacctg agttcctgaa 31500
 cctgatcctg actagtjagj aaagattttt gttgttattt cttacaggca caaatgatg 31560
 gaccaatgc acacaaaaca accctagagj gttgttgaga attgtjctca aaatttgaag 31620

ES 2 607 185 T3

aatgaacaaa ttgaactcct tgaatgacaa agagtagaca tttctcttac tgcaaatgtc 31680
atcagaactt tttggtttgc agatgacaaa aattcaactc agactagttt agttaaataga 31740
gggtggtgaa tattgttcat attgtggcac aagcaaaaagg gtgtctgagc cctcaaagtg 31800
aggggaaacc agggcctgag ccaagctaga attccctctc totgactctc aaatctttta 31860
gtcattatag atccccaga ctttacatga cacagcttta tcaccagaga gggactgaca 31920
cccatgtttc tctggcccca agggcaaaat tcccagggaa gtgctctgat aggccaagtt 31980
tgtatcaggt gcccatccct ggaaggtgct gttatccatg ggaagggat atataagatg 32040
gaagcttoca gtccaatctc atggagaagc agaaatacat atttccaaga agttggatgg 32100
gtgggtacta ttctgattac acaaaacaaa tgccacacat cacccttacc atgtgcctga 32160
tccagcctct ccctgatta caccagcctc gtcttcatta agccctcttc catcatgtcc 32220
ccaaacctgc aagggtccc cactgcctac tgcctcaggt caaaactcaa atgcttggtc 32280
tctcatacgt ccaccatggg gtccctacaa tagattcccc attgcctcct ccttcccaaa 32340
ggactccacc catcctatca gctgtctctc tccatgatgc ctcatgcac tccacctgct 32400
cccagccag taagggaat agaaaaacc tgccccaaa taagaagga tggattccaa 32460
ccccactcc agtagcttg gacaaatcaa gcttcagttt cctggtctgt agaagagga 32520
taaggtacct ttcacataga gatcactctc tccagcatga ggaactagcc accaactctt 32580
gcaggtctca acccttttgt ctgcctctta gacttctgct ttccacacct ggcactgctg 32640
tgctgtgcc aagttgtggt gctgacaaag cttggaagag cctgcaggtg ctgctgcgtg 32700
gcatagcca gacacagaag aggctggtc ttacgatggc acccagtgag cactcccaag 32760
tctacagagt gatagcctc cgtaacccaa ctctcctgga ctgccttgaa tatcccctcc 32820
cagtcacctt gtggcaagcc cctgccctc tgggaaaata ccccatcatt catgctactg 32880
ccaacctggg gagccagggc tatgggagca gctttttttt ccccctaga aacgtttgga 32940
acaatctaaa agtttaaacg tcgaaaacaa ttgtaataat gctaaagaaa aagtcacca 33000
atctaaccac atcaatattg tcattctgt attcaccctg ccagacctg ttcacactct 33060
cacatgttta gagttgcaat cgtaatgtac agatggtttt ataactctgat ttgttttct 33120
cttaacgta gaccacaaat agtgetcgt ttctatgtag tttggtaatt atcattttag 33180
aagactctac cagactgtgt attcattgaa gtcagatgt gtaactgtta aattgctgtg 33240
tatctgatag ctctttggca gtctatatgt ttgtataatg aatgagagaa taagtcatgt 33300
tccttcaaga tcatgtacc caatttactt gccattactc aattgataaa catttaactt 33360
gtttccaatg tttagcaaat acatatttta tagaacttcc atctgtgtaa tottctttct 33420
cctattcaat tatttctgt ggttaaattc attgccatgg ggaaaactga gtcaaagggc 33480

ES 2 607 185 T3

atgggaacac attatctttg catacacaca tatgaaagtc atatattaca caacctttac 33540
 tgagtcgtat tatatacaaaa acatgaacgc agatccagag ctattcctaaa ggcaatgaga 33600
 ccaagcctct tcctcaata atttaaagtc agaagagaag tgaaggaata atcacgcttt 33660
 gcattaggtg gtagcagagg agtactacgt gacttctgac ctgctgcttt aaggacaggg 33720
 ggttctccag gtaaagaaa aggtggcatt ccaggctgag gaaacagcat gtataaagga 33780
 agtgtgtgag agccacaatg tgagaaaact ctgtgcgaat attaaaaggc gttagaagcg 33840
 gagtgggtgg taggaacttt ctgagctgag ctgttagctg tgggctgagc taaaacaacc 33900
 aatggagggg gtgctggttc tcctcagggt gtttacgggg tttcttcggt attacctgat 33960
 cctcattcca actgttgaac cataagactt ttaattaaag ttaacctat tcctggactt 34020
 ctaagaagga ggaataaatt attttggctt gagaaataaa agaagagaaa taaacacttt 34080
 catttctaga agaaaattaa atttgtaaca ttaggaacct atatttattc attcattttg 34140
 ctgaatagga cagaataggg agaaaataag gaagctcatt gaaaaatcca aaatagcaag 34200
 gatgttggtg tctaaataaa ggaaggcatt tttggaagg acagctggcc ctgagagcac 34260
 acctgaatca gacctactcc tgcttctgag gtctgggctt cccaagagca gagggatctg 34320
 cctgtgatga atcccgacat attaactctc tgcttcggca ggttgcttaa catctctgag 34380
 gctcaatctc ctcatcagaa aaataaagat aaaagtagtt cccacctggt agggttggag 34440
 cagaggattc agtaagatta cccctgcaaa gatcacacag aggattcagt aagattaccc 34500
 ctgcaaagat caca 34514

<210> 2
 <211> 30001
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

tcaagtgatt ctctacctc agcctcctga gtagctggga ttatgggccc ccaccaccac 60
 acctggctaa tttttgtact tttagtagag acgtggtttc gccatggttg ccaggctggt 120
 ctgaaactcc tgacttctgg ttgatctgcc caccgcaacc tcccaaagtg cagggattac 180
 aggcataaac caccacgccc ggtttttttt tttttttttt gagatggagt tttgctcttg 240
 ttgcccagac tggagtgcag ttctcaatc tcggctcact gcaacctctg cctcccagat 300
 tcaagcaatt cttctgcctc agcctctgga gtagctggga ttacaggcac ctgccaccat 360
 tcccggctaa tttttgtat ttttagtaga gacagggttt caccatggtg gccaggctga 420
 tcttgaactc ctgacttcag gtgatccacc cgctcagcc tcccagagtg ctgggattac 480
 aggcattgagc caccacacc agctttagct ggcatttttc tacaagagg atcttcaact 540
 agaaatgaac cacagtttct ccttaaaaag gcaggataaa tgcttaattc tctaaggaaa 600

10

ES 2 607 185 T3

gggttttggt ttttcttttt aaacaagaga ttctagaatg tgtttgatg ctaagaggat 660
 aactctgtgg aaggaaaagc tggatggtac gagagatgga gttacagagg tgtaacatcc 720
 ccagaaggtg agaggattta gaattcaggt ggggaaggag gagaaggggt aggatgttgg 780
 aagacaaaag aaaaagtgtg agctgctcat ctgggcagag tgatagggcc tgcttagtga 840
 gaaatgcacc agaggattgc tgggcctggt tagtgtccta ttgaggctgg gagttgcgac 900
 cctgtctgca tagcaagcag ttttctctc cacatttaga aggtaaggga ggtcggggcg 960
 agtggctcac gcctataatc ccaacacttt gggaggccga ggcaggtgga tcacctaagg 1020
 ttgggacttc gagaccagcc tgaccaacat ggagaaaccc tgtctctact aaaaatacaa 1080
 aattactgca ctccagcctg ggcgacagag tgagactcca tctcaaaaa aaaaaaata 1140
 caaaattagg caggcgtggt ggcgcatgcc tgtaatccca gctactcggg aggctgaggc 1200
 aggagaatcg cttgaatctg ggaggaggag attgcggtga gctgagatcg tgccattgca 1260
 ctccagccta ggcaacaaga gcgaaactct gtctcaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaagaa 1320
 ggtaatggtt agattcctgc aggcctgggt tttccaggca ggtacactgg agggagaggg 1380
 agggagaggg aggccggaca gtgccaggtc tttgcaacga atgaccataa ggactgacag 1440
 cagaatctag gctggttgaa agcaggagtg agaagaggag gagagtgatg gctagctggg 1500
 aaatggatga gagaggtctc attgggcttg ctgggctttg atttttgatt ttggtatcag 1560
 tttttagaat tgttttattt atttatttag agacagggtc ttgctctgtc acccagccta 1620
 gagtgcagtg gtacaacat ggctcactgc agcctcgaac tcttgggctg cccaggtggt 1680
 tctegaactc ctggcttcaa gtgatcctcc tgtctcagcc tcccaaagtt ctgggattac 1740
 aggtgtgagc caccatacct gaattagaat tgttttcaag gagcttgtga atacatgggc 1800
 tgaaaggata ggaaactgtg gtcagagagt tgaggtttaa ttgaatgaat gaatgaatga 1860
 atgaatgata gtgaacactt atgtggtatt tactatgtgc caaacactcc tctaacagct 1920
 cactgatttc tctcaagact tctgtgaggt gaggtctact aaatttccat ttacatag 1980
 aggaaactga ggtacagaaa ggtgaaataa cttgggcagg gcgcggtggc ccacacctat 2040
 aatcccagca ctttgggagg ccaaggcagg tggatcagtt gaggtcagga gtttgagacc 2100
 agcctggcca acagagcgaa accctgtctc tactaaaaat acaaaaatta gctgggtgtg 2160
 gtggctcacg cctgtaatcc cagacactca agaggctgag gcaggagaat cgcttgaacc 2220
 tgggagttac agtgagccaa gatcacatca ctgcactcca gcctgggaga cagagcaaga 2280
 ctctgtctaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa ggtgaaataa cttgtccaag gtcagagttg 2340
 gtctgcaaac caggcagcct gggcccagag tctgtgttcc taatcaagg tattctgaaa 2400
 ggatgaatga gggcatagaa tccactttgc tctgtcctaag aagtgccagc tgtctcctga 2460
 cctcagattg ggtcagagcc ctaatctggt ttagagaggt ccagagacaa aaaacaatga 2520

ES 2 607 185 T3

acacagaaat atataattcc agattgtgat agccatagag gagacaaact ggatgctgag 2580
 accgagaata aggagacctt cttagatgtg gcagtcaggg gaggcttccc tgaggagacg 2640
 gcacttcaat tgaagaataa aaaggaagca gtactgtgaa gagcaagaag aagagcatcc 2700
 taggaagagg gaacaccatg taaaaagact gtgagacaaa aattcagtgt attctaggaa 2760
 ctgaaaaaga tccaaatgtg ggtaaaggga aagatggcta aagctgggac tggagaggag 2820
 gcaggggcca agcacacagg gcctcagagg acaagacaaa gctgctggat tttattatc 2880
 tttattatta tggatcgtg tgtattgtat ttttattttt ccaagcaaaa tgaaggtaa 2940
 ggcaactggga gattttaagc aagggaactaa tgtggcccaa cacatatttt aaaaagtaga 3000
 agcaattttt tttttgaga cggagtcttg ctttgtcgcc caggctgaag tccagtgccg 3060
 tgatctccgc tcaactgcaac ctccgcctcc tgggttcaaa cgattctcct gcctcagcct 3120
 cctgagtgc tgggattaca ggcaccggca ccacaccag ctaattttgg tatttttagt 3180
 agaggcgggg cttcaccaaa ttggccaggc tggctcgcgac ctctgacct caagtgatc 3240
 gcccgctca gcctcccaa acaatgggat tacaggcgtc agccaccgag cccggcctga 3300
 gaagcaatgt tgtcattttg ttcttccatt catttgccta ttcagtcac aattcttgaa 3360
 tttcttccatt cattctttct taccttccat tatttagttt ttcactgggc tttcctttgt 3420
 tcatctgta attcctttgt ctttgggtg attcacgtgt tcctatacac agaaagcctg 3480
 ctactgtgtg ctgggccttg tgtgggtact ggaggcatct acaagagcca gaccctgccc 3540
 cttgaggaaa acatatccca cacaccatc ccccaggaac cagtggtgcc ccaggcagaa 3600
 gatgctgagg ttctgtggg ggtgtggagt gggtagaggc agcaatcagg gaaggcctct 3660
 agagcagatg cttgtgagtc agacctgaa ggatgacaga gcgagcatga tagattgggg 3720
 ggatcccca agagcaggga ccagtctctc atctctgtgt tcctaaggc tggcacctaa 3780
 gacacaatta taaacgtttg cttgtttgct aattgaacat gtgggccgat ggccaggcag 3840
 ggagcatttg atggcggagg tgatgctgcc cggctagggt gaagccactc ttccagagac 3900
 cctgcactgc cactggctcc tctgtcttc tcctcatccc tcctccatt tcctaagaga 3960
 aaagcattct tatctccatc ccaccactct gttaccccag gcacattggg ccacacttga 4020
 gcatgtgtac gcatgcacac acacatcccc acatgcccct gccatacaa agaaacacac 4080
 ttgcctgcac accatggcct agttgttgat tccaaaagca aagtcatcat gtcattgctt 4140
 tctctctctc tctctctctc acacacacac acacacacac acatttctgt gtttacgcac 4200
 actctccctg cctctacca catccaaca gacacatcct tctccacaa acagccctcc 4260
 ccaccacacc tcttctctc ctggacagga gggatattcc gggttcttgc ttttaaggctg 4320
 aagtaacagt ggtgggagtg gggactgaac cccagattga ggaggggtca gggatcccta 4380

ES 2 607 185 T3

tcagacagag agactggaac tgatagagga tgctaccggt tctctttttg tttttaaaaa 4440
tctttttcca catgttctaa gatactcagt tttcttctt tttttttttt tttttttttt 4500
ttcttgagac ggagtctcgc tctgtcgcgc aggctggagt gcagtggcgc catctcggct 4560
cactgcaagc tccgcctccc gggttcacac cattctcctg cctcagcctc ctgagtagct 4620
gagactacag gcgcccgccca ccacgcccgg ctaatttttt gatttttagt agagatgggc 4680
ttcactgtg ttagccagga cggctctgat ctctaacaat cgtgatccac ccgcctcggc 4740
ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccgctgcacc cggccttttc tttctttttt 4800
ttaaaaaaag tcattttctg caacaaaacc cacattcttt ttttgtgtt ttttttttta 4860
aggcagggtc ttgctctgtc acccaaggta gagtgcagta gctcaatcac agctcactgc 4920
agcctcgacc tgectgactc gagggatcct tccacctctg cctctgcagt agctgggacc 4980
acaggtgcac accaccacac cgagctaact taagaaaaat tttttttggt agagatgggtg 5040
tctccctatg ctgcctaggc tggctcggaa ttctcgggct caagcaatcc tcccacccaa 5100
cctcccaaag tgctgggatt acaggtgag ccaactgccc cagccagtta ctcagttttt 5160
ctaaaaactg ggtgcctggg ggaggtgac acccttccca ctctctgaa aggcagtttc 5220
ctaagggaag ggtctctctg tgctcaccac cctaacagc cctgtgtccc cagtgtctcag 5280
cccctgagga agggaaggcg tgctgacagg gtccatgtga tccatgtcca gtggctctgg 5340
tgacagcagt ctgaagtcaa ctggctgtga gaactcgagt aaggccagtc ccgatctggt 5400
cctcagtgat ggagaaaagc ccctcttaac ctccaattca atgatcctaa aagagcaggt 5460
gcttcggggg tgctgaaact gcgcttttg agggggcttt tgggaaggcc gggctgggga 5520
ctcaggtctg gagggtgaca gagccgacct cccgtaaacc agggaggagg aaggtggggg 5580
cgggtgggcc taggatctgg gggcgctcc tcgctcggg gagctggctt ggggctaggg 5640
cgtgactgtc tcctgccac catcacgcc cgcggccgt gactgcaata agagaagtcc 5700
gaggcggctt cctcctcct gccacgagg ggcggcggtc agaggcgggc agcaccocag 5760
ttctccccgc acgcccgcac tcgcgctgc tggagcccc gctggctcac cccggggccg 5820
ggcagaattg ggctccaggt aagcgacagc gtcgggtggg gactgggcag gtcaagcagt 5880
gccctcccc tcgaggctct ggagagagga ctgggggtac acgggaagag aagcctgaac 5940
ctgggggtcg ggggacacat gagcaagggt acagccaaag ggaccccagc ccgaaaaggc 6000
ctaaggagga aaacgggca cctgaaaagc aaggctgata aacctggagg agagggcgga 6060
ggggagcacg ggggaagccg accaaaggga ccccaaaaa ggtctagtgg gtaaaatgga 6120
ggggactgat aagagtttag gaagggggct gaggtggggg agaaggatta aggggaatcc 6180
ccaggacggt ctgggggaga aactgaagg atcgtgagag tgggactttg gggagaagcc 6240
gacgggtctg atgggtccag gagaggggaa atgggtgggg gtgctggagg gaacaggaga 6300

ES 2 607 185 T3

gggagctggc gggaaagggg ttgaggagaa cgacttctgg aggacggaga acctgggggtg 6360
 caattgcggg tccaggaagt tccccctctc cgagccggcc gaagtcgggg tgaagccac 6420
 agcccgcagg gtaacgtag cggccgcgac cgcggccccg cgacctctc ggccccct 6480
 tgcggtaggt tccgggctgc aggggactcc tgcggggcgc gcgaggcgtg ggtccccgct 6540
 tcttggggaa gtccccgcc tggcagga caggctctc cgggcgcccc ctccgcgcc 6600
 gcggcggctc cgccccgcgc tccccgctgg atccgggaat tgctgccgcc ccgacggaaa 6660
 tctgccttt gaccgcgagt gccgcaggg gctgcctcca aggcaacgag agggcgggcc 6720
 gcgctgggcc gcccggggc tccgggtggg cgcagcccc tttgctctcc gccttcgcc 6780
 ccttttgaa tctcggctc ggtgggtggg ggggtggctt cccgaccgag gtaggagcg 6840
 atgccgctgt gttcaggat cctgggtgg aggatctgct gtttgagaga cctgggttct 6900
 tagcaagact gggccctaa ttgctgtgt actgtggca agttacagg cttctctggg 6960
 cctcactttc ctcatctgaa ctatggtgag aaatgatcct tgtgtccact ctccccac 7020
 gagaatcagg tgcagaaagc agtttttgc gagtgcctg aagggttaag ggctatccct 7080
 gactcagca gcctccccct caccttctca aaaacatgca gaggaggcca gcctggcag 7140
 cacagggaga cccccgtcct gtctctaaa aaaaatatag ttagccagaa ggctggaagt 7200
 ggtggcacct gctgtagtcc cagctactcc agaggctgag gccggaggat cgctggagcc 7260
 caagagtca aggctgcagt gagagctcct ggatgagaga gtgagattt gtctgtaaac 7320
 aacaacaaca acaaaaagca tggaggggga ccagactgcc cggctctcac tgacagggcc 7380
 tccagggacc agcacacagt tggcgtctaa atagtttatg gctctgatga gagccatac 7440
 tggggaggtc agcagagta aaatctgtct cacaccctct ctgggtgctc atccagttg 7500
 ccgccccctg ggtgtgtact ctacggggcc ctgatgtcct tggcctcct ccgactgtg 7560
 tgatgatggg agagcaggac cctgttccca cttcacagat ggaagatgg aggtttggga 7620
 gttggcaacc tgcagggcca acagtaggga ccagaattcc aggacatctc gtctctgatg 7680
 tagcctgagc tgaggcctga atccttacct catccctacc aagtttcatg taccctccgg 7740
 ggaggagggt gtggggtta ggggcttcat gactacttcc tgttccagtg agtaggtgct 7800
 ctcacacct cctccagtga ggggtgtgagt gtttgtatgt tttgggctct gagtgaatga 7860
 gcatgaacct ttgagcatat gagtggatgt ttgggtgatc tctgcagcca cctggggctg 7920
 atgtggcaaa ggaagtggcc agacctcagg aggctgggta ggaacccca gagctgggga 7980
 agtaggggcc agggctctc ccacgcagag cagactgggc tgacctaaag tgggaaaagg 8040
 caggatgtcc cctcaccgc cccactcccc tgagggacca gggagggggc ttctgtctg 8100
 gccacactgt gaaatctaga ctccatccc ttggctgccc ctggaccccc gcccccgcc 8160

ES 2 607 185 T3

gccatggctt ccatctcctg aaaatcctga gtcccaggcc agatggcacc taaagagctg 8220
tgttttagag gctgggtgggt ggttttcagc aacagggtgga aaaccacttt taccacaag 8280
aagtggaaaa aactgctaata ggccctcggga ccacatggag ggtaaaggcc acccccgatc 8340
ctgcacacac ctggcctcac cacgggtggg gtggagtcag acagggttg gtgggtatgt 8400
cttcttcagg aggcaagtcc gaggcctcaa gaaaggatgg tgtgagatga aaggggggta 8460
atgaaggcag ggcaagggtg ctcacgctg taatcccagc actttaggag gccgaggtgg 8520
gtggatcacc tgaggtcaga agttcaagaa cagcctggcc aacatgacta aacccccatct 8580
ctactaaaaa tacaaaaatt tagctgggca tgggtggcaga cgctgtaat cccagctact 8640
caggaggctg aggcaggaga attgctttaa cccgggaggc agagggttga gtgagccgag 8700
atcgaacctat cgcatccag ccttggcgac agaagtagac actgtttcaa aaaaaaaaaa 8760
aagaagaaga agaagaagaa gaacaagaa agaaagaaag ggagttaatg agcagtgagg 8820
gcctcagcaa aggcaactggc attcagccag gtggagggtc tcggtgagag gactgagggt 8880
gagggatgga agcccgccc gtctgagga tagggcctag tgagagatgc ggcacagtgg 8940
gatgggagtc acctgcagac ctacgcttg ctccctgacc ctccagccct ggccctgccc 9000
cggccagccc agagcctgga ggagaagccg gaactcttgc aggatggtgg tttcctgccc 9060
ctgcccagaag tcccggttcc cttttgatga aatccccagc ggggtgggc cagctcagcc 9120
ctctcacctc acctgggaa ctctcttcc ttctcagccc tgcccagttc tgtaccctct 9180
ggtcccacac cgtcactgcc acggaggacc ttctcaagg gaaaggagg aagtgaaagt 9240
tcaactgggca cttactgtat gtctgatgct ttcaagtatg tgacccatt tgatgctgag 9300
aagcaacccc aggaggtgga catttgtatt cttattttat aggcaaatg gctgccgctc 9360
aggagatga actgacttgc ccaatgcctt aagctagttg tcaggcaggc tagaatttga 9420
gcctaaatct gcctctagat ccacagata cttgggtgag gttgcggggg caggacatcc 9480
tgtgtctaca tcaaagaact ggcatagctt tgggaagtgt gggcctcga aaaggatggg 9540
tggacctggg gttcctatgt ccagcagtag gggtagtggt gaggcagggt ccctccctgc 9600
tgggtgacca gctgccatat gacaggggtg gtgtgttcga ccggaagtat gacattcact 9660
agttaggaac agcatgatct cctgctcagg ctttgagaa cacagcagtg ggggagggaa 9720
cagaactctg gacttgaatt aatagtcctg actttgaatc ccttgtctgg ctgtgtgatc 9780
ctgggaaagt aacttcccc tatgcaaaag agaagggtga gtggtaaagt gtcctgggg 9840
gccattctgg ttttggttat tggtcacact tggccactgc acatcgggca agagccacat 9900
gtcatgaagc ctcacaaca actactcaga aggtgcagat gcaacaacta aggtcagag 9960
gcttatgtca aagatccaag gtcataagac tactgaagaa tggagctggg gagggccaca 10020
gggcagatgt tgaagtgagg agcactgccc tccagggttg gacctcagtt tgatacttgt 10080

ES 2 607 185 T3

aacctgattt tgaccctgat ggggatctcg gaggcgactc ctgtaaacca gatgttcaag 10140
agacatattt ataaacagaa ccaagtgcc agaatgatgc tgtggctact ctctgagctg 10200
cccccttct ggtattagca ggcagcgaag ttcagtgctg agaaaagaga gacctggctt 10260
cttcagattc agcgactgcc tgagaaaatc tgggcagata tggctctctc tctctctctc 10320
ctgcgcccct cctccccc acctgcgcc tgccctgctgt atcaaggatt tagagcatga 10380
ggcacagggc tgagaacact aggtgctcct taagagacac acgttattgc aggggtgtcc 10440
aatcttttg cttccctggg ccgcattgga agaagaaaaa ttgtcttgag ccacacataa 10500
aatacactaa cactaatgat agctgatgag ctttaaaaaa ttgcaaaaaa ggccgggtgc 10560
agtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggcgggcaga tcacgaggtc 10620
aggagatcga gaccatccgg gctaacacgg tgaaaccccg tctctactca aaatacaaaa 10680
aattagccag gcgtgttggc agcgcgectg tagtcccagc tactcaggag gctgaggcag 10740
aagaatcact tgaaccagg aggcggaggt tgcagtgagc caagattgtg ccactttact 10800
ccagcctggg caacagagtg agaccccgtc tcaaaaaaaaa tcacaaaaaaaa aatctcataa 10860
tgttttcaga aagtttacta atatgtgttg ggccacattc aaagctgtcc tgggetgcat 10920
atggcccattg gaccatggga tggacaagct tgcattattg cttctactag gattacagaa 10980
tggactagtg gttacagtgg tttttggcaa caagttgatc agcattgcat tttagcatcc 11040
tttactcaca atgtaatctt gggcaagtta cttaacatct ctgtgcctca gtttcttcat 11100
ctgtaaaata agggtagtca taaaccacc tcataggttc accaaataag accatgactg 11160
ggagtactt ggcaagatgc tagtcaactgt gtaactgttt aataaattag ctcatTTTTA 11220
ctgccacctg gatttctagg aagtcaaatt actctccaaa gaattgggtg cacatagaga 11280
tcagagcaag aggaggatga agagtcctag ggctatTTTC atgcagatgt ctgagcagag 11340
tgaacccaat ctgctctccc tccgtctttt tccctccttg tctcttttagc tctctctctc 11400
tctttctctt catctctgcc tctctctgtt tctatctctt tctgtctctt gattactctt 11460
tctccttaat tctcatttct gcctctgtct ctttgtctct gtttctttct ggcagtgtgt 11520
gctggagcca gctacttact ggctcagggg agttcattct gtgtgtctct tccaccccag 11580
ctttcaggaa gtcactttgg tagctttaa tcagccattg tgggaatatt tacaccatgg 11640
aaatcagaaa atgtgacaaa tcagggtttt ttcttttctt ttcttttctt tttttgagag 11700
tcagtttacc agcataccac gctgtgtttc tctgtctctg tctcttctt ctatctctct 11760
gtctttctgt ctctctggct ctttctctt atctcctgt atctctcaaa ctctgcctct 11820
ctctctcttt cttctgcct ctctttttc tgtctttccc catctctttc tttctctgga 11880
caaacagca tgaacatggc tacatgcagt gtggcccctc cctgccttgg gccatgcaga 11940

ES 2 607 185 T3

tgtcataccc tgtgcctac atcccctgac gcctcagcat actggcctcc agagagccag 12000
 gcctggccag ggctttggtc tgcacaaagt ttggaagtga taagacccaa gagctgccta 12060
 cctctgcctg ctgacgacac ggtcagtcct gccagggctc ttcctgagcc cacagagctt 12120
 ccttctcaga tgctgatagt ctctcccttc cagccatact gggcatgcag aattcagggg 12180
 tcccctccat ctgatataga tatgttggtg caatatatac gtgggtatta ttggaagtgg 12240
 caatattgta tctgtgtgtg aacatgagag attgtataag tctatgttct cctatagagg 12300
 agagctctat gtgggtccat gtcaccggag agggctgtgt atatctgtgt gtgtgtgtgt 12360
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtatcc ctacatgggg ggtgggggga cagtgtgggg 12420
 gcatccgcat ttgtgcatgc tagcaggaat ggctgcatct gtctgtatct gtgataggca 12480
 atggagagaa atgcttgaaa gctcagattc tggagccaaa caccaggata catcatgtct 12540
 gtggccttct ttttgagac agagtttcac tatgctgcc aggctggagt acagtggcat 12600
 gatcatagct cactgcagcc tctatctcct ggtcttgagt ggtcctcctg cctcagcctc 12660
 tggaggcacg tgccaccatg ccaagctaata ttttgagatt ttttggttt tttttgttt 12720
 ttttttttt tgagacagag cttcactgtc actcaggctg gagtgcagtg acaggcgtaa 12780
 gccaccgtgc ctggccaatt tttgtatttt ttgtagagat gggatttgc atattgcca 12840
 ggttggctct gaattcctgg acccaagcaa tctcttggc ttggcttccc aaagtctctg 12900
 gattacagat atgagccact gtgactggcc aaccctgggc aggtttccaa acctctctgt 12960
 gcttcagttg cctcatcagt aataataata cttaggccag gtgcagtggc tcaccctgt 13020
 aatcccaaca ctttgggagg ccaaggcagg tggatcactt gaggtcagga attcaagacc 13080
 agcctggcca acatagtgaa aaccatcgc tactaaaaat acagaaatta gcctggcatg 13140
 gtgttgggtg cctgtaatcc cagctactca ggaggctgag gcaagagaat ggcttgaacc 13200
 caggaggcgg aggttgcaqt gagctgagat catgccattg cactccagcc tgggtgacaa 13260
 gagtgaaact ccctctcaaa ataaataaat taataataat aatactactt aaatcatagg 13320
 gttgtgtgga taaaatgaga taatataggt aaagtctta atgcagtggc cagcgcatat 13380
 agtaagcct ataaatttg tatttgctat tcttttatag aggatgtgtg tgtgtgtgtg 13440
 tgtgtgtgtg tgtgttcatg tgcattgaca tctatgtgca gacggatgag ggctggaggt 13500
 gtgtgtatat ggggtgtgtg tacactagaa gatgtttgtg ctaggatct gtgcagagga 13560
 gcctggagcc tgtgcatgag gcagctgagg taatgtgcca actgagaagg ggtctgaagg 13620
 gctgtgtgga tctgggtatc agcatgggtc gccatttgag gtgtgtatgt gtgtcttct 13680
 gtgagaaggc tttattctca cccttggttt ttctgtttt tttttaaata agagacaggg 13740
 tottactctg tctccaggc tggagtgcag cggtgcaatc acagctcctg cagcctcgaa 13800
 ctcccaggct taagcaatcc tcccacctca gcctcccag tagctgggac tacaggtggg 13860

ES 2 607 185 T3

tgccatcagg	actggcta	ataaaaaa	tttttttt	tagagacggg	gtgtccctat	13920
gttgctcagg	ctggctcaa	gctcctggg	tcaagcaatc	atcctgcctc	ggcctaccaa	13980
agtcctggga	tagcaggtgt	gaaccactgt	gcccggcctc	acccttgttt	ttgtatcagc	14040
cccatctctc	ttttcaccag	ttcctgaaat	ccctcccgtt	gggcctgga	tggcttccag	14100
tcctccacct	ctatttctg	ccctggctct	aactagccct	gtagcatcct	ggggcgtttt	14160
agacacagtg	gtttcatccc	agggaggggt	cccggggcaa	aggtctcagg	cagggcccag	14220
tgaacagggg	ctattttagg	gcaggcttct	caccacagcc	cgccccacag	ttcaccacat	14280
gggtgtgatg	ccccacccc	cacccaatac	acacatgaga	gatcacttag	agcaaagggt	14340
gagaggggca	ggtggggcta	gggtggagac	caaagcactg	atgtgacgga	accatcagcc	14400
aggcaactgg	acctggtgga	tccaggaaga	ctttctggaa	gaggtgagtg	gtgctaggta	14460
gaaaggatag	gaccagaga	gaagaggaag	agaatatctg	taaggatgac	tggactgggg	14520
atcgagagag	agaagctggg	ggccctttct	tctaggacct	tggggcccct	ctggggcaaa	14580
tcagggttca	caaggttggc	cccaccctaa	actctccatt	ctcacatctt	aggaaaccaa	14640
gcctctcac	cagtcggttc	ctctctgagt	gttgcaatgg	caatgtttct	ggcaggggtg	14700
gggggacct	tgctcaatga	cctcctgccc	tgttgctcag	aggataccgc	tgccagaaaa	14760
gggttggtct	attgtggggc	ttcccaaggt	actctggtag	ccccagcttc	tgacctggtc	14820
ctttctctgg	tatggggata	ggaggagagc	tccggaggta	ggtatccact	ctcactcagc	14880
caccacatgg	aaccctaggg	tggctgggag	cacagcaggg	ttcagaggaa	ggactgtttt	14940
ttgtttgttt	gtttgtttgt	ttttgagatg	gagtcttgct	ctgtcaccog	ggctggagtg	15000
cagtggtgcg	atctcggttc	actgcaagct	ccacctccca	ggttcaagtg	attctgctgc	15060
ctcggcctcc	caagtagctg	ggactacagg	cgcccacctc	cacgtctggc	taatttttgt	15120
attttttagta	gagacgggg	ttcaccatat	tggccaggct	ggtctcgaac	tcctgacctt	15180
gtgatccact	cacctcggtc	tcccaaagtg	ctgggattat	aggcgtgagc	cactggcctt	15240
ggccggaaga	actggttttt	aggagatggt	gactggggac	tgtgagggag	ctgagcatgg	15300
cttgatagaa	atcctgttag	agagatgatt	ataatgttca	aatcatgtg	tgtctgagtg	15360
tgttcgtctg	ttaacctggc	aggcacccca	tgtatatgtg	catgtgatg	tgtgtgtgct	15420
attgtgagct	tgggcttgtt	agagcctgta	ttggcgtgtg	atggggttgg	cacgcacact	15480
catgcaaata	tatgctgtga	gtgttattgt	gtgactgtgc	tggtggttca	ggtgagtatg	15540
agtgtgaaag	agagctgggt	tgggtggttt	gcctatgtg	acgggggttg	tgtaagtgtg	15600
ccaggggtga	taggaaggaa	agtgaaggca	gaagtcatgc	tggggcagag	cccaggcctt	15660
ctggcttctt	gaagagggca	ggagctgggc	agctgctgac	agaaacattg	gcagagactt	15720

ES 2 607 185 T3

catcttcctt gtccctctgt ctcaccctca ggtctctgac ccctcccaag gatcatgccg 15780
cagccccact gaccaggag taggggccta aggggtgagt ggggtagact gagggctttc 15840
agggtcagga aacaggggtg ggggtgcctt cctgaacccc acaactcctc acagcctcct 15900
cctcctacaa ggaccctggt gctaggtaac ggatggggga gccagaatga ggcagcttga 15960
gaggctgaag gctggaccca cgacaggaaa tggccttgat cccctctgc agtgactctc 16020
caggtgcaga cacacagcct cacacacact cacacacaaa catgcgcaga tatatagaca 16080
tacatgcaga gatacacaca tccagagaca ggcacactgc tcccacacag agataggtgc 16140
acattcatag acacacagac acagagacac ccactcacac agacaggcac acacatactc 16200
acacagaaac acatgcacac aaacacggtc ttacagacat atacacatgc agccaaacac 16260
atacacagag acttttatac actctcgtat acacacaaac ctgcacacac agacagacat 16320
ccacaaagag ctgcacacac atgcataccc acacaggcaa actcacccat acttagagac 16380
acacaaagac gcatatgtac aagcacactg aaagagtcac agaaacacaa catatcaaag 16440
caataggacc caacctgagc aatatagcaa gacctgtct ctactaaaaa tcaaacaat 16500
tagccagggg tactggcacg cacctgtata gtcccagttc ttggggaggct gagaccagag 16560
gatcacttga gcccaggaga tcaaggctgc agcaagctat gattgtgcca ctgcactcca 16620
gcctgggcaa cagagtgaga tcttgtctca aaacaaaaca aaaaaagcaa agcaatagga 16680
ggcaaaaata tgcaataag catagcaata tccaatgta gaaagccagc cccagagata 16740
tagacatgag ccaatgggaa gagaagcact gaggggggac atactgtgag gcagactgaa 16800
cgttacagta ggtggcccag ttccgccttt atcccttaca gggaggacce caatctagge 16860
ccaagagggg aagccacgtg cctgtatgag cgtatgagca tgtgcatgcg cgtgtgtgca 16920
cagggtggtg cacctggcag gggtccttga gtgaggcatg cccattctg tagcagggaa 16980
cctggaatgg gctgtgtgtt ctgcaagaaa ttggagccgg tggccacggc caaggaggat 17040
gctggcctgg aaggggactt cagaagctac ggggcagcag accactatgg gcctgacccc 17100
actaaggccc ggctgcac ctcatttgcc cacatoccca actacagcaa cttctcctct 17160
caggccatca acctggctt ccttgatagt ggcacatca ggggtgtgtc aggtgagtcc 17220
aaggggtcgg aggcaggagc tgccctggatc ctgggagaaa ctgagggaag aagaagagat 17280
gogaacttgc ccttaggagc ctccaggagg atgtggcaga tacaaccccg ctttcaagat 17340
cacatgggct gagggagtct gtacagccct cccatcagaa accacagtct gcaggggagg 17400
gtcaagaagc tctactocca gtctgagagg ggcaggatcc tgtgacagat gcaagtgaca 17460
aagagaaaact tcttgcctt ttaggtgcca cttcccagat ggaagtctt cttggtggg 17520
aagaggagga gtgggcaaca aggggatcct ccatggtggg aggaatgggc ttgaagttgt 17580
gtgtcctaag ctgtggagac caaatcagaa attccttggg ccccaaaggc ctttgggaac 17640

ES 2 607 185 T3

cagagcacta aaggagtggg gaggtgcagc acctggctgg ggaacaggaa tttgggggtgc 17700
 agcccccttg gtgcttctgc cccatgccct accctgetga gtagecctga ctctgcaggg 17760
 attgggggtga cctgttcat tgccctgtat gactatgagg ctggaactga ggatgacctc 17820
 acctcacca agggcgagaa gttccacatc ctgaacaata cgtaagtac caggccacct 17880
 agtcagaaca ttgcctgggc tgggagcagg acacagacag gaatcccacc tggctcctag 17940
 cctcagaatg ctccagccta gttgggaaca catatacata acaataaaaa ccctgggtga 18000
 ctgcaactgt gtgctggtg aggggggtgg tgttgggcca ctgcacccgg cctggaggag 18060
 atgattttta agctgaggct ataaaaatga aatagacggc cgggtgcagt ggctcatgcc 18120
 tgtaatcca gcactttggg aggcccaaggc ggggtgatca cctgaggcca ggagttcgag 18180
 accagcctgg ccaacatggt gaaacctgt ctctattaa aatacaaaaa ttagcagggc 18240
 atggtggcgc atgcctgtaa tccagctac ttgagaggct gaggcagaag aatcacttga 18300
 acccgggagg cagaggttgc agtgagctga gattgcacca ctgcactcca gcctaggcaa 18360
 cagagggaga ctccatttca aaaaaataaa taataatta aaaaaataaa aataaaaatg 18420
 aatagacagt gaaggaagag gtaagaaaag aggaagagag tgagagagaa tgagaataaa 18480
 tgatgacttc tggaaaccac aaagtggttc accttaggtg gttcataaaa tatgggatgc 18540
 agaatgggag agaacagagg ctagagaggt aggcagaggg agattctgcc aggetttttt 18600
 ttttttttt ttttgagttg gagtctcgt ctgtctcccg ggctggagtg cagtggtgca 18660
 atcttggctc actgtaacct ccgcctctg ggttccagt atcctgggac tacaggcaag 18720
 agccaccaag cctggctaatt ttttgtatt ttcagtaaag atagggtttc accatgttgg 18780
 ccaggatggt ctggaactcc tgacctcagg agatctgct gcctgggcct cccaaactgc 18840
 tggaaattaca ggcattgacc accacacctg gtctctgtca ggctttttaa gccacattga 18900
 gaagtctaga ttttatccag aaggaaatca gtagecattt tctgtgggga agtgacctag 18960
 tcagctgtcc tctgaattcc caatccccag cccaaccag ctggggagcc caaggaagaa 19020
 gctaagagcc ctaagtgcc ccgagcttat tcctctgca gggacaagcc ctcccaggga 19080
 agctgcagtg gctggggcag agcggacaaa agccccagt gtgggggggtg tccaagatga 19140
 gggtttggca ggattcatct ctgcagacct gtgtggctcc acctggcctc agggtgctt 19200
 gggggctgga ggtgctgctg accatgccct gttctgtgcc tacagtgaag gtgactggtg 19260
 ggaggctcgg tctctcagct ccggaaaaac tggctgcatt cccagcaact acgtggcccc 19320
 tgttgactca atccaagctg aagagtaagt agggattggg gcaagaccag ccctatggac 19380
 aggacctgg agtccagact ccaaggccac ctcttgaca agtcattgct ccagtccgag 19440
 cctgtctcct tatctaataa ttttgaagg tcattgtgag aacaaaagaa gattgtactg 19500

ES 2 607 185 T3

ataataataa tagtagataa tagagcatgt actatgttct gggcactatt caaagtactg 19560
 tctgtgtatt aacgggggta gaaattacta ctatcctatt tcacaaatga ggaagttgag 19620
 gcacagagaa agtaaatac ctgtgcaagt tcacatggct agtgagtggg ggagctgatg 19680
 tatgaacca gatagttggg ctgcatttgc taagcattac acatattgcc tcccagtaaa 19740
 aacaacagtg tatgagcttt aaaaaattgt aaagtgctga aaaagtgcaa gggagcatta 19800
 ctaggaatta attctattaa ggaggcaaga atttttcttt ttctttttct ttttgttttt 19860
 cttttctttt ctttctttct ttcttttttt tttttttttt tttttttttt tgagacaggg 19920
 tctactctg ttgcttaggc tagagtgtag tgtagtggca caatctggc tcaccgcagc 19980
 tttgacctcc ctggctcaga tgattcttcc accatgcctg gctaataattt ttttttttaa 20040
 gtagagatgg tgtttcgcca tattgccag gctggctctg aactcctgag ctcaagccat 20100
 ccgccatct tggcctccca aagttcaggg attacagcca tgagccaccg agacctggcc 20160
 caagaggcag gaatttatca ttcattgaat acctttatat acttgagcaa gtatactaca 20220
 gcaagtattt atctccttgg ttcacttaat tctcacaata acaccgttat attattagtt 20280
 ttttaagaga caggggcgtg ctctgatgcc caggctgggg tacagtgaca tgattttagc 20340
 ttactacagc ctcaaactcc tgagctcaag tgatcctccc acctcagcct cctgagttagc 20400
 tgatactacc ggtgtgtgcc accatgcctg gctaattttt gtatattttt ttatagaagc 20460
 agaactcttc tatgttgctc aggtgtgtct caaactctg agctcaagca gtctctcac 20520
 cttggcttcc caaagtgctg ggatttcagg catgagtcac catgcctggc cttgatatta 20580
 ttattttaga cagagtcttg ctctgttgcc cagggttgag ggcagtggcg taactctggc 20640
 tcaactgcaac ctccacctcc tgagttcaag caattctcct gcctcagcct tccaagtacc 20700
 tgggactaca ggtgcacgcc accacacctg gctaattttt ataattttag tagagacggg 20760
 gtttcacgat gttggccagg ctggctctca actcctgacc tcaagtgatc ttctgcctc 20820
 agactcccaa agtgetgaga ttacaggcat gagccaccgt gtccggcccc ttgatattat 20880
 tattgttccc attttacaga tgaggaaact gaggctcaa aagcttttaa aatctatcc 20940
 tcacaaatgt catacatata tgagaaaaga agggattgaa gagactttgc agagtgagaa 21000
 tccaggactc tgtgactgat ttgggttatg gggagtggga ggaatcaagg gtggctcaaa 21060
 gtctccttaa ggagctgggt ggatgatggc accatttgct aaggcgggaa acacaggagc 21120
 aggtataagt tcatgagttc taggggttac ttgttgatt gtggtttgtg gagaggaaca 21180
 tccagggtga cgaagctgcc agcaattcga ttaggttggtg ctttgatgg caggcaacca 21240
 gccatgcta atccatgccc ctgaatcagc ccagaggaag ggacacctt tcttaattgc 21300
 cactaaaact cctcagtttg tttgctgtgg cccttgacaga gggcacaacg ggctagggca 21360
 gaaatttggg actcatgaga gtaaagatga tcattaaggc tatataggag ggggctgggg 21420

ES 2 607 185 T3

gcggtgacac atgcatgtaa tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggcg gatcacatga 21480
 ggtcaggagt tcaagaccag cctggccaat gtggtgaaac cttatctcta ctaaaaatac 21540
 aaaaattagc cgggtgtagt ggcaggcacc tgtagttcca gctactcaga aggctgaggc 21600
 aagagaatca cttgaacctg ggaggtggag gttgcagtga gctgagatcg agccactgca 21660
 ctccagcctg ggtgacagag caagactccg tctcaaaaaa aattaattaa ttaaaaattt 21720
 ttaaaaagc tatatagacg gttaaggaag agagtggaga gtgcaaaagg ttggccctag 21780
 gaccccactt tggggaaagc tgcctcgaa ggagaaggag ccattggaga agagagggaa 21840
 tccagaccag gccaaagtcag aacaaccgag agagcggaga agcttcagga aacaagagag 21900
 ggcgtgtcag aggctaccgc tggatttggc agtgggggtg accttgggtga gagatttctc 21960
 tgtgtgaggg tgggagggcg aggccagaca gcagagcctg ggagggagtg ggaggtgagg 22020
 aagtggagac ccaagtgtga agcacttttt caagtgaagg gaagggcaga agatacagca 22080
 gaatgttgac ggcaagatgg aacttagaat agtttctctt ggggaaggga gaaatgtggg 22140
 catgtttgga ggttgttga atagagaggc tgcattgagg tggaggctgc tggcaggaag 22200
 tgggtatcac tgagcaggag cgggtagcgc aggttcagag gtcaagtgcg gtgaggccca 22260
 agtctgggga ggtggtagga ggcgtgaaga agaggacgga caattatgca gaggacagga 22320
 ggtttgtggg gagcttcatt cttgtgtcca catcttggag ccagtgtcac caagcactga 22380
 gaggtgctca gtgcagtgtt gtggttacgg gtagtgtggt taggagcaca ggccctaaag 22440
 cagacagcct gggttcctgt tctagcaact gctgccctga ctgtctaatt gggtttaaca 22500
 atagtagcta tctcacaaca ttgttaggag aattaagtga atacatacgt gtattaaggc 22560
 agaccctaac acgaaatag tgtgttatta ttatagtgat tattaaggag gttagctaatg 22620
 tcatgcgtgt gggagcgggg agggctttga aaaaacttga caatgtgtcc tgtctataca 22680
 gtccctcaac acttctccg tccccctct gcctgccctc ctggacacac cacttgccaa 22740
 tgcttcccc tgttctctga actgtgcta gtaccaggg gggactgac cttcccaggg 22800
 tccactgaga cttccaccac ccttggtttg aaaacacgag gctcctttaa ttcaaccxaa 22860
 gatggccaca ggccagttc atgatcatct gactcttcta tggcactgtt ggtcacttca 22920
 gctccccat tgtacctgca cagttggtt agggctaagg ttcaatccca gaaagaatcc 22980
 ccaagggaga ggagtgattg aggcctgagg ttgaagtta gacttaggac aacatccaag 23040
 tctaagagag tgcaggaaga gcagtagccg gggcgggagc agccagagag aagagaagca 23100
 ggagactgtg ctgctctgga ggccaaagga gaaagagtt tggaggtgga ggtgggagaa 23160
 ggatctgagt gatctgatta ctggagtggt gaaaaagaa ctaggagag cgccagagga 23220
 ttttaggtg agctcattag ccagcctgtg gacaggtcac tttccctctc tgagcctcaa 23280

ES 2 607 185 T3

ctctctcctc tgtaaaatga gtgcacagaa gggctacagt gagatgaact gaggctccat 23340
 ggcaccctga tgactgtgat tgtagcaatt ttaattcaag agaaaccta cagagaagaga 23400
 tgctaaccctt tgcagggcac ctactgtgtg ccaggcattt tacactcccc ttctctgtaa 23460
 cctcccagc caggatgtga agcaggtgta ccagcccat ttacacatg gggaaaatgg 23520
 agtcttggtc tgtgaggtga ctgtgcagga ggctgaggtg aggtttgagc agagcgtacc 23580
 tgactcttgc ctgcctttcc caacaggtgg tactttggaa agattgggag aaaggatgca 23640
 gagaggcagc tgctttcacc aggcaacccc cagggggcct ttctcattcg ggaaagcgag 23700
 accaccaaag gtagggggtg tgccacgccc caaggcgact gggaggccca gccattgggg 23760
 tagggctagg agcggtaggc tgcttgggtt aaggccaaga ctgggaccag gtcctagggg 23820
 tgctgctgtc gggcctctcc cagctcccag actagggcag aggagaacag cagatcaaaa 23880
 gtgatectct ccacaggtgc ctactccctg tccatccggg actgggatca gaccagaggc 23940
 gatcatgtga agcattacaa gatccgcaaa ctggacatgg ggggctacta catcaccaca 24000
 cgggttcagt tcaactcggg gcaggagctg gtgcagcact acatgggtga gggcaggggc 24060
 ctccagatccc tgaaccaacc aactgaagca ttgtccagat gggggaactg agggccagag 24120
 aaggggaagg actaccaagc agtattggcc agacggaaac cagaaccca ggatggggtc 24180
 tgccagccca ggatccagct ctgtgagctt ctggaggaaa gcagtccttc accaagcagc 24240
 acccccta at gactgagcaa ggcattggcc agtttcttgc ctcaaggcct caatttggg 24300
 aaacttgatg gagggtttgt gccgctgaa tgccccacca aggcaccag actgcctgt 24360
 gggcagacag ggagccatca tcacagggcc ctgagcaggg ggtgacagag gctggtctca 24420
 cttttgtgag aaactctggc tgctgggtgga gcttggatgc caggggcca ggagagtgga 24480
 ggggtccatt agaaggcagt ggctgttgtc caggtgagag gtggtggagg ccagactaaa 24540
 tcggtggcag tggagtaaag atgaagcaga cgattctgaa gctgggtagg aggcagaata 24600
 ggctgactt ggtggagaat tggctgtggg ggtgaagga aggcaggagt caatgccac 24660
 gtttctgcct tgattggtta tgccaaggat gaggtccacg gaagaccgtg ggcctcatgt 24720
 ccacaccttt gcctggaatc ccaaccccat ttccacctgt gagaatocca cttatcctt 24780
 caaggcccag ctggaggcta cctcctatgg gaggcccca gtccttacag aaggcttaca 24840
 gggatcatct ctccctctgg tgcccacccc ctctcttggg caccaacatg ttcccctatt 24900
 tagtggatcg ggttgccttt ctctctggcc tgtgacctca cttggggcct agttccttat 24960
 aactgatctt agggctctggc accaggtctg gataggataa ggagtggagg ggggtgtcct 25020
 ggcccacctg tgactctact tcatgacccc tcccctagag gtgaatgacg ggctgtgcaa 25080
 cctgtctcct gcgccctgca ccacatgaa gccgcagacg ctgggcctgg ccaaggacgc 25140
 ctgggagatc agccgcagct ccacacgct ggagcgccgg ctgggcaccg gctgctctcg 25200

ES 2 607 185 T3

ggatgtgtgg ctgggtacgg agctcccggg ggccgggacg agggcctggg ctcgggggag 25260
 agggtcctga caagacagcc tccgagcagg cacgtggaac ggcagcacta aggtggcggt 25320
 gaagacgctg aagccgggca ccatgtcccc gaaggccttc ctggaggagg cgcaggtcat 25380
 gaagctgctg cggcacgaca agctgggtgca gctgtacgcc gtgggtgctgg aggagcccat 25440
 ctacatcgtg accgagttca tgtgtcacgg tcaggaggcg gagcctggtc gggcgggatt 25500
 cggggtgaag ttaagagggg agttttcagg cgtgggacct gggacgcgat ctgtgagggg 25560
 caagggacaa tgggcagagt cccactaagg gaccaggtgt gtaaaacgac tggagggctg 25620
 aggtgggagc cgggccgagt gagaccacta gggagctggg gagggggcg gtgcctccgg 25680
 tgttagcgcg gtagggcttg ggctaacgaa ggcagaatcg ggaatgaggg agggctctggg 25740
 gcggagtctg ggtgggtcgt gtccggaaca ccaaggaaca gaagaaacga gatgtgggca 25800
 gagtccgtgt ctggcagcag ggccaggacg agacaagtga ggggttgagg caccgcggg 25860
 gtcctaagtg aggggcgggt ccaggtggga ggggctgagg ggcggggca agcgagagga 25920
 ggaggggctg gggcccggg tagggcttg cgcctgactt tctggcttct tcccaggcag 25980
 cttgctggat tttctcaaga acccagaggg ccaggatttg aggetgcccc aattgggtga 26040
 catggcagcc caggtaactg ggccagcagc ctttacctcc cggacctccc acctattaac 26100
 tgttcacaaa ttctctgtcc ctcaaaacgc ctgggagggc ggccccgccc cctgcatcag 26160
 ctgtgcctcc agctgtgect gagaggtact gcctctcttt ctgggcctca gtctccccct 26220
 ctggaaagtg ggtttttcaa atggctcctc acccctcaaa caggccacgg tgttgtgagt 26280
 ccacatgagc tcccatctct ccacactatg gtcccccagg tagctgaggg catggcctac 26340
 atggaacgca tgaactacat tcaccgcgac ctgagggcag ccaacatcct ggttggggag 26400
 cggctggcgt gcaagatcgc agactttggc ttggcgcgct tcatcaagga cgatgagtac 26460
 aaccctgcc aaggtgcctt gcttcacccc accttccaag agctccccc atgcaacaagg 26520
 acttccatgg ggcaccacgc actcaggaac ccttcctcac tccaggtcgc ccgagtcgcc 26580
 ccatcctgat gtagtatgag aggcaattct gggctcaaat cccaggtcgg ccacttacca 26640
 gccatgtggc cttgggcaag tcacctaac tctgggagct gccgtttctc ttctgtaaag 26700
 tgacaatatt cagataacag gaagtcagca gatgtttacc aggcacctgc tatgtgacag 26760
 gcacagctat aattcttgaa tgaaagacaa tggcgtgtaa cagtgggaat tctgtagcca 26820
 gaatgcctga gtatgaatcc cagccaggta ttaactctgt gatctgggca agttacctaa 26880
 ctactcagtg tctccgtttc ctcgctctgta aatgagctct ctatctcatg ggggttttgg 26940
 gagggttaaa tgagttaatg catgcatatc acttaaaaca gtgtctggca cacaggaaag 27000
 gctagccaag tattggcctg tattaggata agaattattg cgatttttgg aaagtgccca 27060

ES 2 607 185 T3

tcactatact agacacatag taggtgttga ctagatacca tgtectttct actatgccc 27120
 gagacccttg tgctcaggat ccccgaaatc ctcatcccta gagtccccat tctctctctg 27180
 tctctttttt tttttttttt ttttttttga gatggagtct cactgtcacc caggctgaag 27240
 tgcagtggtg cgatctcagg ttattgaagc ctcccaggtt caagcaattc tctgcccga 27300
 gcctccctag tagctgggat tacaggcacc cgccaccatg cccggctaata ttttgtat 27360
 ttagtagaga cagggtttcg ccatgttggc caggctggtc tcaaacctct gacctcaagt 27420
 gatccgcctg ccttggcctc ccaaagtgtc gggattacag acgtgagcca ctgcccag 27480
 accccattct ctaaatccag ctgtttccag ggacccccct actaaccttc cctgctcccc 27540
 catcttctcc aggttccaag ttccccatca agtggacagc cccagaagct gccctctttg 27600
 gcagattcac catcaagtca gacgtgtggt cctttgggat cctgctcact gagctcatca 27660
 ccaagggccg aatccccac ccaggtttgc ctgccaggg gtagggctgg ggtgggggat 27720
 ggtcacgggg aagggtctcc acctggctgt ccctttgact gacagagacc catcctcag 27780
 gcatgaataa acgggaagtg ttggaacagg tggagcaggg ctaccacatg ccgtgccctc 27840
 caggctgccc agcatccctg tacgaggcca tggaaacagc ctggcgtctg gaccggagg 27900
 agaggcctac cttcgagtac ctgcagctct tcttgaggga ctacttcacc tccgctgaac 27960
 cacagtacca gcccggggat cagacatagc ctgtccgggc atcaaccctc tctggcgtg 28020
 gccaccagtc cttgccaatc cccagagctg ttcttccaaa gccccaggc tggcttagaa 28080
 ccccatagag tcttagcacc accgaggagc tggctgctct gacaccacct agggcaacct 28140
 acttgtttta cagatggggc aaaaggaggc ccagagctga tctctcatcc gctctgccc 28200
 caagcaactat ttcttcttt tccacttagg ccctacatg cctgtagcct ttctcactcc 28260
 atccccacc aaagtgtca gacctgtct agttatttat aaaactgtat gtacctcct 28320
 cacttctctc ctatcactgc ttctctactc tctttttatc tcaacttagt ccaggtgcca 28380
 agaatttccc ttctaccctc tattctcttg tgtctgtaag ttacaaagtc aggaaaagtc 28440
 ttggctggac ccctttcctg ctgggtggat gcagtgttcc aggactgggg tctgggccc 28500
 ggtttgaggg agaaggttgc agagcacttc ccacctctct gaatagtgtg tatgtgttg 28560
 ttatttgatt ctgtaataa gtaaatgac aatatgaatc ctcaaaccat gaaataacct 28620
 tgaaccttcc tttgggagcg ggggtgttca ataggggggt aacggacaga tatggctaca 28680
 ggcagcagca ggggaagctg gagagggccc taatgcctac caagcacggg gcatccaagg 28740
 tgtggagttt tagaacacc agagtccac tgctcatctg cacgtgagtt tagaagacaa 28800
 gcagctgaag atacattaaa atgtcccctt cgttgcctat atggccttca atctgtgtat 28860
 aataggtttg ctaattcttt atctgagttc atcagatttg ccattcatca caggcgcaat 28920
 gggacaacct taggcctcct ttgccagggc agggaggaag accacagtgg accctctgga 28980

ES 2 607 185 T3

gctgtcagac tctccaaaag aggacagaag agaggggagg agagagaaga ggcctgaggg 29040
 ttagtctaac tcaactggatc tcattagggg agttttgccc ccaggggagc ttttgagag 29100
 gtttgaaggc agtttgattt gtttggatcc tacaggtagg gttcagggat gctgaacaat 29160
 ctgcagtgca cctgcgcgat gatgaatctt cccactccct cgttcccctg agagaaactc 29220
 tggaagctga catgcctccg tgtggaaca aggaggagcag ggaataaaga ttcccacctc 29280
 tcccatcaga aaatgtttgt tgaccatctg acttactaag ggaatggaca gagaaggaat 29340
 ctgggagctg ggaatcactg cagcaattgg caaatcatta ctgagcattg actctgcaaa 29400
 gcattgactc tttgctaagg aggaccctgg gaacacaaac atgaataaga cctgtccctg 29460
 ccctggagga ggagttcata gtcaagcaga ggaggaaaat tataataata ataactcact 29520
 tattaagtgt cttctgaatg tcagatgtat ttacagccat cttttcaatt taatccagta 29580
 ctgagcctgg tctctgtgatt agccccattt gtaggtgaga aaactgaggc tcaggggta 29640
 catgatgtac caagagcatg cagtgtatgt gacagagcta ggatttgaac ctgatctta 29700
 caccaaagct catggtcttt tcaactagact tcattgcctc taggctttgg gaagagagcc 29760
 tctgtggagt gtgtgtgtgt gcgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gatccttct 29820
 cctctagtta ttggtagaaa gattccctgg aaatcctcct atgctgggtg acctaaagga 29880
 aagaaagata aggcaatcaa tgcagattga gaattccctg tgcctgccc tgtgctgggg 29940
 gttgctgaat gagagcagta agatggagag aagccaaatg gctgctcaga ggggtgtca 30000
 t 30001

<210> 3
 <211> 7682
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 3

tggtgtgtgc ctgtaatccc agctactcag gaggctgagg caggagaatt gcttgaagcc 60
 gggagacaga ggtggcagtg agccgagatc acgccactgc actccagcct gggcgacaga 120
 gtgaggatcc atctcaaaaa aaaaaaaaaag gaatttcttt gtgatttacg atgttgagca 180
 ggttttcaaa tgttttggtc attcttatct tcctttgcga attacctgtt caaatatfff 240
 gccatttaa aaaattggat tgctttatta ttattattgc agtagcagtt gatataataa 300
 ggagtccgta aacagaccca cagtcaattg atattcaacc aacgtgcaa agcaattcaa 360
 tgggaaaaga aaaatctttt caagaaattg atatgaagaa acaaaacctc aaccagctc 420
 aactataca ttaatttgag atgagtcata gacctaatg tcaaagttaa aattataaaa 480
 gttctagaaa aaaacataga ggtgattttt atgatagcgt aagtgaagat ttctgaaga 540
 agatacagca ggcaatattt cttttctttt ctttttttg agacggagtc tcgctctgtc 600

10

ES 2 607 185 T3

gccaggctgg agtgcagtg cgcgatctcg gctcactgca agctccgcag aaggcaatat 660
 ttcacagagg aattctttgt gggcctgggc ctgacttgca atgggccagt tcctggggta 720
 ccatgggtgg gaattgggta aaacttacc caggttctta tcacacggga cccagaggc 780
 ctgggtggag gcttgtgact aactacatga gctttgccac gtactcctca atacctctga 840
 caaggactta ctgcagtgtt tggctcacc aagtttccca caataaagag acatgagtca 900
 cctttcaaga ccctttacc ccaagaatgt ggtcttcaca catgagacca aggtctacaa 960
 gtggtcagga gagaggggggt ctgctcagat gggggagtag tgcctgagct ggcctcaaga 1020
 gggtaagt gccctgcact gaaaacctgg aactgagtt agggtagggc tgggggaaaa 1080
 ctggggcttt ggagtcgtag ggtctgggtt caaatccaca gaccattccc ttcttagctg 1140
 tgtgttggg ggtaatcac tggatcttcc tgagtcctgg tttcctcctc tgaggtaaaa 1200
 cgagtttgcc ggttggctc agagctgttc taggcatggt ggggagacc tgacaggcag 1260
 aggcagccct gctctcaagc agttgattta cagctgggga aacaagacag ccacaaatgc 1320
 aatacctcaa actcaacttc tcaccagaaa gctccttttc ctaattttca cagccagtcc 1380
 ctcagcctcc tgggccccaa atactagtaa aacctttgcc tcctctctct tctttcttc 1440
 ttgtaatcat ataggtacaa agtcctacca attcttctg aaatatgttt ccttatcaaa 1500
 aagtctgca aagccgtgcg tggttgctca tgcctataat cccagcactt tggaggctgg 1560
 gaggatcgtc tgagtcagc agttcgagac cagcctggac aacatagga gaccatctc 1620
 taccaaaaat tttaaaatca gcaggggtgg tagtggcaag cacctgtggt ctcatctact 1680
 tgggaggctg aggtgggggg attggtggag cctgggcggt tgaggctgca gtgatctgtg 1740
 attgcaccac tgcactctag cctgaggtac agagcaagaa cttgtatcag aaaaaaaaa 1800
 aaaaagtcct gcggtagctg aactgccat tgcctatacg attcccattc cctcatctc 1860
 cctagcagga tatcaatttt gttcgaagtg tcaatgaagg ccaggtgagg tggctgatgc 1920
 ctgtaatcct aacactttgg gaggccgagg caggcggatc acctgaggtc aggagttcaa 1980
 gaccagcctg gccaacatgg tgaaaccctg tctctactaa aaacacacaa attagcaggg 2040
 catggtggcg tgcaacctga atcccagcta ctcaggaggc tgagacagga gaatcacttg 2100
 aaccgggagg tggaggttgc aatcagccaa gatcacacca ctgcacttca gcttgggtga 2160
 caagagtgaa actctgtctc aaaaaagaaa aacaaaacaa aaacaaacaa caacaacaaa 2220
 aagcaaagtg tcagtgaagg tccagcaaaa gactcccttc ctattgccct ttgcagccag 2280
 ggtcatcatg tgacacagtt cagatcaatg agatggaggc tgagggtccc tgggaaagat 2340
 gtttttctta tacaggatcc acctctttca gcttactctc ttccattttc cacgtgaaca 2400
 ggcctttag cctggaggag ctacagctgc ctttttgaga tgctgaggca cctgtctga 2460

ES 2 607 185 T3

agaaggccct cacatcactc aacttgacta ctgggtgagc ccttgagag gcttcccagc 2520
 ctctgctctt caagccgaag taccacaggg gacacgagtc ccagagttac aggaccccag 2580
 ctatggttca tgtgtaaagg gaaccattag gcaaccaggg gaaatgatga agaagatcta 2640
 catttacaaa tgtgaaaaga tgttcgtggt atattgttaa attaaaaagc tgtttaaaaa 2700
 tagtttttgg gtcaagtgag atgactcact tatactttta gtataagtat gtcccagca 2760
 atatctggaa cgtacttcta ctaaggggtt tctccctcca tcggcacatc ccaggcatcc 2820
 tggcagctgc tggcctccag caaccccaca ttctagttgt gtgggagtgg ggtgtggcat 2880
 ggaccctgtg ggctaccact gccctgagct gcttcttccac acaactggtat ttgtatctgt 2940
 ggtaaaccca gtgacacggg ggagatgaca taaaaaagg gcaggacctg agaaagatta 3000
 agctgcaggc tcctgcccc taaaacaggg tgtgaaaggc atctcagcgg ctgccccacc 3060
 atggctacct gggcctcctt gctccttcca gccatgctcc tgggcaaccc aggtaaggcc 3120
 ttccctcctg gatcgatcct gatggcccac ccagcctcgc actctcaggc tggctgaacc 3180
 tggagcttgg actctgtggg cacccaggtg ccctgcctc ccccggcct tctccccct 3240
 catggaggcc tggcctcccc tcagagccag gcttagtcca gtgtgctgcc cagcctgtca 3300
 ctggcctggc caaggaggag agacaggcca gggattctgg tctaactct actggccaca 3360
 ctgtgtggcc tgagaccccc ctttccctcc caagcccctg cctccgcac tgcgtggtga 3420
 aggccattgg cctcctcctg tggatctgct tttcctcggg cctacactgt ctaggattgt 3480
 gcggggctgg tgagagaaca agatctcttc tgtgttcaag gcagacttcc tgcctcctgc 3540
 acctgctct ctcccaggcc ttgaggtcag tgtgagcccc aagggcaaga acacttctgg 3600
 aagggagagt ggatttggct gggccatctg gatggaaggt aaaaaaaga aatcccttga 3660
 aaggagattg agggaagttt ctagacaaac cgacccccaa atctgtgttg ctgggggaac 3720
 agaggagaag agagagtctc gccctcctgg ctttctagaa ggaacgtgag aacacgtgtt 3780
 tgtgctgaga gtgggtcaga gcggctccag ggcaaagcat gtggacaggt atcctggccc 3840
 cctgcaaggc ccagctcctg tcctaggccc tggtcacctc ctggactccc accagccagg 3900
 agaacgggct ttccctctcc ttccgctgc ggaggggaag ctgaagtctg gtcttctca 3960
 ggtctggtct tctctctct gagccctgag tactacgacc tggcaagagc ccacctgcgt 4020
 gatgaggaga aatcctgccc gtgcctggcc caggagggcc cccaggtacg tgttggtct 4080
 ctgctcacct gccacagtcc ctctccttcc cctcctcctt ggtggtcctt ggggtgaggt 4140
 ctggagctct ctaatggtea ggagggtgga gtggaggctg gctgtttct gacgatgctg 4200
 gttttgttga attcatgtct ggccaggagg gctacaggta tctggcagac tcctccagga 4260
 ggatcctctg ggtctcacc ctccaaggag cctggggctg cagaacccaa ataggcagac 4320
 tccctggga gttcctcaat aggagagggg caagtgcagg gctgggaaag tactgggggt 4380

ES 2 607 185 T3

gtgggaggct gtttctgggg tgtctcagag cctctaagac aagcaaaagg gtgggcaggg 4440
 gccaggcagc cagttcaggc cttcagtgtg tccacgctct ggaagagat cacggacatt 4500
 cctgccggcc tcagaaacac aaagggcccc tttctgggc actttcacgc gctcccagag 4560
 tgtctgagag accatcataa gggctttctt tcttgacagg gtgacctgtt gaccaaaca 4620
 caggagctgg gccgtgacta caggacctgt ctgacgatag tccaaaaact gaagaagatg 4680
 gtggataagc ccaccaggt gaggccaagg ggctacagag cctcctgtct gctgctcaat 4740
 ggaggggcca gcctgtgacc aggtcgggga tcggggagcc cgggggcacc ttgcacagtg 4800
 atcctggggg agggcttctt agaaggaat ctgtgagtc cctgtgtct gtggatgaat 4860
 ttcagagaac ttgtgaaatt gtgactctct ggaactgtgt aagtcagacg gcagagtata 4920
 catggttttc atcatgtatc ctcaaagagg gcttgtccca gagaagttag gaatcttccc 4980
 ctaaagccct aacatttggt tccaaggcag agtttgagaa gctagttccc caagaggcct 5040
 gggtcaggac tgataaatcc cagatctgct acttccaagc tgcatggcct tgggcaagtc 5100
 acttccactt tctgagctc tgttatctta tctttgaaat gtgatggata atagtcccta 5160
 tcttgcaagt tgtcaaaccc tttttttttt tttttcttg agataggatc ttactctgag 5220
 acccaggctg gagtgcactg gtgtgatctt ggctcactgc aacctctgcc tccctggccc 5280
 aagcaattct cctgtctaag cctcctgagt acctggggct ccagggtgtgc gccaccatgc 5340
 ccagctaatt ttgtacttt tgtagaaaca gggctcact gtgttgcca ggtggtctc 5400
 caacttctga gctgaagcaa tccacctgcc ttggcctccc aaagtgtggg attacaggca 5460
 tgagccactg cacctggctg ctgaagcttt ttaaaagagc tgagggtgg gatgtactta 5520
 gctccacgtc cagcactgag taaatgctta acgaatgact gtgttactac caagaattat 5580
 tgtttcactc tccctcctc cctctctct gctgccccaa actactcagc atcctggcac 5640
 tgcaggctcg caettagccc tggataccca gattcatcct cctcccctgg gatggcatag 5700
 aagagacttt aaaaccaaat gagccaagac tccaagctct gaccacacct cccaccccac 5760
 cagtcttctc tatgcacccc ctctatctgg agccccagc caggctctgg acccaggtag 5820
 ctacatggca gagcatttaa tgtgtgctg gcagccatgg gcaccattct ccacacagaa 5880
 ggcaggggac aggtgcacaa ggcgctgaga ccccagcagg gctaactgtc cttgtctcag 5940
 gagccctacc tggccagtct tgggccaggc cttggggact gggagtaggg gctgagcccc 6000
 gtctgtacag tctctgccc catgggcacc aggtgccagc tctctgcacc cagtactccc 6060
 attgctaggg ctgctggaac ctgcaggggtg gcagagctgg gcaggactca ccctataacc 6120
 atgtccactg tgggtctgct gctgcagaga agtgtttcca atgctgcgac ccgggtgtgt 6180
 aggacgggga ggtcacgatg gcgcgacgtc tgcagaaatt tcatgaggag gtatcagctc 6240

ES 2 607 185 T3

agagttacc agggcctcgt ggccggagaa actgcccagc agatctgtga ggacctcagg 6300
 ttgtgtatac cttctacagg tgagtgcaga ggtgacagca gggatacctc ctgagggttg 6360
 gagacagctt cccccaggat atatcaaagc tgcctcctta ctccccatc tcccagcttg 6420
 ggaaagtgtg gagaattgag cagatggact ttagctagaa atgtttgaga aatactgatt 6480
 agagcttggg cttcagacac aggtggtcgt ggagtaaaat ctggtctcca tctctccctg 6540
 gctgtgtgac ctttaagcaaa taacttgacc tctctgagct tcagtttctt catctgtgaa 6600
 ggggagatag caatcctgat ttttgagatt ggaatgagaa ttgaaggagg tcaccgtgtg 6660
 tgtggacctg accctgggga aatgtcctca gactgaggct attcaaggct atcagacctt 6720
 cagtcaaact ccaatcccag cccagcacag gccctgggg tcgggagctg gggccatatac 6780
 ctccccaca atcctgggcc ctgagatctg ggctagggaa cccttcaggc aggggagcat 6840
 gaggcctttc cctccatggc tgcccaggct gtgcctggag agaacagatc tcggctgtag 6900
 gaaatggggc cagaaagggg cctcggtgat tggtctggc agctcagctg gcacttgcca 6960
 atgctctggg attttatget ggcagatcgg ggtccccac catttctgt cattggagct 7020
 tgtggctttt ctattcaagg ccccacaacc tgctcaggct gccgactggc ttccaggatg 7080
 tgctctggg tgtgttcagt agggtcaggt ggctctggga ccttaagcaa gtaacattct 7140
 gagtgctgc ttctccttga ggaccacca catctgcccc cagctggctg ttctctctc 7200
 tccaggtccc ctctgagccc tctcaccctg tctgtggaa gaagcacagg ctctgtctt 7260
 cagatcccgg gaacctcagc aacctctgcc ggtcctctgc ttctctgac cagaatccac 7320
 tctccagtct cctccccctg actccccctg ctgtcctccc ctctcacgag aataaagtgt 7380
 caagcaagat tttagccgca gctgcttctt ctttggtgga ttgaggggt ggggtgcagt 7440
 ggcattgctg ggtgagctgt gtagtccttc aataaatgtc tgcgtgtgt cccatacact 7500
 gttgtagatg ttatggattt agtgggtaac gagacaacct taacagcatt cacacagtta 7560
 gtcgtgaaat gcttactgag cactcaccac agccatgcgt tattcagaaa ggccaaggca 7620
 cacagtggcg atgtccccag aagctctcag accagtggga tagaccagca gggttagagg 7680
 tg 7682

<210> 4
 <211> 8269
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

agtgagctgt gatagcacca ctgcactcca gcctgagcga gagtaagact atgtctcaaa 60
 ataaaaaaga aaaagaaaa gaaaataaat ggttgctaac tgccatgaga tttactgatg 120
 tctatcataa gactatttca taaggctgat tctaatacaga ctatttacta cagctatgct 180

10

ES 2 607 185 T3

aataaatggt atgtttatag aggcttattc cctaaaataa tatttactgg ggcctcctca 240
aataaaaata ctgtatttat agaggttttc tctaataata atgacaattg aagatttctc 300
taataattta ttgaggccta tttaaataga aatatttgcc gagacttatt ctagtaatca 360
tatttatagg ggcttactct agcaataata atgatataat tatgactcca gactcaggac 420
tccaacttac ctgctcaact tacttactca acattcccac ttgaaaagaa gaggcactctc 480
caatctcaca tatccaaaaa taagttcctg atctcacaca cagcctatgt gttcctccca 540
tggcttccc catcttagga aatggcaacc ccatttttta ttttacttat ttgtttttt 600
gagatggagt ctgcacctgt tgeccaggct ggagtgcagt ggtgcaatct cggctcactg 660
caacctcogc ctcccctcct gggttcaagt gattctcctg cctcagcctc ccaagtagct 720
gggattacag gcgtctgcca ccacgccag ctaatttttg tatttttagt ggagacgggg 780
tttcaccatg ttggccagge tagtctcaaa ctctgacct cgtgatccgc ccgctcggc 840
ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccacgcc cggccaaaca accccatfff 900
tatccagcta ctcaagccaa caactttggg attcaatggt ggctttttt tttttttt 960
ttttttgaga cagggctca ctcttgcca ggctacaatg cagtggcgtg atcacagctc 1020
actgcagcct ccacctccca ggctcaactg agcctcccac ctcagcctcc tgagcagcta 1080
agactacagg catgcaccac ccactatgcc tgggtaattt ttaattttt tgtagagatg 1140
gggtctcctt atgttgccta gactggtctc tgtctactgg tctcaagtga tctcccacc 1200
ttggcctccc gaagtgtgg gatcacatgc gtgagccacc ccagctggcc tgtgtctgct 1260
tttggttcc tgtaaatcct caaagacagc acctggcaca tggtaatcac tcaaaagAAC 1320
atgtgtgaa caataaatct ttattcagge caactgactt acataaagta agtgetgttt 1380
attgacttac ataaagtatt atttattgaa atgtactcta atgatactga gatttaatat 1440
ctttttatca ttataatagc cattaatat tatgactaga gtgcacctca atagaaatga 1500
tgatgccttc cataataact gtttaccatt agcattcatt tctttaatag aacgtaggtt 1560
aattgaggat tagtctttt aaattttatt ttattttatt tttttgaga tggagtctca 1620
ctctgtcacc caggctggag tacgggtggg cgatcttggc tcaactgcaac ttctgactcc 1680
cgggttcaag cgattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggaattaca ggtgcacgcc 1740
accactccca gctaattttt tggggcttcc cgtggcagat gggggctact gaggagcttt 1800
caagcccggg agaggttggg aggggctgga gaaagttgga agagacctgg gtgattcaaa 1860
aaaactgaca gtgcttagac aagactgaca gagacctaaag agaaccaagt ggccaagcag 1920
gcgacgtgag ctgtgaacct cgaaaatctg agacaggtct cagttaattt agaaagtta 1980
ttttgcatg tagtcacagc tactcaggag gctgaggcag gagaatggcg tgaaccggg 2040
aggcggagct tgcagtgagc cgagatcgtg ccactgcact ccagcctggg caacagagcg 2100

ES 2 607 185 T3

agattccatc tcaaaaaaaaa gaacaataga aagtttattt tgccaaagtt gaggacatgc 2160
 gcccgtgaca cagcctcagg atgtcctgac gacatgtgcc caaggtggtc ggggcacagc 2220
 ttggttctat acattttagg gagacatgac atatcaatca atagatgtaa gaagtacatt 2280
 ggtgcatcca ggaaggtggg gacaactcaa agcagggagg gggattccac gttacaggta 2340
 ggtgagagac aaattgttgc attccttgag tttctttttt cctagatgga gtctaactct 2400
 gttgcccagg ctagagtgca gtggcacaat ctgggcttac tgcaacctcc acctcctggg 2460
 ttcaagtgat tctcctacct cagtctcctg agtctgagac tacaggcgtg caccaccatg 2520
 cccggctaata ttttgtattt ttagtagaga tggggtttca ccatgttggc caggctggtt 2580
 ttgaactcat aacctcaggt gatccacctg cttaggectc ctaaagtgct gggattacag 2640
 gcatggcctc ttttgagttt ctgataagcc tttccaaagg aggcaatcag atatgcatcg 2700
 atctcagtga gcagagggat gactttgaat agaatgagag gcaggtttgc cctgagctgt 2760
 tcccagcctg actttcccct ttagctcagt aattttgggg cccaagatt ttcctttcac 2820
 agagctctca ggaaaagctt cagaaggagg cctgggggtt tctctggca accacagacc 2880
 acatctgggt gagaaaagctg ctggagatcc tgcgagcaat tctgtcttca aggccccagc 2940
 tgccttgctt ttgtgctctt aagagatggt cttggctggc tgggtgcggt cactcaagcc 3000
 tghtaattcca gcactttggg aggctgaagc aggtggatca cctgaggtca ggagttcgag 3060
 accagcctga ccaacgtgga gaaaccccgt ctctactaaa aatagaaagt cagccgggca 3120
 tgggtggogca tgcctgtaat cctagttact taggaggctg aggcaggagg atctcttgaa 3180
 cctgggaggc agaggttgc gtgagccccg atcatgccat tgcactccag cctgagcaac 3240
 aaaaagtgaat ctgcgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagat gaccttcaact 3300
 caccogctct tactggcttg tgggtgtctgt cagagggcct gggcctgtga tcagcctgtg 3360
 atacctacat gtgcagagac tcaactggagc caggtacagg tcacctctgt gtatgcatgc 3420
 atgcatgggt gtgatgggtg tggtagtggg acccacttgg ggagatgaga aatgaggtta 3480
 caggcttggc cctggaggtg aaaggagaat gaaaatggtc ggagttaggt atgaattata 3540
 gaggttgcag agaagaatga aaagacagtg gctggggcga gtggctcact cctgtaatct 3600
 cagcactgtg ggaggtgag gcaggtggat cacctgaggt caggagttca agaccagcct 3660
 ggccaacatg gcaaaacccc attttacta aaaatacaaa aaaaaaaaaa aaattagcct 3720
 ggtgtgggtg cgtacaacca taaccccagc tactcaggag gctgaggcac aggaatcact 3780
 taaacccagg aggcggaggt tgcagtgagc caagatcatg ccaactgtact ccagcctggg 3840
 tgacagagtg agactccatc tcaaaaaaaaa aaaaagggtt gggatgggaa tgagaatagg 3900
 gtcaagtttc aggaagagga tggggttggg tttggagtag gggctggggt taataatgga 3960

ES 2 607 185 T3

gaggggtttg gtttggagat aggggtgggg ttcagaatga gaatggagtt agatttgagg 4020
gtgggaaggg tataagggtt ggaactggga ataaggatga tgttgagttt ggaattaga 4080
atgacgtagt gtttggggat gggggcgaat cgggggatgg ggttgagtgt gtagttggga 4140
ctgagaatgg agttctattt gaggatgggg gttggagcta gggtgagat tacgaatagg 4200
gatgggattg ggtatggagt tgtgttcagg aatgggaata gggtaactt tggggatagg 4260
gatgggttga atttgtggtt ggaactgggc ttgatactga gtttggggat ggagttgggt 4320
ttggggttaa ggatggcttt gggtttggga gggggtcagg gtcacagata gataggctgt 4380
gtgctctgac ctgctactca ctgcacacca tggcaggttt tccggagacc tggcctgctc 4440
atggcctctg ccacctctgg gagcctgtgc tcataaatgt gttctcagag tgggtcagat 4500
ctgagtgaag gatgggggct gccgatctga gtctctccaa taaaggagag gaaccagtct 4560
tccaggctcat tcccattct ccacatttgc cagctgtcct gggactgctg gaccagttca 4620
tctccaagac agaggctctc ttccagacta ctccctatgt attagtctat tctcacactg 4680
ctataaataa ctgcctggcc gggcgtggtg gctcacacct gtaatccaa cactttggga 4740
ggccaagggtg ggcagatcac ctgaggtcag gagttaaaga ccagcctgtc caacatgggtg 4800
aaaaccgaa aatctactaa acctgaaatc tactaaaaat acaaaaatta gctgggtgtg 4860
gtggcgggca cctgtaatcc cagctacttg ggaggctgaa gcaggagaac tgcttgaacc 4920
tgggaggtgg agattgcagt gagccgagat tttgccactg cctccagcc tgagtgaaa 4980
gagtgagact ctgtctcaaa caacaacaac aacaacaaca aatgcctgag actgggtaat 5040
ttataaagga aagaggttta tttgattcac agttcagcat ggctggggag gcctcaggaa 5100
acttacaatc atggtggaag gtgaagggga agcaagccac tgtcttcaca gagtggcagg 5160
aagaaggcca agcgaaggca ggaagagccc cttaaaaaaa caccatctct tgtgaaact 5220
cactcactat cacaagaaca gcatggggga agccggcccc atgattcaat tacctccacc 5280
tggctcttac ctgacacgt gaggattatg gggacacaat tcaagggtcg atttgggtag 5340
ggacacaaac cctaaccata tcaccgttc acagaggta agttttctct ggcctctac 5400
ctgggctgtg gtaccgtcac cttatacctg ctgtagatg aggtgttgc aggacctgat 5460
ggtgtggatg gaagaggcta gcgtttgggg ggctggagaa ccctaaacca aaatccttat 5520
gtccccaac accccctagg cccccgatc ctggtgataa aggccaccag gctggagccc 5580
ccaccaagc aggatgcc aactgaatc taatcagatg aggatgtggg tatgtctgac 5640
tctctgaaa ctttcagaa ttgtgattct ctgctgtttg cctgcccttg gcatatgctc 5700
caactgggg cccaggatc tgagctctct cccgctctt cctccctcag gacctggagt 5760
tcaggcccc agctccttcc tcttaagcc ccaggagttc taactccaa gtccccctc 5820
tcagttagaga ccttagactt ggggacttcc tctcccagaa tgggaagctg cataaccac 5880

ES 2 607 185 T3

aggaaagcat gacacatccc cagctgtccc ctccagccac atctgccctc ccccttaatg 5940
 tacaccctag cctgattggc ttctctcccac ctccagggccc ccaagcctct ctctctcacc 6000
 tcttccagga agccccgact tgggtgtgaa ggttccatgg gtgggagttg tagaatctgt 6060
 gacagaggca agtactaaac caccgcccac accactgatg atctgacacc ctccagtccc 6120
 tccccatca cacactaagc ggggaactgg accccagga ggggaggag gacgttgcct 6180
 gtgcaatcca ggaagggagg gtatgtgaaa agctaccggg aactgtgtga aaccaaacca 6240
 gcctcatgtg acaaagcgca ggaccctca ctgcccacac tgcttgcctg tctctcttc 6300
 ttgggtctca aggaccagg agtctgggtg cacagcctcc ttctctctga gattcaagag 6360
 tctgatcagc agcctcttc tctccagga cccagaagcc ctgagcttat ccccatggag 6420
 ctctgccggt cctggccct gctggggggc tcctgggccc tgatgttctg cctgattgct 6480
 ttgagcaccg atttctgggt tgaggctgtg ggtcccaccc actcagctca ctggggcctc 6540
 tggccaacag ggcattggga catcatatca ggtaagggga atgggtgtcc tacagagggg 6600
 ttgccagcgg ggatgggtgc tcagtggctc tctcccagtc aggtacatc cacgtgacgc 6660
 agacctcag cattatggct gttctgtggg cctgggtgc cgtgagcttc ctggctcctg 6720
 cctgcttccc ctccactgtc ccccaggcc acggcccgcct tgtctcaacc accgcagcct 6780
 ttgctgcagg taaggactct ggactggact ggggcatcgc gagccagcga attcctgccg 6840
 aggagctgag ccatctctct tgtccttgtc cccagccatc tccatgggtg tggccatggc 6900
 ggtgtacacc agcgagcggg gggaccagcc tocacacccc cagatccaga ccttcttctc 6960
 ctggctcctc tacctgggct gggctcagc tctctcttg ctctgtacag gtgactatcc 7020
 tgcccactgc cctggggagc tttgggaggg tccagttggg gtccctgagg acagagggca 7080
 ggggcaagtg cttaaactct ttctggctcc ccaggtgccc tgagcctggg tgctcactgt 7140
 gggggtcccc gtccctggcta tgaaacctg tgagcagaag gcaagagcgg caagatgagt 7200
 tttgagcgtt gtattccaaa ggcctcatct ggagcctcgg gaaagtctgg tcccacatct 7260
 gccgcctt ccagccctc cccagccct cctcttgttt ctccattcat tcaacaaaat 7320
 ttggctgga tctggttatt ttgagattaa ttctgccaag acataagcca actgtctgcc 7380
 agctccatgg taggagctgg gcaccaaggg aaggtgaggg cccaccaggc cgaccagcct 7440
 gcagggcct cctgccagc acgagtgccc gggccgtgtg gacacaggt ccaaccctg 7500
 tctatgtctc ccttctcca gcactttct tctccctgt gtcttctcc cttagctgg 7560
 ctctcttcc ttctctctcc ctctctgatt ttgtccccct tgccagaact cagccctcc 7620
 ttgcaactcag tcagttctct ttgcacatt ccccatgctg gggacactgg cacgggtcag 7680
 acccagggcc tgcccagcag gggctcagtc tgtggggtgg tggggaggag gcacttacag 7740

ES 2 607 185 T3

accagaagca gttaatacag gccagacagc agtcccagtg cagggagaat gccggaaaaa 7800
gactgaccat attgtggagg gatggagacg acttttctgg agagagaaca tttaggagct 7860
tcttaagggc cagggaaaagg taatatccag gcagaggggc ccaaagatga acgtgcagaa 7920
aagtcaggag tcttgtgggg atgaagatcg gtaatttagg gtcaggatat agaatgtggg 7980
gggcggggga tggaaaatga agagggagag gcaggtgggg gctgtggcct ctaatgtcat 8040
gctggacttt ctcttgaaca tgatggggag ttgggagaaa aattgtgggc aggggagggg 8100
cagtgtcagc tctgggtgcc agaaagacct ccctgtagac atggagggga ggccagaagg 8160
tgagggagga acttggcaat gcaatagggt ggacatgatg aggcctgacc tgggaccagg 8220
aaaggagggg atgagccaga cagattcagg ggcaggagga gcaggactt 8269

5 <210> 5
<211> 477
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 5

caggggtcag gcaggtaatg aagtgatcgg aaggtgatga ggcagtggca gttgagattc 60
acgttgcagt cgccccaaagc tggccaggcc agggagcaga agcatggctg gatgccggag 120
cccaccaggc tccccactgc agggcaagag tggcaggggg agagactgtg aaaggagcat 180
aggccaggtc ctgggtgaaa gctgtgtcct cagccttgac tgatgggtat agggagccac 240
taaatgcctt ggggcagaga ggtgaggaaa aaaatattta ccgagcatct acaaggtgca 300
aggtactcac tagatgcctt cagtaccaa gcttctcaaa cttagtatgc atatcactct 360
tctaagaatt tcattaaaat gcagattcta attcagcaga tatagggcag ggcttgaggt 420
gctgtcttta ataagctccc agtgcctggg actgcacttt gaggagaaga gctgtgt 477

10
15 <210> 6
<211> 1800
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 6

ES 2 607 185 T3

tcatacctcc cccagccagg gcctctgacc tctccactcc tgtgtccett cccccaggag 60
 gatctctgcc ccaactcagta tccggcagat cccttggtat tcttgtgctt ttagaacttt 120
 tgctgttttt ggccaacttg aatcaacatt actgtctcct cgagcgtttc tctgccaggc 180
 aggggactag gaaagcagga ctgcagggcc tgctcattgg gttctaagat gtgggtgaat 240
 tcggagtggg gttgtgcagg gctcccactg agaggagggc aggggccctt tgtgaagtgg 300
 ttagctcgtc ttgtcaatag gtcctcagaa catccctttc agtctcttct caaagaagcc 360
 cttcaaaacc aggcccttgc tcttctgtga tcgaagtgtc tgactttttc tgctgttgct 420
 cacatccggc ctgtcaaggt tgttttctgc cagcctggtc gtccatgcac cccatactat 480
 tctcatggac tcatacccgt gaggaattgg gaggtaaggg caagcacctc agcacgctgt 540
 gtgggacccc tagggttgca cctgggagga gcaaggccac acggacctgc tgtcagctcc 600
 tatgctccca tctggctgga accaaccaca agcttggggt tcagtgcccc cggcccatgc 660
 actcagcatc tacaccatc acccacctgg cctcctggtc ttctgaccct gggatctccc 720
 aaagaacaga gcagagccaa ggctggccag gatgagcgca gtctctctga gatgggacct 780
 gaaaacaggg gcacccttgg caaggaagga ggcacacaga gtgggaagca gccaggcctg 840
 gcttcgagtc ctgcctgggc actccccac aaggagactg tgggcaagtg acttcccttc 900
 ccaagccgct gggctgctcc acagcagaaa tgtggcagtg gcgcaccctt gaaggttgcc 960
 gtggggagtg aggataaggc atgcagagtg cccggctcag actggatgac gacgacggcc 1020
 agtggcaact tctctcctaa ttgtgcaagc aagcagtcat ggacaaatcc ttgtgagagt 1080
 gactgtgtgt acaccaggac acagctgcac aaacaccatc cctaccctca taatgctcca 1140
 gtttagtggg ggagacagac attaaacaca tccacacata agaggatggg gatgaagtgt 1200
 catcaatttc acaaagaaga aataatggac tgagataatt gacagagtgg gggacctaat 1260
 atagcttagg gggtcacagg aggtctctat agaacagact tgctgcctaa ggagctacct 1320
 aagtagtgag gatggagggg aaggggtcaa ggctggagaa agcttagggc gtttgagaac 1380
 tgaatgagt tcatagtggc tacacgtacc cggcccatgt aggtaattta aaatttctgt 1440
 gtgtgattga aaaagcaaag gaaataggt aaagttaatt ttaataagat attaaatgta 1500
 aggcactctaa tgtaaggcat attatatagt ttcacatgtc cattaacata aaaattatta 1560
 atgagatagt ttacatttct ttttaaatac tgagtcttta agaactctggc aaatatttta 1620
 catttatatc acatttcaac tgagactagc catatctcaa gggctcaata gccacatgtg 1680
 gccagtgacc atcgtattgg acagcacagc tccggacatc ataatattgc aaccactact 1740
 cccaggaaaag actggttcac tggcacaggc ttcagacacc tgccagaagt gctttagaac 1800

<210> 7
 <211> 2040
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 607 185 T3

<400> 7

aatcatccct	aaaaaacct	gctttgcagg	attctgtgtg	gcttatgaga	gatgaggagt	60
atgaaaacac	cttgtaaac	caggaggccc	ttacaaagt	cagaagcagc	tcttcggtgc	120
tacagtctag	ttgagggtct	gactttagga	agtcacaagg	aacttagaaa	tgggaagggg	180
cttcacctg	acaacagcag	ctctgccact	ggaccgggtc	ttccagccta	gctccaccac	240
tcttctcatg	ggtaaactct	gccttcactc	ctgttttctc	atctctcaca	caggctgaga	300
acaccagct	ctcaggctgc	cgggctgagg	gtcaaatgag	tcctgacca	tcacgtgcac	360

ES 2 607 185 T3

agggcctgac ccaaggcagg tgctcaatcc ctggcacttg ctcttggtgc cttagagggg 420
 accttgctgc ccacaccggt ctgagcccag acctggagca gcacttcacg tgattaccac 480
 aagggggcgc ccctaagctt tccattcact ggaaccattt cattgaacct gtcattcagc 540
 ccttccttcc acatccctac tgctatccta gagccaggag aaagcccttt agaaaggagc 600
 tctgcagacc ccgaaggcat ctgctgtagg ttcagtgact cttagagaaa cagccctgct 660
 ttccaaggcc aaacactgca tgtaggtaaa tttgtgacct gtggtggccc tcccaccaac 720
 ctatcagctg agtgtcttca agttacttct ctaactttct tgggcctcag tttcctcacc 780
 tgaaaggaag agttggaaat aatcactctt ggtgcctgtg ggagtgcctt gtaaaccatg 840
 gagtgagctg cacatgtggt tcataactgt ccttttcatt gttcctataa accaaaaagt 900
 atctgagaca ggtctcaata aatttagaga cttagtttgc caaggttaag gatgtgcctc 960
 ccaaaaaagg aacacaaaat cccaagaaca acctgtgacg tgtgcttttt tccaaagagg 1020
 attttgagtg cttcaatatt tgaagaggac aagtaggcgg gaggggaaag agggagcgta 1080
 tggtcacatg tatggtcaca tgactgaatc tacatggtgc acgtgaaaaa aggcagaata 1140
 ccaaaatagt caattatggg ctgggcgcag tggcttacac ctgtaatccc agcactttgg 1200
 gagacggagg ctggtggatc acttgagtc aggagttcca gaccagcctg gccaacacgg 1260
 tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa actaggtgga catagtggca ggcccttgta 1320
 atcccagcta cttgggaggc tgaggcagga gaattgcttg aaccgggag gtggaggttc 1380
 cagtgagctg agattgcgct attgcactcc agcctgggca acaagagtga aattctgtct 1440
 caaaaaaaaa aagaaaagaa aagtcaatta tttattcact tgggttcag caaatgttta 1500
 cgtaagataa agtaagcata gggcagctac ctgtggagac acctggcctt ctatctgact 1560
 gttatTTTTT tgttgttgtt tatttatttg tttgagtcag agtctcgcag tgtccccca 1620
 ggctggagtg caatggcgcg atctcagctc actgcaacct ccgcctcca ggttcaagca 1680
 attctcctgc ctcagccttc tgagttagctg ggattacagg cggccaccac catgcctggc 1740
 aaatTTTTTg tatttttact agagacgagg tttcaactatg ttggccaggc tggctctcaa 1800
 ctctgacct cgtcatctgc ccacctggc ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgaa 1860
 ccaactgcgc cgccctatc tgacctttta tctgtagcta tattcttagg aacaaaagga 1920
 aggcagttta ttctgtgact cagcttccag cttaactctt cccttggca tagtgaatga 1980
 aggtcccag attttatttt cttttacat tcacatttag cagattgtac cacttgggat 2040

<210> 8
 <211> 540
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 8

ES 2 607 185 T3

atgtcaccaat taatcctcat gccgactttg ccatataagt ttaccctgat tttttttttt 60
 tttagatgga gtctcaactca ttgccaggc tggagtgcag tgggtgcgatc tcagctcact 120
 gcaacctcca cctcccgggt tcaagtgatt ctctgcctc agcctcctga gtagctggga 180
 ttacagatgc acgccacat gcctggctaa tttttgtact tttagtagag atgtgttggt 240
 caggctggtc tcgaactcct gacctcaggt gatccgccc cctcgacctc ccaaagtgct 300
 gggattacag gcatgagcca ctgtgccgg cctgcctga ttttaacaat aaggaaattc 360
 aggcttagag aaatatctcg ccctaagcca cacagcttga gagtagcagg gtcaggattt 420
 gaaccaggag agtgggattc caggtaattg tgggccggct ggetcatcac aaaactgtaa 480
 cccaaaggct tgccagattt gcctgcacac accacttct ctggggaaat gcagctacca 540

5 <210> 9
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 9

tttatcagga gtaatttgg ctcaactgg acccagaatc ccacccccca acttcatttg 60
 tggccaatt atagtctttt ttttttttt tttttttgag acggagtctc gctctgtcgc 120
 ccaggccgga ctgaggactg cagtggcgca atctcggctc actgcaagct ccgcttcccg 180
 ggttcaogcc attctcctgc ctcaacctcc cgagtagctg ggactacagg gcgccccac 240
 cgcgccggc taatttttg tatttttttag tagagacggg gtttcacctt gtagccagg 300
 atggctctga tctcctgacc tcatgatcca ccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt 360
 acaggcgtga gccaccgcg ccggcccaat tatagtctta tattaacag tatccactgc 420
 agctccaaa tatccataag atcacctgtt attagtctct tcgtgtcagt gaacctgctg 480
 catttgtgtc agcaagtga aggctgcctc tggacgtgtt cctcacctct gcaactgtact 540
 ataagcccct tggcttttgt ttttggaatg accctttgaa ataagtataa tctgaaagc 600
 aatagtttag gaaatctacc tgctacttct gtagtcatac aatgccacat gtaaggttat 660

10
 15 <210> 10
 <211> 1140
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 10

ES 2 607 185 T3

accctctaatt cccagactt taaactggga ggtagcagag tggctctgatt aagaccttag 60
 acaagggttt cttgtctggg cgcagtggtt caccgctgta atcccagcat tttgggagggc 120
 caaggtgggc agatcacttg aggtcaggag ttcgtgacca gcctggccaa cgtgggtgaaa 180
 ccccatctcc actaaaaata caaaaattag ccagatgtgg tagcaggctc ctgtaatccc 240
 agctactcgg gaagctgagg tggaagaata gcttgaaccc aggaggcggg cctcagcact 300
 tctgctcggg tgatgggagt aaatcctgtc taaaaacaaa caaacaaaaa aaaaaaactt 360
 agacaatggt ttctcagctt tttttaatca ctccccaaca agtcctttta gatattatat 420
 tcttttgtgt gtggcggggg acatagcgtg tgtatatgtt tgtaggttac atgaaatgct 480
 ttgatacagg catgtaacgt gtgataatca catcagagga aatgggggat gcatcacctc 540
 aagcatttat cctttgtggt acacacaatc caatcactact ctttttagtta tttgtaaagg 600
 taaattaaat tttttttact atagtgtccc tgtttgtgctt gtaaatacta ggtcttattt 660
 attctaagta ttttttgtgc ctattaacca cattatatat atatatatat atatatatat 720
 atatatatat atatatatata tttttttttt tttttgagat ggagtctcgc tctttcgccc 780
 aggctggagt gcagtggcgc tatctcggct cactgcaacc tccaccttcc ggtttcaagc 840
 gattctcctg cctcagcctc ccaagtagtt gggattacag gcacccgcca ccacgcctgg 900
 ctaattttta tatttttagt agagacaggg tttcaccatt ttggccagggc tggctctgaa 960
 ccctgatct cgtgatccac ccacgttggc ctcccaaagt gctggaatta caggcgtgag 1020
 ccaccatgcc tggcccacat tacattetta ctcacctccc cctaccatgg aattttatcc 1080
 cacagatatg ctattggttt agctactata tgtatatctg tgttttatac ataaagcaca 1140

<210> 11
 <211> 900
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 11

ES 2 607 185 T3

acaggacagc caggtgagtt gggaaagggaa gagagcctgc cacgggcaca ggcatgttgg 60
 gggaaagtgga agtgggtgaga gcacagtagg aagtgagaag gggcgggccc tgcttaccag 120
 gccgtggact taaaccagga tgagagaacc cctggaggcg tttaaagtgg cagacttggga 180
 tttcaggaag agctctctgg cttctgggtg gagaatggcc agtggggtaa gtggtgagag 240
 gaaagacaga gaacggagaa ggttagatgg gcttgggaaa ttatccaggc cctggatgga 300
 ggtagagatg tgtgctcatg aacacggagg ggattactga tgtgggggtgg atgagactgt 360
 cgtcaagagt gtgggacagg aagagaggga gagtcttggc cagatccaag aaaggagccc 420
 tcagaagagg aggggagtca gaggcaagga aggggctgag gcagccaggc cagctgagtg 480
 gaccccagga gaggtatcaa ggggtggtgt ggggtgggga ggggccagtg tcagaaagtg 540
 gatggggagc ggcctgactc tgcttttgtc ctgtggcctt ctggccaaag gcagggaaag 600
 gtggccaaac actgagacca agaacaaaga aagaaaactg ctggtggact tcttccacca 660
 tgagcaggcc accaagcccg cagcactgca ctgcagcccc cagctctgtc ctggggttgg 720
 gggaggtgag gaggggcaag gtggggagca cacagagcac ccgctgtcct cggaacacca 780

 cagcgactag aggtaagggga gcaccggatg tggctgggat gtgggcagca aggggccaga 840
 ggggccttga aggggtcaca gaccatttaa tgaaggtgta ttgaaggcca ccatgggcca 900

<210> 12
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 12

agtgcctggg actgcacttt gaggagaaga gctgtgtgtg ccccagtgtg gtccagtgag 60
 tactctgggc tcctctcgt gggcagggaa gctgagggcc ccatgagctc tcccagcttc 120
 ctgaaggctc ccattaatg agagctgact gtgctgtgct ttgctgactg cagggcctgc 180
 tcctgcccc ccacctccag gttggggtaa gtggcacctc tctccctoca gctccgcagt 240
 ctccctgag gtttagatct tccaggttta taaagtcagg cctcctgtt ggcagctggc 300
 ctccacctg gagtatctga gcttgctgtg ggcagcatct aaagatagtc tcccttacag 360
 gaaacaagat actattggct aactctgcaa ataaaatgct cttagagggga aggaaagggga 420
 aatactogtc tctggtaaag tctgagcagg acaggggtggc tgactggcag atccagaggt 480
 tccttgcca gtccacgcca ggtaggtgca caggactagt tgggtacctg tgggtgggt 540
 ggagcagtgg acagctaata ggttaataat gcctgtttgc ttacgtgcag acaatggaaa 600
 ccattttcct ggggatgttg tagcctaata atgtccaagg ggatggaaga gtgggaggca 660

10

<210> 13
 <211> 2100
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15

ES 2 607 185 T3

<400> 13

ttttgggttt tctttcttgt ttgigttttg ttttttgaga cggagttttg ctcttgttgc	60
ctaagctgga gtgcaatggc acagtctcgg ctcaactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa	120
gtgattctcc tgcctcagcc tcccaagtag ctgggattat aggcattgtac caccgcccgg	180
ctaattttgt attttagta gaggcggggg ttctccatta ataaattcct ggcacaaatt	240
tagtgttcaa ttttgatata tgttggtata accattgtga ggatactcag gctcaggttt	300
gtgtgggtgg aaaacatggg cttcagaaag aaattatgag tgcaagacag gaggaaatcc	360
atcagaggcc ccagctgagg actgaccacg gcttggtatt tctcttgctt tgctctggc	420
aatcacagcc tcacagagcc tgcaatcctt gctttgtgag tttatagctc agtccagaga	480
atggctaaga aagtttagga ttctttcaac acccactcca caaaaaaaaa aaaaaaaaaag	540
aaaagaaaaa aaaattaatt tttgaaatac ttgaggtaga aaacttgagg cagaaaaaaaa	600
ttgagccaaa aaaaaaggaa aattgaacca cgtgaaagca ggcaagaaag cttgcattgc	660
tcagggcatc ccaggcccag agggcgcttt ggaggagct gggtttctg agaggaggca	720

ES 2 607 185 T3

ggggtgggtga cggacctgtg ctggagagcc ttgaggacca ctgtgggttg ggaatggggg 780
 cagtggattg gggttcaaaa cccctgggaa tgagaaatgg gctcaggaag gctaggggtg 840
 attctttcat ctctctctt gcttggcttt attttcacaa aggaaggcag ggcaggaaat 900
 agtctcagcc caacttcagt gtggttcttc ttagtgetca ggcttacctg gcacttgcca 960
 cacctctggg atgggagcac ctactatcca tcagccacgt gccagtctcc acaaagtctg 1020
 ctctgaacc ctgctcctca gctggcccca cttcacagat ggggacatag gcagcttggc 1080
 tttggaatga aggaatgaag tcaggaatga agtcctggct ctgcacttgg tgactgtgca 1140
 ctgggcttgc taagtctgtt tctgtctttt aaaatggaga ttgtccatca gcctttgaag 1200
 ccatgtaatg ggtatgtgtc aactttctgc aaggattaaa ggcattggtat aggaagtccc 1260
 aaacacactg cctgacccat ctttgatgct caagaaacga tatatgttgt tgtcatgagg 1320
 aaactgagcc tcagaaagt tggatacctg aaaaacactg actactattg aatgaggttg 1380
 tgaagaatcc agagctgtag gggcaggaaa gcaaagaacg tattagagct gaccagtc 1440
 ggacgatcgt ctatcccctt cctcacccca ccccatccca ggaggaagcc tgcccggccc 1500
 taggcagcta tggcacagtg gcaatgtcag gtatggttct cctagccag agaccctagc 1560
 ctcaaaaaac ctcttcttg ggatccaggc atccaactgc tctccccag cccagcctc 1620
 tgaccagta tctgagtc agagacgttt ggaaccagca cctgtaatgg aggagctgaa 1680
 caaggagggg aacttctgct gctccacagc aggtcacggt cataggaggg agtggaaacca 1740
 gaatggcaga atccagatct tggctgcctt tcccaaggac ttgttctgat tcttagcagc 1800
 acagcccagg cattccgaga agttgggctc tctggcatca ctactctgc ccagaagagc 1860
 caggggaaag ttggggcttc tagctgaacc ttgatccac ctgccctett gaggggctca 1920
 gaatctgctg gctgcttcac aggtgggatt ctacggcac gctggccaca gctgatgctt 1980
 cgacccctc atcttgtttg gccaaagtgc agctttttag cttgtgagta aggaagaaaa 2040
 gctgtatcat atgtctttaa acatcttct agaccacctt tgttttcccc ttaaagtgtg 2100

<210> 14
 <211> 1380
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 14

5

ES 2 607 185 T3

atgtattaag tgcttgctgt atgtgacaca ctgtgccagg tgctcccctt aaaacagttc 60
 tgtgggcagg catgagaatg aatcccgatc ttacagacaa ggaatgtag gctcagaggt 120
 ttcaagctca cccatcactc agccagagag gacagatgca ggattcaatc tcgggagtgc 180
 ccgagtccac agaagttcct gtgctgaagg accgaccaca ggcacataaa gagatgagag 240
 acaattttta ctggatttgg ccacctctcg aggtcggctt tgccagctct tctcactggg 300

 ggaaggggag ggagaaagta gctagctcca gggteccctaa catagaacca ccaaggactt 360
 gactatTTTT actcatacag cagcttgtct gggaagatca tgctctgtga caagctgcag 420
 gcactaagta gcaatttctg tttcccacat attagcttga gtcataataa actgacatgg 480
 atgtggctca aaaatagctg tatgtcagcc attttatacc atttgactta aatgttatta 540
 attaacgtca cagccagaga ttattctctg agaaaagggc attgtagcct gaagcagaga 600
 aagcatacac gttccctggg gttgagaact catcacagcc tgagacagct taggttghaa 660
 agccccggcc cacttatccc aggagagtct gggtgagatg caggcccaa agcagaggct 720
 ggggaagcgag aagtgacaca ccctggctgg gtgggccctc atcttgggta gacaccacct 780
 gggtaaaaacc atcatggaaa ggggtgtagtg gggcgtggaa actccctcgg ttaaagcgtg 840
 agctttgctg taagttgtgg taaggaggga ggcagtgaca accaggaggc ctgttttgag 900
 ggtttctgag ggaccatct gtggatcac gaggagacgc ccagaggagc cgtgtgaaag 960
 ggctgcctcc cagccggctc tggagtgaat ggcagcaag tcttggctgc gaaaagaagg 1020
 ggagtgcagc ctgcagaagt gtcttctttt ttcaattcct gtcagaagg aaacaggaga 1080
 taagaatagt ggggaagtcc aaaccaaagt gaactatagg gctggtaatc gtagggggaa 1140
 ttagtcaccc ggagactagc ccagcagact aacggagccc catcctccat cttgaatcag 1200
 tcagcccctc tatgactgca gagtctgaa tgatggcaac accttctctt cacttagcgt 1260
 tgtaggatga ccaacagtcc tgatttgcct gggactgagg ggttcccaat agatgggact 1320
 ttcagggcta aaaccaggaa agtcttgggc agcccaaac aaggtagtca ctctagagtg 1380

<210> 15
 <211> 1740
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 15

ES 2 607 185 T3

gggcagtaaa agtaaaacag atctgtctca agcttcaaaa agcctagagc tggctgggcg 60
 ctgtggctca cgctgtaat cctagcattt tgggaggctg aggcggaagg ataatctgag 120
 gtcaggagtt tgagaccagc ctggctaaca tgatgaaacc ccatctctac taaaaataca 180
 aaaattagcc aggcgtggta gtgcacgcct ataatcccag ctatttggga ggctgaggca 240
 ggagaatcgc ttgaaccca ggggacagag gttgcagtga gctgagatcg caccactgca 300
 ctccagcctg ggtgacacag cgagactcca tttaaaaaaa aaaaaatgcc tagagccaaa 360
 tgctcacaga gccatttact gcatggcttt gggcaagtca aaggagtccg cctctctgt 420
 cagaagagtc tgttgagtc ttcacacaa gactgttctg gggattaac aagatggcaa 480
 gtgggaagtt gggaaatgta gtgtgcacc aaccaatatt tgtttcttcc tgctgccta 540
 catatgaggc cacacagaat tccaactttg tttctctgat aactaacaca gttacttgtt 600

 tttctttctg atccaggcct tcaccatgga tcagttccct gaatcagtga cagaaaactt 660
 tgagtacgat gatttggctg aggcctgta tattggggac atcgtggtct ttgggactgt 720
 gttctctgct atattctact ccgtcatctt tgccattggc ctggtgggaa atttgttgg 780
 agtgtttgcc ctcaccaaca gcaagaagcc caagagtgtc accgacattt acctoctgaa 840
 cctggccttg tctgatctgc tgtttgtagc cactttgccc tctggactc actatattgat 900
 aaatgaaaag ggctccaca atgccatgtg caaattcact accgccttct tcttcatcgg 960
 cttttttgga agcatattct tcatcaccgt catcagcatt gataggtacc tggccatcgt 1020
 cctggccgcc aactccatga acaaccggac cgtgcagcat ggcgtcacca tcagcctagg 1080
 cgtctgggca gcagccattt tgggtgcagc accccagttc atgttcacaa agcagaaaga 1140
 aaatgaatgc cttggtgact accccgaggt cctccaggaa atctggcccg tgctccgcaa 1200
 tgtggaaca aattttcttg gcttctact cccctgctc attatgagtt attgctactt 1260
 cagaatcatc cagacgtgt tttctgcaa gaaccacaag aaagccaaag ccattaaact 1320
 gatccttctg gtggcatcg tgttttctc cttctggaca ccctacaacg ttatgatattt 1380
 cctggagacg cttaaactct atgacttctt tcccagttgt gacatgagga aggatctgag 1440
 gctggcctc agtgtgactg agacggttc atttagccat tgttgctga atcctctcat 1500
 ctatgcattt gctggggaga agtcagaag atacctttac cacctgtatg ggaaatgcct 1560
 ggetgtcctg tgtggcgct cagtccagc tgatttctc tcatctgaat cacaaaggag 1620
 caggcatgga agtgttctga gcagcaattt tacttaccac acgagtgatg gagatgcatt 1680
 gctccttctc tgaagggaat cccaaagcct tgtgtctaca gagaacctgg agttcctgaa 1740

<210> 16
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 16

ES 2 607 185 T3

cctattcaat tatttcctgt ggtaaattc attgccatgg ggaaaactga gtcaaagggc 60
 atgggaacac attatctttg catacacaca tatgaaagtc atatattaca caacctttac 120
 tgagtcgtat tatatacaaa acatgaacgc agatccagag ctattccaaa ggcaatgaga 180
 ccaagcctct tccctcaata atttaaatgc agaagagaag tgaaggaata atcacgcttt 240
 gcattagggtg gtagcagagg agtactacgt gacttctgac ctgctgcttt aagggacagg 300
 ggttctccag gtaaagaaag aggtggcatt ccaggctgag gaaacagcat gtataaaggga 360
 agtgtgtgag agccacaatg tgagaaaact ctgtgcgaat attaaaaggc gttagaagcg 420
 gagtgggtgg taggaacttt ctgagctgag ctgttagctg tgggctgagc taaaacaacc 480
 aatggagggg gtgctggttc tcctcagggg gtttacgggg tttcttcggt attacctgat 540

 cctcattcca actgttgaac cataagactt ttaattaaag tttaacctat tcctggactt 600
 ctaagaagga gaaataatt attttgctt gagaaataaa agaagagaaa taaacacttt 660

5 <210> 17
 <211> 410
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 17

ccagccccag agatatagac atgagccaat gggaagagaa gcactgaggg gggacatact 60
 gtgaggcaga ctgaacggta cagtaggtgg cccagttccg cctttatccc ttacagggag 120
 gacccaatc taggccaag agggaaagcc acgtgcctgt atgagcgtat gagcatgtgc 180
 atgctcgtgt gtgcacaggg tgggtcacct ggcaggggct cttgagtgag gcatgcccc 240
 ttctgtagca gggaacctgg aatgggctgt gtgttctgca agaaattgga gccggtggcc 300
 acggccaagg aggatgctgg cctggaaggg gacttcagaa gctacggggc agcagaccac 360
 tatgggctg accccaactaa ggcccggcct gcactctcat ttgcccacat 410

10

15 <210> 18
 <211> 1500
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 18

ES 2 607 185 T3

tcaagtgatt ctectacctc agcctcctga gtagctggga ttatgggccc ccaccaccac	60
acctggctaa tttttgtact tttagtagag acgtggtttc gccatggttg ccaggctggt	120
ctcgaactcc tgaattcttg ttgatctgcc caccgcaacc tcccaaagtg cagggattac	180
aggcataaac caccacgccc ggTTTTTTTT tTTTTTTTTT gagatggagt tttgctcttg	240
ttgccagac tggagtgcag ttctcaatc tcggctcact gcaacctctg cctcccagat	300
tcaagcaatt cttctgcctc agcctctgga gtagctggga ttacaggcac ctgccaccat	360
tcccgctaa tttttgtat ttttagtaga gacagggttt caccatggtg gccaggctga	420
tcttgaactc ctgacttcag gtgatccacc cgcctcagcc tcccagagtg ctgggattac	480
aggcatgagc caccacacc agcttttagct ggcatTTTTT tacaagagg atcttcaact	540
agaaatgaac cacagtttct ccttaaaaag gcaggataaa tgcttaattc tctaaggaaa	600
gggttttggt tttctTTTT aaacaagaga ttctagaatg tgtttgatg ctaagaggat	660
aactctgtgg aaggaaaagc tggatggtac gagagatgga gttacagagg tgtaacatcc	720
ccagaaggtg agaggattta gaattcaggt ggggaaggag gagaaggggt aggatggtg	780
aagacaaaag aaaaagtgtg agctgctcat ctgggcagag tgatagggcc tgcttagtga	840
gaaatgcacc agaggattgc tgggcctggt tagtgtccta ttgaggctgg gagttgcgac	900
cctgtctgca tagcaagcag tttctctctc cacatttaga aggtaagga ggtcgggccc	960
agtggctcac gcctataatc ccaacacttt gggaggccga gccaggtgga tcacctagg	1020
ttgggacttc gagaccagcc tgaccaacat ggagaaacc tgtctctact aaaaatacaa	1080
aattactgca ctccagcctg ggcgacagag tgagactcca tctcaaaaa aaaaaaata	1140
caaaattagg caggcgtggt ggcgcatgcc tgtaatccca gctactcggg aggctgaggc	1200
aggagaatcg cttgaatctg ggaggaggag attgcggtga gctgagatcg tgccattgca	1260
ctccagccta ggcaacaaga gcgaaactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagaa	1320
ggtaatggtt agattcctgc aggcctgggt tttccaggca ggtacactgg agggagaggg	1380
agggagaggg aggccggaca gtgccaggtc tttgcaacga atgaccataa ggactgacag	1440
cagaatctag gctggttgaa agcaggagtg agaagaggag gagagtgat gctagctggg	1500

<210> 19
 <211> 720
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 19

5

ES 2 607 185 T3

gcaggggcca agcacacagg gcctcagagg acaagacaaa gctgctggat tttattatlc 60
 tttattatta tggatcgtat tgtattgtat ttttattttt ccaagcaaaa tgaaaggtaa 120
 ggcactggga gattttaagc aagggactaa tgtggcccaa cacatatttt aaaaagtaga 180
 agcaattttt ttttttgaga cggagtcttg ctttgtcgcc caggctgaag tccagtgccg 240
 tgatctccgc tcaactgcaac ctccgcctcc tgggttcaaa cgattctcct gcctcagcct 300
 cctgagtagc tgggattaca ggcaccggca ccacaccag ctaatttttg tatttttagt 360
 agaggcgggg cttcaccaaa ttggccaggc tggctctgat ctctgacct caagtgattc 420
 gccgcctca gcctcccaaa acaatgggat tacaggcgtc agccaccgag cccggcctga 480
 gaagcaatgt tgtcattttg ttcttcatt catttgctta ttcagtcac aattcttgaa 540
 tttcttcatt cattctttct taccttccat tatttagttt ttcactgggc tttcctttgt 600
 tcatctgtta attcctttgt cctttggtg attcaogtg tctatacac agaaagcctg 660
 ctactgtgtg ctgggccttg tgtgggtact ggaggcatct acaagagcca gaccctgcc 720

<210> 20
 <211> 780
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 20

aagtaacagt ggtgggagt gggactgaac cccagattga ggaggggtca gggatcccta 60
 tcagacagag agactggaac tgatagagga tgctaccgtt tctctttttg ttttaaaaa 120
 tctttttcca catgttctaa gatactcagt tttcttctct tttttttttt tttttttttt 180
 ttcttgagac ggagtctcgc tctgtcgccc aggctggagt gcagtggcgc catctcggct 240
 cactgcaagc tccgcctccc gggttcacac cattctcctg cctcagcctc ctgagtagct 300
 gagactacag gcgcccgcc ccaogcccgg ctaatttttt gatttttagt agagatgggc 360
 tttcactgtg tttagccagga cggctctgat ctctaacat cgtgatccac ccgcctcggc 420
 ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccgctgcacc cggccttttc tttctttttt 480
 ttaaaaaaag tcattttctg caacaaaacc cacattcttt ttttgtgttt ttttttttta 540
 aggcagggtc ttgctctgtc acccaaggta gactgcagta gctcaatcac agctcactgc 600
 agcctcgacc tgctgactc gagggatcct tccacctctg cctctgcagt agctgggacc 660
 acaggtgcac accaccacac cgagctaact taagaaaaat tttttttggt agagatggtg 720
 tctccctatg ctgcctaggc tggctctggaa ttctctgggt caagcaatcc tcccacccaa 780

10

<210> 21
 <211> 1740
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 21

ES 2 607 185 T3

ctaaggaag ggtcttctgc tgctcaccac cottaacagc cctgtgtccc cagtgtcag 60
cccctgagga agggaaggcg tgctgacagg gtccatgtga tccatgtcca gtggctctgg 120
tgacagcagt ctgaagtcaa ctggctgtga gaactcgagt aaggccagtc ccgatctggt 180
cctcagtgat ggagaaaagc ccctcttaac ctccaattca atgaccta aagagcaggt 240
gcttcggggg tgctgaaact gcgcttttg agggggcttt tgggaaggcc gggctgggga 300
ctcaggctctg gagggtgaca gagccgacct cccgtaaacc agggaggagg aagggtggggg 360
cggggtgggc taggatctgg gggcgccctc tcgctgaggg gagctggctt gggctaggg 420
cgtgactgtc tccctgccac catcaccgcc cgccggccgt gactgcaata agagaagtcc 480
gaggcggtt cctcctcct gccagcagg ggcggcggtc agaggcgggc agcaccocag 540
ttctccccgc acgccggcac tcgaggctgc tggagccccg gctggctcac cccggggccg 600
ggcagaattg ggctccaggt aagcgacagc gtcgggtggg gactgggcag gtcaagcagt 660
gcctcccc tcgaggctct ggagagagga ctgggggtac acgggaagag aagcctgaac 720
ctgggggtcg ggggacacat gagcaaggtg acagccaaag ggacccagc ccgaaaaggc 780
ctaaggagga aaacgggca cctgaaaagc aaggctgata aacctggagg agaggcgga 840
ggggagcacg ggggaagccg accaaaggga cccccaaaaa ggtctagtgg gtaaaatgga 900
ggggactgat aagagtttag gaaggggct gaggtggggg agaaggatta aggggaatcc 960
ccaggacggt ctgggggaga aactgaaggg atcgtgagag tgggactttg gggagaagcc 1020
gacgggtctg atgggtccag gagaggggaa atgggtgggg gtgctggagg gaacaggaga 1080
gggagctggc ggggaagggg ttgaggagaa cgacttctgg aggacggaga acctggggtg 1140
caattgcggg tccaggaagt tcccctcttc cgagccggcc gaagtgggg tgaagccac 1200
agcccgcagg gtaacgttag cggccgcgac cgccggcccc cgaccctctc ggcccgcct 1260
tgcggtaggt tccgggtctc aggggactcc tgcggggcgc gcgaggcgtg ggtccccgt 1320
tcctggggaa gtccccgcc tcggcagggc caggcctctc cgggcgcccc ctccgcgcc 1380
gcggggtct cgccccgcgc tccccgctgg atccgggaat tgctgccgc ccgacggaaa 1440
tcctgccttt gaccgcgagt gcccgcagg gctgcctcca aggcaacgag agggcgggcc 1500
gcgctgggcc gccgggggc tccgggtgg cgagcccc tttgctctc gccttcgccc 1560
ccttttgaa tcctcgtct ggtgggtgg ggggtggctt cccgaccgag gtaggagcg 1620
atgccgctgt gttcaggat cctgggtgg aggatctgct gtttgagaga cctgggttct 1680
tagcaagact gggcccttaa ttgctgtgt actgtgggca agttacagg cttctctggg 1740

5 <210> 22
<211> 1200
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

ES 2 607 185 T3

<400> 22

```

gccacactgt gaaatctaga ctccatccc ttggtgccc ctggaccccc gccccccgcc      60
gccatggctt ccctctcctg aaaatcctga gtcccaggcc agatggcctc taaagagctg      120
tgtttagag gctggtgggt ggtttccagc aacaggtgga aaaccacttt taccacaag      180
aagtggaaaa aactgctaag ggcctcggga ccacatggag ggtaaaggcc acccccgatc      240
ctgcacacac ctggcctcac caggtggtg gtggagtcag acaggggttg gtgggtatgt      300
cttcttcagg aggcagttc gaggcctcaa gaaaggatgg tgtgagatga aagggggtta      360
atgaaggcag ggcacggtg ctcacgctg taatcccage actttaggag gccgaggtgg      420
gtggatcacc tgaggtcaga agttcaagaa cagcctggcc aacatgaeta aaccccatct      480
ctactaaaaa tacaaaaatt tagctgggca tgggtggcaga cgctgtaat cccagctact      540
caggaggtg aggcaggaga attgctttaa cccgggagc agaggttgca gtgagccgag      600
atcgaacat cgcattccag ccttggcgac agaatgagac actgtttcaa aaaaaaaaaa      660
aagaagaaga agaagaagaa gaacaaagaa agaaagaaag ggagttaatg agcagtgggg      720
gcctcagcaa aggcactggc attcagccag gtggagggtc tcggtgagag gactgagggg      780
gagggatgga agcccggccg gtctgaggga tagggcctag tgagagatgc ggcacagtgg      840
gatgggagtc acctgcagac ctcagcctg ctccctgacc ctccagcct ggcctgcccc      900
cggccagccc agagcctgga ggagaagccg gaactcttgc aggatggtgg tttcctgccc      960
ctgccaaaag tcccgggtcc cttttgatga aatccccag gggctgggc cagctcagcc      1020

ctctcacctc accctgggaa cttctcttcc ttctcagccc tgcccagttc tgtaccctct      1080
ggteccacac cgtcactgcc acggaggacc ttctcaagg gaaaggaggg aagtgaaagt      1140
tcactgggca cttactgtat gtctgatgct ttcagtgatg tgacccatt tgatgctgag      1200

```

5 <210> 23
 <211> 960
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 23

ES 2 607 185 T3

gcttatgtca aagatccaag gtcatagagc tactgaagaa tggagctggg gagggccaca 60
 gggcagatgt tgaagtgagg agcactgcgg tccaggggtg gacctcagtt tgatacttgt 120
 aacctgattt tgaccctgat ggggatctcg gaggcgactc ctgtaaacca gatgttcaag 180
 agacatattt ataaacagaa ccaagtgcc agaatgatgc tgtggctact ctctgagctg 240
 ccccctttct ggtattagca ggcagcgaag ttcagtgctg agaaaagaga gacctggctt 300
 cttcagattc agcgactgcc tgagaaaatc tgggcagata tggctctctc tctctctctc 360
 ctgcgccctt cctccccccc acctgcgccc tgctgctgt atcaaggatt tagagcatga 420
 ggcacagggc tgagaacact aggtgctcct taagagacac acgttattgc aggggtgtcc 480
 aatcttttgg ctccctggg ccgcattgga agaagaaaaa ttgtcttgag ccacacataa 540
 aatacactaa cactaatgat agctgatgag ctttaaaaaa ttgcaaaaaa ggccgggtgc 600
 agtggctcat gctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggcgggcaga tcacgaggtc 660
 aggagatcga gaccatccgg gctaacacgg tgaaaccccc tctctactca aaatacaaaa 720
 aattagccag gcgtgttggc agcgcgctg tagtcccagc tactcaggag gctgaggcag 780
 aagaatcact tgaaccagg aggcggaggt tgcagtgagc caagattgtg ccactttact 840
 ccagcctggg caacagagtg agaccccgtc tcaaaaaaaaa tcacaaaaaaaa aatctcataa 900
 tgttttcaga aagtttacta atatgtgttg gccacattc aaagctgtcc tgggctgcat 960

5 <210> 24
 <211> 600
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 24

gggttggtc attgtggggc ttcccaaggt actctggtag cccagcttc tgacctggtc 60
 cttctctctg tatggggata ggaggagagc tccggaggta ggtatccact ctactcagc 120
 caccacatgg aaccctaggg tggctgggag cacagcaggg ttcagaggaa ggactgtttt 180
 ttgtttgttt gtttgtttgt tttgagatg gagtcttctc ctgtcaccgg ggctggagtg 240
 cagtggtgcg atctcggtc actgcaagct ccacctccca ggttcaagtg attctgctgc 300
 ctcggcctcc caagtagctg ggactacagg cggccacctc cacgtctggc taatttttgt 360
 attttttagta gagacggggg ttcaccatat tggccaggct ggtctogaac tctgacctt 420
 gtgatccact cacctcggtc tcccaaagtg ctgggattat aggcgtgagc cactgcgctt 480
 ggccggaaga actggttttt aggagatggt gactggggac tgtgaggag ctgagcatgg 540
 cttgatagaa atcctgttag agagatgatt ataatgttca aatcatgtg tgtctgagtg 600

15 <210> 25
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 25

ES 2 607 185 T3

```

agcccccttg gtgcttctgc cccatgccct accctgctga gtagccctga ctctgcaggg      60
attgggggtga ccctgttcat tgccctgtat gactatgagg ctcgaactga ggatgacctc      120
accttcacca agggcgagaa gttccacatc ctgaacaata cgtaagtgac caggccacct      180
agtcagaaca ttgcctgggc tgggagcagg acacagacag gaatcccacc tggtcacctag      240
cctcagaatg ctccagccta gttgggaaca catatacata acaataaaaa ccctgggtga      300
ctgcaactgt gtgctggttg aggggggtgg tgttgggcca ctgcaccggg cctggaggag      360
atgattttta agctgaggct ataaaaatga aatagacggc cgggtgcagt ggctcatgcc      420
tgtaatccca gcactttggg aggccaaggc gggtgatca cctgaggtea ggagttcgag      480
accagcctgg ccaacatggt gaaaccctgt ctctattaa aatacaaaaa ttagcagggc      540
atggtggcgc atgcctgtaa tcccagctac ttgagaggct gaggcagaag aatcacttga      600
acccgggagg cagaggttgc agtgagctga gattgcacca ctgcactcca gcctaggcaa      660

```

<210> 26
 <211> 1500
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 26

ES 2 607 185 T3

gcccatgcta atccatgccc ctgaatcagc ccagaggaag ggacaccttt tcttaattgc 60
 cactaaaact cctcagtttg tttgctgtgg cccttgcaga gggcacaacg ggctagggca 120
 gaaatttggg actcatgaga gtaaagatga tcattaaggc tatataggag ggggctgggg 180
 gcggtgacac atgcatgtaa tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggag gatcacatga 240
 ggtcaggagt tcaagaccag cctggccaat gtggtgaaac cttatctcta ctaaaaatac 300
 aaaaattagc cgggtgtagt ggcaggcacc tgtagttcca gctactcaga aggctgaggc 360
 aagagaatca cttgaacctg ggaggtggag gttgcagtga gctgagatcg agccactgca 420
 ctccagcctg ggtgacagag caagactccg tctcaaaaaa aattaattaa ttaaaaattt 480
 ttaaaaaagc tatatagacg gttaaggaag agagtggaga gtgcaaaagg ttggccctag 540

 gacccactt tggggaaagc tgccctcgaa ggagaaggag ccattggaga agagaggaaa 600
 tccagaccag gccaagtcag aacaaccgag agagcggaga agcttcagga aacaagagag 660
 ggcgtgtcag aggctaccgc tggatttggc agtgggggtg accttgggtg gagatttctc 720
 tgtgtgaggg tgggagggcg aggccagaca gcagagcctg ggagggagtg ggaggtgagg 780
 aagtggagac ccaagtgtga agcacttttt caagtgaagg gaaggcgaga agatacagca 840
 gaatgttgac ggcaagatgg aacttagaat agtttctttt ggggaagggg gaaatgtggg 900
 catgtttgga ggttgttggg atagagaggc tgcatgcagg tggaggctgc tggcaggaag 960
 tgggtatcac tgagcaggag cgggtaggag aggttcagag gtcaagtgcg gtgaggccca 1020
 agtctgggga ggtggttagg ggcgtgaaga agaggacgga caattatgca gaggacagga 1080
 ggtttgtggg gagcttcatg cttgtgtcca catcttggag ccagtgtcac caagcactga 1140
 gaggtgctca gtgcagtgtt gtggttacgg gtagtgtggt taggagcaca ggccctaaag 1200
 cagacagcct gggttcctgt tctagcaact gctgccctga ctgtctaata gggtttaaca 1260
 atagtagcta tctcacaaca ttgttaggag aattaagtga atacatacgt gtattaaggc 1320
 agaccctaac acgaaatatg tgtgttatta ttatagtgat tattaaggag gtagctaata 1380
 tcatgcgtgt gggagcgggg agggctttga aaaaacttga caatgtgtcc tgtctataca 1440
 gtccctcaac acttctctcg tccccctct gctgccctc ctggacacac cacttgccaa 1500

<210> 27
 <211> 780
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 27

ES 2 607 185 T3

ccctcccagc caggatgtga agcaggtgta ccagccocat tttacacatg gggaaaatgg 60
 agtcttggct tgtgaggtga ctgtgcagga ggctgaggtg aggtttgagc agagcgtacc 120
 tgactottgc ctgcctttcc caacaggtgg tactttggaa agattgggag aaaggatgca 180
 gagaggcagc tgctttcacc aggcaacccc cagggggcct ttctcattcg ggaaagcgag 240
 accaccaaag gtaggggtgg tgccacgccc caaggcgact gggaggcca gccattgggg 300
 tagggctagg agcggtaggc tgcttgggtt aaggccaaga ctgggaccag gtcctagga 360
 tgctgctgtc ggcctctcc cagctcccag actaggcgag aggagaacag cagatcaaaa 420
 gtgatcctct ccacaggtgc ctactccctg tccatccggg actgggatca gaccagaggc 480
 gatcatgtga agcattacaa gatccgcaaa ctggacatgg gcggctacta catcaccaca 540
 cgggttcagt tcaactcggg gcaggagctg gtgcagcact acatgggtga gggcaggggc 600
 ctcagatccc tgaaccaacc aactgaagca ttgtccagat gggggaactg aggcccagag 660
 aagggaaggg actaccaagc agtattggcc agacggaaac cagaacccaa ggatggggtc 720
 tgccagcca ggatccagct ctgtgagctt ctggaggaaa gcagtccttc accaagcagc 780

<210> 28
 <211> 3300
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 28

5

ES 2 607 185 T3

aactgatcctt agggctctggc accaggctgg gataggataa ggagtggagg ggggtgtcct 60
ggcccacctg tgactctact tcatgacccc tcccctagag gtgaatgacg ggctgtgcaa 120
cctgtcctac gcgccctgca ccatcatgaa gccgcagacg ctgggcctgg ccaaggacgc 180
ctgggagatc agccgcagct ccatcacgct ggagcgccgg ctgggcaccg gctgcttcgg 240
ggatgtgtgg ctgggtacgg agctcccggg ggccgggacg agggcctggg ctcgggggag 300
agggctcctga caagacagcc tccgagcagg cacgtggaac ggacgacta aggtggcggt 360
gaagacgctg aagccgggca ccatgtcccc gaaggccttc ctggaggagg cgcaggctcat 420
gaagctgctg cggcacgaca agctggtgca gctgtacgcc gtggtgtcgg aggagcccat 480
ctacatcgtg accgagttca tgtgtcacgg tcaggaggcg gaggcctggtc gggcgggatt 540
cggggtgaaag ttaagagggg agttttcagg cgtgggacct gggacgcgat ctgtgagggg 600
caagggacaa tgggcagagt cccactaagg gaccagggtg gtaaaacgac tggagggctg 660
aggtgggagc cgggccgagt gagaccacta gggagctggg gaggggggcg gtgcctccgg 720
tgttaggcgg gtagggcctt ggctaacgaa ggcagaatcg ggaatgaggg agggctctggg 780
gcgagctctg ggtgggtcgt gtccggaaca ccaaggaaca gaagaaacga gatgtgggca 840
gagtcctgtg ctggcagcag ggccaggacg agacaagtga ggggttgagg caccgcgggg 900
gtcctaagtg agggggcggt ccagggtgga ggggctgagg ggcggggtea agcgagagga 960
ggaggggctg gggcccgggg tagggcttg ccgctgactt tctggcttct tcccaggcag 1020
cttgcctgat tttctcaaga acccagaggg ccaggatttg aggctgcccc aattgggtgga 1080
catggcagcc caggtaactg ggccagcagc ctttacctcc cggacctccc acctattaac 1140
tgttcacaaa ttctctgtcc cttcaaacgc ctgggagggc ggccccgccc cctgcatcag 1200
ctgtgcctcc agctgtgcct gagaggtact gcctctcttt ctgggectea gtctccccct 1260
ctggaaagtg ggtttttcaa atggtccttc acccctcaaa caggccacgg tgttgtgagt 1320
ccacatgagc tccatctct ccacactatg gtccccagc tagctgaggg catggcctac 1380
atggaacgca tgaactacat tcaccgcgac ctgagggcag ccaacatcct ggttggggag 1440
cggctggcgt gcaagatcgc agactttggc ttggcgcgct tcatcaagga cgatgagtac 1500
aaccctgcc aaggtgccct gcttcacccc accttccaag agctccccat gcaacaaggg 1560
acttccatgg ggccccacgc actcaggaac ccttctcac tccaggtcgc ccgagtcgcc 1620

ES 2 607 185 T3

ccatcctgat gtagtatgag aggcaattct gggctcaaat cccaggtcgg ccacttacca 1680
gccatgtggc cttgggcaag tcacctaacc tctgggagct gccgtttctc ttctgtaaag 1740
tgacaatatt cagataacag gaagtcagca gatgtttacc aggcacctgc tatgtgacag 1800
gcacagctat aattcttgaa tgaaagacaa tggcgtgtaa cagtgggaat tctgtagcca 1860
gaatgcctga gtatgaatcc cagccaggta ttaactctgt gatctgggca agttacctaa 1920
ctactcagtg tctccgtttc ctgctctgta aatgagtct ctatctcatg ggggttttgg 1980
gagggttaaa tgagttaatg catgcatatc acttaaaaca gtgtctggca cacaggaaag 2040
gctagccaag tattggccgt tattaggata agaattattg cgatthtttgg aaagtgccca 2100
tcactatact agacacatag taggtgttga ctagatacca tgctcttctc actatgccca 2160
gagacccttg tgctcaggat ccccgaaatc ctcatccta gagtcccat tctctctctg 2220
tctctttttt tttttttttt ttttttttga gatggagtct cactgtcacc caggctgaag 2280
tgcagtggtg cgatctcagg ttattgaagc ctcccagggt caagcaatc tcttgcgca 2340
gcctccctag tagctgggat tacaggcacc cgccaccatg cccggcta at ttttgtatth 2400
ttagtagaga cagggtttcg ccatgttggc caggetggte tcaaactcct gacctcaagt 2460
gatccgctg ccttggcctc ccaaagtgtc gggattacag acgtgagcca ctgcccag 2520
acccattct cttaatccag ctgtttccag ggaccccctc actaacttcc cctgctcccc 2580
catcttctcc aggttccaag ttcccataca agtggacagc cccagaagct gccctctttg 2640
gcagattcac catcaagtca gacgtgtggt cctttgggat cctgctcact gagctcatca 2700
ccaagggccg aatcccctac ccaggtttgc ctgcccaggg gtagggctgg ggtgggggat 2760
ggtcacgggg aagggttcc acctggctgt ccttttgact gacagagacc catccttcag 2820
gcatgaataa acgggaagtg ttggaacagg tggagcaggg ctaccacatg ccgtgccctc 2880
caggctgcc agcatcctg tacgaggcca tggaaacagac ctggcgtctg gacccggagg 2940
agaggcctac cttcgagtac ctgcagctct tcttgaggga ctacttcacc tccgctgaac 3000
cacagtacca gccgggggat cagacatagc ctgtccgggc atcaaccctc tctggcggty 3060
gccaccagtc cttgccaatc cccagagctg ttcttccaaa gccccaggc tggcttagaa 3120
ccccatagag tcttagcatc accgaggagc tggctgctct gacaccacct agggcaacct 3180
acttgtttta cagatggggc aaaaggaggc ccagagctga tctctcatcc gctctggccc 3240
caagcactat ttcttctttt tccacttagg cccctacatg cctgtagcct ttctcactcc 3300

<210> 29
<211> 382
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 29

ES 2 607 185 T3

gccttgagct gcttcttcac acactggat ttgtatctgt ggtaaacca gtgacacggg 60
 ggagatgaca taaaaaagg gcaggacctg agaaagatta agctgcagge tccctgcccc 120
 taaaacaggg tgtgaaaggc atctcagcgg ctgccccacc atggctacct gggccctcct 180
 gctccttgca gccatgctcc tgggcaacct aggtaaggcc tccccctcgg gatcgatcct 240
 gatggccccac ccagcctcgc actctcagge tggctgaacc tggagcttgg actctgtggg 300
 caccaggtg cccctgcctc cccccggcct tctccccctg catggaggcc tggcctcccc 360
 tcagagccag gcttagtcca gt 382

5 <210> 30
 <211> 900
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 30

tggtgtgtgc ctgtaatccc agctactcag gaggtgagg caggagaatt gcttgaagcc 60
 gggagacaga ggtggcagtg agccgagatc acgccactgc actccagcct gggcgacaga 120
 gtgaggatcc atctcaaaaa aaaaaaaaaag gaatttcttt gtgatttacg atgttgagca 180
 ggttttcaaa tgttttggtc attcttatct tcttttgcca attacctgtt caaatatfff 240
 gccatttaa aaaattggat tgctttatta ttattattgc agtagcagtt gatataataa 300
 ggagtcctga aacagaccca cagtcaattg atattcaacc aacgtgcca agcaattcaa 360
 tgggaaaaga aaaatctfff caagaaattg atatgaagaa acaaaacctc aaccagctc 420
 acactataca ttaatttgag atgagtcata gacctaaatg tcaaagttaa aattataaaa 480
 gttctagaaa aaaacataga ggtgattfff atgatagcgt aagtgaagat ttctgaaga 540
 agatacagca ggcaatattt cttttctfff cttttttttg agacggagtc tcgctctgtc 600
 gccaggtgag agtgcagtg ggcgatctcg gctcactgca agctccgcag aaggcaatat 660
 ttcacagagg aattctttgt gggcctgggc ctgacttgca atgggccagt tcttggggta 720
 ccatgggtgag gaattgggta aaacttacct caggttctta tcacacggga cccagagggc 780
 ctgggtgag gcttgtgact aactacatga gctttgccac gtactcctca atacctctga 840
 caaggactta ctgcagtggt tggctcacc aagtttccca caataaagag acatgagtca 900

10 <210> 31
 <211> 1440
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 31

ES 2 607 185 T3

ttgtaatcat ataggtacaa agtcctacca attcttctg aaatatgttt ccttatcaaa 60
 aagtcctgca aagccgtgcg tggttgctca tgcctataat cccagcactt tggaggctgg 120
 gaggatcgct tgagtccagg agttcgagac cagcctggac aacatatgga gacccatctc 180
 taccaaaaat tttaaaatca gcaggggtgg tagtggcaag cacctgtggt ctcatctact 240
 tgggaggctg aggtgggggg attggtggag cctgggcggt tgaggctgca gtgatctgtg 300
 attgcaccac tgcaactctag cctgaggtac agagcaagaa cttgtatcag aaaaaaaaaa 360
 aaaaagtctt gcggtagctg acaactgcat tgcctatacg attcccattc cctcactctc 420
 cctagcagga tatcaatltt gttcgaagtg tcaatgaagg ccagggtgagg tggctgatgc 480
 ctgtaatcct aacactttgg gaggccgagg caggcggatc acctgaggtc aggagttcaa 540
 gaccagcctg gccaacatgg tgaaacctg tctctactaa aaacacacaa attagcaggg 600
 catggtggcg tgcacctgta atcccagcta ctcaggaggc tgagacagga gaatcacttg 660
 aaccgggagg tggaggttgc aatcagccaa gatcacacca ctgcacttca gcttgggtga 720
 caagagtgaa actctgtctc aaaaaagaaa aacaaaacaa aaacaaacaa caacaacaaa 780
 aagcaaagtg tcagtgaagg tccagcaaaa gactcccttc ctattgccct ttgcagccag 840
 ggtcatcatg tgacacagtt cagatcaatg agatggaggc tgagggtccc tgggaaagat 900
 gtttttctta tacaggtacc acctctttca gcttactctt ttccattttc cacgtgaaca 960
 ggcctttagt cctggaggag ctacagctgc ctttttgaga tgetgaggca cctgtctga 1020
 agaaggccct cacatcactc aacttgacta ctgggtgagc ccttgagag gcttcccagc 1080
 ctctgctctt caagccgaag taccacaggg gacacgagtc ccagagttac aggaccccag 1140
 ctatggttca tgtgtaaagg gaaccattag gcaaccaggg gaaatgatga agaagatcta 1200
 catttacaaa tgtgaaaga tgttcgtggt atattgttaa attaaaaagc tgtttaaaaa 1260
 tagtttttgg gtcaagtgag atgactcact tatactttta gtataagtat gtcccatgca 1320
 atatctggaa cgtacttgta ctaaggggtt tctccctcca tcggcacatc ccaggcatcc 1380
 tggcagctgc tggcctccag caaccccaca ttctagttgt gtgggagtg ggtgtggcat 1440

<210> 32
 <211> 1680
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 32

5

ES 2 607 185 T3

ctggcctggc caaggaggag agacaggcca gggattctgg tcctaactct actggccaca 60
ctgtgtggcc tgagaccccc ctttccctcc caagccctg cctccgcctc tgcgtggtga 120
aggccattgg cctcctcggg tggatctgcg tttcctcggg cctacactgt ctaggattgt 180
gcggggctgg tgagagaaca agatctcttc tgtgttcaag gcagacttcc tgccccctgc 240
accctgctct ctcccaggcc ttgaggtcag tgtgagcccc aagggcaaga acacttctgg 300
aagggagagt ggatttggct gggccatctg gatggaaggt aaaaaaagaa aatcccttga 360
aaggagattg agggaagttt ctagacaaac cgacccccaa atctgtgttg ctgggggaac 420
agaggagaag agagagtctc gccctcctgg ctttctagaa ggaacgtgag aacacgtggt 480
tgtgctgaga gtgggtcaga gcggctccag ggcaaagcat gtggacaggt atcctggccc 540
cctgcaaggc ccagctcctg tcctaggccc tggtcacctc ctggactccc accagccagg 600
agaacgggct ttcctctcc ttcgcctgc ggaggggaag ctgaagtctg gtcttctca 660
ggctctggtct tctctcgtct gagccctgag tactacgacc tggcaagagc ccacctgcgt 720
gatgaggaga aatcctgccc gtgcctggcc caggagggcc cccaggtacg tgttggtctct 780
ctgctcacct gccacagtcc ctctcctttc cctcctccct ggtggctcct ggggtgaggt 840
ctggagctct ctaatggtca ggaggtggga gtggaggtg ggctgtttct gacgatgctg 900
gttttgttga attcatgtct ggccaggagg gctacaggta tctggcagac tcctccagga 960
ggatectctg ggggtctcacc ctccaaggag cctggggctg cagaacccaa ataggcagac 1020
tcccctggga gttcctcaat aggagagggg caagtgcagg gctgggaaag tactgggggt 1080
gtgggaggct gtttctgggg tgtctcagag cctctaagac aagcaaaagg gtgggcaggg 1140
gccaggcagc cagttcaggc cttcagtgta tccacgctct gggaaagat cacggacatt 1200
cctgccggcc tcagaaacac aaagggcccc tttcctgggc actttcagc gctcccagag 1260
tgtctgagag accatcataa gggctttctt tcctgacagg gtgacctgtt gacaaaaaca 1320
caggagctgg gccgtgacta caggacctgt ctgacgatag tccaaaaact gaagaagatg 1380
gtggataagc ccaccagggt gagggcaagg ggctacagag cctcctgtct gctgctcaat 1440
ggaggggcca gcctgtgacc aggtcgggga tcggggagcc cgggggcacc ttgcacagtg 1500
atcctggggg agggcttctt agaagggaat ctgtgagtcc ccgtgtgtct gtggatgaat 1560
ttcagagaac ttgtgaaatt gtgactctct ggaactgtgt aagtcagacg gcagagtata 1620
catggttttc atcatgtatc ctcaaagagg gcttgtccca gagaagttag gaatcttccc 1680

<210> 33
<211> 540
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 33

ES 2 607 185 T3

gagccctacc tggccagtct tgggccaggc cttggggact gggagttagg gctgagcccc 60
 gtctgtacag tctctggccc catgggcacc aggtgccagc tcctcgacc cagtactccc 120
 attgctaggg ctgctggaac ctgcaggggtg gcagagctgg gcaggactca ccctataacc 180
 atgtccactg tgggtgctgct gctgcagaga agtgtttcca atgctgcgac ccgggtgtgt 240
 aggacgggga ggtcacgatg gcgcgacgtc tgcagaaatt tcatgaggag gtatcagtct 300
 agagttacc agggcctcgt ggccggagaa actgccagc agatctgtga ggacctcagg 360
 ttgtgtatac cttctacagg tgagtgcaga ggtgacagca gggatacctc ctgagggttg 420
 gagacagctt cccccaggat atatcaaagc tgccctcctta ctccccatc tcccagcttg 480
 ggaaagtgtg gagaattgag cagatggact ttagctagaa atgtttgaga aatactgatt 540

5 <210> 34
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 34

tgtggctttt ctattcaagg ccccacaacc tgctcaggct gccgactggc ttccaggatg 60
 tgcctctggg tgtgttcagt agggtcaggt ggctctggga ccttaagcaa gtaacattct 120
 gagtgcctgc ttctccttga ggaccaccca catctgccca cagctggctg ttctctcctc 180
 tccaggtccc ctctgagccc tctcacttg tcctgtggaa gaagcacagg ctctgtcct 240
 cagatcccg gaaacctcagc aacctctgcc ggctectcgc ttctcgatc cagaatccac 300
 tctccagtct cctccccctg actccctctg ctgtcctccc ctctcagag aataaagtgt 360
 caagcaagat tttagccgca gctgcttctt ctttgggtgga tttgaggggt ggggtgtcagt 420
 ggcatgctgg ggtgagctgt gtagtccttc aataaatgtc tgtcgtgtgt ccatacact 480
 gttgtagatg ttatggattt agtgggtgaac gagacaacct taacagcatt cacacagtta 540
 gtcgtgaaat gcttactgag cactcaccac agccatgcgt tattcagaaa ggccaaggca 600
 cacagtggcg atgtccccag aagctctcag accagtggga tagaccagca gggttagagg 660

10
 15 <210> 35
 <211> 469
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 35

ES 2 607 185 T3

tgaggctgtg ggtcccaccc actcagctca ctccggcctc tggccaacag ggcatgggga 60
 catcatatca ggtaagggga atgggtgtcc tacagagggg ttgccagcgg ggatgggtgc 120
 tcagtggctc tctcccgatc aggctacatc cacgtgacgc agaccttcag cattatggct 180
 gttctgtggg ccctgggtgc cgtgagcttc ctggctcctgt cctgcttccc ctcactgttc 240
 cccccaggcc acggcccgct tgtctcaacc accgcagcct ttgctgcagg taaggactct 300
 ggactggact ggggcatcgc gagccagcga attcctgccg aggagctgag ccactctctc 360
 tgtccttgtc ccagccatc tccatgggtg tggccatggc ggtgtacacc agcgagcgg 420
 gggaccagcc tccacacccc cagatccaga ccttcttctc ctggctcct 469

5 <210> 36
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 36

caatctcaca tatccaaaaa taagttcctg atctcacaca cagcctatgt gttcctccca 60
 tggcttcccc catcttagga aatggcaacc ccatttttta ttttacttat ttgttttttt 120
 gagatggagt ctgcacctgt tgcccaggct ggagtgcagt ggtgcaatct cggctcactg 180
 caacctccgc ctcccctcct gggttcaagt gattctcctg cctcagcctc ccaagtagct 240
 gggattacag gcgtctgcca ccacgcccag ctaatttttg tatttttagt ggagacgggg 300
 tttcaccatg ttggccaggc tagtctcaaa ctctgacct cgtgatccgc ccgcctcggc 360
 ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccacgcc cggccaaaaca accccatttt 420
 tatccagcta ctcaagccaa caactttggg attcaatggt ggcttttttt tttttttttt 480
 ttttttgaga cagggctctc ctcttgccca ggctacaatg cagtggcgtg atcacagctc 540
 actgcagcct ccacctccca ggetcaactg agcctccac ctcagcctcc tgagcagcta 600
 agactacagg catgcaccac ccactatgcc tgggtaattt ttaattttt tgtagagatg 660

10
 15 <210> 37
 <211> 1080
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 37

ES 2 607 185 T3

tgatgccttc cataataact gtttaccatt agcattcatt tctttaatag aacgtaggtt	60
aattgaggat tagtcttttt aaattttatt ttattttatt ttttttgaga tggagtctca	120
ctctgtcacc caggctggag tacggtggtg cgatcttggc tcaactgcaac ttctgactcc	180
cggtttcaag cgattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggaattaca ggtgcacgcc	240
accactccca gctaattttt tggggctctc cgtggcagat gggggctact gaggagcttt	300
caagcccggg agaggttgga aggggctgga gaaagttgga agagacctgg gtgattcaaa	360
aaaactgaca gtgcttagac aagactgaca gagacctaag agaaccaagt ggccaagcag	420
gcgacgtgag ctgtgaacct cgaaaatctg agacaggtct cagttaattt agaaagttta	480
ttttgccatg tagtcacagc tactcaggag gctgaggcag gagaatggcg tgaacccggg	540
aggcggagct tgcagtgagc cgagatcgtg ccaactgcact ccagcctggg caacagagcg	600
agattccatc tcaaaaaaaaa gaacaataga aagttttatt tgccaaagt gaggacatgc	660
gcccgtgaca cagcctcagg atgtcctgac gacatgtgcc caaggtggtc ggggcacagc	720
ttggttctat acatttttagg gagacatgac atatcaatca atagatgtaa gaagtacatt	780
ggtgcatcca ggaaggtggg gacaactcaa agcagggagg gggattccac gttacaggta	840
ggtgagagac aaattgttgc attctttgag tttctttttt cctagatgga gtctaactct	900
gttgcccagg ctagagtgca gtggcacaat ctgggcttac tgcaacctcc acctcctggg	960
ttcaagtgat tctcctacct cagtctcctg agtctgagac tacaggcgtg caccaccatg	1020
cccggctaat ttttgatatt ttagtagaga tggggtttca ccatgttggc caggctggtt	1080

<210> 38
 <211> 840
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 38

5

ES 2 607 185 T3

agagctctca ggaaaagctt cagaaggagg cctggggttt tcctctggca accacagacc 60
 acatctgggt gagaaagctg ctggagatcc tgcgagcaat tctgtcttca aggccccagc 120
 tgccttgcc tttgtgctctt aagagatggt cttggctggc tgggtgcggt cactcacgcc 180
 tgtaattcca gcactttggg aggctgaagc aggtggatca cctgaggtca ggagttcgag 240
 accagcctga ccaacgtgga gaaacccccgt ctctactaaa aatagaaagt cagccgggca 300
 tggtagcgca tgcctgtaat cctagttact taggaggctg aggcaggagg atctcttgaa 360
 cctgggaggc agaggttgct gtgagccccg atcatgcat tgcactccag cctgagcaac 420
 aaaagtgaaa ctgctgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagat gaccttcaact 480
 caccgcctct tactggcttg tgggtgtctgt cagagggcct gggcctgtga tcagcctgtg 540
 atacctacat gtgcagagac tcaactggagc caggtacagg tcacctctgt gtatgcatgc 600
 atgcatgggt gtgatggtgg tggtagtggg acccacttgg ggagatgaga aatgaggtta 660
 caggcttgga cctggaggtg aaaggagaat gaaaatggc ggagttaggt atgaattata 720
 gaggttgag agaagaatga aaagacagtg gctgggcgca gtggctcaact cctgtaatct 780
 cagcactgtg ggaggctgag gcaggtggat cacctgaggt caggagttca agaccagcct 840

<210> 39
 <211> 1020
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 39

tctccaagac agaggtcctc ttccagacta ctccctatgt attagtctat tctcacactg 60
 ctataaataa ctgcctggcc gggcgtgggt gctcacacct gtaatcccaa cactttggga 120
 ggccaagggt gccagatcac ctgaggtcag gagttaaaga ccagcctgtc caacatggtg 180
 aaaacccgaa aatctactaa acctgaaatc tactaaaaat acaaaaatta gctgggtgtg 240
 gtggcgggca cctgtaatcc cagctacttg ggaggctgaa gcaggagaac tgcttgaacc 300
 tgggaggtgg agattgcagt gagccgagat tttgccactg ccctccagcc tgagtgacaa 360
 gagtgagact ctgtctcaaa caacaacaac aacaacaaca aatgcctgag actgggtaat 420
 ttataaagga aagaggttta tttgattcac agttcagcat ggctggggag gcctcaggaa 480
 acttacaatc atggtggaag gtgaagggga agcaagccac tgtcttcaca gagtggcagg 540

10

ES 2 607 185 T3

aagaaggcca agcgaaggca ggaagagccc cttaaaaaaa caccatatct tgtgaaaact 600
 cactcactat cacaagaaca gcatggggga agccggcccc atgattcaat tacctccacc 660
 tggctctctac ctgacacgct gaggattatg gggacacaat tcaaggtgcg atttgggtag 720
 ggacacaaac cctaaccata tcaccgtttc acagagggtca agttttcctg ggccttctac 780
 ctgggctgtg gtaccgtcac cttataacctg ctcgtagatg aggtggtgcc aggacctgat 840
 ggtgtggatg gaagaggcta gcgtttgggg ggctggagaa ccctaaacca aaatccttat 900
 gtcccccaac accccctagg cccccgatc ctgggtgataa aggccaccag gctggagccc 960
 ccaccaagc agggatgcca ctgaactcat taatcagatg aggatgtggg tatgtctgac 1020

5 <210> 40
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 40

tacaccctag cctgattggc ttctcccac ctcagggccc ccaagcctct ctctctcacc 60
 tcttccagga agccccgact tgggtgtgaa ggttccatgg gtgggagttg tagaatctgt 120
 gacagaggca agtactaaac caccgcccac accactgatg atctgacacc ctgagtgccc 180
 tccccatca cacactaagc ggggaactgg accccagga ggggagggag gacgttgctt 240
 gtgcaatcca ggaagggagg gtatgtgaaa agctaccggg aactgtgtga aaccaaaacca 300
 gcctcatgtg acaaagcgca ggaccctca ctgcccacac tgcttgctgt tctctctttc 360
 ttgggctcta aggaccaggt agtctgggtg cacagcctcc ttctctctga gattcaagag 420
 tctgatcagc agcctcttcc tcctccagga cccagaagcc ctgagcttat ccccatggag 480
 ctctgccggt ccctggccct gctggggggc tcctggggcc tgatgttctg cctgattgct 540
 ttgagcaccg atttctggtt tgaggctgtg ggtcccacc actcagctca ctgggcctc 600
 10 tggccaacag ggcattggga catcatatca ggtaagggga atgggtgtcc tacagagggg 660

15 <210> 41
 <211> 540
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 41

ES 2 607 185 T3

ggggcaagtg cttaaactct ttctggctcc ccaggtgccc tgagcctggg tgctcaactgt 60
 ggcggcccc gccttgcta tgaacottg tgagcagaag gcaagagcgg caagatgagt 120
 tttgagcgtt gtattccaaa ggctcatct ggagcctcgg gaaagtctgg tcccacatct 180
 gccgcacctt ccagccctc ccagccctt cctcttgttt cttcattcat tcaacaaaat 240
 ttggctggaa tctggttatt ttgagattaa ttctgccaag acataagcca actgtctgcc 300
 agctccatgg taggagctgg gcaccaaggg aaggtagggg cccaccaggc cgaccagcct 360
 gcagggcgct cctgccagt acgagtgcc ggcccgtgtg gacacaggct ccaaccctgt 420
 tctatgtctc ccttctcca gcactttct tctcctctgt gtctttctcc ctttagctgg 480
 ctctcttcc ttctctctcc ctctctgatt ttgtcccct tgccagaact cagcccttcc 540

5 <210> 42
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido

 <220>
 <223> Cebador 1455p
 10
 <400> 42
 aaggattagg agaagaaggt tt 22

 15 <210> 43
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido

 20 <220>
 <223> Cebador 1455o
 <400> 43
 taaactata aatcccacc ac 22
 25 <210> 44
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido
 30 <220>
 <223> Cebador 1452r
 <400> 44
 35 acacaactct tctctcaaa at 22
 <210> 45
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido
 40 <220>
 <223> Cebador 1452q
 <400> 45
 45 taggggtag gtaggtaatg aa 22
 <210> 46

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1454p	
	<400> 46	
10	atgtgggtaa atgaggatgt ag	22
	<210> 47	
	<211> 22	
	<212> ADN	
15	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1454o	
	<400> 47	
20	ccaaccccaa aaatataaac at	22
	<210> 48	
	<211> 23	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1458r	
30	<400> 48	
	accctaaact acttcttcac aca	23
	<210> 49	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1458q	
40	<400> 49	
	attggattaa gtttggttt ga	22
	<210> 50	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1503r	
	<400> 50	
	ccccaaactt aaaattcaat ac	22
55	<210> 51	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1503q	
	<400> 51	
65	ttaggagaga agttgttatt ggt	23
	<210> 52	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1504p	
	<400> 52	
10	aggtagggga ttaggaaagt ag	22
	<210> 53	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
15	<220>	
	<223> Cebador 1504o	
	<400> 53	
20	aattccaacc aaataaaaac at	22
	<210> 54	
	<211> 22	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1505p	
30	<400> 54	
	atttaagtag tgaggatgga gg	22
	<210> 55	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1505o	
40	<400> 55	
	ccaataaacc aatcttct aa	22
	<210> 56	
45	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1506p	
	<400> 56	
	tttagaatg ggaagggg	18
55	<210> 57	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1506o	
	<400> 57	
65	aaaaatcact aaacctaca caaa	24
	<210> 58	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1507r	
	<400> 58	
10	aaacccttta caaaatcaaa aa	22
	<210> 59	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
15	<220>	
	<223> Cebador 1507q	
	<400> 59	
20	ggatagtagt agggatgtgg aa	22
	<210> 60	
	<211> 24	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1508p	
30	<400> 60	
	tgttttgtaa attatggagt gagt	24
	<210> 61	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1508o	
40	<400> 61	
	aaaacctacc actatatcca cc	22
	<210> 62	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1509r	
	<400> 62	
	tcactcatta cccaactaa aa	22
55	<210> 63	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1509q	
	<400> 63	
65	ttagaggaag tgggtgtgt ag	22
	<210> 64	

ES 2 607 185 T3

	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> Desconocido		
5	<220>		
	<223> Cebador 1510r		
	<400> 64		
10	ccattctcct acctcaacc	19	
	<210> 65		
	<211> 26		
	<212> ADN		
	<213> Desconocido		
15	<220>		
	<223> Cebador 1510q		
	<400> 65		
20	aaaaataaaa gttaaggggt ttatag	26	
	<210> 66		
	<211> 25		
	<212> ADN		
25	<213> Desconocido		
	<220>		
	<223> Cebador 1511r		
30	<400> 66		
	cacaatccaa tcatactctt ttaat	25	
	<210> 67		
	<211> 22		
35	<212> ADN		
	<213> Desconocido		
	<220>		
	<223> Cebador 1511q		
40	<400> 67		
	atgtaatgtg ggtaggtat gg	22	
	<210> 68		
45	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Desconocido		
	<220>		
50	<223> Cebador 1512p		
	<400> 68		
	aattgggagg tagtagagt gt	22	
55	<210> 69		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Desconocido		
60	<220>		
	<223> Cebador 1512o		
	<400> 69		
65	tcaccaaac aaaaataacta aa	22	
	<210> 70		

ES 2 607 185 T3

	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1513p	
	<400> 70	
10	ggaaggaag agagttgtt a	21
	<210> 71	
	<211> 22	
	<212> ADN	
15	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1513o	
	<400> 71	
20	acccttaac acctctcta aa	22
	<210> 72	
	<211> 22	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1514p	
30	<400> 72	
	ttagtgtag aaagtgatg gg	22
	<210> 73	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1514o	
40	<400> 73	
	aatctataac ccctcaaaa cc	22
	<210> 74	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1515p	
	<400> 74	
	ttttatttt aggtggggt aa	22
55	<210> 75	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1515o	
	<400> 75	
65	actctccat cccttaaac	20
	<210> 76	

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1516p	
	<400> 76	
10	aggggaattt ttgtgttt at	22
	<210> 77	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
15	<220>	
	<223> Cebador 1516o	
	<400> 77	
20	acaactttc ttcctactc aca	23
	<210> 78	
	<211> 21	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1517p	
	<400> 78	
30	gggtggaaaa tatggtttt a	21
	<210> 79	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1517o	
40	<400> 79	
	aataatcctc aaaactctcc aa	22
	<210> 80	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1518r	
	<400> 80	
	ttacattact caaacatcc ca	22
55	<210> 81	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1518q	
	<400> 81	
65	ttattgtga agtggggtta gt	22
	<210> 82	

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1519p	
	<400> 82	
10	ttttggggt tgagaattta	20
	<210> 83	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
15	<220>	
	<223> Cebador 1519o	
	<400> 83	
20	tctacaaact acactcccct tc	22
	<210> 84	
	<211> 23	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1520p	
30	<400> 84	
	ggaatgtag gtttagaggt ttt	23
	<210> 85	
	<211> 23	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1520o	
40	<400> 85	
	caaactacaa taccctttc tca	23
	<210> 86	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1521r	
	<400> 86	
	aacctcacc ataaatcaat tc	22
55	<210> 87	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1521q	
	<400> 87	
65	ggtgtgta ttaaatggt tgt	23
	<210> 88	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1522p	
	<400> 88	
10	aaaatgaatg ttttgat ta	22
	<210> 89	
	<211> 23	
	<212> ADN	
15	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1522o	
	<400> 89	
20	aacactcca tacctactcc ttt	23
	<210> 90	
	<211> 21	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1523p	
	<400> 90	
30	aaaagttag agttggtgg g	21
	<210> 91	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1523o	
40	<400> 91	
	cttccactt accatcttat tt	22
	<210> 92	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1524p	
	<400> 92	
	tttattgta tggggaaaat tg	22
55	<210> 93	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1524o	
	<400> 93	
65	aaaaattcct accaccact	20
	<210> 94	

ES 2 607 185 T3

	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1525p	
	<400> 94	
10	agtgggtggt aggaatttt	20
	<210> 95	
	<211> 23	
	<212> ADN	
15	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1525o	
	<400> 95	
20	ctctctttt atttctaaa cca	23
	<210> 96	
	<211> 22	
25	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1526p	
30	<400> 96	
	ggattattta aggtgggat tt	22
	<210> 97	
35	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
40	<223> Cebador 1526o	
	<400> 97	
	cctcttctca ctctacttt ca	22
45	<210> 98	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1527p	
	<400> 98	
	aaaggaagg tattgggaga tt	22
55	<210> 99	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1527o	
	<400> 99	
65	caaaataaca acattacttc tcaaa	25
	<210> 100	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1528p	
	<400> 100	
10	agattggaat tgatagagga tg	22
	<210> 101	
	<211> 24	
	<212> ADN	
15	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1528o	
	<400> 101	
20	tcctaactaa cacaataaaa accc	24
	<210> 102	
	<211> 22	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1529p	
	<400> 102	
30	ggtttttagt gatggagaaa ag	22
	<210> 103	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1529o	
40	<400> 103	
	cactacttaa cctacccaat cc	22
	<210> 104	
45	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1530p	
	<400> 104	
	gagtaagggtg atagttaaag ggat	24
55	<210> 105	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1530o	
	<400> 105	
65	caattacacc ccaaattctc	20
	<210> 106	

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1531p	
	<400> 106	
10	taatgagtag tgggggtttt ag	22
	<210> 107	
	<211> 22	
	<212> ADN	
15	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1531o	
	<400> 107	
20	aataaacctt cacttccctc ct	22
	<210> 108	
	<211> 22	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1532r	
	<400> 108	
30	atctaaactc ccatccctta ac	22
	<210> 109	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1532q	
40	<400> 109	
	ggtggttagg ttgttttga at	22
	<210> 110	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1533p	
	<400> 110	
	aggggtatag ggtagatggt ga	22
55	<210> 111	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1533o	
	<400> 111	
65	tctaaatcct taatacaaca aacaa	25
	<210> 112	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1534p	
	<400> 112	
10	ggttagagg aaggattgtt tt	22
	<210> 113	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
15	<220>	
	<223> Cebador 1534o	
	<400> 113	
20	catactcaac tcctcacia t	21
	<210> 114	
	<211> 26	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1535r	
	<400> 114	
30	aactctaac ctaatccttt ctctaa	26
	<210> 115	
	<211> 23	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1535q	
40	<400> 115	
	tgtagtftta gttattggg agg	23
	<210> 116	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1536r	
	<400> 116	
	ccctaatac ttctaccca ta	22
55	<210> 117	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1536q	
	<400> 117	
65	tgattagtg gtttggtat tt	22
	<210> 118	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1537p	
	<400> 118	
10	atattattt ggggaaagt gt	22
	<210> 119	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
15	<220>	
	<223> Cebador 1537o	
	<400> 119	
20	tcaataatac ccaactccta cc	22
	<210> 120	
	<211> 22	
	<212> ADN	
25	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1538p	
	<400> 120	
30	ggtgttgaa tagagaggt gt	22
	<210> 121	
	<211> 21	
35	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1538o	
40	<400> 121	
	aacacaaaca taaaactccc c	21
	<210> 122	
45	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1539p	
	<400> 122	
	ttgtggttt ttagagggt at	22
55	<210> 123	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
60	<220>	
	<223> Cebador 1539o	
	<400> 123	
65	acaacttcc ccaaataaa at	22
	<210> 124	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1540p	
10	<400> 124 aggtaaagat tgggattagg tt	22
15	<210> 125 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
20	<220> <223> Cebador 1540o	
25	<400> 125 ctactttcct ccaaaaactc ac	22
30	<210> 126 <211> 21 <212> ADN <213> Desconocido	
35	<220> <223> Cebador 1541p	
40	<400> 126 ggtttgtgag gtgattgtg a	21
45	<210> 127 <211> 24 <212> ADN <213> Desconocido	
50	<220> <223> Cebador 1541o	
55	<400> 127 ttctctcta ccctaactca aaaa	24
60	<210> 128 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
65	<220> <223> Cebador 1542p	
70	<400> 128 gggagagggt tttgataaga ta	22
75	<210> 129 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
80	<220> <223> Cebador 1542o	
85	<400> 129 ccaactccct aataactca ct	22
90	<210> 130	

ES 2 607 185 T3

	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220>	
	<223> Cebador 1543p	
	<400> 130	
10	gtgagattat tagggagttg gg	22
	<210> 131	
	<211> 24	
	<212> ADN	
15	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1543o	
	<400> 131	
20	aactaccata tccaccaatt aaaa	24
	<210> 132	
	<211> 22	
25	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
	<223> Cebador 1544r	
30	<400> 132	
	aactctactt cataaccct cc	22
	<210> 133	
35	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
40	<223> Cebador 1544q	
	<400> 133	
	gagggtggtt tgtaggatt tt	22
45	<210> 134	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
50	<223> Cebador 1545r	
	<900> 134	
	tctttaacaa attcaccatc aa	22
55	<210> 135	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
	<220>	
60	<223> Cebador 1545q	
	<400> 135	
	ttaagttagt ttgggggtt t	21
65	<210> 136	
	<211> 22	

ES 2 607 185 T3

	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1546r	
	<400> 136 cctccacct attaactatt ca	22
10	<210> 137 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
15	<220> <223> Cebador 1546q	
20	<400> 137 tatttgga ggggtgat tt	22
25	<210> 138 <211> 18 <212> ADN <213> Desconocido	
30	<220> <223> Cebador 1547p	
	<400> 138 gggtattatg ggtggaa	18
35	<210> 139 <211> 23 <212> ADN <213> Desconocido	
40	<220> <223> Cebador 1547o	
	<400> 139 aaaccaaca ctacaataaa tcc	23
45	<210> 140 <211> 19 <212> ADN <213> Desconocido	
50	<220> <223> Cebador 1548r	
	<400> 140 acaaaacctc aaccaact	19
55	<210> 141 <211> 24 <212> ADN <213> Desconocido	
60	<220> <223> Cebador 1548q	
	<400> 141 tggatttta ggaattggtt tatt	24
65	<210> 142 <211> 22	

ES 2 607 185 T3

	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1549r	
	<400> 142 cttcaactt cactctttcc at	22
10	<210> 143 <211> 21 <212> ADN <213> Desconocido	
15	<220> <223> Cebador 1549q	
20	<400> 143 gggtgttg aggttagtag t	21
25	<210> 144 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
30	<220> <223> Cebador 1550r	
	<400> 144 tcctccctaa caaaatatca at	22
35	<210> 145 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
40	<220> <223> Cebador 1550q	
	<400> 145 ttgaagtga gtggtgat tt	22
45	<210> 146 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
50	<220> <223> Cebador 1551p	
	<400> 146 ttaagataag taaaagggtg gg	22
55	<210> 147 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
60	<220> <223> Cebador 1551o	
	<400> 147 ctctaaaatt catccacaaa ca	22
65	<210> 148 <211> 22	

ES 2 607 185 T3

	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1552p	
	<400> 148 ggtaggat tttggttta at	22
10	<210> 149 <211> 21 <212> ADN <213> Desconocido	
15	<220> <223> Cebador 1552o	
20	<400> 149 taaccactc tcaacacaaa c	21
25	<210> 150 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
30	<220> <223> Cebador 1553r	
	<400> 150 aaaccaact cctatcctaa ac	22
35	<210> 151 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
40	<220> <223> Cebador 1553q	
	<400> 151 gggtgagatt ttagaggatt tt	22
45	<210> 152 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
50	<220> <223> Cebador 1554p	
	<400> 152 attgaagaag atgtggata ag	22
55	<210> 153 <211> 23 <212> ADN <213> Desconocido	
60	<220> <223> Cebador 1554o	
	<400> 153 cctaacttct ctaaaacaaa ccc	23
65	<210> 154 <211> 22	

ES 2 607 185 T3

	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1555r	
	<400> 154 accaatctta aaccaaact ta	22
10	<210> 155 <211> 24 <212> ADN <213> Desconocido	
15	<220> <223> Cebador 1555q	
20	<400> 155 aatttttagg aggtatttt gttg	24
25	<210> 156 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
30	<220> <223> Cebador 1556r	
	<400> 156 cccacaacta actattctct cc	22
35	<210> 157 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
40	<220> <223> Cebador 1556q	
	<400> 157 tttattggtt tgagagtttt tg	22
45	<210> 158 <211> 19 <212> ADN <213> Desconocido	
50	<220> <223> Cebador 1557r	
	<400> 158 acccacaac ctactcaaa	19
55	<210> 159 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
60	<220> <223> Cebador 1557q	
	<400> 159 aggatagtag agggagttag gg	22
65	<210> 160 <211> 22	

ES 2 607 185 T3

<212> ADN
 <213> Desconocido

 <220>
 5 <223> Cebador 1456o

 <400> 160
 caaaccaacc tcatataaca aa 22

 10 <210> 161
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido

 15 <220>
 <223> Cebador 1456p

 <400> 161
 20 gaggggaagt aggataggat ta 22

 <210> 162
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido
 25
 <220>
 <223> Cebador 1558r

 <400> 162
 30 attcctaadc tcacacacaa cc 22

 <210> 163
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido
 35
 <220>
 <223> Cebador 1558q

 <400> 163
 40 tgagtagttg gataaaaatg gg 22

 <210> 164
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Desconocido
 45
 <220>
 <223> Cebador 1559p

 <400> 164
 50 gttggaagag attgggtg 19

 <210> 165
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Desconocido
 55
 <220>
 <223> Cebador 1559o

 <400> 165
 60 attatcccca ccttcctaaa ta 22

 <210> 166
 <211> 20
 65

ES 2 607 185 T3

	<212> ADN <213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1560p	
	<400> 166 ggttgagaaa gttgttgag	20
10	<210> 167 <211> 21 <212> ADN <213> Desconocido	
15	<220> <223> Cebador 1560o	
20	<400> 167 caaactaatc acaaacccaa a	21
25	<210> 168 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
30	<220> <223> Cebador 1561r	
35	<400> 168 accccaacta ccttacctt at	22
40	<210> 169 <211> 25 <212> ADN <213> Desconocido	
45	<220> <223> Cebador 1561q	
50	<400> 169 atttggttt agtgagttt tgtat	25
55	<210> 170 <211> 24 <212> ADN <213> Desconocido	
60	<220> <223> Cebador 1562r	
65	<400> 170 aatttccta aacctctac ctaa	24
70	<210> 171 <211> 20 <212> ADN <213> Desconocido	
75	<220> <223> Cebador 1562q	
80	<400> 171 gtgtggggg atataaggat	20
85	<210> 172 <211> 20	

ES 2 607 185 T3

	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1563p	
	<400> 172 aaggtgaagg ggaagtaagt	20
10	<210> 173 <211> 23 <212> ADN <213> Desconocido	
15	<220> <223> Cebador 1563o	
20	<400> 173 cctaataacc ttatcacca aaa	23
25	<210> 174 <211> 20 <212> ADN <213> Desconocido	
30	<220> <223> Cebador 1564r	
	<400> 174 ctctctcacc tcttcaaaa	20
35	<210> 175 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
40	<220> <223> Cebador 1564q	
	<400> 175 gtaagtagtt ggggtagtga gg	22
45	<210> 176 <211> 21 <212> ADN <213> Desconocido	
50	<220> <223> Cebador 1565r	
	<400> 176 atctaacacc ctcaatacc t	21
55	<210> 177 <211> 21 <212> ADN <213> Desconocido	
60	<220> <223> Cebador 1565q	
	<400> 177 gagtgggtgg gattatagt t	21
65	<210> 178 <211> 20	

ES 2 607 185 T3

	<212> ADN	
	<213> Desconocido	
5	<220> <223> Cebador 1566r	
	<400> 178 ccccaaatac cctaaccta	20
10	<210> 179 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
15	<220> <223> Cebador 1566q	
20	<400> 179 gttgagaag gggagatata ga	22
25	<210> 180 <211> 22 <212> ADN <213> Desconocido	
30	<220> <223> Cebador 1567r	
	<400> 180 attcaaaaa cctcatctaa aa	22
35	<210> 181 <211> 20 <212> ADN <213> Desconocido	
	<220> <223> Cebador 1567q	
40	<400> 181 tttgtaagg gggataaat	20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de identificación de linfocitos citolíticos naturales que expresan CD56 en una muestra derivada de un mamífero, que comprende analizar el estado de metilación de los motivos CpG en un amplicón de acuerdo con SEQ ID NO: 29 a 34, en el que una desmetilación de dichos motivos CpG hasta al menos un 70 % en un linfocito citolítico natural en dicha muestra, cuando se compara con un linfocito citolítico no natural, es indicativa de un linfocito citolítico natural que expresa CD56.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos motivos CpG en un linfocito citolítico natural que expresa CD56 en dicha muestra están desmetilados hasta más del 80 %, preferentemente más del 90 %, y más preferentemente más del 95 %.
- 10 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el análisis del estado de metilación comprende un procedimiento que se selecciona de entre la metilación específica de digestiones enzimáticas, secuenciación por bisulfito, análisis seleccionados de entre metilación de promotor, metilación de islas CpG, MSP, HeavyMethyl, MethylLight, Ms-SNuPE u otros procedimientos que se basan en una detección de ADN amplificado.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un análisis de los marcadores NKG7, CX3CR1, FGR, CD56, CD16 y/o CD8.
5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha identificación comprende una distinción de dichos linfocitos citolíticos naturales a partir de todos los tipos principales de células de la sangre periférica y células no sanguíneas.
- 20 6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además la etapa de llegar a la conclusión del estado inmunitario de dicho mamífero basándose en dichos linfocitos citolíticos naturales identificados.
- 25 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que una desmetilación de los motivos CpG en el gen GNLY en combinación con una desmetilación de al menos un motivo CpG en al menos un segundo gen seleccionado de entre NKG7, CX3CR1, FGR es indicativa de un linfocito citolítico natural CD56^{oscuro} o CD56^{brillante}.
- 30 8. Un procedimiento de control del nivel de linfocitos citolíticos naturales que expresan CD56, en particular linfocitos citolíticos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes}, y/o CD16+ o CD16-, y/o CD8+ o CD8- en un mamífero, que comprende un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y comparar la cantidad de linfocitos citolíticos naturales identificados con una muestra anterior tomada del mismo mamífero, y/o con una muestra de control.
9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho mamífero padece o es probable que padezca enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplantes, cáncer, alergias y/o cualquier enfermedad directamente relacionada con linfocitos NK, tal como pero sin limitarse a SCID-X1.
- 35 10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además la medición y/o control de la cantidad de dicha cantidad de linfocitos citolíticos naturales en respuesta a sustancias químicas y/o biológicas que se proporcionan a dicho mamífero.
- 40 11. El uso de un amplicón de acuerdo con SEQ ID NO: 29 a 34 o un amplicón producido por un par de cebadores de acuerdo con SEQ ID NO: 48, 49, y 138 a 159, y/o un oligómero que se hibrida con una secuencia que se selecciona de entre SEQ ID NO: 29 a 34, preferentemente un oligómero seleccionado de entre SEQ ID NO: 48, 49, y 138 a 159 para identificar y/o controlar linfocitos citolíticos naturales CD56^{oscuros} o CD56^{brillantes} en un mamífero en un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

Figura 1

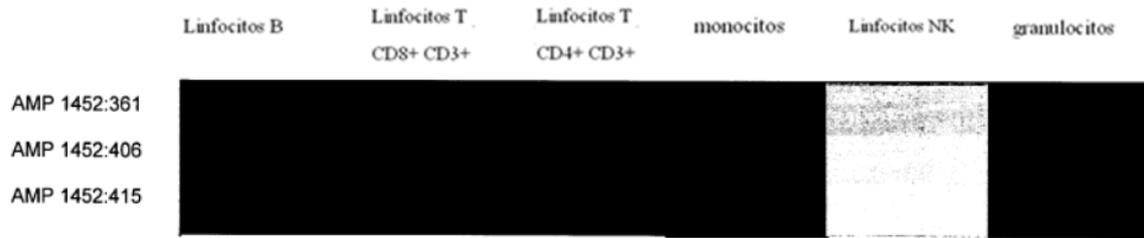


Figura 2



Figura 3

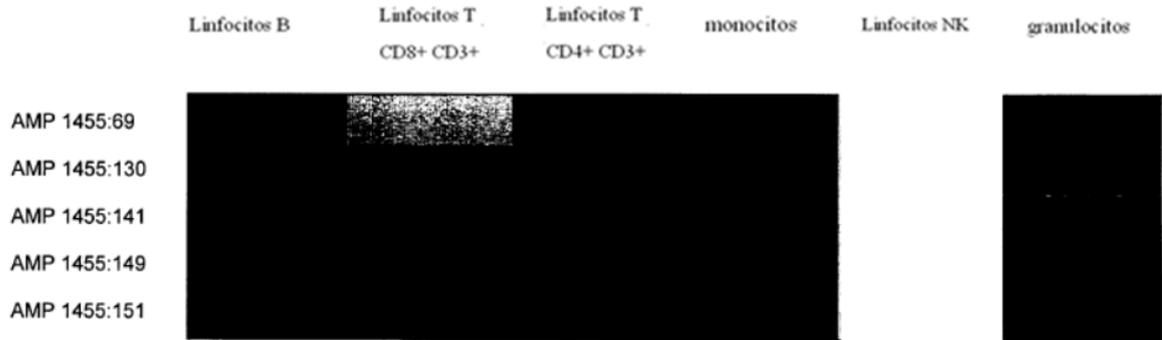


Figura 4

