

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 521**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

**G06F 19/10** (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2014 PCT/EP2014/079468**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO2015101635**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2014 E 14824498 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 3013986**

54 Título: **Evaluación de la actividad de la ruta de señalización celular PI3K utilizando una modelación matemática de expresión de genes diana**

30 Prioridad:

**03.01.2014 EP 14150145**

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

**24.05.2017**

73 Titular/es:

**KONINKLIJKE PHILIPS N.V. (100.0%)  
High Tech Campus 5  
5656 AE Eindhoven, NL**

72 Inventor/es:

**VAN OOIJEN, HENDRIK JAN;  
VERHAEGH, WILHELMUS FRANCISCUS  
JOHANNES y  
VAN DE STOLPE, ANJA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 613 521 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**

Evaluación de la actividad de la ruta de señalización celular PI3K utilizando una modelación matemática de expresión de genes diana

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de la bioinformática, del procesamiento genómico, del procesamiento proteómico y de técnicas relacionadas. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método que comprende inferir la actividad de una ruta de señalización celular PI3K en un tejido y/o células y/o un líquido orgánico de un sujeto médico, basándose al menos en los niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en una muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico. La presente invención se refiere adicionalmente a un aparato que comprende un procesador digital configurado para realizar dicho método, a un medio de almacenamiento no transitorio que almacena instrucciones que pueden ejecutarse mediante un dispositivo de procesamiento digital para realizar dicho método, y a un programa informático que comprende un medio de código de programa para permitir que un dispositivo de procesamiento digital realice dicho método.

20 Antecedentes de la invención

Los análisis genómicos y proteómicos tienen un potencial prometedor y una materialización sustancial para la aplicación clínica en campos técnicos tales como oncología, donde se sabe que diversos cánceres están asociados a combinaciones específicas de mutaciones/variaciones genómicas y/o a altos o bajos niveles de expresión de genes específicos, que desempeñan una función en el crecimiento y en la evolución del cáncer, por ejemplo, en la proliferación celular y metástasis.

Por ejemplo, la exploración de una sobreexpresión del receptor HER2 en la membrana de las células en muestras de cáncer de mama es normalmente el ensayo estándar realizado para identificar pacientes que son elegibles para inhibidores de HER2 tales como Trastuzumab. La sobreexpresión del gen de ERBB2, que produce una sobreexpresión del receptor HER2 en la membrana celular, ocurre en aproximadamente del 25 % al 30 % de todos los cánceres de mama y está asociada a un aumento de la recurrencia de la enfermedad y a un mal pronóstico. Sin embargo, la expresión del receptor HER2 no es en modo alguno un indicador concluyente para impulsar el crecimiento tumoral ya que la señalización iniciada por el receptor HER2 puede amortiguarse, por ejemplo, por la ruta de señalización celular aguas abajo. Esto también parece reflejarse en la tasa de respuesta inicial del 26 % en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos tratados con Trastuzumab (Charles L. Vogel, *et al.*, "Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20, No. 3, febrero de 2002, páginas 719 a 726). Además de eso, la ruta de señalización celular aguas abajo del receptor HER2 también puede activarse por mutaciones/sobreexpresión en proteínas aguas abajo del receptor HER2, dando como resultado (a) uno o más tipos de tumores relativamente agresivos que no se detectarán midiendo los niveles de expresión de HER2. Por lo tanto es deseable poder mejorar las posibilidades de caracterización de pacientes que tienen un tumor, por ejemplo, cáncer de mama, que está al menos parcialmente impulsado por los efectos que se producen en la ruta de señalización celular aguas abajo del receptor HER2.

45 Resumen de la invención

La presente invención proporciona métodos nuevos y mejorados y aparatos como se desvela en el presente documento.

50 De acuerdo con un aspecto principal de la presente invención, el problema anterior se resuelve con un método para inferir la actividad de una ruta de señalización celular PI3K usando una modelación matemática de expresiones de genes diana, concretamente un método que comprende:

inferir la actividad de una ruta de señalización celular PI3K en un tejido y/o células y/o un líquido orgánico de un sujeto médico, basándose al menos en los niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en una muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, en el que la inferencia comprende:

determinar un nivel de un elemento de factor de transcripción (FT) FOXO en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, controlando el elemento FT FOXO la transcripción del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, estando basada la determinación, al menos en parte, en la evaluación de un modelo matemático que relaciona los niveles de expresión del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K con el nivel del elemento FT FOXO; inferir la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico basándose en el nivel determinado del elemento FT FOXO en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico,

en el que la inferencia se realiza mediante un dispositivo de procesamiento digital utilizando el modelo matemático.

5 La presente invención se basa en el convencimiento de los inventores de que una manera adecuada de identificar los efectos que se producen en la ruta de señalización celular aguas abajo del receptor de HER2, en el presente documento, ruta de señalización celular PI3K, puede basarse en una medición del resultado de señalización de la ruta de señalización celular, que – entre otras cosas – es la transcripción de los genes diana mediante un factor de transcripción (FT), en el presente documento, el elemento FT FOXO, controlado por la ruta de señalización celular. La ruta de señalización celular PI3K objeto del presente documento, no solo está relacionada con el cáncer de mama, sino que se sabe que está activada de manera inapropiada en muchos de tipos de cánceres (Jeffrey A. Engelman, “Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations”, Nature Reviews Cancer, No. 9, agosto de 2009, páginas 550 a 562). Se piensa que está regulada por la familia de receptores RTK, que también incluye la familia de HER. Posteriormente, la ruta de señalización celular PI3K transmite su señal o señales recibidas mediante una multitud de procesos, de los cuales las dos ramas principales son la activación de los complejos mTOR y la inactivación de una familia de factores de transcripción denominada con frecuencia FOXO (véase la figura que muestra la ruta de señalización celular PI3K en el artículo anterior de Jeffrey A. Engelman). La presente invención se centra en la ruta de señalización celular PI3K y en la familia de FT FOXO, cuya actividad está sustancialmente correlacionada de un modo negativo con la actividad de la ruta de señalización celular PI3K, es decir, la actividad de FOXO está sustancialmente correlacionada con la inactividad de la ruta de señalización celular PI3K, mientras que la inactividad de FOXO está sustancialmente correlacionada con la actividad de la ruta de señalización celular PI3K. La presente invención posibilita determinar la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en un tejido y/o células y/o líquido orgánico de un sujeto médico (i) determinando un nivel de un elemento FT FOXO en la muestra extraída del tejido y/o las células y/o del líquido orgánico del sujeto médico, en el que la determinación se basa al menos en parte en la evaluación de un modelo matemático que relaciona los niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, cuya transcripción está controlada por el elemento FT FOXO, con el nivel del elemento FT FOXO y (ii) inferir la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico basándose en el nivel determinado del elemento FT FOXO en la muestra extraída del tejido y/o de las células y/o del líquido orgánico del sujeto médico. Esto permite, preferentemente, mejorar las posibilidades de caracterización de pacientes que tienen un tumor, por ejemplo, cáncer de mama, que está al menos parcialmente activado por una ruta de señalización celular PI3K desregulada, y que probablemente por tanto responde a inhibidores de la ruta de señalización celular PI3K.

En el presente documento un elemento de factor de transcripción (FT) FOXO se define que es un complejo de proteína que contiene al menos uno de los miembros de la familia FT FOXO, es decir, FOXO1, FOXO3A, FOXO4 y FOXO6, que puede unirse a secuencias de ADN específicas, controlando de este modo la transcripción de genes diana.

El modelo matemático puede ser un modelo probabilístico, preferentemente un modelo de red Bayesiana, basado al menos en parte en probabilidades condicionales relacionadas con el elemento FT FOXO y con niveles de expresión del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en la muestra extraída del tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico, o el modelo matemático puede basarse, al menos en parte, en una o más combinaciones lineales de niveles de expresión del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en la muestra extraída del tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico. En particular, la inferencia de la actividad de la ruta de señalización celular PI3K puede realizarse como se desvela en la Solicitud de Patente Internacional publicada WO 2013/011479 A2 (“Assessment of cellular signaling pathway activity using probabilistic modeling of target gene expression”) o como se describe en la Solicitud de Patente Internacional publicada WO 2014/102668 A2 (“Assessment of cellular signaling pathway activity using linear combination(s) of target gene expressions”).

El sujeto médico puede ser un humano o un animal. Además, el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico puede ser de una línea celular y/o de un cultivo tisular procedente de un sujeto médico y, si fuera aplicable, cultivado *in vitro* en el laboratorio (por ejemplo, con fines regenerativos). Además, el “gen o los genes diana” pueden ser “genes diana directos” y/o “genes diana indirectos” (como se describe en el presente documento).

En los siguientes párrafos, así como en los ejemplos más adelante (véanse, por ejemplo, las Tablas 1 a 3), se describen genes diana particularmente adecuados.

Por tanto, de acuerdo con una realización preferida el gen o genes diana se seleccionan del grupo que consiste en los genes diana indicados en la Tabla 3.

Se prefiere particularmente un método en que la inferencia comprende:

inferir la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en un tejido y/o en las células y/o en el líquido orgánico de un sujeto médico, basándose al menos en los niveles de expresión de uno o más, preferentemente al menos tres, genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en la muestra extraída del tejido y/o de las células y/o del líquido orgánico del sujeto médico seleccionados del grupo que consiste en: AGRP, BCL2L11,

BCL6, BNIP3, BTG1, CAT, CAV1, CCND1, CCND2, CCNG2, CDKN1A, CDKN1B, ESR1, FASLG, FBXO32, GADD45A, INSR, MXI1, NOS3, PCK1, POMC, PPARGC1A, PRDX3, RBL2, SOD2 y TNFSF10.

5 Otro método preferido es uno en el que la inferencia se basa adicionalmente en los niveles de expresión de al menos un gen diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en la muestra extraída del tejido y/o de las células y/o del líquido orgánico del sujeto médico, seleccionado del grupo que consiste en: ATP8A1, C10orf10, CBLB, DDB1, DYRK2, ERBB3, EREG, EXT1, FGFR2, IGF1R, IGFBP1, IGFBP3, LGMN, PPM1D, SEMA3C, SEPP1, SESN1, SLC5A3, SMAD4 y TLE4.

10 Otro método preferido es uno en el que la inferencia se basa adicionalmente en los niveles de expresión de al menos un gen diana de la ruta de señalización celular PI3K medida en la muestra extraída del tejido y/o de las células y/o del líquido orgánico del sujeto médico, seleccionado del grupo que consiste en: ATG14, BIRC5, IGFBP1, KLF2, KLF4, MYOD1, PDK4, RAG1, RAG2, SESN1, SIRT1, STK11 y TXNIP.

15 Si la inferencia se basa adicionalmente tanto en los niveles de expresión de al menos un gen diana, seleccionado del grupo especificado en el párrafo anterior, como en los niveles de expresión de al menos un gen diana seleccionado del grupo especificado en el párrafo que precede al párrafo anterior, los genes diana IGFBP1 y SESN1, que se mencionan anteriormente con respecto a ambos grupos, solo pueden estar contenidos en uno de los grupos.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método (como se describe en el presente documento), que adicionalmente comprende:

25 determinar si la ruta de señalización celular PI3K está funcionando de un modo anómalo en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico, basándose en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico.

La presente invención también se refiere a un método (como se describe en el presente documento), que

30 recomendar la prescripción de un fármaco para el sujeto médico, que corrija el funcionamiento anómalo de la ruta de señalización celular PI3K, en el que la recomendación se realiza únicamente si se determina que la ruta de señalización celular PI3K está funcionando de un modo anómalo en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico, basándose en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K.

La presente invención también se refiere a un método (como se describe en el presente documento), en el que la inferencia comprende:

40 inferir la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico, basándose al menos en los niveles de expresión de dos, tres o más genes diana de un conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en la muestra extraída del tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico.

45 Preferentemente, el conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K incluye al menos nueve, preferentemente todos los genes diana seleccionados del grupo que consiste en: AGRP, BCL2L11, BCL6, BNIP3, BTG1, CAT, CAV1, CCND1, CCND2, CCNG2, CDKN1A, CDKN1B, ESR1, FASLG, FBXO32, GADD45A, INSR, MXI1, NOS3, PCK1, POMC, PPARGC1A, PRDX3, RBL2, SOD2 y TNFSF10.

50 Particularmente se prefiere un método, en el que el conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K incluye adicionalmente al menos un gen diana seleccionado del grupo que consiste en: ATP8A1, C10orf10, CBLB, DDB1, DYRK2, ERBB3, EREG, EXT1, FGFR2, IGF1R, IGFBP1, IGFBP3, LGMN, PPM1D, SEMA3C, SEPP1, SESN1, SLC5A3, SMAD4 y TLE4.

55 También se prefiere particularmente un método, en el que el conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K incluye adicionalmente al menos un gen diana seleccionado del grupo que consiste en: ATG14, BIRC5, IGFBP1, KLF2, KLF4, MYOD1, PDK4, RAG1, RAG2, SESN1, SIRT1, STK11 y TXNIP.

60 Si el conjunto de genes diana incluye adicionalmente tanto al menos un gen diana, seleccionado del grupo especificado en el párrafo anterior, como al menos un gen diana seleccionado del grupo especificado en el párrafo que precede al párrafo anterior, los genes diana IGFB1 y SESN1, que se han mencionado anteriormente con respecto a ambos grupos, solo pueden estar contenidos en uno de los grupos.

65 La(s) muestra(s) a usar de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, una muestra obtenida de una lesión por cáncer, o de una lesión que se sospecha que es por cáncer, o de un tumor metastásico, o de una cavidad

orgánica (por ejemplo, cavidad pleural o abdominal o cavidad de la vejiga urinaria), en la que hay líquido que está contaminado con células cancerosas, o de otros líquidos orgánicos que contienen células cancerosas, y etcétera, preferentemente mediante un procedimiento de biopsia u otro procedimiento de extracción de muestras. Las células, de las que se extrae una muestra, también pueden ser células tumorales de neoplasias hematológicas (tales como leucemia o linfoma). En algunos casos, la muestra celular puede ser también de células tumorales en circulación, es decir, células tumorales que han entrado en la corriente sanguínea y pueden extraerse usando técnicas de aislamiento adecuadas, por ejemplo, aféresis o extracción convencional de sangre venosa. Además de sangre, el líquido orgánico, del que se extrae una muestra, puede ser orina, contenido gastrointestinal, o un extravasado. La expresión "muestra extraída", como se usa en el presente documento, también incluye el caso en el que el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto, se han tomado del sujeto y, por ejemplo, se ha colocado en el portaobjetos de un microscopio, y donde para realizar el método que se reivindica, se extrae una parte de esta muestra, por ejemplo, mediante Microdissección por Captura Láser (LCM, de las siglas en inglés *Laser Capture Microdissection*) o raspando las células de interés del portaobjetos, o mediante técnicas de clasificación celular activada por fluorescencia.

De acuerdo con otro aspecto desvelado, un aparato que comprende un procesador digital está configurado para realizar un método de acuerdo con la presente invención como se describe en la memoria.

De acuerdo con otro aspecto desvelado, un medio de almacenamiento no transitorio almacena instrucciones que son ejecutables mediante un dispositivo de procesamiento digital para realizar un método de acuerdo con la presente invención como se describe en la memoria. El medio de almacenamiento no transitorio puede ser un medio de almacenamiento legible por ordenador, tal como un disco duro u otro medio de almacenamiento magnético, un disco óptico u otro medio de almacenamiento óptico, una memoria de acceso aleatorio (RAM, de las siglas en inglés *Random Access Memory*), una memoria de solo lectura (ROM, *Read Only Memory*), una memoria de destello (*flash*), u otro medio de almacenamiento electrónico, un servidor de red, y etcétera. El dispositivo de procesamiento digital puede ser un dispositivo portátil (por ejemplo, un asistente personal digital o teléfono inteligente (*Smartphone*)), un ordenador portátil, un ordenador de escritorio, un dispositivo u ordenador tipo tablet, un servidor de red remota, o etcétera.

De acuerdo con otro aspecto desvelado, un programa informático comprende un medio de código de programa para permitir que un dispositivo de procesamiento digital realice un método de acuerdo con la presente invención como se describe en el presente documento. El dispositivo de procesamiento digital puede ser un dispositivo portátil (por ejemplo, un asistente personal digital o teléfono inteligente (*Smartphone*)), un ordenador portátil, un ordenador de escritorio, un dispositivo u ordenador tipo tablet, un servidor de red remota, o etcétera.

La presente invención, como se describe en el presente documento, también puede usarse, por ejemplo, de manera ventajosa, en relación con:

- un diagnóstico basado en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;
- un pronóstico basado en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;
- la prescripción de fármacos basada en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;
- la predicción de la eficacia farmacológica basada en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;
- la predicción de efectos adversos basada en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;
- el control de la eficacia farmacológica;
- el desarrollo de fármacos;
- el desarrollo de ensayos;
- la investigación de rutas;
- la estadificación del cáncer;
- la inscripción del sujeto médico en un ensayo clínico basada en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;
- la selección de ensayos posteriores a realizar; y
- la selección de ensayos diagnósticos complementarios.

Otras ventajas serán obvias para los expertos habituales en la técnica tras la lectura y entendimiento de las figuras adjuntas, de la siguiente descripción y, en particular, tras la lectura de los ejemplos detallados que se proporcionan más adelante en el presente documento.

Debe entenderse que el método de la reivindicación 1, el aparato de la reivindicación 13, el medio de almacenamiento no transitorio de la reivindicación 15 y el programa informático de la reivindicación 15, tienen realizaciones similares y/o idénticas preferidas, en particular, como se define en las reivindicaciones dependientes.

Debe entenderse que una realización preferida de la invención también puede ser cualquier combinación de las reivindicaciones dependientes o realizaciones anteriores con la reivindicación independiente respectiva.

5 Estos y otros aspectos de la invención serán obvios, y se esclarecerán, con referencia a las realizaciones descritas en lo sucesivo en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

10 La Fig. 1 muestra esquemáticamente, y como ejemplo, un modelo matemático, en el presente documento, un modelo de red Bayesiana, utilizado para modelar el programa transcripcional de la ruta de señalización celular PI3K.

15 La Fig. 2 muestra resultados de capacitación del modelo de red Bayesiana ejemplar basado en (A.) la lista curada confirmada de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 1), (B.) la lista basada en bases de datos de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 2) y (C.) la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3).

La Fig. 3 muestra resultados de ensayo del modelo de red Bayesiana ejemplar, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para muestras de (cáncer) de mama de GSE17907.

20 La Fig. 4 muestra resultados de ensayo del modelo de red Bayesiana ejemplar, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para diversas muestras de colon sano (grupo 1) y de pólipos adenomatosos (grupo 2) publicadas como el conjunto de datos GSE8761.

La Fig. 5 muestra resultados de ensayo del modelo de red Bayesiana ejemplar, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) de muestras (de cáncer) de colon GSE20916.

25 La Fig. 6 muestra resultados de ensayo del modelo de red Bayesiana ejemplar, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para células (de cáncer) de próstata publicada en el conjunto de datos GSE17951.

La Fig. 7 ilustra un pronóstico de pacientes con cáncer de mama ER+ (GSE6532 y GSE9195) representado en una gráfica de Kaplan-Meier.

30 La Fig. 8 muestra resultados de capacitación del modelo lineal ejemplar, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3).

La Fig. 9 muestra resultados de ensayo del modelo lineal ejemplar, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para muestras (de cáncer) de mama de GSE17907.

35 La Fig. 10 muestra resultados de ensayo del modelo lineal ejemplar, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) de muestras (de cáncer) de próstata de GSE 17951.

Descripción detallada de realizaciones

40 Los siguientes ejemplos ilustran simplemente métodos particularmente preferidos y aspectos seleccionados en relación con los mismos. Las enseñanzas proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse para construir diversos ensayos y/o kits, por ejemplo, para detectar, predecir y/o diagnosticar la actividad anómala de una o más rutas de señalización celular. Adicionalmente, después de usar los métodos descritos en el presente documento, la prescripción de fármacos puede encauzarse de una manera beneficiosa, puede realizarse la predicción de fármacos y controlar la eficacia farmacológica (y/o los efectos adversos), puede predecirse y controlarse la resistencia a los fármacos, por ejemplo, para seleccionar uno o más ensayos posteriores a realizar (como un ensayo diagnóstico complementario). Los siguientes ejemplos no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

50 Ejemplo 1: Construcción de un modelo matemático

Como se describe con detalle en la solicitud de patente Internacional publicada WO 2013/011479 A2 ("Assessment of cellular signaling pathway activity using probabilistic modeling of target gene expression"), a través de la construcción de un modelo probabilístico, por ejemplo, un modelo de red Bayesiana, e incorporando relaciones probabilísticas condicionales entre los niveles de expresión de uno o más genes diana de una ruta de señalización celular, en el presente documento, la ruta de señalización celular PI3K, y el nivel de un elemento de factor de transición (FT), en el presente documento, el elemento FT FOXO, el elemento FT que controla la transcripción de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular, dicho modelo puede usarse para determinar la actividad de la ruta de señalización celular con un alto grado de precisión. Además, el modelo probabilístico puede actualizarse fácilmente para incorporar conocimiento adicional obtenido por estudios clínicos posteriores, ajustando las probabilidades condicionales y/o añadiendo nuevos nodos al modelo para representar fuentes de información adicionales. De esta manera, el modelo probabilístico puede actualizarse según sea apropiado para incorporar el conocimiento médico más reciente.

65 En otra estrategia fácil de comprender e interpretar descrita con detalle en la solicitud de patente internacional publicada WO 2014/102668 A2 ("Assessment of cellular signaling pathway activity using linear combination(s) of target gene expressions"), la actividad de una ruta de señalización celular, en el presente documento, la ruta de

señalización celular PI3K, puede determinarse construyendo y evaluando un modelo lineal o (pseudo)lineal incorporando relaciones entre niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular y el nivel de un elemento de factor de transcripción (FT), en el presente documento, el elemento FT FOXO, controlando el elemento FT la transcripción del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular, basándose en el modelo, al menos en parte, en una o más combinaciones lineales de niveles de expresión del uno o más genes diana.

En ambas estrategias, los niveles de expresión del uno o más genes diana, pueden ser preferentemente mediciones del nivel de ARNm, que pueden ser el resultado, por ejemplo, de técnicas de PCR en Tiempo Real y de micromatriz, usando sondas asociadas con las secuencias de ARNm del gen o genes diana, y de secuenciación de ARN. En otra realización, los niveles de expresión del uno o más genes diana, pueden medirse a través de los niveles de las proteínas, por ejemplo, las concentraciones de las proteínas codificadas por los genes diana.

Los niveles de expresión mencionados anteriormente pueden transformarse, opcionalmente, en muchas formas que podrían satisfacer, o no, mejor, a la solicitud. Por ejemplo, cuatro transformaciones diferentes de los niveles de expresión, por ejemplo, niveles de ARN basados en micromatriz, pueden ser:

- de "datos continuos", es decir, niveles de expresión obtenidos después del preprocesamiento de micromatrices usando algoritmos muy conocidos tales como MAS5.0 y fRMA,
- de "puntuación z", es decir, niveles de expresión continuos graduados de tal manera que el promedio de todas las muestras sea 0 y la desviación típica sea 1,
- "distinta", es decir, cada expresión por encima de un umbral determinado se ajusta a 1 y por debajo se ajusta a 0 (por ejemplo, puede escogerse el umbral para un conjunto de sondas como la mediana de su valor en un conjunto de un número de muestras clínicas positivas y el mismo número muestras clínicas negativas),
- "difusa", es decir, los niveles de expresión continuos se transforman en valores entre 0 y 1 usando una función sigmoideal del siguiente formato:  $1 / (1 + \exp((um - expr) / am))$ , siendo *expr* los niveles de expresión continuos, siendo *um* el umbral, como se ha mencionado anteriormente, y siendo *am* un parámetro de amortiguación que ejerce influencia en la diferencia entre 0 y 1.

Uno de los modelos lineales más sencillos que puede construirse, es un modelo que tiene un nodo que representa el elemento de factor de transcripción (FT), en el presente documento, el elemento FT FOXO, en una primera capa y nodos ponderados que representan mediciones directas de los niveles de intensidad de expresión del gen o genes diana, por ejemplo, mediante un conjunto de sondas que esté particularmente sumamente correlacionado con el gen diana particular, por ejemplo, en experimentos de micromatriz o de PCR(c), en una segunda capa. Los pesos pueden basarse bien en cálculos de un conjunto de datos de capacitación o basarse en el conocimiento de expertos. Esta estrategia de uso, en el caso en el que sea posible medir niveles de expresión múltiples por gen diana (por ejemplo, en el caso de experimentos con micromatriz, en el que un gen diana puede medirse con conjuntos de sondas múltiples), únicamente un nivel de expresión por gen diana es particularmente simple. Una forma específica de seleccionar el nivel de expresión que se usa para un gen diana particular, es usar el nivel de expresión del conjunto de sondas que pueda separar mejor las muestras activas y pasivas de un conjunto de datos de capacitación. Un método para determinar este conjunto de sondas es realizar un ensayo estadístico, por ejemplo, el ensayo de la t, y seleccionar el conjunto de sondas con el valor de p más bajo. Los niveles de expresión del conjunto de datos de capacitación de la sonda con el valor de p más bajo es por definición la sonda con la probabilidad posiblemente más baja de que los niveles de expresión de las muestras (conocidas) activas y pasivas se solapen. Otro método de selección se basa en razones de probabilidades. En dicho modelo, se proporcionan uno o más niveles de expresión para cada uno del uno o más genes diana y la una o más combinaciones lineales comprenden una combinación lineal que incluye para cada uno del uno o más genes diana un término ponderado, estando cada término ponderado basado únicamente en un nivel de expresión del uno o más niveles de expresión proporcionados para el gen diana respectivo. Si el único nivel de expresión se selecciona por gen diana, como se describe anteriormente, el modelo puede denominarse un modelo de "conjuntos de sondas más discriminantes".

En una alternativa al modelo de "conjuntos de sondas más discriminantes", es posible, en el caso en el que posiblemente se midan niveles de expresión múltiples por gen diana, hacer uso de todos los niveles de expresión que se proporcionen por gen diana. En dicho modelo, se proporcionan uno o más niveles de expresión para cada uno del uno o más genes diana y la una o más combinaciones lineales comprenden una combinación lineal de todos los niveles de expresión del uno o más niveles de expresión proporcionados por el uno o más genes diana. En otras palabras, para cada uno del uno o más genes diana, cada uno del uno o más niveles de expresión proporcionados para el gen diana respectivo, puede ponderarse en la combinación lineal mediante su propio peso (individual). Esta variante puede recibir el nombre de modelo de "todos los conjuntos de sondas". Esta tiene la ventaja de ser relativamente sencilla, al mismo tiempo que se hace uso de todos los niveles de expresión proporcionados.

Ambos modelos, como se describe anteriormente, tienen en común que son lo que puede considerarse como de modelos "una sola capa", en los cuales el nivel del elemento FT se calcula basándose en una combinación lineal de niveles de expresión.

Después de haberse determinado el nivel del elemento FT, en el presente documento, el elemento FT FOXO, evaluando el modelo respectivo, el nivel de umbral del elemento FT determinado puede establecerse para inferir la actividad de la ruta de señalización celular, en el presente documento, la ruta de señalización celular PI3K. Un método para calcular dicho umbral apropiado es comparar el nivel del elemento FT determinado *w/c* de muestras de capacitación que se sabe que tiene una ruta pasiva y muestras de capacitación con una ruta activa. Un método que hace esto y que también tiene en cuenta la varianza en estos grupos se proporciona usando un umbral

$$um = \frac{\sigma_{w/c_{pas}} \mu_{w/c_{act}} + \sigma_{w/c_{pas}} \mu_{w/c_{act}}}{\sigma_{w/c_{pas}} \sigma_{w/c_{act}}} \quad (1)$$

donde  $\sigma$  y  $\mu$  son la desviación típica y la media de las muestras de capacitación. En caso de que solo se disponga de un pequeño número de muestras en las muestras de capacitación activa y/o pasiva, puede añadirse un pseudorrecuento a las varianzas calculadas basándose en el promedio de las varianzas de los dos grupos:

$$\begin{aligned} \tilde{v} &= \frac{v_{w/c_{act}} + v_{w/c_{pas}}}{2} \\ \tilde{v}_{w/c_{act}} &= \frac{x \tilde{v} + (n_{act} - 1)v_{w/c_{act}}}{x + n_{act} - 1} \\ \tilde{v}_{w/c_{pas}} &= \frac{x \tilde{v} + (n_{pas} - 1)v_{w/c_{pas}}}{x + n_{pas} - 1} \end{aligned} \quad (2)$$

donde  $v$  es la varianza de los grupos y  $x$  es un pseudorrecuento positivo. La desviación típica  $\sigma$  puede obtenerse después tomando la raíz cuadrada de la varianza  $v$ .

El umbral puede restarse del nivel del elemento FT *w/c* determinado para facilitar la interpretación, dando como resultado la puntuación de la actividad de la ruta de señalización celular, de tal manera que valores negativos corresponden a una ruta de señalización celular pasiva y valores positivos a una ruta de señalización celular activa.

Como una alternativa a los modelos de “una sola capa” descritos anteriormente, en un ejemplo también puede usarse un modelo de “dos capas”. En dicho modelo, para cada gen diana se calcula un valor resumen usando una combinación lineal basada en las intensidades medidas de sus conjuntos de sonda asociados (“primera capa (inferior)”). El valor resumen calculado se combina posteriormente con los valores resumen de los otros genes diana de la ruta de señalización celular, usando una combinación lineal adicional (“segunda capa (superior)”). De nuevo, los pesos pueden adquirirse a partir de un conjunto de datos de capacitación o basarse en el conocimiento de expertos o ser una combinación de estos. Dicho de otra manera, en el modelo de “dos capas”, se proporciona uno o más niveles de expresión para cada uno del uno o más genes diana y la una o más combinaciones lineales comprenden para cada uno del uno o más genes diana una primera combinación lineal de todos los niveles de expresión del uno o más niveles de expresión proporcionados para el gen diana respectivo (“primera capa (inferior)”). El modelo se basa adicionalmente, al menos en parte, en una combinación lineal adicional que incluye para cada uno del uno o más genes diana, un término ponderado, basándose cada término ponderado en la primera combinación lineal del gen diana respectivo (“segunda capa (superior)”).

El cálculo de los valores resumen puede incluir, en una versión preferida del modelo de “dos capas”, definir un umbral para cada gen diana usando los datos de capacitación y restando el umbral de la combinación lineal calculada, produciendo el resumen del gen diana. En este caso, el umbral puede seleccionarse de tal manera que un valor resumen de gen diana negativo corresponda a un gen diana regulado negativamente y que un valor resumen de gen diana positivo corresponda a un gen diana regulado positivamente. Además, es posible que los valores resumen de genes diana se transformen usando, por ejemplo, una de las transformaciones descritas anteriormente (difusa, distinta, etc.), antes de que se combinen en la “segunda capa (superior)”. A continuación, los valores resumen de genes diana determinados se suman para obtener el nivel resumen de FT.

Después de haber determinado el nivel del elemento FT por evaluación del modelo de “dos capas”, el nivel umbral del nivel del elemento FT determinado puede establecerse para inferir la actividad de la ruta de señalización celular, como se describe anteriormente.

A continuación, los modelos descritos anteriormente reciben conjuntamente el nombre de modelos “(pseudo)lineales”. Más adelante, en el Ejemplo 3, se proporciona una descripción más detallada de la capacitación y uso de modelos probabilísticos, por ejemplo, un modelo de red Bayesiana, y de modelos (pseudo)lineales.



Ejemplo 2: Selección de genes diana.

Un factor de transcripción (FT) es un complejo de proteína (es decir, una combinación de proteínas unidas entre sí en una estructura específica) o una proteína que puede regular la transcripción de genes diana a través de la unión a secuencias de ADN específicas, controlando de este modo la transcripción de la información genética de ADN a ARNm. El ARNm producido directamente debido a esta acción del complejo de transcripción, se denomina en el presente documento “gen diana directo” (del factor de transición). La activación de la ruta de señalización celular también puede dar como resultado la transcripción de más genes secundarios, denominados “genes diana indirectos”. En lo que se indica a continuación, se prefieren los modelos de red Bayesiana (como modelos matemáticos ejemplares) que comprenden, o consisten en, genes diana directos ya que se interrelacionan directamente entre la actividad de la ruta de señalización celular y el nivel de ARNm, sin embargo, la distinción entre genes diana directos e indirectos no es siempre evidente. En el presente documento, se presenta un método para seleccionar genes diana directos usando una función de puntuación basándose en datos disponibles de la bibliografía científica. No obstante, no puede descartarse una selección casual de genes diana indirectos, debido a información limitada, así como a las variaciones e incertidumbres biológicas. Para seleccionar los genes diana, se emplearon dos depósitos de bibliografía científica actualmente disponible para generar dos listas de genes diana.

La primera lista de genes diana se generó basándose en la bibliografía científica recuperada de la base de datos MEDLINE del National Institute of Health accesible en la “www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed” y en lo sucesivo en el presente documento referido como “Pubmed”. Se investigaron publicaciones que contenían supuestos genes diana FOXO usando búsquedas tales como (FOXO y “gen diana”) en el periodo del primer trimestre de 2013. Las publicaciones resultantes se analizaron después manualmente siguiendo el método descrito más adelante con más detalle.

Se seleccionaron genes diana de ARNm, específicos de la ruta de señalización celular, de la bibliografía científica, utilizando un sistema de clasificación, en el que se proporcionó una valoración de pruebas científicas para un gen diana específico, dependiendo del tipo de experimentos científicos en el que se acumuló la prueba. Aunque algunas pruebas experimentales son meramente sugerentes de un gen que es un gen diana, como por ejemplo un ARNm que aumenta en una micromatriz de una línea celular en la que se sabe que el eje de señalización celular PI3K está activo, otras pruebas pueden ser muy contundentes, como la combinación de un sitio de unión de FT de la ruta de señalización celular identificado y la recuperación de este sitio en un ensayo de inmunoprecipitación de cromatina (ChiP, *Chromatin Immunoprecipitation*), después de la estimulación de la ruta de señalización celular específica en la célula y aumento en el ARNm después de estimulación específica de la ruta de señalización celular en una línea celular.

En la bibliografía científica pueden identificarse varios tipos de experimentos para encontrar genes diana específicos de una ruta de señalización celular:

1. Experimentos ChiP en los que se muestra unión directa de una ruta de señalización celular – FT a su sitio de unión en el genoma. Ejemplo: Utilizando la tecnología de inmunoprecipitación de cromatina (ChiP) posteriormente se identificaron supuestos sitios de unión de FT FOXO funcionales en el ADN de líneas celulares con y sin inducción activa de la ruta de señalización celular PI3K, como un subconjunto de los sitios de unión reconocidos basándose íntegramente en la secuencia de nucleótidos. La supuesta funcionalidad se identificó como una prueba derivada de ChiP que se encontró que el FT se unía al sitio de unión al ADN.

2. Ensayos de Cambio de Movilidad Electroforética (EMSA, *electrophoretic mobility shift assay*) que muestran la unión *in vitro* de un FT a un fragmento de ADN que contiene la secuencia de unión. En comparación con las pruebas basadas en ChiP las pruebas basadas en EMSA son menos contundentes, dado que no pueden traducirse a la situación *in vivo*.

3. Estimulación de la ruta de señalización celular y medición de perfiles de ARNm en una micromatriz o uso de secuenciación de ARN, usando líneas celulares inducibles por rutas de señalización celular y medición de perfiles de ARNm medidos varios momentos después de inducción - en presencia de cicloheximida, que inhibe la traducción a proteína, por tanto se supone que los ARNm inducidos son genes diana directos.

4. Similar a 3, pero usando PCR cuantitativa para medir las cantidades de los ARNm.

5. Identificación de sitios de unión de FT en el genoma usando una estrategia bioinformática. Ejemplo para el elemento FT FOXO: Usando el motivo de unión FOXO conservado 5'-TTGTTTAC-3', se ejecutó un programa informático en la secuencia del genoma humano, y se identificaron posibles sitios de unión, tanto en las regiones promotoras de genes como en otras regiones genómicas.

6. Similar a 3, solo que sin cicloheximida.

7. Similar a 4, solo que sin cicloheximida.

8. Caracterización de la expresión de ARNm de tejido de muestras específicas de células o de tejido, de las que se sabe que la ruta de señalización celular es activa, sin embargo sin la condición de control negativa apropiada.

5 En la forma más sencilla a cada posible ARNm diana se le puede dar 1 punto para cada una de estas estrategias experimentales en las que se identificó el ARNm diana.

10 Como alternativa, se pueden dar puntos de forma incremental, lo que significa que una tecnología añade 1 punto, una segunda tecnología añade un segundo punto y así sucesivamente. Usando esta estrategia de clasificación relativa, se puede hacer una lista de los genes diana más fiables.

15 Como alternativa, la clasificación puede utilizarse de otra manera para identificar los genes diana que tienen más probabilidades de ser genes diana directos, dando un mayor número de puntos a la tecnología que proporcione la mayor evidencia de un gen diana directo *in vivo*, en la lista anterior esto significaría 8 puntos para la estrategia experimental 1), 7 puntos para la 2), y bajaría a 1 punto para la estrategia experimental 8). Dicha lista puede denominarse "lista general de genes diana".

20 A pesar de las variaciones e incertidumbres biológicas, los autores de la invención supusieron que los genes diana directos son los que probablemente más se inducen de una manera independiente del tejido. Una lista de estos genes diana puede denominarse "lista curada confirmada de genes diana". Dicha lista curada confirmada de genes diana se ha usado para construir modelos informáticos de la ruta de señalización celular PI3K que puede aplicarse a muestras que proceden de diferentes fuentes tisulares.

25 A continuación se ilustrarán ejemplos de cómo se construyó la selección de una lista curada confirmada de genes diana específicamente para la ruta de señalización celular PI3K.

30 Con el propósito de seleccionar genes diana de PI3K usados como entrada para el "modelo", se utilizaron los tres criterios siguientes:

35 1. La región génica promotora/potenciadora contiene un motivo de unión a FOXO:

- a. Se debe demostrar que el motivo de unión a FOXO responde a una actividad de la ruta de señalización celular PI3K, por ejemplo, por medio de un ensayo de transfección transitoria en la que el motivo FOXO específico está unido a un gen indicador, y
- b. La presencia del motivo FOXO debe confirmarse, por ejemplo, mediante un análisis rico en motivos de la región génica promotora/potenciadora.

40 2. FOXO se une (diferencialmente) *in vivo* a la región promotora/potenciadora del gen en cuestión, demostrado, por ejemplo, en un experimento ChiP/CHIP u otra técnica de inmunoprecipitación de cromatina:

- a. Se demuestra que FOXO se une a la región promotora/potenciadora del gen cuando la ruta de señalización celular del PI3K no está activa, y
- b. (preferentemente) no se une (o se une débilmente) a la región génica promotora/potenciadora del gen cuando la ruta de señalización celular PI3K está activa.

45 3. El gen se transcribe diferencialmente cuando la actividad de la ruta de señalización celular PI3K se activa, demostrado, por ejemplo, mediante

- a. un enriquecimiento en veces del ARNm del gen en cuestión a través de PCR en tiempo real, o experimento de micromatriz, o
- b. la demostración de que la ARN Pol II se une a la región promotora del gen a través de un ensayo de inmunoprecipitación.

55 La selección se realizó definiendo, como genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, los genes que reunieron pruebas experimentales suficientes y bien documentadas que demostraban que se cumplían los tres criterios mencionados anteriormente. Un experimento adecuado para recopilar pruebas de la unión diferencial de PI3K es comparar los resultados de, por ejemplo, un experimento ChiP/CHIP en una línea celular de cáncer que expresa actividad de la ruta de señalización celular PI3K en respuesta a tamoxifeno (por ejemplo, una línea celular transfectada con una construcción FOXO inducible por tamoxifeno, tal como FOXO.A3.ER), cuando se expone o no a tamoxifeno. Lo mismo ocurre con la recopilación de pruebas de la transcripción de ARNm.

60 Lo anterior analiza la estrategia genérica y un ejemplo más específico del procedimiento de selección del gen diana que se ha empleado para seleccionar diversos genes diana basándose en las pruebas encontradas usando la estrategia mencionada anteriormente. En la Tabla 1 se muestran las listas de genes diana que se utilizan en los modelos de red Bayesiana para la ruta de señalización celular PI3K.

65

ES 2 613 521 T3

Tabla 1: Lista curada confirmada de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K usada en los modelos de red Bayesiana y conjuntos de sondas asociados usados para medir el nivel de expresión de ARNm de los genes diana.

Gen diana	Conjunto de sondas	Gen diana	Conjunto de sondas
ATP8A1	1569773_at	FGFR2	203638_s_at
	210192_at		203639_s_at
	213106_at		208225_at
BCL2L11	1553088_a_at		208228_s_at
	1553096_s_at		208229_at
	1555372_at		208234_x_at
	1558143_a_at		211398_at
	208536_s_at		211399_at
	222343_at		211400_at
	225606_at		211401_s_at
BNIP3	201848_s_at		240913_at
	201849_at	GADD45A	203725_at
BTG1	1559975_at	IGF1R	203627_at
	200920_s_at		203628_at
	200921_s_at		208441_at
C10orf10	209182_s_at		225330_at
	209183_s_at		243358_at
CAT	201432_at	IGFBP1	205302_at
	211922_s_at	IGFBP3	210095_s_at
	215573_at		212143_s_at
CBLB	208348_s_at	INSR	207851_s_at
	209682_at		213792_s_at
CCND1	208711_s_at		226212_s_at
	208712_at		226216_at
	214019_at		226450_at
CCND2	200951_s_at	LGMN	201212_at
	200952_s_at	MXI1	202364_at
	200953_s_at	PPM1D	204566_at
	231259_s_at		230330_at
	1555056_at	SEMA3C	203788_s_at
	202769_at		203789_s_at
	202770_s_at	SEPP1	201427_s_at
	211559_s_at		231669_at
CDKN1B	209112_at	SESN1	218346_s_at
DDB1	208619_at	SLC5A3	1553313_s_at
DYRK2	202968_s_at		212944_at
	202969_at		213167_s_at
	202970_at		213164_at
	202971_s_at	SMAD4	1565702_at
ERBB3	1563252_at		1565703_at
	1563253_s_at		202526_at
	202454_s_at		202527_s_at
	215638_at		235725_at
	226213_at	SOD2	215078_at
EREG	1569583_at		215223_s_at
	205767_at		216841_s_at
ESR1	205225_at		221477_s_at
	211233_x_at	TLE4	204872_at
	211234_x_at		214688_at
	211235_s_at		216997_x_at
	211627_x_at		233575_s_at
	215551_at		233575_s_at
	215552_s_at	TNFSF10	202687_s_at
	217190_x_at		202688_at
	207672_at		214329_x_at
EXT1	201995_at		
FASLG	210865_at		
	211333_s_at		

La segunda lista de genes diana se generó usando las bases de datos curadas manualmente de publicaciones científicas proporcionadas en el Thomson-Reuters' Metacore (último acceso: 14 de mayo de 2013). Se investigó la base de datos de genes de la familia de factores de transcripción FOXO humanos, que estaban directamente regulados transcripcionalmente aguas abajo (es decir, FOXO1, FOXO3A, FOXO4 y FOXO6). Esta investigación dio como resultado 336 supuestos genes diana FOXO que se además se analizaron de la siguiente manera. En primer lugar, todos los supuestos genes diana FOXO que solo tenían una publicación de apoyo se excluyeron. A continuación se introdujo una función de puntuación que daba un punto a cada tipo de prueba experimental, tal como ChIP, EMSA, expresión diferencial, disminución/inactivación de la expresión génica (*knock down/out*), ensayo indicador con gen de luciferasa, análisis de secuencia, que se dio a conocer en una publicación. La misma prueba experimental a veces se menciona en múltiples publicaciones dando como resultado un número de puntos correspondiente, por ejemplo, dos publicaciones que mencionan un hallazgo de tipo ChIP, darán como resultado el doble de la puntuación de la que se da para un solo hallazgo de tipo ChIP. Se realizó un análisis adicional solo permitido para genes que tenían diversos tipos de pruebas experimentales, y no solo un tipo de pruebas experimentales, por ejemplo, expresión diferencial. Finalmente, se calculó una puntuación de pruebas para todos los supuestos genes diana FOXO y se seleccionaron todos los supuestos genes diana FOXO con una puntuación de prueba de 6 o más (como se muestra en la Tabla 2). El nivel de corte de 6 se seleccionó heurísticamente ya que anteriormente se demostró que aproximadamente 30 genes diana eran suficientes en su mayor parte para determinar la actividad de la ruta.

Una lista de estos genes diana puede denominarse "lista de genes diana basada en bases de datos". Dicha lista curada de genes diana se ha utilizado para construir modelos informáticos que pueden aplicarse a muestras procedentes de diferentes fuentes tisulares.

Tabla 2: Lista de genes diana basada en bases de datos, de la ruta de señalización celular PI3K, utilizada en los modelos de red Bayesiana y conjuntos de sondas asociados usados para medir el nivel de expresión de ARNm de los genes diana.

Gen diana	Conjunto de sondas	Gen diana	Conjunto de sondas
AGRP	207193_at	KLF2	219371_s_at
ATG14	204568_at		226646_at
BCL2L11	1553088_a_at	KLF4	220266_s_at
	1553096_s_at		221841_s_at
	1555372_at	MYOD1	206656_s_at
	1558143_a_at		206657_s_at
	208536_s_at	NOS3	205581_s_at
	222343_at	PCK1	208383_s_at
	225606_at	PDK4	1562321_at
BCL6	203140_at		205960_at
	215990_s_at		225207_at
BIRC5	202094_at	POMC	205720_at
	202095_s_at	PPARGC1A	1569141_a_at
	210334_x_at		219195_at
BNIP3	201848_s_at	PRDX3	201619_at
	201849_at		209766_at
CAT	201432_at	RAG1	1554994_at
	211922_s_at		206591_at
	215573_at	RAG2	215117_at
CAV1	203065_s_at	RBL2	212331_at
	212097_at		212332_at
CCNG2	1555056_at	SESN1	218346_s_at
	202769_at	SIRT1	218878_s_at
	202770_s_at	SOD2	215078_at
	211559_s_at		215223_s_at
	228081_at		216841_s_at
CDKN1A	1555186_at		221477_s_at
	202284_s_at	STK11	204292_x_at
CDKN1B	209112_at		231017_at
FASLG	210865_at		41657_at
	211333_s_at	TNFSF10	202687_s_at
FBXO32	225801_at		202688_at
	225803_at		214329_x_at
	225345_s_at	TXNIP	201008_s_at
	225328_at		201009_s_at
GADD45A	203725_at		201010_s_at

Gen diana	Conjunto de sondas	Gen diana	Conjunto de sondas
IGFBP1	205302_at		

La tercera lista de genes diana se generó en función de las dos listas mencionadas anteriormente, es decir, la lista curada confirmada (véase la Tabla 1) y la lista basada en bases de datos (véase la Tabla 2). Se han utilizado tres criterios para seleccionar adicionalmente genes de estas dos listas. El primer criterio está relacionado con la función atribuida a los genes diana. Las funciones atribuidas a los genes pueden encontrarse en la bibliografía científica, pero a menudo están disponibles en bases de datos públicas, tales como la base de datos del OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) del NIH (National Institutes of Health) (accesible a través de "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim"). En la tercera lista se seleccionaron los genes diana de la lista curada confirmada de la Tabla 1 y de la lista basada en bases de datos de la Tabla 2 que se descubrió que estaban implicados en procesos esenciales para el cáncer, tales como la apoptosis, el ciclo celular, la supresión/progresión tumoral, la reparación del ADN y la diferenciación. Finalmente, se seleccionaron los genes diana que se descubrió que tenían una alta expresión diferencial en experimentos de línea celular con una actividad alta de PI3K/baja de FOXO conocida frente a una actividad baja de PI3K/alta de FOXO conocida. En el presente documento, en la tercera lista se incluyeron genes diana que, por término medio, tenían una diferencia de expresión mínima de 2<sup>0.5</sup> (en este caso: a un nivel de conjunto de sondas) entre el estado "on" y "off" de transcripción de FOXO sobre múltiples muestras. El tercer criterio se orientó especialmente a la selección de genes diana más discriminativos. Basándose en los niveles de expresión en experimentos de líneas celulares con múltiples muestras con actividad alta de PI3K/baja de FOXO conocida y con múltiples muestras con actividad baja de PI3K/ alta de FOXO conocida, se calculó una razón de posibilidades (OR, por las siguientes en inglés *odds ratio*). En este caso, la razón de posibilidades se calculó por conjunto de sondas utilizando el valor mediano como un corte y un límite suave representando incertidumbre en la medición. Los genes diana de la lista curada confirmada y de la lista basada en bases de datos se clasificaron de acuerdo con la razón de posibilidades "suave" y se seleccionaron genes diana con mayor clasificación (OR > 2) y con menor clasificación (OR <1/2, es decir, genes diana regulados negativamente) para la tercera lista de genes diana.

Teniendo en cuenta la función del gen, la expresión diferencial en la señalización "on" frente a la "off" y una razón de posibilidades más alta, se descubrió un conjunto de genes diana (mostrado en la Tabla 3) que se consideró que era más probatoria en la determinación de la actividad de la ruta de señalización de PI3K. Dicha lista de genes diana puede denominarse "lista corta de genes diana". Por tanto, los genes diana indicados en la Tabla 3 son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención. No obstante, dada la relativa facilidad con la que la tecnología de adquisición, tal como de micromatrices, puede adquirir niveles de expresión para conjuntos grandes de genes, se contempla utilizar algunos o todos los genes diana de la Tabla 3, y opcionalmente, de manera adicional, usar uno, dos, algunos, o todos los genes diana restantes de las Tablas 1 y 2.

Tabla 3: Lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K basándose en la lista curada confirmada de genes diana y en la lista basada en bases de datos de genes diana.

Gen diana
AGRP
BCL2L11
BCL6
BNIP3
BTG1
CAT
CAV1
CCND1
CCND2
CCNG2
CDKN1A
CDKN1B
ESR1
FASLG
FBXO32
GADD45A
INSR
MXI1
NOS3
PCK1
POMC
PPARGC1A
PRDX3
RBL2
SOD2

Gen diana
TNFSF10

## Ejemplo 3: Capacitación y uso del modelo matemático

5 Antes de que el modelo matemático pueda utilizarse para inferir la actividad de la ruta de señalización celular, en el presente documento, la ruta de señalización celular PI3K, en un tejido y/o células y/o un líquido orgánico de un sujeto médico, el modelo debe capacitarse adecuadamente.

10 Si el modelo matemático es un modelo probabilístico, por ejemplo, un modelo de red Bayesiana, basado al menos en parte en las probabilidades condicionales que relacionan el elemento FT FOXO y los niveles de expresión del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K medidos en la muestra extraída del tejido y/o células y/o del líquido orgánico del sujeto médico, la capacitación puede realizarse preferentemente como se describe con detalle en la solicitud de patente internacional publicada WO 2013/011479 A2 (“Assessment of cellular signaling pathway activity using probabilistic modeling of target gene expression”).

15 Si el modelo matemático se basa, al menos en parte, en una o más combinaciones lineales de niveles de expresión del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K medidos en la muestra extraída del tejido y/o células y/o del líquido orgánico del sujeto médico, la capacitación puede realizarse preferentemente como se describe con detalle en la solicitud de patente internacional publicada WO 2014/102668 A2 (“Assessment of cellular signaling pathway activity using linear combination(s) of target gene expressions”).

## 20 a) Modelo ejemplar de red Bayesiana

25 En este caso, primero se utilizó un modelo ejemplar de red Bayesiana, como el que se muestra en la Fig. 1, para modelar el programa transcripcional de la ruta de señalización celular PI3K de una manera sencilla. El modelo consiste en tres tipos de nodos: (a) un elemento de factor de transcripción (FT) en una primera capa 1; (b) uno o más genes diana TG1, TG2, TGn en una segunda capa 2, y, en una tercera capa 3; (c) nodos de medición relacionados con los niveles de expresión del gen o genes diana. Estos pueden ser conjuntos de sondas de micromatriz PS1a, PS1b, PS1c, PS2a, PSna, PSnb, como se usa preferentemente en el presente documento, pero también podrían ser otras mediciones de expresión de genes tales como ARNsec (secuenciación de ARN) o RT-PCRc (PCR cuantitativa en Tiempo Real).

35 Una implementación adecuada del modelo matemático, en este caso, el modelo ejemplar de red Bayesiana, se basa en datos de micromatriz. El modelo describe (i) cómo dependen los niveles de expresión del gen o genes diana de la activación del elemento FT y (ii) cómo dependen las intensidades del conjunto de sondas, a su vez, de los niveles de expresión del gen o genes diana respectivos. Para esto último, las intensidades del conjunto de sondas pueden tomarse de micromatrices de fRMA pre-procesadas con Affymetrix HG-U133P1us2.0, disponible generalmente en Gene Expression Omnibus (GEO, [www.ncbi.nlm.nih.gov/geo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)) y en ArrayExpress ([www.ebi.ac.uk/arrayexpress](http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress)).

40 Como el modelo ejemplar de red Bayesiana es una simplificación de la biología de una ruta de señalización celular, en este caso, la ruta de señalización celular PI3K, y como las mediciones biológicas son típicamente ruidosas, se optó por una estrategia probabilística, es decir, para las relaciones entre (i) el elemento FT y el gen o genes diana y (ii) el gen o genes diana y sus respectivos conjuntos de sondas, como se describe en términos probabilísticos. Además, se supuso que la actividad de la ruta de señalización celular oncogénica que conduce al crecimiento del tumor, no estaba transitoria ni dinámicamente alterada, sino alterada a largo plazo o incluso de manera irreversible. Por lo tanto, el modelo ejemplar de red Bayesiana se desarrolló para interpretar na condición celular estática. Por esta razón en este modelo no se incorporaron características de la ruta de señalización celular dinámica compleja.

50 Una vez construido y calibrado el modelo ejemplar de red Bayesiana (véase más adelante), el modelo puede utilizarse en datos de micromatriz de una nueva muestra, introduciendo las mediciones de conjuntos de sondas como observaciones en la tercera capa 3, y retroinfiendo en el modelo cual debe haber sido la probabilidad de que el elemento FT estuviese “presente”. En este caso, “presente” se considera que es el fenómeno de que el elemento FT esté unido al ADN y esté controlando la transcripción de los genes diana de la ruta de señalización celular, y “ausente” el caso de que el elemento FT no esté controlando la transcripción. Por tanto, esta última probabilidad es la lectura primaria que puede usarse para indicar actividad de la ruta de señalización celular, en este caso, la ruta de señalización celular PI3K, que puede traducirse después en las posibilidades de la ruta de señalización celular sea activa tomando la proporción de la probabilidad de ser activa frente a la de ser inactiva (es decir, las posibilidades se dan mediante  $p/(1-p)$  si  $p$  es la probabilidad predicha de que la ruta de señalización celular sea activa).

60 En el modelo ejemplar de red Bayesiana, las relaciones probabilísticas se han hecho cuantitativas para permitir un razonamiento probabilístico cuantitativo. Con el fin de mejorar la generalización conductual en todos los tipos de tejido, los parámetros que describen las relaciones probabilísticas entre (i) el elemento FT y el o los genes diana se han seleccionado cuidadosamente. Si el elemento FT está “ausente”, lo más probable es que el gen diana esté “regulado negativamente”, por lo tanto, para esto, se selecciona una probabilidad de 0,95, y una probabilidad de 0,05 para el gen diana que está “regulado positivamente”. Esta última probabilidad (no nula) es para representar la (rara)

posibilidad de que el gen diana esté regulado por otros factores u observado “regulado positivamente” de manera fortuita (por ejemplo, debido a un ruido en la medición). Si el elemento FT está “presente”, entonces, con una probabilidad de 0,70, se considera que el gen diana está “regulado positivamente” y con una probabilidad de 0,30 se considera que el gen diana está “regulado negativamente”. Los últimos valores se seleccionan de esta manera, porque puede haber varias razones por las que un gen diana no esté sumamente expresado incluso aunque el elemento FT esté presente, por ejemplo, debido a que la región promotora del gen esté metilada. En el caso de que un gen diana no esté regulado positivamente, por el elemento FT, sino regulado negativamente, las probabilidades se seleccionan de manera similar, pero reflejando la regulación negativa en presencia del elemento FT. Los parámetros que describen las relaciones entre (ii) el gen o los genes diana y sus respectivos conjuntos de sondas se han calibrado en datos experimentales. Para esto último, en este ejemplo, se utilizaron datos de micromatriz a partir de experimentos de líneas celulares con configuraciones de ruta activa e inactiva definidas, pero esto también podría realizarse utilizando muestras de pacientes con un estado conocido de actividad de la ruta de señalización celular.

En el presente documento, como ejemplo, se utilizaron datos públicamente disponibles sobre la expresión de una línea celular HUVEC con una transfección estable de una construcción FOXO que es inducible tras estimulación con 4OHT (GSE16573 disponible en el Gen de Expresión Omnibus). Las líneas celulares con la construcción FOXO inducible que se estimularon durante 12 horas con 4OHT se consideraron como las muestras FOXO activas (n = 3), mientras que las muestras FOXO pasivas fueron las líneas celulares con la construcción sin estimulación con 4OHT (n = 3).

La Fig. 2 muestra resultados de capacitación del modelo ejemplar de red Bayesiana basado en (A) la lista curada confirmada de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 1), (B) la lista basada en bases de datos de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 2) y (C) la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3). En el diagrama, el eje vertical indica las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “presente” resp. “ausente”, que corresponde a la ruta de señalización celular PI3K que es inactiva resp. activa, en el que los valores por encima del eje horizontal corresponden al elemento FT FOXO que está más probablemente “presente”/activo y los valores por debajo del eje horizontal indican que las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “ausente”/inactivo son mayores que las probabilidades de que esté “presente”/activo.

Al tercer grupo 3 de tres muestras que abarca las líneas celulares que no se estimularon con tamoxifeno y que son por tanto FOXO inactivas se le asignó una etiqueta FOXO pasiva, mientras que al cuarto grupo 4 que abarca las muestras estimuladas con 4OHT, que son por lo tanto FOXO activas, se le asignó una etiqueta activa... En el mismo conjunto de datos, se predijo correctamente que el primer, el segundo y el quinto grupo 1, 2, 5, tenían una ruta de señalización celular PI3K pasiva. El último grupo 6 consistía en líneas celulares transfectadas con una variante de mutación de FOXO que se esperaba que fuera insensible hacia la estimulación con 4OHT. No obstante, se encontró alguna actividad en el segundo modelo (B) y en el tercer modelo (C). El modelo basado en la lista curada de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K predice correctamente que la ruta de señalización celular PI3K es pasiva en el último grupo 6, mientras que las otras dos listas predijeron que era activa con una probabilidad relativa baja. (*Leyenda: 1 – Células HUVEC primarias infectadas con vector vacío; 2 – Células HUVEC primarias con vector vacío + 12 h de estimulación con OHT; 3 – Células HUVEC primarias infectadas con el vector FOXO.A3.ER; 4 – Células HUVEC primarias con vector FOXO.A3.ER + 12 h de estimulación con OHT; 5 – Células HUVEC primarias infectadas con vector FOXO.A3.ER. H212R, 6 – Células HUVEC primarias con vector FOXO.A3.ER.H212R + 12 h de estimulación con OHT.*)

A continuación, en las Figs. 3 a 6, se muestran los resultados de ensayo del modelo ejemplar de red Bayesiana.

La Fig. 3 muestra resultados de ensayo del modelo ejemplar de red Bayesiana basado en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para muestras de (cáncer) de mama de GSE17907. En el diagrama, el eje vertical indica las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “presente” resp. “ausente”, que corresponde a la ruta de señalización celular PI3K que es inactiva resp. activa, donde los valores por encima del eje horizontal corresponden al elemento FT FOXO que está más probablemente “presente”/activo y los valores por debajo del eje horizontal indican que las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “ausente”/inactivo sean mayores que las probabilidades de que esté “presente”/activo. El modelo predice correctamente un elemento FT FOXO activo en las muestras de mama normales (grupo 5) como se sabe de la bibliografía. La mayoría de las muestras predichas que tienen un elemento FT FOXO pasivo se encuentran en el subgrupo ERBB2/HER2 (grupo 3), lo que no resulta inesperado, como una sobre-amplificación del gen ERBB2, que codifica HER2, que está científicamente relacionado con una actividad de la ruta de señalización celular PI3K y, por consiguiente, en la translocación de FOXO fuera del núcleo dando como resultado la inhibición de la transcripción regulada por FOXO. Como se esperaba, la muestra de cáncer mama con el subtipo molecular basal (grupo 2) se predice que tiene un elemento FT FOXO inactivo, dado que se sabe que los cánceres de mama basales típicamente carecen de expresión de HER2 y, por lo tanto, probablemente no tienen una ruta de señalización celular PI3K activa (*Leyenda: 1 – Desconocido, 2 – Basal, 3 – ERBB2/HER2, 4 – Luminal A, 5 – Mama normal, 6 – de Tipo Normal*).

La Fig. 4 muestra resultados de ensayo del modelo ejemplar de red Bayesiana basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para diversas muestras de colon sano (grupo 1) y de

pólipos adenomatosos (grupo 2) publicadas como el conjunto de datos GSE8671. En el diagrama, el eje vertical indica las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “presente” resp. “ausente”, que se corresponde con el que la ruta de señalización celular PI3K sea inactiva resp. activa, donde los valores por encima del eje horizontal corresponden al elemento FT FOXO que está más probablemente “presente”/activo y los valores por debajo del eje horizontal indican que las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “ausente”/inactivo son mayores que las probabilidades de que esté “presente”/activo. El modelo predice correctamente una ruta de señalización celular PI3K activa en las muestras normales (grupo 1), donde se espera que la ruta de señalización celular PI3K esté funcionando normalmente. Con respecto a los pólipos adenomatosos (grupo 2), se sabe de la bibliografía que expresan una actividad aumentada de la ruta de señalización celular PI3K como resultado de una mutación en su interior. Philips y colaboradores han mostrado en su estudio que hasta el 86% de los tumores colorrectales tenían una actividad aumentada de la ruta de señalización celular PI3K (Wayne A. Philips, et. al. “Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors”, *Cancer*, Vol. 83, No. 1, julio 1998, páginas 41 a 47). A través del modelo se predijo que todas las muestras de adenoma, excepto tres, eran FOXO pasivas, y, por tanto, PI3K activas, lo que se correlacionaba bastante bien con el número encontrado en la bibliografía (*Leyenda: 1 - Normal, 2 - Adenoma*).

La Fig. 5 muestra resultados de ensayo del modelo ejemplar de red Bayesiana basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para muestras de (cáncer) de colon de GSE20916. En el diagrama, el eje vertical indica las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “presente” resp. “ausente”, que corresponde a que la ruta de señalización celular PI3K sea inactiva resp. activa, donde los valores por encima del eje horizontal corresponden al elemento FT FOXO que está más probablemente “presente”/activo y los valores por debajo del eje horizontal indican que las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “ausente”/inactivo son mayores que las probabilidades de que esté “presente”/activo. De nuevo, el modelo predice correctamente que las muestras normales tienen un elemento FT FOXO activo (grupos 1 y 3), con la excepción de las muestras microdisecionadas de las células epiteliales de la cripta (grupo 2), que probablemente tienen una ruta de señalización celular PI3K activa y un elemento FT FOXO pasivo como resultado de su continua proliferación y de su mayor comportamiento similar al de las células madre (Patrick Laprise, et al., “Phosphatidylinositol 3-kinase controls human intestinal epithelial cell differentiation by promoting adherens junction assembly and p38 MAPK activation”, *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 277, No. 10, marzo de 2002, páginas 8226 a 8234). Como cabía esperar, se encontraron otras muestras FOXO pasivas en tejido canceroso (adenomas y carcinomas; grupos 8 a 11). (*Leyenda: 1 - Colon normal (mucosa), 2 - Colon normal (cripta), 3 - Colon normal (cirugía), Colon normal distante (mucosa), 5 - Colon normal distante (cripta), 6 - Adenoma (mucosa), 7 - Adenoma (cripta), 8 - Adenocarcinoma (cirugía), 9 - Carcinoma (mucosa), 10 - Carcinoma (cripta), 11 - Carcinoma (cirugía)*).

La Fig. 6 muestra resultados de ensayo del modelo ejemplar de red Bayesiana, basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para células de (cáncer) de próstata, publicado en el conjunto de datos GSE17951. En el diagrama, el eje vertical indica las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “presente” resp. “ausente”, que corresponde a que la ruta de señalización celular PI3K sea inactiva resp. activa, en el que los valores por encima del eje horizontal corresponden al elemento FT FOXO que está más probablemente “presente”/activo y los valores por debajo del eje horizontal indican que las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté “ausente”/inactivo son mayores que las probabilidades de que esté “presente”/activo. Se predice que todas las células normales del grupo de control (grupo 2) tienen un elemento FT FOXO activo, mientras que se predice que una pequeña fracción de las muestras en el grupo de tumor (grupo 3) y en el grupo de biopsia (grupo 1) tiene la transcripción de FOXO silenciada. En la bibliografía, se describe la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en cáncer de próstata (por ejemplo, Mari Kaarbo, et al., “PI3KAKT-mTOR pathway is dominant over androgen receptor signaling in prostate cancer cells”, *Cellular Oncology*, Vol. 32, No. 1-2, 2010, páginas 11 a 27). (*Leyenda: 1 - Biopsia, 2 - Control, 3 - Tumor*).

La Fig. 7 ilustra un pronóstico de pacientes con cáncer de mama ER+ (GSE6532 y GSE9195) representado en una gráfica de Kaplan-Meier. En el diagrama, el eje vertical indica la supervivencia sin recurrencia como una fracción del grupo de pacientes y el eje horizontal indica el tiempo en años. La gráfica indica que un elemento FT FOXO activo (indicado por la pendiente de la curva menos pronunciada que el extremo de la curva por encima de la otra curva a la derecha de la gráfica), que se correlaciona con una ruta de señalización celular PI3K pasiva, protege de la recurrencia, mientras que tiene un elemento FT FOXO pasivo y, por tanto, una ruta de señalización celular PI3K anómalamente activa, está asociado con un alto de riesgo de recurrencia. (El grupo de pacientes con un elemento FT FOXO activo predicho consta de 114 pacientes, mientras que el grupo de pacientes con un elemento FT FOXO pasivo predicho consta de 50 pacientes). Este resultado también se demostró en la proporción al azar de la probabilidad predicha de la actividad de transcripción FOXO (usando, como indicador, la probabilidad de la actividad FOXO basada en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3)): 0,45 (IC de 95%: 0,20 – 1,0,  $p < 0,03$ ).

#### b) Modelo ejemplar (pseudo)lineal

Antes de que los modelos ejemplares (pseudo)lineales descritos en el presente documento puedan utilizarse para inferir la actividad de una ruta en una muestra de ensayo, es necesario determinar los pesos que indican el signo y la magnitud de la asociación entre los nodos y un umbral para decir si un nodo está “ausente” o “presente”. Se



puede utilizar el conocimiento del experto para completar *a priori* los pesos y el umbral, pero típicamente los modelos se capacitan usando un conjunto representativo de muestras de capacitación, cuya verdad se conoce preferentemente sobre el terreno. Por ejemplo, datos de expresión de conjuntos de sondas en muestras con un complejo de factor de transcripción presente conocido (= ruta activa) o con un complejo de factor de transcripción ausente (= ruta pasiva). Sin embargo, no es práctico obtener muestras de capacitación de muchos tipos diferentes de cánceres, de los cuales se conoce cuál es el estado de activación de la ruta a modelar. Como resultado, los conjuntos de capacitación disponibles consisten en un número limitado de muestras, típicamente de un solo tipo de cáncer. En el presente documento se describe un método para determinar los parámetros necesarios para clasificar muestras de ensayo como que tienen una ruta activa o pasiva.

En el campo se conoce una multitud de algoritmos de capacitación (por ejemplo regresión) que tienen en cuenta la topología del modelo y los cambios de los parámetros del modelo, en este caso el peso y el umbral, de tal manera que el resultado del modelo, en este caso la puntuación lineal ponderada, se optimiza. En el presente documento se demuestran dos métodos ejemplares que pueden usarse para calcular los pesos directamente aparte de los niveles de expresión sin la necesidad de un algoritmo de optimización.

El primer método, definido en el presente documento como el método de “blanco y negro” se reduce a un sistema ternario, siendo los factores de ponderación un elemento de  $\{-1, 0, 1\}$ . Si se pudiese poner esto en el contexto biológico, el -1 y el 1 corresponderían a genes o a sondas que están regulados negativa o positivamente, en caso de actividad de la ruta de señalización celular PI3K, respectivamente. En caso en el que no pueda demostrarse estadísticamente el que una sonda o un gen esté regulado negativa y positivamente, este recibe un peso de 0. En este documento se puede usar un ensayo de la  $t$  de dos muestras, bilateral, de los niveles de expresión de la ruta de señalización celular PI3K activa frente a los niveles de expresión de las muestras con una ruta de señalización celular PI3K pasiva para determinar si una sonda o un gen está regulado negativa o positivamente, dados los datos de capacitación. En los casos en los que el promedio de las muestras activas sea estadísticamente mayor que el de las muestras pasivas, es decir, que el valor de  $p$  esté por debajo de un determinado umbral, por ejemplo 0,3, se determina que el conjunto de sondas o el gen diana está regulado positivamente (al alza). Por el contrario, en los casos en los que el promedio de las muestras activas sea estadísticamente inferior al de las muestras pasivas, se determina que este conjunto de sondas o gen diana está regulado negativamente (a la baja), después de la activación de la ruta de señalización celular PI3K. En el caso en el que el valor de  $p$  más bajo (a la izquierda o a la derecha) supere el umbral anteriormente mencionado, el peso de esta sonda o gen puede definirse con un valor de 0.

Un método alternativo para llegar a los pesos y al umbral(es) se basa en el algoritmo (por ejemplo base e) de las razones de posibilidades, y por lo tanto se denominan pesos de “logaritmos de posibilidades”. Las razones de posibilidades de cada sonda o gen se calculan basándose en la cantidad de muestras de capacitación positivas o negativas, para las cuales el nivel de sonda/gen está por encima y por debajo de un umbral correspondiente, por ejemplo, la mediana de todas las muestras de capacitación (ecuación 3 en el documento WO 2014/102668 A2). Para evitar tener que hacer divisiones entre cero, puede añadirse un pseudo-recuento (ecuación 4 en el documento WO 2014/102668 A2). Un refinamiento adicional es contar las muestras por encima/por debajo del umbral de una alguna manera un poco más probabilística, suponiendo que los niveles de la sonda/gen están, por ejemplo, normalmente distribuidos alrededor de su valor observado con una determinada desviación típica específica (por ejemplo, 0,25 en una escala de log. 2), y contando la masa de probabilidad por encima y por debajo del umbral (ecuación 5 en el documento WO 2014/102668 A2).

Como alternativa, pueden emplearse algoritmos de optimización conocidos en el campo, tales como regresión, para determinar los pesos y el (los) umbral(es) de los modelos (pseudo)lineales descritos en el presente documento.

Para generalizar bien, hay que prestar especial atención a la forma en la que se determinan los parámetros en los modelos (pseudo)lineales. Como alternativa, se pueden utilizar métodos de aprendizaje automático, tales como redes Bayesianas, que se conocen en el campo que pueden generalizar bastante bien tomando medidas especiales durante los procedimientos de capacitación.

Con referencia a la Fig. 8, se capacitó un modelo (pseudo)lineal ejemplar de “dos capas” de la ruta de señalización celular PI3K usando todos los genes diana de la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) y todos los conjuntos de sondas de estos genes diana en la primera y segunda capa, respectivamente, usando datos continuos sobre la expresión de una línea celular HUVEC con una transfección estable de una construcción FOXO que es inducible después de la estimulación con 4OHT (GSE16573 disponible en el Gene Expression Omnibus) (véase también la descripción anterior para el modelo ejemplar de red Bayesiana). Las líneas celulares con la construcción FOXO inducible que se estimularon durante 12 horas con 4OHT se consideraron como muestras FOXO activas ( $n = 3$ ), mientras que las muestras FOXO pasivas eran las líneas celulares con la construcción sin estimulación con 4OHT ( $n = 3$ ). La capacitación incluyó calcular los pesos de las conexiones entre los niveles de expresión de genes diana, aquí representados mediante intensidades de conjuntos de sondas, y los nodos de genes diana usando el método de “logaritmos de posibilidades” con un pseudorrecuento de 10, como se describe en el presente documento. Posteriormente, la puntuación de actividad del elemento FT FOXO se calculó sumando las puntuaciones de expresión calculadas de los genes diana, multiplicado por 1 o -1

para genes diana regulados positiva o negativamente, respectivamente.

En el diagrama mostrado en la Fig. 8, el eje vertical muestra la puntuación lineal ponderada, en la que una puntuación positiva resp. negativa indica que el elemento FT FOXO está "presente" resp. "ausente", que corresponde a la ruta de señalización celular PI3K que es inactiva resp. activa. Al tercer grupo 3 de tres muestras que incluía las líneas celulares que no se estimularon con tamoxifeno y que eran por tanto FOXO inactivas, se le asignó a una marca FOXO pasiva, mientras que al cuarto grupo 4 que incluía las muestras estimuladas con 4OHT, que eran por tanto FOXO activas se le asignó una marca activa. En el mismo conjunto de datos, se predijo correctamente que el primer, segundo y quinto grupo 1, 2, 5, tenían una ruta de señalización celular PI3K pasiva. El último grupo 6 consistía en líneas celulares transfectadas con una variante de mutación del FOXO que se espera que sea insensible hacia la estimulación con 4OHT. No obstante, también se encontró alguna actividad en el sexto grupo usando el modelo (pseudo)lineal capacitado. (*Leyenda 1 – Células HUVEC primarias infectadas con vector vacío; 2 – Células HUVEC primarias con vector vacío + 12 h de estimulación con OHT, 3 – Células HUVEC primarias infectadas con vector FOXO.A3.ER, 4 – Células HUVEC primarias con vector FOXO.A3.ER + 12 h de estimulación con OHT, 5 – Células HUVEC primarias infectadas con vector FOXO.A3.ER.H212R, 6 – Células HUVEC primarias con vector FOXO.A3.ER.H212R + 12 h de estimulación con OHT*).

A continuación, en las Figs. 9 y 10, se muestran los resultados de ensayo del modelo ejemplar (pseudo)lineal.

La Fig. 9 muestra resultados del ensayo del modelo ejemplar (pseudo)lineal basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para muestras de (cáncer) de mama de GSE17907. En el diagrama, el eje vertical indica la puntuación de que el elemento FT FOXO está "presente" resp. "ausente", que corresponde a la ruta de señalización celular PI3K que es inactiva resp. activa, donde que los valores por encima del eje horizontal corresponden al elemento FT FOXO que está más probablemente "presente"/activo y los valores por debajo del eje horizontal indican que las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté "ausente"/inactivo son mayores que las probabilidades de que esté "presente"/activo". El modelo predice correctamente un elemento FT FOXO activo en las muestras de mama normales (grupo 5), como se sabe de la bibliografía. La mayoría de las muestras predichas que tienen un elemento FT FOXO pasivo se encuentran en el subgrupo ERBB2/HER2 (grupo 3), lo cual no es inesperado, como una sobre-amplificación del gen ERBB2, que codifica HER2, que está científicamente relacionado con una actividad de la ruta de señalización celular PI3K y, por consiguiente, en la translocación de FOXO fuera del núcleo dando como resultado la inhibición de la transcripción regulada por FOXO. (*Leyenda: 1 – Desconocido, 2 – Basal, 3 – ERBB2/HER2, 4 – Luminal A, 5 – Mama normal, 6 – de Tipo Normal*).

La Fig. 10 muestra resultados de ensayo del modelo ejemplar (pseudo)lineal ejemplar basándose en la lista corta de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K (véase la Tabla 3) para muestras de (cáncer) de próstata de GSE17951. En el diagrama, el eje vertical indica la puntuación de que el elemento FT FOXO esté "presente" resp. "ausente", que corresponde a la ruta de señalización celular PI3K que es inactiva resp. activa, donde los valores por encima del eje horizontal corresponden al elemento FT FOXO que está más probablemente "presente"/activo y los valores por debajo del eje horizontal indican que las probabilidades de que el elemento FT FOXO esté "ausente"/inactivo son mayores que las probabilidades de que esté "presente"/activo. Se predice que todas las células normales del grupo de control (grupo 2) tienen un elemento FT FOXO activo, mientras que se predice que una pequeña fracción de las muestras en el grupo de tumor (grupo 3) y una fracción mayor en el grupo de biopsia (grupo 1) tiene transcripción FOXO silenciada, correspondiente a un aumento de la actividad de la ruta de señalización celular PI3K. En la bibliografía, la actividad de la ruta de señalización celular PI3K se describe en cáncer de próstata (por ejemplo, Mari Kaarbo, et al., "PI3K-AKT-mTOR pathway is dominant over androgen receptor signaling in prostate cancer cells", Cellular Oncology, Vol. 32, n.º 1-2, 2010, páginas 11 a 27) que se confirmó en estos resultados. (*Leyenda: 1 - Biopsia, 2 - Control, 3 - Tumor*).

En lugar de aplicar el modelo matemático, por ejemplo, el modelo ejemplar de red Bayesiana o el modelo (pseudo)lineal, sobre datos de entrada de ARNm que provienen de micromatrices o de secuenciación de ARN, esto puede ser beneficioso en aplicaciones clínicas para desarrollar ensayos dedicados a realizar mediciones de muestras, por ejemplo, en una plataforma integrada usando PCRc para determinar niveles de ARNm de genes diana. Las secuencias de ARN/ADN de los genes diana desvelados puede después usarse para determinar qué cebadores y sondas seleccionar en dicha plataforma.

La validación de dicho ensayo dedicado puede realizarse usando, como un modelo de referencia, un modelo matemático basado en micromatriz, y verificando si el ensayo desarrollado da resultados similares en un conjunto de muestras de validación. Junto con un ensayo dedicado, esto puede realizarse para construir y calibrar modelos matemáticos similares usando datos de secuenciación de ARNm como mediciones de entrada.

El conjunto de genes diana que se encuentra que indica mejor indicado la actividad de la ruta específica, basándose en investigación basada en micromatriz / secuenciación de ARN usando el modelo matemático, por ejemplo, el modelo ejemplar de red Bayesiana, o el modelo (pseudo)lineal, puede traducirse en un ensayo de PCR cuantitativa múltiple a realizar en una muestra extraída del tejido y/o de las células y/o del líquido orgánico del sujeto médico y/o en un ordenador para interpretar las mediciones de expresión y/o para inferir la actividad de la ruta de señalización celular PI3K. Para desarrollar dicho ensayo (por ejemplo, un ensayo aprobado por la FDA o un ensayo CLIA de baja

complejidad en un laboratorio de servicio central) para la actividad de la ruta de señalización celular, se requiere el desarrollo de un kit de ensayo estandarizado, que requiere validarse clínicamente para obtener aprobación reguladora.

5 La presente invención se refiere a un método que comprende inferir la actividad de una la ruta de señalización celular PI3K en un tejido y/o células y/o un líquido orgánico de un sujeto médico basándose al menos en niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en una muestra extraída del tejido y/o de las células y/o del líquido orgánico del sujeto médico. La presente invención también se refiere a un aparato que comprende un procesador digital configurado para realizar dicho método, un medio de almacenamiento no transitorio que almacena instrucciones que son ejecutables mediante un dispositivo de procesamiento digital para realizar dicho método, y un programa informático que comprende un medio de código de programa para permitir que el dispositivo de procesamiento digital realice dicho método.

15 El método puede usarse, por ejemplo, en el diagnóstico de una actividad (anómala) de la ruta de señalización celular PI3K, en el pronóstico basado en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K, en la inscripción de un sujeto médico en un ensayo clínico basado en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K, en la selección de ensayo(s) posterior(es) a realizar, en la selección de ensayos diagnósticos complementarios, en sistemas de apoyo de decisiones clínicas o similares. En este sentido, se hace referencia a la Solicitud de Patente Internacional publicada WO 2013/011479 A2 ("Assessment of cellular signaling pathway activity using probabilistic modeling of target gene expression") y la Solicitud de Patente Internacional publicada WO 2014/102668 A2 ("Assessment of cellular signaling pathway activity using linear combination(s) of target gene expressions"), que describen estas aplicaciones con más detalle.

LISTADO DE SECUENCIAS:

Sec. Nº. :	Gen :
Sec. 1	AGRP
Sec. 2	ATG14
Sec. 3	ATP8A1
Sec. 4	BCL2L11
Sec. 5	BCL6
Sec. 6	BIRC5
Sec. 7	BNIP3
Sec. 8	BTG1
Sec. 9	C10orf10
Sec. 10	CAT
Sec. 11	CAV1
Sec. 12	CBLB
Sec. 13	CCND1
Sec. 14	CCND2
Sec. 15	CCNG2
Sec. 16	CDKN1A
Sec. 17	CDKN1B
Sec. 18	DDB1
Sec. 19	DYRK2
Sec. 20	ERBB3
Sec. 21	EREG
Sec. 22	ESR1
Sec. 23	EXT1
Sec. 24	FASLG
Sec. 25	FBXO32
Sec. 26	FGFR2
Sec. 27	GADD45A
Sec. 28	IGF1R
Sec. 29	IGFBP1
Sec. 30	IGFBP3
Sec. 31	INSR
Sec. 32	KLF2
Sec. 33	KLF4
Sec. 34	LGMN
Sec. 35	MXI1
Sec. 36	MYOD1
Sec. 37	NOS3
Sec. 38	PCK1
Sec. 39	PDK4
Sec. 40	POMC
Sec. 41	PPARGC1A

Sec. Nº. : Gen :  
 Sec. 42 PPM1D  
 Sec. 43 PRDX3  
 Sec. 44 RAG1  
 Sec. 45 RAG2  
 Sec. 46 RBL2  
 Sec. 47 SEMA3C  
 Sec. 48 SEPP1  
 Sec. 49 SESN1  
 Sec. 50 SIRT1  
 Sec. 51 SLC5A3  
 Sec. 52 SMAD4  
 Sec. 53 SOD2  
 Sec. 54 STK11  
 Sec. 55 TLE4  
 Sec. 56 TNFSF10  
 Sec. 57 TXNIP

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Philips Intellectual Property & Standards
- <120> Evaluación de la actividad de la ruta de señalización celular PI3K utilizando una modelización matemática de expresión de genes diana.
- 10 <130> 2013PF01940
- <160> 57
- <170> PatentIn versión 3.5
- 15 <210> 1
- <211> 783
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*
- 20 <400> 1

```

agctcctagg tcctgtcct gtggaaattt gtggaccctg ggcaccctct cttgctccca      60
aatTTtaatc ggctcctgga aacctcacc caaattggag ataggcactc ctottgtaga      120
acaaaaggct caggttcagg gagtgagggc ctgaactgtg cccccaccct ccaggaaggg      180
tcottcacgg cctggctgca gggatcagtc acgtgtggcc cttcattagg cctgccata      240
taagccaagg gcacggggtg gccgggaact ctctaggcaa gaatccogga ggcagaggcc      300
atgctgaccg cagcgggtgt gagctgtgcc ctgctgctgg cactgcctgc cacgcgagga      360
gccagatgg gcttgggccc catggagggc atcagaaggc ctgaccaggc cctgctccca      420
gagctoccag gcctgggcct gggggcccca ctgaagaaga caactgcaga acaggcagaa      480
gaggatctgt tgcaggaggc tcaggccttg gcagaggta tagacctgca ggaccgagag      540
ccccgctcct cacgtcgtg cgtaaggctg catgagtcct gcctgggaca gcagggtgct      600
tgctgtgacc catgtgccac gtgctactgc cgcttcttca atgccttctg ctaactgccg      660
aagctgggta ctgccatgaa tccctgcagc cgcacctagc tggccaacgt cagggtcggg      720
gctagggtag gggcaaggaa actcgaataa aggatgggac caacaaaaaa aaaaaaaaaa      780
aaa                                                                                   783
    
```

ES 2 613 521 T3

<210> 2  
<211> 4760  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

```
aaaatcccac gtgactggct ctctctcag gccatcatgg cgtctcccag tgggaagga      60
gcccgggccc tggaggctcc tggctgcggg ccccgccccc tcgcccggga cctggtggac      120
tccgtggacg atgcccgggg gctgtacgtg gctgtggagc gctgcccgct gtgcaacact      180
accgcgccgc ggctgacctg cgcctaatgc gttcagagcg gcgatttctg ctacttcgac      240
ggccggcgacc gggagagggt tatcgacaag aaggaaaggt taagccgact taagagcaag      300
```

ES 2 613 521 T3

caagaagaat ttcagaaaga agtggtaaaa gctatggaag gaaaatggat aacagatcag 360  
 ttgagatgga aaataatgtc ctgcaagatg aggattgaac agttaaaca aacaatatgt 420  
 aaaggaaatg aagaaatgga gaaaaattct gaaggccttc tcaaaacca ggaaaagaat 480  
 cagaagcttt acagtcgagc acaacggcac caagagaaaa aggagaagat tcagaggcat 540  
 aatcgcaaac ttggtgacct ggtagaaaa aagaccattg acttaagaag tcattatgag 600  
 cgtctggcaa atcttcgacg atcccatata ttagagctca cctctgtcat tttccaate 660  
 gaggaagtaa agacgggtgt gagagacccc gcagatgtgt cttcagagag tgacagtgcc 720  
 atgacctcca gcaactgtgag caagcttget gaagcccgga ggacaactta cctctcagga 780  
 cgatgggtct gtgacgatca caacgggagc accagcatta gcattacagg gccttggatt 840  
 agcctcccta acaatgggga ctactctgcc tactacagct ggggtggagga gaagaaaaca 900  
 acccaggggc ctgacatgga gcagagtaac cctgcctaca ccatcagtgc tgcgctgtgc 960  
 tatgcaactc agctggtcaa cattctgtct catatacttg atgtaaactc tcccaaaaag 1020  
 ctctgcaaca gtgaattttg tggcgaaaat ctaagcaagc agaaatttac tcgagcagtg 1080  
 aagaaactga atgcaaatat tctttacctt tgttttctc agcatgtaa tttagatcaa 1140  
 ttacaaccac tgcatacct caggaatcta atgtacctgg tcagtccaag ctctgaacac 1200  
 ctaggcaggt cagggccctt tgaagtacga gcagacctg aggagtccat ggaatttgtg 1260  
 gatcccgag ttgctggaga atcagatgag agcggagatg agcgcgtcag cgatgaagaa 1320  
 accgacctgg gcacagactg ggagaacttg cctagtcccc ggttttgtga tatcccttcc 1380  
 cagtctgtgg aagtctocca gagtcagagc acccaggogt cccacccat cgcgagcagc 1440  
 agtgcaggtg ggatgatctc ctctgcagca gcctcgggtga cctcctggtt taaagcttac 1500  
 actggacacc gttaacgagc atggacaaa acataccaaa tctgcatcaa gaaagttctt 1560  
 ctcccactac actctagtaa acattttctg ttttaagtaa gatagtgtct ggaacaaaga 1620  
 ggttaaagtg ttgttttgtt ttgtctttt aagcagggag acaaacattt ctatttgcca 1680  
 agtggcctgt gatggtgacc aacatgctta tgataattaa gagaacaggg gtcgaaggtc 1740  
 tttctacca gaccagtgct ggtggaagga ggacctgtgc gtgtggccag ttctgccaag 1800  
 gaagcagttg atttgggttc cctctgggccc cgggcccaccg ggcccacaga tatgggtcag 1860  
 tgtgctggtc cttgcggtgc tgagactggt cctgacactt taagttttag aggttggttg 1920  
 aatcacaaga ggtgattctt gattattagg acatgaaaga taaaagctct ttaataagag 1980  
 tttttctgcc attgttttt gtatgagaac cagcaggcaa tttaaaattt ctaatttggg 2040  
 cttttgattt tgtttgggag ggggtgagta cacgtatttt attcatgctg ctctgtcgta 2100  
 gtttgtcaga cattcctgtt tttctttccc ccacacacca aagaaatga aagtctttt 2160

ES 2 613 521 T3

ctttaggacc cacatccata aatggaagaa atcctggctg caataatgtc tagagagttt 2220  
 ttaactatth tcttgatth tgaggggaat taagcttatt cttacctagt tgaattcctg 2280  
 ccatccacac tatgagcatt ttgaaattga acttatatth tctgggtgaa aataagtcatt 2340  
 gaaggtcatt cccttatgta agctcaatgc ctgcctgggc acaggggaaa agccacttag 2400  
 ttaagtggcc tctggtcatt cttgtgggtg ccactttctt tctatgggat tgagttagtg 2460  
 gcaggtgthh tcaggggaaa ccatcctact tgthhccccg aactctthgt tgetctgagg 2520  
 acacagctth gctcagaaat gcagcgcaga tccttacggc tgatgctact ctgctctgth 2580  
 ctggggaaaag cacaatataa agaaagaatt tcccagccag gcgcagtggc tcacgcctgt 2640  
 aatcccagca ctttaggagg ccgaggcagg cggatcactt gaggtcagga gthhgtgagc 2700  
 agcctggcta acatggtgaa accctgthh cactaaaaat acaaaaaatt accgggtgth 2760  
 gtggcgcacg cctgtaatcc cagctactcg ggaggctgcg gcaggagaat cgcttgaacc 2820  
 gggaggcaga ggttcagtg agccgagatt gtgccattgc actccagcct gggcaacaag 2880  
 agcgaactc cgtctcaaaa aaaaaagaa thhccctcag caggagatca thhctagctc 2940  
 acgtgtcttg tcattctthh agtgacaatc ttacaagaaa actataatga gagaggcatt 3000  
 atgtacaaat atgtaagtag thhathhthh ataactgca aaaaatccta tgtaacaact 3060  
 accaaaagaa atcctatgaa agagtccaa caggcattat taccatatct tatgtgattg 3120  
 gcatgatagc acctctgata aatcattcag aggtthhcca tgccccagct thhthhctca 3180  
 tcataataat tgtagthgat actthhccctc caagccgag gtgctatata gctthhgtca 3240  
 atggtatatt tgggtthhthh tatagthhthh ggtagagthh cagaacggag thhathhctca 3300  
 tccggtagtc acaaathcct tggctctatg aathhthccat gaaaggagga agtaggctth 3360  
 tctcgttgth ggtggtctth thhthhthhthh gagacggagt ctactcagc tgcccaggct 3420  
 ggagtgtagt ggcaccatct ccgctcactg caaccaccat ctccctgggt caagcaattc 3480  
 thhcatctca acctccgag tagctgggat tataggcacc tgccatcatg cccagctaat 3540  
 thhthgathh tagtaagac ggggthhthh accatgthhthh ccaggctggt cttgaactcc 3600  
 tgacttcagg tgatccgctt gccttggcct cctaaagtgc taggattaca ggctgagcc 3660  
 accgcgccg gcccttatg ggtthhctca cactgctggg atctctgthh taagtgtctca 3720  
 gcttcatgat tgattgctg gcttccatt thhccatccag thhctggagthh cgtagagagthh 3780  
 gaagatggta gacttgaaca gataaataa cttaacgac thhgtaaagthh thhctagctca 3840  
 cttaaaacc tcagaagtaa gagcttagtc tcacgagthh taagagthhthh atthhggagct 3900  
 tgggtgthhthh gactgacttc agctgagaga tgcacaacag tcatgthhthh cttaaagctc 3960  
 thhthgaaacc atgaaatgaga gatgaaagct aagaatagaa thhccagagac acaactcatt 4020  
 ctagagthhthh thhcaaaaat thhcaaaagat gtgggaacth thhggatagthh atathhthhthh 4080

ES 2 613 521 T3

tttgttggtg ttaatatcaa ctagaggcac ttacatagg gttaagtgat cgaacccttt 4140  
 tgtggttttg aacaccaaca tactggctta cactgctgaa atattttggg tttcattatt 4200  
 ttgcaactgga tccaccctgt aaatactott aagtatacat ttcaaccact gttttttcta 4260  
 ctctttttgc tgctcattaa aatctttcat gtaggtgcca gaaccatag taacacagctt 4320  
 tttaaaaaat tgaagctggt attttgttta acaaaaagc catagaactt ggtcatggtt 4380  
 tccattttta aatgatttac tgaacaaag taatactaataaaaacccac aggcacccaaa 4440  
 caggctgctt aaaatggtct gttaaagaca ttttttggtt atggaatata agaaaagttt 4500  
 tgcacatctg taaggggaa aaacagtata tcaccattgg gtagagtgga cgggactcat 4560  
 gtaaggactc aatttgggga agagcattca gtggcatgct gtagaggac tagtgtccga 4620  
 gaatctctc acagtatcat gttgcaggaa ttcccattg ctctgcaact tccaaccag 4680  
 tttgagtcac acaaatggtt tctaaaactt tattgtatta ctgcaataaa tcttttaaca 4740  
 gtaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4760

<210> 3  
 <211> 8270  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 3

aagagctogc ccagctctgc gggcgccgcc accttcgccc ccaccgctgc ctttctctc 60  
 ctctgtgogg cgtgoggggg ccgogccogg cggcagctct gccctaggtg ggogggggcg 120  
 cggcccaggc tgcagctgag cgtctgcgc ggcgcagccg ggtctcccgc gtgtaccacg 180  
 ccgtgacagg tgcagagtcc gggctgagga cccacctgca gccgcccgcg cgatgcccac 240  
 catgoggagg accgtgtogg agatccgctc ggcgcccga ggttatgaga agacagatga 300  
 tgtttcagag aagaacctac tggctgacca ggaggaagta aggactattt tcatcaacca 360  
 gccccagctg acaaaattct gcaataacca tgtcagcact gcaaaataca acataatcac 420  
 attccttoca agatttctct actctcagtt cagaagagct gctaattcat tttttctctt 480  
 tattgcactg ctgcagcaaa tacctgatgt gtcaccaaca ggtcgttata caacactggt 540  
 tcctctctta tttattttag ctgtggcagc tatcaaagag ataatagaag atattaacg 600  
 acataaagct gataatgcag tgaacaagaa acaaacgcaa gttttgagaa atggtgcttg 660  
 ggaaattgtc cactgggaaa aggtggcagt agggagata gtgaaagtga ccaatgggga 720  
 acatctccca gcagatctca tcagtctgtc ctcaagtgag cccaagcca tgtgctacat 780  
 tgaaacatcc aacttagatg gtgaaacaaa ctgaaaatt agacagggtc taccagcaac 840  
 atcagatata aaagacgttg acagtttgat gaggatttct ggcagaattg agtgtgaaag 900  
 tccaacaga catctctacg attttggttg aaacataagg cttgatggac atggcacctg 960

10



ES 2 613 521 T3

tccactggga	gcagatcaga	ttcttcttcg	aggagctcag	ttgagaaata	cacagtgggt	1020
tcatggaata	gttgtctaca	ctggacatga	caccaagctg	atgcagaatt	caacaagtcc	1080
accacttaag	ctctcaaag	tggaacggat	tacaaatgta	caaattttga	ttttattttg	1140
tatettaatt	gccatgtctc	ttgtctgttc	tgtgggctca	gccatttggg	atcgaaggca	1200
ttctggaaaa	gactggtatc	tcaatctaaa	ctatggtggc	gctagttaatt	ttggactgaa	1260
tttcttgacc	ttcatcatcc	ttttcaacaa	tctcattcct	atcagcttat	tggttacatt	1320
agaagtgtg	aaatttacc	aggcatactt	cataaattgg	gatcttgaca	tgcaactatga	1380
accacagac	actgctgcta	tggtctgaac	atctaactct	aatgaggaac	ttggccaggt	1440
taaatacata	ttttctgaca	aaactggtac	tctgacatgc	aatgtaatgc	agtttaagaa	1500
gtgcaccata	gcgggagttg	cttatggcca	tgtccctgaa	cctgaggatt	atggctgctc	1560
tctgatgaa	tggcagaact	cacagtttgg	agatgaaaaa	acatttagtg	attcatcatt	1620
gctggaaaat	ctccaaaata	atcatccaac	tgacacctata	atatgtgaat	ttcttacaat	1680
gatggcagtc	tgctcacacag	cagtgcacaga	gcgagaaggt	gacaagatta	tttatcaagc	1740
agcatctcca	gatgagggag	cattggctcag	agcagccaag	caattgaatt	ttgttttcac	1800
tggaagaaca	ccgactcgg	tgattataga	ttcactgggg	caggaagaaa	gatatgaatt	1860
gctcaatgtc	ttggagttta	ccagtgctag	gaaaagaatg	tcagtgattg	ttcgcactcc	1920
atctggaaa	ttacgactct	actgcaaagg	agctgacact	gtaatttatg	atcgactggc	1980
agagacgtca	aaatacaaag	aaattaccct	aaaacattta	gagcagtttg	ctacagaagg	2040
gttaagaact	ttatgttttg	ctgtggctga	gatttcagag	agcgactttc	aggagtggcg	2100
agcagtctat	cagcgagcat	ctacatctgt	gcagaacagg	ctactcaaac	tcgaagagag	2160
ttatgagttg	attgaaaaga	atcttcagct	acttgagca	acagccattg	aggataaatt	2220
acaagatcaa	gtgcctgaaa	ccatagaaac	gctaatagaa	gcagacatca	aaatctggat	2280
ccttacaggg	gacaagcaag	aaactgccat	taacatcgga	caactcctgca	aaactgtgaa	2340
gaagaacatg	ggaatgattg	ttataaatga	aggetctctt	gatggaacaa	gggaaactct	2400
cagtcgtcac	tgtactacco	ttggtgatgc	tctcoggaaa	gagaatgatt	ttgctcttat	2460
aattgatggg	aaaaccctca	aatatgcctt	aacctttgga	gtacgacagt	atttcctgga	2520
cttagctttg	tcatgcaaag	ctgtcatttg	ctgtcggggt	tctcctcttc	aaaaatctga	2580
agttgttgag	atggttaaga	aacaagtcaa	agtcgtaacg	cttgcaatcg	gtgatggagc	2640
aatgatgtc	agcatgatac	agacagcgca	cgttggtggt	ggtatcagtg	gcaatgaagg	2700
cctgcaggca	gctaattcct	ctgactactc	catagctcag	ttcaaatatt	tgaagaattt	2760
actgatgatt	catggtgcct	ggaactataa	cagagctctc	aagtgcactc	tatactgctt	2820

ES 2 613 521 T3

ctacaagaat atagtgtct atattatoga gatctggttt gcctttgtta atggcttttc 2880  
 tggacagatc ctctttgaaa gatggtgat aggtctctat aacgtgatgt ttacagcaat 2940  
 gcctccttta actcttgaa tatttgagag atcatgcaga aaagagaaca tgttgaagta 3000  
 ccctgaatta tacaaaacat ctcaaatgc cctggacttc aacaccaagg ttttctgggt 3060  
 tcattgttta aatggcctct tccactcagt tattctgttt tggtttccac taaaagcct 3120  
 tcagtatggt actgcatttg gaaatgggaa aacctcggat tatctgctac tgggaaactt 3180  
 tgtgtacact tttgtggtga taactgtgtg tttgaaagct ggattggaga catcatattg 3240  
 gacatggttc agccacatag cgatatgggg gagcatcgca ctctgggtgg tgttttttgg 3300  
 aatctactca tctctgtggc ctgccattcc gatggcccct gatatgtcag gagaggcagc 3360  
 catgttgttc agttctggag tcttttggat gggttgtta ttcacccctg tggcatctct 3420  
 gctccttgat gtggtgtaca aggttatcaa gaggactgct tttaaaacat tggtcgatga 3480  
 agttcaggag ctggaggcaa aatctcaaga ccaggagca gttgtacttg gaaaagcct 3540  
 gaccgagagg gcgcaactgc tcaagaacgt cttaagaag aaccacgtga acttgtaccg 3600  
 ctctgaatcc ttgcaacaaa atctgctoca tgggtatgcg ttctctcaag atgaaaatgg 3660  
 aatcgtttca cagtctgaag tgataagagc atatgatacc acgaaacaga ggcccgacga 3720  
 atggtgatgg ggagagcctg aaaggcaggc tctgttacct ctctaaggag agctaccagg 3780  
 ttgtcaaccg agtctgctaa ccaattccag tctggtccat gaagaggaaa ggtagatctg 3840  
 agctcatctc gctgatggac attcagattc atgtatatta tagacataag cactgtgcaa 3900  
 ctgtactgta acaccatctc ttttggattt ttttaaggta tttgctaagt ctttgtaaac 3960  
 ggaaattgaa aatgacctgg tatcttgcca gagggctttc ttaaaccggag aataagtcag 4020  
 tattcttatg ccattactgt ggggctgtaa ctgactgtca gtttattggc tgtaccacia 4080  
 ggtaaccaac cattaaaaa ctctaaatga tatttagtta aagggactct tggtatccag 4140  
 acttagattt caggatatgc tgaacaaaac cagcattctt aaggaaactga ctcaccttcc 4200  
 tgagcaaaat ttctaaacia gcatttgtgt ccaaaattgt cttgataaat gtttgccaaa 4260  
 gaggttcagt aagtgttttt ctagtccagt agtcatatgc ccagaaatgt aagagaaagt 4320  
 ttacttccag ttccgctgta agatctgcat gcctgacttt ccaaagttaa gagtgattta 4380  
 caaaaatgaa tatttcaagg catttgctac taaaatcggg gatggtgcac ctttggcctt 4440  
 acaaatgctt ctttgttgtt tgtcgtgttt atttgttaga ggacacacgt gtaaatgtga 4500  
 ctctgttgtt atgacactga ttttcaaac tatgtatggt tcaggatatt ctgatgaagt 4560  
 ttcacatca tttagatttt tctaaaaatc tggctaagtc agtagattga gtgatgtcat 4620  
 tttgtctaa agtttttctt ctttaagaaac atatgctacg tatttacgtg ggatttcaa 4680  
 agcttctgtt gcaatatttg gaataacatg tcagataaat gcatgggctt ttgtcctgtg 4740

ES 2 613 521 T3

ttccagttcc cactagagat gcctgtgtct tgtgtagcac acccagtgtt atggtgactg 4800  
 cccctatac tgaagactga aaattatttc acagttcact catcaaatag ttcccaaat 4860  
 tcgtcacatg ctgcttattg ggacaaatag gtagtacatt ttccccattt aaaaaatgcg 4920  
 gattttactc aggccggtaa ctttacagtc agaggacacg ttcatcatga gtagcttttg 4980  
 ttagtatggt ttaaaatgta tcttcagttc aattattttc agcatttaca agacatctga 5040  
 aatggctat tttgctacca acagtaaatg aaggggctgt ttaaaaacca caaccagttt 5100  
 tctacactat tttttaaata atactttcat ttgaaaaaaa ggaattagtt ttcagataca 5160  
 cttcagagat tgaagcaaac tatttgcect ttactcaaaa gcctgcttgc ctttacatgg 5220  
 acttaccagc aaaataggta gaactttctc ttttaaaaaa agtcaactag aattgagaag 5280  
 aggtgatttt ttttcagatc gcttctcgag tttaatattt tcacattctt ttcaccctt 5340  
 ttctcaatct agatttaaaa ttaggatata tgcatttcc ttgtctgtat ttgtagctcc 5400  
 ttagttacca gtatgcctct ccattttcta caaataagag gttataacac atatacataa 5460  
 ttctaacctt aaggaacac acgtttacat actttacttc ccaagccctt cctgtttggg 5520  
 gtacagattg agagagtcac gaatcaacac atctagcaag accacaggtg taagagtcta 5580  
 agatcgtctt caaaattctg aagtcccagt ctttaoctgt ccagtgaatg aatattcaga 5640  
 gcagcttttc ctgggcttcc cagtgggtgat agctgaggtc aaaccacaaa aaataagaaa 5700  
 gcaagagtga aatgcacccc tcagagaaa cactttgtag tgtttaatto tgttaataga 5760  
 gaagagctgc ttctgtttgc gctcacttca tcagtggcac ccttctgcag aattttaata 5820  
 taaaaacatt atggatataa tagaactgga tttctgact taaaaatgta agttttattt 5880  
 taatcttgaa acgtggattg tttctgtgga gctcttaaac atgagaagaa tacttacggt 5940  
 tgataatgty taacatgatc tgaaatgty ctaatttgag cctctttgty ccatcgtcct 6000  
 gtttttgaat tattgacatt gtcagtctct ttgcttctct ggtgagactt ggggtttgag 6060  
 ggacagggaa tgaccttctt ggtgaaactt aaaatataac attgcaattg cagtgacttt 6120  
 acagtgttaa attagagaaa atagtctgat tttttaaac ttcttaact ggaaaaagt 6180  
 cacatggttt taccaggatt gaaataaaca gtcaatgty cttttaacat gtgtttttt 6240  
 gaaataaagg gcacgtactc ttcaattaa aagtctcta tagggactct ggcaaatgct 6300  
 aacacagttg ctttacaatg tttacaattc agacaatacg acttataata gaaaatcctc 6360  
 attcatttag cattgaaaag ctggaagttg cttctttaat gttgaatagt atacagtygt 6420  
 attgagcatg gactttctaa atgttttata tatacatata aaaatatatt ggtgtctcac 6480  
 acccagaaaag atgttatatt gtagatatta ttaggaaaac agtgtttctc aggaacgttg 6540  
 taatttttaa atgatatatg tacttccogt cctcccact ccactctgty ctetaatgty 6600

ES 2 613 521 T3

agactgcttc agcagtggtg ctaagttaat ggaaaacttt ttctaataca gtcagggtgaa 6660  
 tgtgtattct gctaaataat gttagccatt tacatgaatt gtatgggtcat taaatggaat 6720  
 cagtgattcc tctttaattt ccagagggga aatgaattat ggaaatcagt cagcattctg 6780  
 atcattaaat tttatacttt aattttgocg ttcagcattc taaatatoca atgtgaaagt 6840  
 cacatgataa tttgttttgc attgocgtgca ctgtacaaca cttacaactt gtcatttaaa 6900  
 atgtttttctc gggaaatgaa tgctagtcag aaagtaatag attgtattat tcatagtttt 6960  
 aaaattatga caatgtcata attactacaa agctaaataa tcgtgtttat ttttgtgcag 7020  
 ttgccctttg atagttcctg gttttaaaac ctattaagtg tataatotta caaatagtca 7080  
 tctacaaaat ttatggagaa agtgcccagc ccattcacat cacatggacc aggaattctt 7140  
 ttgtaaatga ctttaagtaa catcatgcag ttcagtgccct aataaatgct ttttaatgat 7200  
 gaacatttctc ataatgactc gtaagatacc atagtctgat ttttctcaca ttaaaataac 7260  
 tgaagtcaact tgtgtaacgt agttatactt tgotgcattt taattaacct tcaacagcta 7320  
 ttaaagtgga atgtaagtta aattttgaag gaaaggaaat aaatgttttc catatttctg 7380  
 cttgatttac tttctgtatg agaacagctg tgtttttgat aggtttatgg tttgcatgag 7440  
 ttcataatta aagtgatoca ggccaatgca tggctattgc tghtaaatctt gatgtttatt 7500  
 tctgccttgt aaagttctat cacggcctac ctggaattta aaattcagta gacaaattaa 7560  
 ttggtcctct gcacaaactt ttttaataagt agattatttt acaaagaaat ttgaacaaat 7620  
 ttaattgaat cttttgttta gcttgccctc aagaactttt ctttaataaag ctocccaaaac 7680  
 ttctcagcaa ataaatctcc ctttaagtagg aaagctagat ttcataattg cttactttga 7740  
 attaacagca actttccaca ggtaaatctg ttcttgcaaa gatgtgagca gaatagttaa 7800  
 aaataatatt tttatgtttc atggttctaa atggaagcca taaatgcagt aaatactatc 7860  
 tgttgtttaa ctactttaat cgtcattttt tacattttca agtttattag gttaagaaaa 7920  
 acagggcagc cttggaaggc agctactaca gaaaactgca gttttgcggt aaagataaag 7980  
 tagtattttc agctccctga aaaaccattc ctgctgaaac tgctgtagaa attgtgaagc 8040  
 tgcattgagtg gagagtattg aatctgtggt tatagtagtt ttctcagggt tgtttatctt 8100  
 gatgtttgat gcaactgtgtt ttatagttat taaaattgag taatattatt tctatgcagt 8160  
 gttatgtgtc attggccttt tgtgaatgtg catgttttaa actgcaaatt ttaaacattt 8220  
 tgtcctctaa ttgttattaa aatgaaata aactttacca ttaacttaaaa 8270

<210> 4  
 <211> 417  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

ES 2 613 521 T3

atggcaaagc aaccttctga tgtaagttct gagtgtgacc gagaaggtag acaattgcag 60  
 cctgocggaga ggcctcccca gtcagacct ggggcccta cctccctaca gacagagcca 120  
 caagacagga gccagcacc catgagttgt gacaaatcaa cacaaacccc aagtcctcct 180  
 tgccaggcct tcaaccacta tctcagtgca atggctcca tgaggcaggc tgaacctgca 240  
 gatatgcgcc cagagatatg gatgocccaa gagtgcggc gtatcggaga cgagtttaac 300  
 gcttactatg caaggagggt atttttgaat aattaccaag cagccgaaga ccaccacga 360  
 atggttatct tacgactgtt acgttacatt gtccgcctgg tgtggagaat gcattga 417

<210> 5  
 <211> 3575  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 5

accatcgtct tgggccggg gagggagagc caccttcagg ccctcagac ctcgaaccgg 60  
 aacctccaaa tccgagacgc tctgcttatg aggacctcga aatatgccgg ccagtgaaaa 120  
 aatcttgtgg ctttgagggc ttttggttgg ccaggggcag taaaaatctc ggagagctga 180  
 caccaagtcc tcccctgcc cgtagcagtg gtaaagtccg aagctcaaat tccgagaatt 240  
 gagctctgtt gattcttaga actggggttc ttagaagtgg tgatgcaaga agtttctagg 300  
 aaagccggga caccaggtt tgagcaaaat tttggactgt gaagcaaggc attggtgaag 360  
 acaaaatggc ctgcgggct gacagctgta tccagttcac ccgccatgcc agtgatgttc 420  
 ttctcaacct taatcgtctc cggagtcagag acatcttgac tgatgttctc attggttga 480  
 gccgtgagca gtttagagcc cataaaaagg tccatcagtc ctgcagtgcc ctgttctata 540  
 gcatctttac agaccagttg aatgcaacc ttagtgtgat caatctagat cctgagatca 600  
 accctgaggg attctgcac ctccctggact tcatgtacac atctcggctc aatttgccgg 660  
 agggcaacat catggtctgt atggccacgg ctatgtacct gcagatggag catgttctgg 720  
 acacttgccg gaagtttatt aaggccagtg aagcagagat ggtttctgcc atcaagcctc 780  
 ctctgaaga gttcctcaac agccgatgc tgatgcccc aacatcatg gcctatcggg 840  
 gtcgtgaggt ggtggagaac aacctgccac tgaggagcgc cctgggtgt gagagcagag 900  
 cctttgccc cagcctgtac agtggcctgt ccacacggc agcctottat tccatgtaca 960  
 gccacctccc tgcagcagc ctctcttct ccgatgagga gtttcgggat gtccggatgc 1020  
 ctgtggccaa cccctcccc aaggagcggg cactcccatg tgatagtgcc aggccagtcc 1080  
 ctggtgagta cagccggccg actttggagg tgcctcccaa tgtgtgccac agcaatatct 1140  
 attcacccaa ggaaacaatc ccagaagagg cacgaagtga tatgcactac agtgtggctg 1200  
 agggcctcaa acctgctgcc cctcagccc gaaatgcccc ctacttccct tgtgacaagg 1260

10

ES 2 613 521 T3

ccagcaaaga agaagagaga ccctcctogg aagatgagat tgccttgcac ttcgagcccc 1320  
 ccaatgcacc cctgaaccgg aagggtctgg ttagtccaca gagccccag aaatctgact 1380  
 gccagcccaa ctgcccaca gagtcttga gcagtaagaa tgcctgcac ctccaggctt 1440  
 ctggctcccc tccagccaag agccccactg accccaaagc ctgcaactgg aagaaataca 1500  
 agttcatogt gctcaacagc ctcaaccaga atgcccacc agaggggcct gagcaggctg 1560  
 agctgggccc cctttcccca cgagcctaca cggccccacc tgcctgccag ccacccatgg 1620  
 agcctgagaa ccttgacctc cagtcccaa ccaagctgag tgccagcggg gaggactcca 1680  
 ccatcccaca agccagccgg ctcaataaca tcgttaacag gtccatgacg ggctctcccc 1740  
 gcagcagcag cgagagccac tcaccactct acatgcacc cccgaagtgc acgtcctgcg 1800  
 gctctcagtc cccacagcat gcagagatgt gcctccacac cgtcggcccc acgttcctg 1860  
 aggagatggg agagaccag tctgagtact cagattctag ctgtgagaac ggggccttct 1920  
 tctgcaatga gtgtgactgc cgcttctctg aggaggcctc actcaagagg cacacgctgc 1980  
 agaccacag tgacaaaacc tacaagtgtg accgctgcca ggctccttc cgctacaagg 2040  
 gcaacctcgc cagccacaag accgtccata ccggtgagaa accctatcgt tgcaacatct 2100  
 gtggggccca gttcaaccgg ccagccaacc tgaaaacca cactcgaatt cactctggag 2160  
 agaagcccta caaatgcgaa acctgcggag ccagatttgt acaggtggcc cacctcctg 2220  
 cccatgtgct tatccacaact ggtgagaagc cctatccctg tgaaatctgt ggcaccggtt 2280  
 tccggcacct tcagactctg aagagccacc tgcgaatcca cacaggagag aaaccttacc 2340  
 attgtgagaa gtgtaacctg catttccgtc acaaaagcca gctgcgactt cacttgcgcc 2400  
 agaagcatgg cgccatcacc aacaccaagg tgcaataccg cgtgtcagcc actgacctgc 2460  
 ctccggagct ccccaaagcc tgctgaagca tggagtgttg atgctttcgt ctccagcccc 2520  
 ttctcagaat ctacccaaag gatactgtaa cactttaca tgttcatccc atgatgtagt 2580  
 gcctctttca tccactagtg caaatcatag ctggggggtg ggggtggtgg gggtcggggc 2640  
 ctgggggact gggagccgca gcagctcccc ctccccact gccataaaac attaagaaaa 2700  
 tcatattgct tcttctocta tgtgtaaggt gaaccatgtc agcaaaaagc aaaatcattt 2760  
 tatatgtcaa agcaggggag tatgcaaaag ttctgacttg actttagtct gcaaaatgag 2820  
 gaatgtatat gttttgtggg aacagatggt tcttttgtat gtaaagtgtc attcttttaa 2880  
 aagacaagac ttcagtatgt tgtcaaagag agggctttaa ttttttaac caaaggtgaa 2940  
 ggaatatatg gcagagttgt aaatatataa atatatatat atataaata aatatatata 3000  
 aacctaaaa agatatatta aaaatataaa actgcgttaa aggctcgatt ttgtatctgc 3060  
 aggcagacac ggatctgaga atctttattg agaaagagca cttaagagaa tattttaagt 3120  
 attgcatctg tataagtaag aaaatatttt gtctaaaatg cctcagtgta tttgtatttt 3180

ES 2 613 521 T3

tttgaagtg aaggtttaca atttacaag tgtgtattaa aaaaaacaaa aagaacaaaa 3240  
 aaatctgcag aaggaaaaat gtgtaatfff gttctagfff tcagtttgta tatacccgta 3300  
 caacgtgtcc tcacggtgcc ttttttcacg gaagttttca atgatgggcg agcgtgcacc 3360  
 atcccttttt gaagtgtagg cagacacagg gacttgaagt tgttactaac taaactctct 3420  
 ttgggaatgt ttgtctcatc ccattctgcg tcatgcttgt gttataacta ctccggagac 3480  
 agggtttggc tgtgtctaaa ctgcattacc gcgttgtaaa atatagctgt acaaatataa 3540  
 gaataaaatg ttgaaaagtc aaactggaaa aaaaa 3575

<210> 6  
 <211> 2655  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 6

cccagaagc cgcggggggt ggaccgccta agagggcgtg cgctcccgac atgccccgog 60  
 gcgcgccatt aaccgccaga tttgaatcgc gggaccogtt ggcagagggtg gcggcggcgg 120  
 catgggtgcc ccgacgttgc ccctgcctg gcagcccttt ctcaaggacc accgcatctc 180  
 tacattcaag aactggccct tcttgagggt ctgcgcctgc accccggagc ggatggccga 240  
 ggctggcttc atccactgcc ccaactgagaa cgagccagac ttggcccagt gtttcttctg 300  
 cttcaaggag ctggaaggct gggagccaga tgacgacccc atagaggaac ataaaaagca 360  
 ttctgccgtg tgcgctttcc tttctgtcaa gaagcagttt gaagaattaa cccttggtga 420  
 atttttgaaa ctggacagag aaagagccaa gaacaaaatt gcaaaggaaa ccaacaataa 480  
 gaagaaagaa tttgaggaaa ctgcccagaa agtgcgccgt gccatcgagc agctggctgc 540  
 catggattga ggcctctggc cggagctgcc tggctccaga gtggctgcac cacttccagg 600  
 gtttattccc tgggtccacc agccttctctg tgggcccctt agcaatgtct taggaaagga 660  
 gatcaacatt ttcaaattag atgtttcaac tgtgtctctg ttttgtcttg aaagtggcac 720  
 cagaggtgct tctgcctgtg cagcgggtgc tgctggtaac agtggctgct tctctctctc 780  
 tctctctttt ttgggggctc atttttgctg ttttgattcc cgggcttacc aggtgagaag 840  
 tgagggagga agaaggcagt gtcccttttg ctagagctga cagctttggt cgcgtgggca 900  
 gagccttcca cagtgaatgt gtctggacct catgttggtg aggctgtcac agtoctgagt 960  
 gtggacttg caggtgcctg ttgaatctga gctgcagggt cttatctgt cacacctgtg 1020  
 cctcctcaga ggacagtttt tttgttgtg tgtttttttg tttttttttt ttggtagat 1080  
 gcatgacttg tgtgtgatga gagaatggag acagagtccc tggctcotct actgtttaac 1140  
 aacatggctt tcttattttg tttgaattgt taattcacag aatagcacia actacaatta 1200  
 aaactaagca caaagccatt ctaagtcatt ggggaaacgg ggtgaacttc aggtggatga 1260

10

ES 2 613 521 T3

ggagacagaa tagagtgata ggaagcgtct ggcagatact ccttttgcca ctgctgtgtg 1320  
 attagacagg cccagtgagc cgcggggcac atgctggccg ctctocctc agaaaaaggc 1380  
 agtggcctaa atccttttta aatgacttgg ctogatgctg tgggggactg gctgggctgc 1440  
 tgcaggccgt gtgtctgtca gcccaacctt cacatctgtc acgttctcca cacgggggag 1500  
 agacgcagtc cgcccaggtc cccgctttct ttggaggcag cagctcccgc agggctgaag 1560  
 tctggcgtaa gatgatggat ttgattogcc ctctocctg tcatagagct gcagggtgga 1620  
 ttgttacagc ttogctgga acctctggag gtcatctcgg ctgttctga gaaataaaaa 1680  
 gcctgtcatt tcaaacactg ctgtggacct tactgggttt ttaaaatatt gtcagttttt 1740  
 catcgtcgtc cctagcctgc caacagccat ctgccagac agccgcagtg aggatgagcg 1800  
 tcctggcaga gacgcagttg tctctggggc cttgccagag ccacgaacct cagacctgtt 1860  
 tgtatcatcc gggctccttc cgggcagaaa caactgaaaa tgcacttcag acccacttat 1920  
 ttctgccaca tctgagtgg cctgagatag acttttcct ctaaactggg agaatatcac 1980  
 agtggttttt gttagcagaa aatgcactcc agcctctgta ctcatotaag ctgcttattt 2040  
 ttgatatttg tgtcagtctg taaatggata cttcacttta ataactgttg cttagtaatt 2100  
 ggctttgtag agaagctgga aaaaaatggt tttgtcttca actcctttgc atgccaggcg 2160  
 gtgatgtgga tctcggcttc tgtgagcctg tctgtgtggc agggctgagc tggagccgcc 2220  
 cctctcagcc cgctgccac ggcctttcct taaaggccat ccttaaaacc agaccctcat 2280  
 ggctaccagc acctgaaagc ttctcgaca tctgttaata aagccgtagg cccttgtcta 2340  
 agtgcaaccg cctagacttt ctttcagata catgtccaca tgtccatttt tcaggttctc 2400  
 taagttggag tggagtctgg gaagggttgt gaatgaggct tctgggctat gggtgaggtt 2460  
 ccaatggcag gttagagccc ctcgggccaa ctgccatcct ggaaagtaga gacagcagtg 2520  
 cccgctgccc agaagagacc agcaagccaa actggagccc ccattgcagg ctgtcgccat 2580  
 gtggaaagag taactcaciaa ttgccaataa agtctcatgt ggttttatct aaaaaaaaaa 2640  
 aaaaaaaaaa aaaaa 2655

<210> 7  
 <211> 789  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 7

5



ES 2 613 521 T3

```

gccaccgcc gcagctgaag cacatccgca gcccggcgcg actccgatcg ccgcagttgc      60
cctctggcgc catgtccgag aacggagcgc cgggatgca ggaggagagc ctgcagggct      120
cctgggtaga actgcacttc agcaataatg ggaacggggg cagcgttcca gcctcggttt      180
ctatttataa tggagacatg gaaaaaatac tgctggacgc acagcatgag tctggaaggga      240
gtagctccaa gagctctcac tgtgacagcc cacctcgctc gcagacacca caagatacca      300
acagggcttc tgaaacagat acccatagca ttggagagaa aaacagctca cagtctgagg      360
aagatgatat tgaaagaagg aaagaagttg aaagcatctt gaagaaaaac tcagattgga      420
tatgggattg gtcaagtogg ccgaaaata ttcccccaa ggagttcctc tttaaacacc      480
cgaagcgcac gccaccctc agcatgagga acacgagcgt catgaagaaa gggggcatat      540
tctctgcaga atttctgaaa gttttccttc catctctgct gctctctcat ttgctggcca      600
tcggattggg gatctatatt ggaaggcgtc tgacaacctc caccagcacc ttttgatgaa      660
gaactggagt ctgacttggg tcgttagtgg attacttctg agcttgcaac atagctcact      720
gaagagctgt tagatcctgg gccttcgtgg ctcgagagac tagaatcgca gatacgaaaa      780
ccccgcagc                                     789

```

<210> 8  
 <211> 2251  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 8

ES 2 613 521 T3

ctgctgaagc ggaaggagg agctagggct gggggcggag ctttcacacg cgcaccctct	60
gttccctccc tcctccctc gacacaagca actgggtctc cagccgccac tccgggttta	120
tttgtttaca agcggattac gtcagctcct cctctcttc cctatctctg gaccocctc	180
ctgaactctt ttcccgccc ttctggctcc gaaccggctt gcgtcacaat ggtgcgatat	240
toggattggc tggagtggc catcacgctc cagctacgcc acttcctttt cgtggcacta	300
taaaggggct tgcacggcgc ttgcatctct tggcctctog gagctgaaa tgcagctatt	360
gagatcttcg aatgctgcgg agctggaggc ggaggcagct ggggaggctc gagcgatgtg	420
accaggcggc catgctcgt ctcttctct ctctgcgc ctctgtctc gaaaataact	480
tttttagtct aaagaaagaa agacaaaagt agtgcctcgc cctcacgcc ctctcttct	540
ctcagcctc cgcocgggta ggaagcccgg ggtggctgct ccgcctcgg ggcgcgcgcg	600
ccgagcccca gccgcccgg gccgcccgg cagccgcccc ccatgcatcc cttctacacc	660
cgggcccga ccatgatagg cgagatgcc gccgcctgt ccttcatctc caagtttctc	720
cgcaccaagg ggctcacgag cgagcgacag ctgcagacct tcagccagag cctgcaggag	780
ctgctggcag gtgagcaggg gagtctaag cgttgttct ctgttctct tttctctat	840
agaacattat aacatcact ggttcccaga aaagccatgc aagggatcgg gttaccgttg	900
tattcgcatc aaccataaaa tggatcctct gattggacag gcagcacagc ggattggact	960
gagcagtcag gagctgttca ggcttctccc aagtgaactc aactctggg ttgacccta	1020
tgaagtgtcc tacagaattg gagaggatgg ctccatctgt gtgctgtatg aagcctcacc	1080

ES 2 613 521 T3

agcaggaggt agcactcaaa acagcaccaa cgtgcaaata gtagacagcc gaatcagctg 1140  
 taaggaggaa cttctcttgg gcagaacgag cccttccaaa aactacaata tgatgactgt 1200  
 atcaggttaa gatatagtct gtggatggat catctgatga tgatggataa atttgatgtt 1260  
 tgctttgggt gggctcctct tggggatgga ttatggaatt taaacctatgt cacagctgtg 1320  
 aagatctggc acaagataga atggtaaaaa aaaaaaaaaa ttttaagtga cagtgcata 1380  
 gtttgacag tacctttcaa tgattaattt taatagcctg tgagtccaag taaatgatca 1440  
 ctttatttgc tagggaggga agtcctaggg tggtttcagt ttctccaga catacctaaa 1500  
 tttttacatc aatcctttta aagaaaatct gtatttcaaa gaatctttct ctgcagtaaa 1560  
 tctcgcaggg gaatttgac tattacactt gaaagtgtt attgttaacc ttttcggcag 1620  
 cttttaatag gaaagttaa cgttttaaac atggtagtac tggaaatgtt acaagacttt 1680  
 tacctagcac ttaaatatgt ataatgtac ataaagaca actagtaagc atgacctggg 1740  
 gaaatggtca gacctgtat tgtgtttttg gccttgaaag tagcaagtga ccagaatctg 1800  
 ccatggcaac aggctttaa aaagacctt aaaaagacac tgtctcaact gtggtgttag 1860  
 caccagccag ctctctgtac atttgctagc ttgtagtttt ctaagactga gtaaaacttct 1920  
 tatttttaga aagtggaggt ctggtttgta actttccttg tacttaattg ggtaaaagtc 1980  
 ttttccaaa accaccatct attttgtgaa ctttgttagt catcttttat ttggtaaatt 2040  
 atgaaactgt gtaaatgtt acagtcatg tatattgatt gtggcaaagt tgtacagatt 2100  
 tctatatttt ggatgagaaa tttttcttct ctctataata aatcgtttct tatcttggca 2160  
 ttttaataca tctctgtcat gatagaggtt gctaaagtat tttctagaga acggttctat 2220  
 aaactgaata tctgttgac actggtcatg c 2251

<210> 9  
 <211> 2060  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 9

atttttggcc ctcgtgacag tgattgatag ctgctgggaa ggtataaaag cagottgcct 60  
 gcgaagggtc ttcacactgc tcaggaaga gctgctacg gtggactgtg agactcagtg 120  
 cactgtctc ctccagcga cccacagctg gacccctgc oggacctoc acccttcggc 180  
 cccaagctt ccaggggct tctttggac tggactgtcc ctgctcatcc attctcctgc 240  
 cccccaga cctcctcagc tccaggttgc cactcctct cgccagagtg atgaggtccc 300  
 ggcttctgct ctccgtggcc catctgcca caattcggga gaccacggag gagatgctgc 360  
 ttgggggtcc tggacaggag ccccaacct ctctagcct ggatgactac gtgaggtcta 420  
 tatctcgact ggcacagccc acctctgtgc tggacaaggc cacggccag ggccaacca 480

10

ES 2 613 521 T3

ggccacccca caggccagcc caggcctgcc ggaagggccg ccctgctgtg tccctgcgag 540  
 acatcacccg acgtttcagt ggccagcagc ccacactgcc catggctgat actgtggacc 600  
 ccctggactg gctttttggg gagtcccagg aaaagcagcc aagccagagg gacctgccaa 660  
 ggaggactgg cccctctgct ggccctctgg gtccacatag acagatggac agcagcaagc 720  
 ccatgggggc ccccagaggg aggcctctgt aagccaggat gcctgggcat tccctggcaa 780  
 gaccaccgca ggatgggcag cagagctctg acctaagaag ctggactttt gggcagtctg 840  
 cccaagccat ggctcccgcc caccgcccc gccccagcag tgcctcaga aactctact 900  
 cgcacctccc ggtgatccat gaactctgac cctccccag taaaggcttc tgtagagagc 960  
 atgctgggtc tgcatctcct ctgctcctc ccatggtggt cactgccctt ggcaggtctc 1020  
 tgaagggaa atgcttttct gcagaggccc ctgcttgggc agttcacagt gagaccgacc 1080  
 ccctctgaat atgataacag cctgtttoac atgaggagat gttaccaatc ccgttcgctc 1140  
 tgacccttgc tggctgatca ccttgagcaa cttacttaac atctgtgttc ctcagtttct 1200  
 catgggtaat atagggataa ttactggcac ctgcctccca ggccattctg acgtgtaacc 1260  
 gcatatagga gcccaactggc tgagtagcta ccatcatcgc tgggtgggaa actggtggta 1320  
 ggggtgtgag ggtagtgggg gtgtcagccc cccaggtgtt tcagaacaag gcctcgggca 1380  
 ctcccaagtc tgcctcttgg ctcccacct caaagcccat gttctgtgag gcccaagaga 1440  
 acacatggag tcttagcaaa tgcactaatg tattccgggg gactgtcacc tggcaccact 1500  
 ggggcaactc gctggtaca actcatacgt cctgtggtgg cattgggaga gttccccat 1560  
 gatgagggcc aagatagaat ctgtaccact cagtgtacc atccccacc ctacaccact 1620  
 tccacacagg ggctcatgg catggtcagg gtcccagctg tgggtgagag cagggcactg 1680  
 tccagctgtc cactggggaa gtcaagatgt cctaagggcc aggtcagggc atctggagtc 1740  
 tgaaggacc tagttcctag aggcactctg cagcaagaag gtgaggcatc agggaacggg 1800  
 aatcaggctg ggactgatca gaggtgaagg gacagagaga ggagaggagg aagattgagc 1860  
 tgggggcaac agccaagctc acctgggag gtctctgcca cctccttct ctgtgagctg 1920  
 tcagtctagg ttattctctt tttttgtggc tatttttaat tgctttggat ttgttaaatg 1980  
 tttctgtct tctgttaagt gtgttttctc tggagataga atgtaaacca tattaaagg 2040  
 aaaaagtttc agacaagcaa 2060

<210> 10  
 <211> 2300  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 10

10 actcggggca acaggcagat ttgcctgctg aggggtggaga cccacgagcc gaggcctcct 60

ES 2 613 521 T3

gcagtgttct gcacagcaaa cgcacgcta tggctgacag ccgggatccc gccagcgacc 120  
 agatgcagca ctggaaggag cagcgggccc cgcagaaagc tgatgtcctg accactggag 180  
 ctggtaaccc agtaggagac aaacttaatg ttattacagt agggccccgt gggccccctc 240  
 ttgttcagga tgtggttttc actgatgaaa tggctcattt tgaccgagag agaattcctg 300  
 agagagtgtg gcatgctaaa ggagcagggg cctttggcta ctttgaggtc acacatgaca 360  
 ttaccaata ctccaaggca aaggatattg agcatattgg aaagaagact cccatcgcag 420  
 ttcggttctc cactgttgct ggagaatcgg gttcagctga cacagttcgg gaccctcgtg 480  
 ggtttgcagt gaaattttac acagaagatg gtaactggga tctcgttga aataacaccc 540  
 ccattttctt catcagggat cccatattgt ttccatcttt tatccacagc caaaagagaa 600  
 atcctcagac acatctgaag gatccggaca tggctcggga cttctggagc ctacgtcctg 660  
 agtctctgca tcaggtttct ttcttgttca gtgatcgggg gattccagat ggacatcgcc 720  
 acatgaatgg atatggatca catactttca agctggtaa tgcaaatggg gaggcagttt 780  
 attgcaaatt ccattataag actgaccagg gcatcaaaaa ctttctggt gaagatgcgg 840  
 cgagacttcc ccaggaagat cctgactatg gcatccggga tctttttaac gccattgcc 900  
 caggaaagta cccctcctgg actttttaca tccaggatc gacatttaac caggcagaaa 960  
 cttttccatt taatccattc gatctacca aggtttggcc tcacaaggac taccctctca 1020  
 tcccagttgg taaactggtc ttaaaccgga atccagtaa ttactttgct gaggttgaac 1080  
 agatagcctt cgacccaagc aacatgccac ctggcattga ggccagtcct gacaaaatgc 1140  
 ttcagggccg cctttttgcc tatcctgaca ctcaaccgca tcgcctggga cccaattatc 1200  
 ttcataatcc tgtgaactgt ccctaccgtg ctcgagtggc caactaccag cgtgacggcc 1260  
 cgatgtgcat gcaggacaat caggggtgtg ctccaaatta ctaccccaac agctttgggtg 1320  
 ctccggaaca acagccttct gccctggagc acagcatcca atattctgga gaagtgcgga 1380  
 gattcaacac tgccaatgat gataacgta ctcaggtgcg ggcattctat gtgaacgtgc 1440  
 tgaatgagga acagaggaaa cgtctgtgtg agaacattgc cggccacctg aaggatgcac 1500  
 aaatthtcat ccagaagaaa goggtcaaga acttcaactga ggtccaccct gactacggga 1560  
 gccacatcca ggctcttctg gacaagtaca atgctgagaa gcctaagaat gcgattcaca 1620  
 cctttgtgca gtccggatct cacttggcgg caagggagaa ggcaaactctg tgaggccggg 1680  
 gccctgcacc tgtgcagcga agcttagcgt tcatccgtgt aaccgctca tcaactgatg 1740  
 aagattctcc tgtgctagat gtgcaaatgc aagctagtgg cttcaaaata gagaatccca 1800  
 ctttctatag cagattgtgt aacaatttta atgctatttc ccaggggaa aatgaaggtt 1860  
 aggatttaac agtcatttaa aaaaaaatt tgttttgacg gatgattgga ttattcattt 1920

ES 2 613 521 T3

aaaatgatta gaaggcaagt ttctagctag aaatatgatt ttatttgaca aaatttgttg 1980  
 aaattatgta tgtttacata tcacctcatg gcctattata ttaaaatag gctataaata 2040  
 tataaaaaga aaagataaag atgatctact cagaaatfff tatttttcta aggttctcat 2100  
 aggaaaagta catttaatac agcagtgtca tcagaagata acttgagcac cgtcatggct 2160  
 taatgtttat tcctgataat aattgatcaa attcattfff ttactggag ttacattaat 2220  
 gttaattcag cactgatttc acaacagatc aatttgtaat tgcttacatt tttacaataa 2280  
 ataatctgta cgtaagaaca 2300

<210> 11  
 <211> 2723  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 11

gggagaaaag ttctcactcg ctctctgctc gctgcggggc ctccccccc totgctgcca 60  
 gaaccttggg gatgtgccta gaccgggccc agcacacgtc cgggccaacc gcgagcagaa 120  
 caaacctttg gggggcggcc aggaggctcc ctcccagcca cggccccctt ccagcgcctt 180  
 tttttccccc catacaatac aagatcttcc ttctcagtt cccttaaagc acagcccagg 240  
 gaaacctcct cacagttttc atccagccac gggccagcat gtctgggggc aaatacgtag 300  
 actcggaggg acatctctac accgttccca tccgggaaca gggcaacatc tacaagccca 360  
 acaacaaggc catggcagac gagctgagcg agaagcaagt gtacgacgcg cacaccaagg 420  
 agatcgacct ggtcaaccgc gaccctaaac acctcaacga tgacgtggtc aagattgact 480  
 ttgaagatgt gattgcagaa ccagaaggga cacacagttt tgacggcatt tggaaggcca 540  
 gcttcaccac ottcactgtg acgaaatact ggttttaccg cttgctgtct gccctctttg 600  
 gcatcccgat ggcactcatc tggggcattt acttcgocat tctctcttcc ctgcacatct 660  
 gggcagttgt accatgcatt aagagcttcc tgattgagat tcagtgcac agccgtgtct 720  
 attccatcta cgtccacacc gtctgtgacc cactctttga agctgttggg aaaatattca 780  
 gcaatgtccg catcaacttg cagaagaaa tataaatgac atttcaagga tagaagtata 840  
 cctgattfff tttcctttta attttctggtg tgccaatttc aagttccaag ttgctaatac 900  
 agcaacaatt tatgaattga attatcttgg ttgaaaataa aaagatcact ttctcagttt 960  
 tcataagtat tatgtctctt ctgagctatt tcatctatff ttggcagtct gaatttttaa 1020  
 aaccattta aatttttttc cttacctttt tatttgcatg tggatcaacc atcgttttat 1080  
 tggctgagat atgaacatat tgttgaaagg taatttgaga gaaatatgaa gaactgagga 1140  
 ggaaaaaaaa aaaaaagaaa agaaccaaca acctcaactg cctactcca aatgttggtc 1200  
 attttatggt aagggaagaa ttccagggta tggccatgga gtgtacaagt atgtgggcag 1260

10

ES 2 613 521 T3

attttcagca aactcttttc ccaactgttta aggagttagt ggattactgc cattcacttc 1320  
 ataatccagt aggatccagt gatccttaca agttagaaaa cataatcttc tgccttctca 1380  
 tgatccaact aatgccttac tcttcttgaa attttaacct atgatatttt ctgtgcctga 1440  
 atatttgтта tgtagataac aagacctcag tgccttctcg tttttcacat tttccttttc 1500  
 aatatagggtc taactcagca actogcttta ggtcagcagc ctccctgaag accaaaatta 1560  
 gaatatccat gacctagttt tccatgcgtg tttctgactc tgagctacag agtctggtga 1620  
 agctcacttc tgggcttcat ctggcaacat ctttatccgt agtgggtatg gttgacacta 1680  
 gcccaatgaa atgaattaaa gtggaccaat agggctgagc tctctgtggg ctggcagtcc 1740  
 tggaagccag ctttcctctc ctctcatcaa ctgaatgagg tcagcatgtc tattcagctt 1800  
 cgtttatttt caagaataat cacgctttcc tgaatccaaa ctaatccatc accgggggtgg 1860  
 ttttagtggct caacattgtg ttccatttc agctgatcag tgggcctcca aggaggggct 1920  
 gtaaaatgga ggccattgtg tgagcctatc agagttgctg caaacctgac ccctgctcag 1980  
 taaagcactt gcaaccgtct gttatgctgt gacacatggc ccctccccct gccaggagct 2040  
 ttggacctaa tccaagcatc cctttgcccc gaaagaagat gggggaggag gcagtaataa 2100  
 aaagattgaa gtattttgct ggaataagtt caaattcttc tgaactcaa ctgaggaatt 2160  
 tcacctgtaa acctgagtog tacagaaagc tgcctgggat atccaaaagc tttttattoc 2220  
 tctgtctcat attgtgattc tgcctttggg gacttttctt aaacctcag ttatgatttt 2280  
 tttttcatac acttattgga actotgcttg atttttgctt cttccagtct tctgacact 2340  
 ttaattacca acctgttacc tactttgact ttttgcatth aaaacagaca ctggcatgga 2400  
 tatagtttta cttttaaact gtgtacataa ctgaaaatgt gctatactgc atacttttta 2460  
 aatgtaaaga tatttttatc tttatatgaa gaaaatcact taggaaatgg ctttgtgatt 2520  
 caatctgtaa actgtgtatt ccaagacatg tctgttctac atagatgctt agtccctcat 2580  
 gcaaatcaat tactggtcca aaagattgct gaaatthtat atgcttactg atatatttta 2640  
 caatttttta tcatgcatgt cctgtaaagg ttacaagcct gcacaataaa aatgtttaac 2700  
 ggtaaacag tcaaaaaaaaa aaa 2723

<210> 12  
 <211> 3976  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 12

ctgggtcctg tgtgtgccac aggggtgggg tgtccagcga gcggtctcct cctcctgcta 60  
 gtgctgctgc ggcgtcccgc ggcctccccg agtcgggagg gaggggagag cgggtgtgga 120  
 tttgtcttga cggtaattgt tgcgthtcca cgtctgggag gctgcccgc tgggttgcct 180

5

10

ES 2 613 521 T3

cttcttcggg agcgagctgt tctcagcgat cccactccca gccggggctc cccacacaca 240  
 ctgggctgcg tgcgtgtgga gtgggacccg cgcacacgcg tgtctctgga cagctacggc 300  
 gccgaaagaa ctaaaattcc agatggcaaa ctcaatgaat ggcagaaacc ctggtggtcg 360  
 aggaggaat ccccgaaaag gtcgaatfff gggattattt gatgctattc aggatgcagt 420  
 tggacccctt aagcaagctg ccgcagatcg caggaccgtg gagaagactt ggaagctcat 480  
 ggacaaagtg gtaagactgt gccaaaatcc caaacttcag ttgaaaaata gccaccata 540  
 tatacttgat attttgcctg atacatatca gcatttacga cttatattga gtaaatatga 600  
 tgacaaccag aaacttgccc aactcagtga gaatgagtac tttaaaatct acattgatag 660  
 ccttatgaaa aagtcaaac gggcaataag actctttaa gaaggcaagg agagaatgta 720  
 tgaagaacag tcacaggaca gacgaaatct cacaaaactg tcccttatct tcagtcacat 780  
 gctggcagaa atcaaagcaa tctttcccaa tggtaaatc caggagata actttcgtat 840  
 cacaaaagca gatgctgctg aattctggag aaagtffff ggagacaaa ctatcgtacc 900  
 atgaaaagta ttcagacagt gccttcatga ggtccaccag attagctctg gcctggaagc 960  
 aatggctcta aatcaacaa ttgatttaac ttgcaatgat tacatttcag tttttgaatt 1020  
 tgatattttt accaggctgt ttcagccttg gggctctatt ttgcggaatt ggaatttctt 1080  
 agctgtgaca catccaggtt acatggcatt tctcacatat gatgaagtta aagcacgact 1140  
 acagaaatat agcaccaaac ccggaagcta tattttccgg ttaagttgca ctcgattggg 1200  
 acagtgggcc attggctatg tgactgggga tgggaatato ttacagacca tacctcataa 1260  
 caagccctta tttcaagccc tgattgatgg cagcagggaa ggattttatc tttatcctga 1320  
 tgggaggagt tataatcctg atttaactgg attatgtgaa cctacacctc atgaccatat 1380  
 aaaagttaca caggaacaat atgaattata ttgtgaaatg ggctccactt ttcagctctg 1440  
 taagatttgt gcagagaatg acaaagatgt caagattgag ccttgtgggc atttgatgtg 1500  
 cacctcttgc cttacggcat ggcaggagtc ggatggtcag ggctgccctt tctgtcgttg 1560  
 tgaataaaa ggaactgagc ccataatcgt ggaccctttt gatccaagag atgaaggctc 1620  
 caggtgttgc agcatcattg accccttgg catgccgatg ctgacttgg acgacgatga 1680  
 tgatcgtgag gagtccttga tgatgaatcg gttggcaaac gtccgaaagt gcactgacag 1740  
 gcagaactca ccagtcacat caccaggatc ctctccctt gccagagaa gaaagccaca 1800  
 gcctgacca ctccagatcc cacatctaag cctgccacce gtgcctctc gcctggatct 1860  
 aattcagaaa ggcatagtta gatctccctg tggcagccca acgggttcac caaagtcttc 1920  
 tccttgcatt gtgagaaaac aagataaacc actcccagca ccacctctc ccttaagaga 1980  
 tcctctcca ccgccacctg aaagacctc accaatocca ccagacaata gactgagtag 2040  
 acacatccat catgtgaaa gcgtgccttc cagagacccg ccaatgcctc ttgaagcatg 2100



ES 2 613 521 T3

gtgcocctcgg gatgtgtttg ggactaatca gottgtggga tgtcgactcc taggggaggg 2160  
 ctctccaaaa cctggaatca cagcgagttc aaatgtcaat ggaaggcaca gtagagtggg 2220  
 ctctgaccca gtgcttatgc ggaaacacag acgccatgat ttgcctttag aaggagctaa 2280  
 ggtcttttcc aatggtcacc ttggaagtga agaatatgat gttcctcccc ggctttctcc 2340  
 tcctcctoca gttaccacco tctcctctag cataaagtgt actggtccgt tagcaaattc 2400  
 tctttcagag aaaacaagag acccagtaga ggaagatgat gatgaataca agattccttc 2460  
 atcccaccct gtttccctga attcacaacc atctcattgt cataatgtaa aacctcctgt 2520  
 teggtcttgt gataatggtc actgtatgct gaatggaaca catggtccat cttcagagaa 2580  
 gaaatcaaac atcccctgact taagcatata tttaaagggg gatgtttttg attcagcctc 2640  
 tgatcccgtg ccattaccac ctgccaggcc tccaactcgg gacaatcaa agcatgggtc 2700  
 ttcactcaac aggagccct ctgattatga tcttctcacc cctccattag gtgaagatgc 2760  
 tttgatgcc ctccctccat ctctcccacc tccccacct cctgcaaggc atagtctcat 2820  
 tgaacattca aaacctcctg gctccagtag ccggccatcc tcaggacagg atctttttct 2880  
 tcttcttca gatccctttg ttgatctagc aagtggccaa gttcctttgc ctctgctag 2940  
 aaggttacca ggtgaaaatg tcaaaaactaa cagaacatca caggactatg atcagcttcc 3000  
 ttcattgtca gatggttcac aggcaccagc cagaccccct aaaccacgac cggcgaggac 3060  
 tgcaccagaa attcaccaca gaaaacccca tgggocctgag gcggcattgg aaaatgtoga 3120  
 tgcaaaaatt gcaaaaactca tgggagaggg ttatgccttt gaagaggtga agagagcctt 3180  
 agagatagcc cagaataatg togaagttgc cgggagcatc ctccgagaat ttgccttccc 3240  
 tcctccagta tccccacgtc taaatctata gcagccagaa ctgtagacac caaaatggaa 3300  
 agcaatogat gtattccaag agtgtggaaa taaagagaac tgagatggaa ttcaagagag 3360  
 aagtgtctcc tcctcgtgta gcagcttgag aagaggcttg ggagtgcagc ttctcaaagg 3420  
 agaccgatgc ttgctcagga tgtcgacagc tgtggcttcc ttgtttttgc tagccatatt 3480  
 tttaaatcag ggttgaactg acaaaaataa tttaaagacg tttacttccc ttgaactttg 3540  
 aacctgtgaa atgctttacc ttgtttacag tttggcaaaag ttgcagtttg ttcttgtttt 3600  
 tagtttagtt ttgttttggg gttttgatac ctgtactgtg ttcttcacag acctttgta 3660  
 gcgtggtcag gtctgctgta acatttccca ccaactctct tgctgtccac atcaacagct 3720  
 aatcattta ttcatatgga tctctaccat ccccatgcct tgcccaggtc cagttccatt 3780  
 tctctcattc acaagatgct ttgaagggtc tgattttcaa ctgatcaaac taatgcaaaa 3840  
 aaaaaaagt atgtattctt cactactgag tttotttttt ggaaaccatc actattgaga 3900  
 gatgggaaaa acctgaatgt ataaagcatt tatttgtcaa taaactgcct tttgtaaggg 3960  
 gttttccat aacata 3976

5 <210> 13  
 <211> 4304  
 <212> ADN

ES 2 613 521 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

cacacggact	acaggggagt	tttgttgaag	ttgcaaagtc	ctggagcctc	cagagggctg	60
tcggcgcagt	agcagcgagc	agcagagtcc	gcacgctcog	gcgaggggca	gaagagcgcg	120
agggagcgcg	gggcagcaga	agcgagagcc	gagcgcgggac	ccagccagga	cccacagccc	180
tccccagctg	cccaggaaga	gccccagcca	tggaacacca	gctcctgtgc	tgcgaagtgg	240
aaaccatccg	ccgcgcgtac	cccgatgcca	acctcctcaa	cgaccgggtg	ctgcggggcca	300
tgctgaaggc	ggagygagacc	tgcgcgcctc	cggtgtccta	cttcaaagt	gtgcagaagg	360
aggtcctgcc	gtccatgcgg	aagatcgtcg	ccacctggat	gctggaggtc	tgcgaggaac	420
agaagtgcga	ggagygaggtc	ttcccgtctg	ccatgaacta	cctggaccgc	ttcctgtcgc	480
tggagcccgt	gaaaaagagc	cgctgcagc	tgtggggggc	cacttgcatg	ttcgtggcct	540
ctaagatgaa	ggagaccatc	cccctgacgg	ccgagaagct	gtgcatctac	accgacaact	600
ccatccggcc	cgaggagctg	ctgcaaagtg	agctgctcct	ggtgaacaag	ctcaagtgga	660
aocctggccg	aatgaccccg	cacgatttca	ttgaacactt	cctctccaaa	atgccagagg	720
cggaggagaa	caaacagatc	atccgcaaac	acgcgcagac	cttcgttgcc	ctctgtgcca	780
cagatgtgaa	gttcatttcc	aatccgcctc	ccatggtggc	agcgggggagc	gtggtggccg	840
cagtgcaagg	cctgaacctg	aggagcccga	acaacttctc	gtcctactac	cgctccacac	900
gcttctctc	cagagtgate	aagtgtgacc	cggactgcct	ccgggcctgc	caggagcaga	960
tcgaagccct	gctggagtca	agcctgcgcc	aggcccagca	gaacatggac	cccgaaggccg	1020
ccgaggagga	ggaagaggag	gaggaggagg	tggacctggc	ttgcacaccc	accgacgtgc	1080
gggacgtgga	catctgaggg	cgccaggcag	gcgggcgcca	ccgccaccgc	cagcgagggc	1140
ggagccggcc	ccaggtgctc	ccctgacagt	ccctcctctc	cggagcattt	tgataccaga	1200
agggaaagct	tcattctcct	tgttgttgg	tgttttttcc	tttctcttt	cccccttcca	1260
tctctgactt	aagcaaaaga	aaaagattac	ccaaaaactg	tctttaaag	agagagagag	1320
aaaaaaaaaa	tagtatttgc	ataaccctga	gcggtggggg	aggaggggtg	tgctacagat	1380
gatagaggat	ttatacccc	aataatcaac	tcgtttttat	attaatgtac	ttgtttctct	1440
gttgtaagaa	taggcattaa	cacaaaggag	gcgtctcggg	agaggattag	gttccatcct	1500
ttacgtgttt	aaaaaaaaagc	ataaaaaacat	tttaaaaaca	tagaaaaatt	cagcaaacca	1560
tttttaaagt	agaagagggt	tttaggtaga	aaaacatatt	cttgtgcttt	tcctgataaa	1620

5

ES 2 613 521 T3

gcacagctgt agtggggttc taggcatctc tgtactttgc ttgctcatat gcatgtagtc 1680  
actttataag tcattgtatg ttattatatt ccgtaggtag atgtgtaacc tcttcacctt 1740  
attcatggct gaagtcacct cttggttaca gtagecgtage gtgcccgtgt gcatgtcctt 1800  
tgcgccctgtg accaccaccc caacaaacca tccagtgaca aaccatccag tggaggtttg 1860  
tcggggacca gccagcgtag cagggtcggg aaaggccacc tgtcccactc ctacgatacg 1920  
ctactataaa gagaagacga aatagtgaca taatatattc tatttttata ctcttcctat 1980  
ttttgtagtg acctgtttat gagatgctgg ttttctaccc aacggccctg cagccagctc 2040  
acgtccaggt tcaaccacaca gctacttggt ttgtgttctt cttcatattc taaaaccatt 2100  
ccatttccaa gcactttcag tccaataggt gtaggaaata gcgctgtttt tgttgtgtgt 2160  
gcagggaggg cagttttcta atggaatggt ttgggaatat ccatgtactt gtttgcaagc 2220  
aggactttga ggcaagtgtg ggccactgtg gtggcagtgg aggtggggtg tttgggaggc 2280  
tgcggtgccag tcaagaagaa aaaggtttgc attctcacat tgccaggatg ataagttcct 2340  
ttccttttct ttaaagaagt tgaagtttag gaatcctttg gtgccaaactg gtgtttgaaa 2400  
gtagggacct cagaggttta cctagagAAC aggtggtttt taagggttat cttagatggt 2460  
tcacaccgga aggtttttaa aactaaaat atataattta tagttaaggc taaaaagtat 2520  
atattattgca gaggatgttc ataaggccag tatgatttat aaatgcaatc tccccttgat 2580  
ttaaacacac agatacacac acacacacac acacacacaa accttctgcc tttgatgtta 2640  
cagatttaat acagtttatt tttaaagata gatcctttta taggtgagaa aaaaacaatc 2700  
tggaagaaaa aaaccacaca aagacattga ttcagcctgt ttggcgtttc ccagagtcac 2760  
ctgattggac aggcattggg gcaaggaaaa ttagggtagt caacctaatg tccggtccga 2820  
tgaattctta tcccctgcc cttcctttaaaaacttagt gacaaaatag acaatttgca 2880  
catcttggct atgtaattct tgtaattttt atttaggaag tgttgaaggg aggtggcaag 2940  
agtgtggagg ctgacgtgtg agggaggaca ggcgggagga ggtgtgagga ggaggctccc 3000  
gaggggaagg ggcggtgcc acaccgggga caggccgag ctccattttc ttattgogct 3060  
gctaccgttg acttccagge acggtttga aatattcaca tgccttctgt gtatctcttt 3120  
cacattgttt gctgctattg gaggatcagt tttttgtttt acaatgtcat atactgccat 3180  
gtactagttt tagttttctc ttagaacatt gtattacaga tgcctttttt gtagtttttt 3240  
ttttttttat gtgatcaatt ttgacttaat gtgattactg ctctattcca aaaaggttgc 3300  
tgtttcacaa taacctatgc ttcacttagc catggtggac ccagcgggca ggttotgcct 3360  
gctttggcgg gcagacacgc gggcgcgatc ccacacagge tggcgggggc cggccccgag 3420  
gocgcgtgcg tgagaaccgc gccggtgtcc ccagagacca ggctgtgtcc ctcttctctt 3480  
ccctgcgcct gtgatgctgg gcacttcatc tgatcggggg cgtagcatca tagtagtttt 3540

ES 2 613 521 T3

tacagctgtg ttattctttg cgtgtagcta tggaaagttgc ataattatta ttattattat	3600
tataacaagt gtgtcttaacg tgccaccacg gcgttgtacc tgtaggactc tcattcggga	3660
tgattggaat agcttctgga atttgttcaa gttttgggta tgtttaatct gttatgtaot	3720
agtgttctgt ttgttattgt tttgttaatt acaccataat gctaatttaa agagactoca	3780
aatctcaatg aagccagctc acagtgctgt gtgccccggg cacctagcaa gctgcogaac	3840
caaaagaatt tgcacccccg tgcggggcca cgtggttggg gccctgccct ggcagggtea	3900
tcctgtgctc ggaggccatc tcgggcacag gccacccccg ccccaccctc ccagaacaacg	3960
gctcacgctt acctcaacca tcctggctgc ggcgtctgtc tgaaccacgc gggggccttg	4020
agggacgctt tgtctgtcgt gatggggcaa gggcacaagt cctggatgtt gtgtgtatcg	4080
agaggccaaa ggctggtggc aagtgcacgg ggcacagcgg agtctgtcct gtgacgcgca	4140
agtctgaggg tctgggcggc gggcggtctg gtctgtgcat ttctggttgc accgcggcgc	4200
ttcccagcac caacatgtaa ccggcatgtt tccagcagaa gacaaaaaga caaacatgaa	4260
agtctagaaa taaaactggg aaaaccccaa aaaaaaaaaa aaaa	4304

<210> 14  
 <211> 6531  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 14

gcccagccag cttgcgtcac cgcttcagag cggagaagag cgagcagggg agagcgagac	60
cagttttaag gggaggaccg gtgcgagtga ggcagccccg aggctctgct cggccaccac	120
ccaatcctcg cctcccttct gctccacctt ctctctctgc cctcacctct cccccgaaaa	180
ccccctattt agccaaagga aggaggtcag ggyaacgctc tcccctcccc ttccaaaaaa	240
caaaaacaga aaaacccttt tccaggccgg gaaagcagg agggagaggg gccgccgggc	300
tggccatgga gctgctgtgc cacgaggtgg acccggtccg cagggcctgt cgggaccgca	360
acctgctccg agacgaccgc gtccctgcaga acctgctcac catcgaggag cgctaccttc	420
cgcagtgctc ctacttcaag tgcgtgcaga aggacatcca accctacatg cgcagaatgg	480
tggccacctg gatgctggag gtctgtgagg aacagaagtg cgaagaagag gtcttccctc	540
tggccatgaa ttacctggac cgtttcttgg ctgggggtcc gactccgaag tcccatctgc	600
aactcctggg tgctgtctgc atgttctctg cctccaaact caaagagacc agcccgtga	660
ccgcggagaa gctgtgcatt tacaccgaca actccatcaa gcctcaggag ctgctggagt	720
gggaactggt ggtgctgggg aagttgaagt ggaacctggc agctgtcact cctcatgact	780
tcattgagca catcttgcgc aagctgcccc agcagcggga gaagctgtct ctgatccgca	840
agcatgctca gaccttcatt gctctgtgtg ccaccgactt taagtttgcc atgtaccac	900

10

ES 2 613 521 T3

cgtcgatgat cgcaactgga agtgtgggag cagccatctg tgggctccag caggatgagg 960  
 aagtgagctc gctcacttgt gatgccctga ctgagctgct ggctaagatc accaacacag 1020  
 acgtggattg tctcaaagct tgccaggagc agattgagge ggtgctcctc aatagcctgc 1080  
 agcagtaccg tcaggaccaa cgtgacggat ccaagtcgga ggatgaactg gaccaagcca 1140  
 gcacccctac agacgtgctg gatatcgacc tgtgaggatg ccagttgggc cgaaaagagag 1200  
 agacgcgtcc ataactctggc ctcttcttct ttctggttgt ttttgttctt tgtgttttag 1260  
 ggtgaaactt aaaaaaaaaa ttctgcccc acctagatca tattaaga tcttttagaa 1320  
 gtgagagaaa aaggtcctac gaaaacggaa taataaaaag catttggtgc ctatttgaag 1380  
 tacagcataa gggaatccct tgtatatgct aacagttatt gtttgattat gtaaaagtaa 1440  
 tagtaaaatg cttacaggaa aacctgcaga gtagttagag aatatgtatg cctgcaatat 1500  
 gggacaacat tagaggagac tttttttttt catgttatga gctagcacat acaccccctt 1560  
 gtagtataat ttcaaggaac tgtgtacgcc atttatggca tgattagatt gcaaagcaat 1620  
 gaactcaaga aggaattgaa ataaggaggg acatgatggg gaaggagtac aaaacaatct 1680  
 ctcaacatga ttgaaccatt tgggatggag aagcaccttt gctctcagcc acctgttact 1740  
 aagtcaggag tgtagttgga tctctacatt aatgtcctct tgctgtctac agtagctgct 1800  
 acctaaaaaa agatgtttta ttttgccagt tggacacagg tgattggctc ctgggtttca 1860  
 tgttctgtga catcctgctt cttcttccaa atgcagttoa ttgcagacac caccatattg 1920  
 ctatctaata gggaaatgta gctatgggcc ataaccaaaa ctcacatgaa acggaggcag 1980  
 atggagacca aggtgggat ccagaatgga gtctttctg ttattgtatt taaaagggtg 2040  
 atgtggcctt ggcatctct cttagaaaaa aactaatctt tgggtctgat tggcatgtct 2100  
 ggttcacagt ttagcattgt tataaacctt tccattcgaa aagcacttg aaaaattggt 2160  
 cccgagcgat agatgggatg gtttatgcaa gtcattgctga atactcctcc cctctctct 2220  
 tttgccccct cccttctgct cccagctctg ggttactctt cgcttctggt atctggcgtt 2280  
 ctttggtaaa cagttctggt gttctacca ggactcaaga gacacccctt cctgctgaca 2340  
 ttcccatcac aacattctct agacaagcct gtaaaactaa atctgttacc attctgatgg 2400  
 cacagaagga tcttaattcc catctctata cttctccttt ggacatgga agaaaagtta 2460  
 ttgctgggtc aaagatagat ggctgaacat caggggtgtg cattttgttc ctttttccgt 2520  
 tttttttttt ttattgttgt tgttaatttt attgcaaagt tgtattcagc gtaactgaa 2580  
 ttttcttctt ctccacttct tagaggcatt cagttagcaa agagggtgga gcaacaactt 2640  
 tttttttttt ttttgcaaaa ttgtaattga caggtaatga agctatttgt taaaatattt 2700  
 gcctttttta gtaaaaaaga aaaatcagaa cagggctatt tgaagaatta ttttatacac 2760

ES 2 613 521 T3

agattctgcc ttgtttcata gtatgagggt tgaagacgga aaacaatcta agggctctctc 2820  
 atttttttaa ttttgttttg ttcagtttgg tttttttttt tttttgcgct gctaagaagc 2880  
 taaagtcac cacccttatt cacgttgaca gtacctagct gtaatgttcc acagagtgtg 2940  
 ctgctatttt ataaacattt ttataatata ttattttact gcttaaattc caagtcctga 3000  
 agtagatggg tgagatatga gttcttcgta ctggaaaagc ccttccgtag tttgttttct 3060  
 tctggtagca tattcatggg tgtttttttt tttctttttt ggttttttgg tttttttttt 3120  
 ttcctctgat cacattcttc aaagacggag tattctttac ctcaggttta ctggacaaaa 3180  
 tcaataacta caaaaggcaa tgattcacgc ttttgttttc ataatacctc acaaccgtac 3240  
 agtttctgct tgggagccca ttgcgatgag gaatacagaa gcagtgtgag cagggctgac 3300  
 tccctctcag gtggaaggca gggcggctcc actcccaggg acctttttgg tcatggaggc 3360  
 catcgggctc ccagttagac cctgggatcc tcatcatgat ggaaaaaata cattgaacca 3420  
 agggatcctc cctccccttc aaggcagacg ttcagtacaa acatttatgc ggtaggctca 3480  
 gatgtcgtaa tttgcaacta ggtaccaggt gtcaggaaac agactaaaaa gaattccacc 3540  
 aggctgtttg gagatcctca tcttgagct ttttcaaaag cggggcttca tctgcaaagg 3600  
 gccctttcat cttgaagttt ttcccctccg tctttccctt ccctggcat ggacaccttg 3660  
 tgtttaggat catctctgca ggtttcctag gtctgaatct gcgagtagat gaacctgcag 3720  
 caagcagcgt ttatgggtgt tcttctccc tctctgtctt caaactgcgc aggcaagcac 3780  
 tatgcaagcc caggccctct gctgagcggg actaaacggg cgggttttca atcacactga 3840  
 attggcagga taagaaaaat aggtcagata agtatgggat gatagttgaa gggaggtgaa 3900  
 gaggctgctt ctctacagag gtgaaattcc agatgagtca gtctcttggg aagtgtgttt 3960  
 agaagggttc aggactttgt gagtttagcat gaccctaaaa ttctagggga tttctggtgg 4020  
 gacaatgggt ggtgaattct gaagttttgg agagggaggt ggagcagcca gcaagtaagc 4080  
 tagccagagt tttctcaaga gccagctttg ctcagcacac tctcctgggc cccaaggagt 4140  
 cccacggaat ggggaaagcg ggaaccctgg agttcttggg aatcttggag cctaaagaga 4200  
 aaccgaggtg caaattcatt tcatggtgac tgacccttga gcttaaacag aagcagcaaa 4260  
 tgaaagaacc ggacaaataa ggaagggcac aagcctaccg gactctattt acagtctgta 4320  
 actttccact ctctctgtag tcccagggcc cctgggtcct tctagctttt ctctttccca 4380  
 tcttgggggc cttgtgtgat gatgggtgtg gggtgcoga tgggaaagtc gggggtgtt 4440  
 aggcctttct gctgtctctt gcttaaacac aagaaggaat cctggatttt gccctctcct 4500  
 tagctcttag tctcttttgg aggagttttg ttccagagga gctctcccc ttggatttga 4560  
 acttgcctct tttgtgttg ttgttcttc tcttctttt cttacctccc actaaagggg 4620  
 ttocaaatta tctgtgtctt tttctacctt gttgtgtttc tatctctctt ttacttccat 4680

ES 2 613 521 T3

ctgtttgttt ttttctccat cagtgggggc cgagttgttc cccagcctg ccaaattttg 4740  
 atccttcccc tcttttgcc aaatcctagg ggaagaaat cctagtatgc caaaaatata 4800  
 tgctaagcat aattaaactc catgcggttc cataacagcc aagaagcctg caggagaaag 4860  
 ccaagggcag ttccctccgc agaacacccc atgcgtgctg agaggcgagc tccttgaaga 4920  
 aggggctggt ctccagagag gccttatttt gaactgcctc aggacccac tggagagcac 4980  
 agcatgcctt actactgggt catccttggc ctatgtgctc tgtactggag gctctgttct 5040  
 gcctcttacc agccaggtca ggggcacaca tggcttaagt gacaaagcca gaggagaaga 5100  
 caaccctgac agcatcacgc tgcacccat tgctagcagg attggcaact cttcagacgg 5160  
 agctgcgctt cctgcagtc tagcacctct agggcctctc cagactgtgc cctgggagct 5220  
 ctgggactga aaggtaaga acataaggca ggatcagatg actctctcca agagggcagg 5280  
 ggaattttct ctccatgggc cacaggggac agggctggga gaagaaatag acttgcacct 5340  
 tatgtcatgt aaataattga ttttctagtt caagaagata atattggtag tgtgggaatt 5400  
 ggaggtagga aggggaggaa gtctgagtaa gccagttggc ttctaagcca aaaggattcc 5460  
 tctttgttta tctctgagac agtccaacct tgagaatagc tttaaaaggg aaattaatgc 5520  
 tgagatgata aagtcccctt aagccaacaa accctctgta gctatagaat gagtgcaggt 5580  
 ttctattggt gtggactcag agcaatttac aagagctggt catgcagcca tccatttgtg 5640  
 caaataggg taagaagatt caagaggata tttattactt cctcatacca catggctttt 5700  
 gatgattctg gattctaaac aaccagaat ggtcatttca ggcacaacga tactacattc 5760  
 gtgtgtgtct gcttttaaac ttggctgggc tatcagaacc tattctcggc tcaggttttg 5820  
 agaagccatc agcaaatgtg tacgtgcatg ctgtagctgc agcctgcatc ccttcgcctg 5880  
 cagcctactt tggggaaata aagtgcctta ctgactgtag ccattacagt atccaatgct 5940  
 ttttgacagg tgctgtcct tgaaaaacaa agtttctatt tttattttta attggtttag 6000  
 ttcttaactg ctggccaact cttacatccc cagcaaatca tcgggocatt ggattttttc 6060  
 cattatgttc atcacctta tatcatgtac ctcatatctc tctctctctc ctctctctca 6120  
 gttatgtagt ttcttgtctt ggactttttt ttttcttttc ttttctttt tttttttgct 6180  
 ttaaaacaag tgtgatgcca tatcaagtcc atgttattct ctacagtggt actctataag 6240  
 aggtgtgggt gtctgtttgg tcaggatggt agaaagtgct gataagtagc atgatcagtg 6300  
 tatgcgaaaa ggttttttagg aagtatggca aaaatgttgt attggctatg atggtgacat 6360  
 gatatagtca gctgcctttt aagaggtctt atctgttcag tgtaagtga ttaaaaaaaa 6420  
 taataacctg tttctgact agtttaaga tggatttgaa aatggttttg aatgcaatta 6480  
 ggttatgcta ttggacaat aaactcacct tgacctaat taaaaaaaa a 6531

<210> 15  
 <211> 5489  
 <212> ADN

ES 2 613 521 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 15

gaaactctta	acaaaaacaa	ggggctcggg	gaggtttccg	ctgaggcggc	gggggtgagg	60
cggtgggctg	gtcttccgcg	gcccggcgtt	cgccgcgggc	gaggggtggc	gcgcggggag	120
cgggatggag	ccggggctgt	gaggccgagg	cggcggtgcc	tgggaggaag	ggtcggatgc	180
cggaccgggg	gcaccgctga	ggcgggtggg	ccccgacctg	cgagacaggt	ttggaagccc	240
cogctgcgcc	cagtccgtgc	ggaccgagag	gcccggggcg	ggtggaggcg	cgtctccggc	300
acgatgaagg	atctgggggc	agagcacttg	gcaggtcatg	aaggggtcca	acttctoggg	360
ttgttgaacg	tctacctgga	acaagaagag	agattccaac	ctcgagaaaa	agggctgagt	420
ttgattgagg	ctaccccgga	gaatgataac	actttgtgtc	caggattgag	aaatgccaaa	480
gttgaagatt	taaggagttt	agccaacttt	tttgatctt	gcactgaaac	ttttgtcctg	540
gctgtcaata	ttttggacag	gttcttggct	cttatgaagg	tgaaacctaa	acatttgtct	600
tgcattggag	tctgttcttt	tttgctggct	gctagaatag	ttgaagaaga	ctgcaatatt	660
ccatccactc	atgatgtgat	cgggattagt	cagtgtaaat	gtactgcttc	tgacataaaa	720
cggatggaaa	aaataatttc	agaaaaattg	cactatgaat	tggaagctac	tactgcctta	780
aaactttttg	acttatacca	tactattata	ctttgtcata	cttcagaaag	gaaagaaata	840
ctgagccttg	ataaactaga	agctcagctg	aaagcttgca	actgccgact	catcttttca	900
aaagcaaaac	catctgtatt	agccttgtgc	cttctcaatt	tggaagtgga	aaactttgaa	960
tctgttgaat	tactggaaat	tctcttgcta	gttaaaaaac	attccaagat	taatgacact	1020
gagttcttct	actggagaga	gttggtttct	aaatgcctag	cagagtattc	ttctcctgaa	1080
tgttgcaaac	cagatcttaa	gaagttggtt	tggatcgttt	caaggcgcac	agcccagAAC	1140
ctccacaaca	gctactatag	tgttcttgag	ctgccaacga	tacctgaggg	gggttgtttt	1200
gatgaaagtg	aaagtgagga	ctcttgtaga	gatatgagtt	gtggagagga	gagtctcagc	1260
agctctcctc	ccagtgatca	agagtgcacc	ttctttttca	acttcaaagt	ggcacaacaa	1320
ctgtgccttc	catcttagaa	atctgattgt	tctgtcagaa	tttatattta	caggtttcaa	1380
agcaataaat	gggggaatag	gtagtttctt	ggtttagccc	ccatctagtc	aggaattaat	1440
atactggaat	acctaccttc	tatttgttat	tcagatcaga	tctggcctat	tttcatattt	1500
atcctaagcc	atcaaatggg	gtagtgcctc	taaaccatt	aacagtactt	tagacattgg	1560
cactttattt	ttctcgtaga	tcttttagcta	ctttggggag	gagggaggtt	gctgatacct	1620
tcaatttggt	acttttcaag	atttttaaaa	ataactagtg	tagcttatct	taaacatttt	1680

5



ES 2 613 521 T3

ataaaacctt cagatgtctt taagcagatt ggaagtatgc aagtgcttcc ttagcagggg 1740  
cagtgataa tccttaatgg tttatcatag atttcaccct ccccccttct cagaagagtg 1800  
agtatgctct taaatgtcaa acacattttt gttgttttgt tttttaaatg atcagtgctt 1860  
atttgatgtg atgcagatct tataaatttg ggaattataa tattgacatt tctgtgattt 1920  
ttatatatgt aatgtcttaa ttgagatttc tgtaaggca gaaataatta ggctagggct 1980  
cttagttttc attcctattg cccaagtatt gtcaaactat ggtattattt taatgttact 2040  
ttaaaaatcc ataactctgt agttttgcat gtacttatat gaaaacagtg cagtaagttg 2100  
aaaactcagt atctatggaa ttgataaatg ttgatctggt gtagtatatt ttatcgcatt 2160  
ttcttatatt aaaaaatgtc tgcattgatta cattttattt cctttgtaat ttacatttca 2220  
gaatagtgtg ttgctatatg ggtgccaaag ttgaatatga agaaccggag tgtttgtagt 2280  
attatagttt taagcaaact tgtgtggtga tacagccata agaatggggc ttatataaac 2340  
tctgtacatg taagattttg tacagagaat ttttaacttt ataaattgta tatgaacatg 2400  
taaactcttt aaaatgtaca taaaatactg tattttttta ccttgtgtgt gatagtctag 2460  
tcattgcatg taaatataat ttattatgta ttctgtagta taaatcatac attgatgact 2520  
tacattttta ctggttaagtc aacatccgtt ggatgttttc tgaagtggct ctttttgaag 2580  
tgataataga ttgtaattca aaataaaatt attaataaat tctccttgtt tgggatcaca 2640  
tcttaatttt taatctgtta aaagttcttg atgtatttta atgagaagac tttaggtgag 2700  
gctacagtga ttccagagtg agccttctaa ctggctagca gaagttctct aggtttggca 2760  
tctgtgcctt ggagatactg aaagagaatc tgtcatttga caattgacct ctttgtggga 2820  
tggactcatt aagtatgctc tcagagactg gtatattacc agaatgccta ttaattttca 2880  
gtgagaggca acaggtatta agtagaacag aatgctcagg ttggcagatt agaacgatct 2940  
ttcaggagac aaagcaagtt ttaatcagtt gtttggttaa taagtatggg gtgttcgctg 3000  
tgatagggcc ccgccagctt ctggctcttg tggacctcaa aagtatcagg tggttttgca 3060  
agtggtggtc ctttccctg cccacccca ataggttccc catctgtcta gtttgatttt 3120  
tgtagacctt tgttttctct agttagaaaa tcaggtaaac tgaatatggt tttcatgtaa 3180  
cacctcttct ctggagatag gggatggtt tctaccctt ctagtggaga atcctacttg 3240  
aggatgacct ttctctctt actaaataat attagtaaat agtgggcaat atattctgct 3300  
ttcagatttt gatttgttga gatgtaaaag ttggttgggg cttaccaaact ctcaagactc 3360  
tcttagctc ctgcaggatt gtattgctt tcttactgga tatttttctt gggtaagcat 3420  
cttgtggct tcactcttc cccctgtggt tttcagtga tttagtcgag acctctctgc 3480  
tgagcttgca acctgtttat tcacatggcc tgccatgcca cttggaggtt tctgattact 3540  
cccaaactg ctggttctt atgtcttct cagcgaataa ttccatctat tcatgttga 3600

ES 2 613 521 T3

aacttaggtg atatgctcat ctccttttgc ctgtttatgg aggtcaccag cctctatcat 3660  
ttgtatgatt togtttacac tgtttatata tctctgtccc ccctttttct gccattggca 3720  
tggtttagac ctgtactcct taccagcaga ggtactgtaa tatatttggt atccctcage 3780  
ttccaggctt actcctggtc tctgccttcc tatctacata tccttttaaa ataaaatfff 3840  
aactatctcc tgaaaaattg ttgagtaggt cacgcacaat caggagaaaa atctattcat 3900  
gacatacaag tctctgtcta atctgaacac tgcacctgtc tctggccttt ttttcttgtc 3960  
atttctaga ccttaaaaaa tgtgtattga gaaagaactc tgtttagctat acagaagatg 4020  
aactgggcaa tatagagtag cagcatggag accagtctga ctgaactaag gcagtggaag 4080  
tgtggatgag gaagagaggt gaaaattgag aagcgtatc ctttctcttt gggcattatt 4140  
aggaggctca cagacaagtc caggagcctg gttataccct cctgtgccat tcaaccagggt 4200  
ggctttccca tgactgtgat gaataaaatt gagaagcccc tgcccttttc agagcagagg 4260  
gtgaggagaa agctaccatt ttgtcctcat ccttaccocc gttgacttgg cgagagattt 4320  
gacctttcag gttttgatcc tgtcattttc taggatgtgg tgcacgcact ttgctgttgc 4380  
gcctgggtaa gtattgtgcc taggtcctgg gtcttcatct gtttggctct gctactgttt 4440  
cctcctccca ggaagtgtgg ttagacaaat aatgtgtttt aattacctgt cacactcagg 4500  
attaatacat actcaggtta actgtagaga ggcattggct tcagaacact cctcgtgaca 4560  
attttaacca ttttctttgt cttagagtctg cctttttctt ttttacaatt tcttttattt 4620  
caacactagg tttcaatatg gtgttctctc tacctcccac ctccctcctc cctcatcaca 4680  
catgcaaatt gtcagcttat tgagacaacc cacttagatt catatatgga caaggacaag 4740  
gtattttgca tttgttactg gaattcagtt ttcctaacta tttactacca gaaatggcca 4800  
ataacttact ttgtgttttag caaatcaaat tgtgtgatag atagtttccc agtatgatgg 4860  
ccagtcagtc tttccatccc tgtgcctaca tgcctgtctt cccgtccaca agtggagtct 4920  
gtttctcttg agttttggct ggcttatga atggctttgc ttactgaagt gcagcagaag 4980  
aaatttagta tatgtccaag cctaggettt aagagactgg cagctttcct tttatccttt 5040  
ttggaagcta gccaccatgc tgcaaagaag ctccagctgga ttactgaaag atgagaggcc 5100  
atgtggagag agactcttga ggatgagaga ttatcttggga tgttccagcc ttaagctccc 5160  
agctgaatgt ggggttatcc tcagctacac cacagaaaac agaggaacta ctccagtcgat 5220  
cccaatcaac ccacagactc actagaaata acaaattatt gttttaagcc acgaggtttt 5280  
gggggagggt tgtaaacag taatagataa gtgagacaga ttgcttgta tttatggcca 5340  
aatggtgatt atctctgggt agattacagg tgatgttttt ttttaagttat gcctatctgt 5400  
agtttctctt ttttctaaa attgatttga attattagtg tattaacaga ataaagaatg 5460  
aactttaaaa cacaaaaaaa aaaaaaaaaa 5489

<210> 16  
<211> 2122

ES 2 613 521 T3

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 16

5

```

    ggtggctatt ttgtccttgg gctgcctggt ttcagctgct gcaaccacag ggattttctc      60
    tgttcaggcg ccatgtcaga accggctggg gatgtccgtc agaaccocatg cggcagcaag      120
    gcctgccgcc gcctcttcgg cccagtgga cgcgagcagc tgagcccgca ctgtgatgcg      180
    ctaatggcgg gctgcatcca ggaggcccgt gagcgatgga acttcgactt tgtcaccgag      240
    acaccactgg agggtgactt cgcctgggag cgtgtgcggg gccttggcct gcccaagctc      300
    tacottccca cggggccccc gogaggccgg gatgagttgg gaggaggcag gcggcctggc      360
    aocctacctg ctctgctgca ggggacagca gaggaagacc atgtggacct gtcactgtct      420
    tgtacccttg tgccctgctc aggggagcag gctgaagggt ccccaggtgg acctggagac      480
    tctcagggtc gaaaacggcg gcagaccagc atgacagatt tctaccactc caaacgccgg      540
    ctgatcttct ccaagaggaa gccctaacc gccacagga agcctgcagt cctggaagcg      600
    cgagggcctc aaaggcccg cctacatctt ctgccttagt ctcagtttgt gtgtcttaat      660
    tattatttgt gttttaattt aaacacctcc tcatgtacat accctggccg cccctgcc      720
    cccagocctc ggcattagaa ttatttaaac aaaaactagg cgggtgaatg agaggttcct      780
    aagagtgctg ggcattttta ttttatgaaa tactatttaa agcctcctca tcccgtgttc      840
    tcottttctc ctctcccgga ggttgggtgg gccggcttca tgccagctac ttcctctcc      900
    ccacttgtec gctgggtggt accctctgga ggggtgtggc tccttcccat cgctgtcaca      960
    ggoggttatg aaattcacc cctttcctgg aactcagac ctgaattctt tttcatttga      1020
    gaagtaaaca gatggcactt tgaaggggcc tcaccgagtg ggggcatcat caaaaacttt      1080
    ggagtccctc cacctcctct aagggtgggc aggtgacc cagaagtgag acagcctagg      1140
    gctgagctgg ggacctgta cctcctggc tcttgatacc cccctctgtc ttgtgaaggc      1200
    agggggaagg tggggtcctg gagcagacca cccgcctgc cctcatggcc cctctgacct      1260
    gcactgggga gcccgctca gtgttgagc ttttccctct ttggctcccc tgtacctttt      1320
    gaggagcccc agctaccctt cttctccagc tgggctctgc aattcccctc tgctgctgtc      1380
    cctccccctt gtcctttccc ttcagtacc tctcagctcc aggtggctct gaggtgocct      1440
    toccaccccc accccagct caatggactg gaaggggaag ggacacaca gaagaagggc      1500
    accotagttc tacctcaggc agctcaagca gcgaccgcc cctcctctag ctgtgggggt      1560
    gagggtecca tgtggtggca caggeccct tgagtggggt tatctctgtg ttaggggtat      1620
    
```

ES 2 613 521 T3

atgatggggg agtagatctt tctaggaggg agacactggc ccctcaaadc gtccagcgcac 1680  
cttctctatc caccocatcc ctccccagtt cattgcactt tgattagcag cggaacaagg 1740  
agtcagacat ttaagatgg tggcagtaga ggctatggac agggcatgcc acgtgggctc 1800  
atatggggct gggagtagtt gtctttcctg gcactaacgt tgagcccctg gaggcactga 1860  
agtgcctagt gtacttgag tattggggtc tgaccccaaa caccttccag ctctgtaac 1920  
atactggcct ggactgtttt ctctcggctc cccatgtgtc ctggttcccg tttctccacc 1980  
tagactgtaa acctctcgag ggcagggacc acaccctgta ctgttctgtg tctttcacag 2040  
ctcctccac aatgctgaat atacagcagg tgctcaataa atgattctta gtgactttac 2100  
ttgtaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2122

<210> 17  
<211> 2413  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 17

cttcttcgtc agcctccctt ccaccgccat attggggcac taaaaaagg gggctcgtct 60  
tttcggggtg tttttctccc cctcccctgt ccccgcttgc tcacggctct gcgactccga 120  
cgccggcaag gtttgagag aggtggggtt cgcgggacc cggggcttgc accgcgccag 180  
actcggacgg gctttgccac cctctccgct tgcctggctc cctctcctct ccgcctccc 240  
gctcggcagt ccatttgatc agcggagact cggcggcccg gccggggctt cccgcagcc 300  
cctcggcgtc cctagagctc gggccgtggc tcgtcggggc ctgtgtcttt tggctccgag 360  
ggcagtcgct gggttccga gaggggttcg ggctgcgtag gggcgctttg tttgttcgg 420  
ttttgtttt ttgagagtgc gagagaggcg gtcgtgcaga cccgggagaa agatgtcaaa 480  
cgtcggagtg tctaaccgga gccctagcct ggagcggatg gacgccaggc aggcggagca 540  
ccccaaagcc tcggcctgca ggaacctctt cggcccggcg gaccacgaag agttaaccgg 600  
ggacttgag aagcactgca gagacatgga agaggcgagc cagcgcaagt ggaatttcga 660  
ttttcagaat caaaaacccc tagagggcaa gtacgagtgg caagaggtgg agaaggcag 720  
cttgcccagag ttctactaca gacccccgcg gcccccaaa ggtgcctgca aggtgcggc 780  
gcaggagagc caggatgtca gcgggagccg cccggcggcg cctttaattg gggctccggc 840  
taactctgag gacacgcatt tgggtggacc aaagactgat ccgtcggaca gccagacggg 900  
gttagcggag caatgcgag gaataaggaa gcgacctgca accgacgatt cttctactca 960  
aaacaaaaga gccaacagaa cagaagaaaa tgtttcagac ggttcccaa atgccggttc 1020  
tgtggagcag acgcccaga agcctggcct cagaagacgt caaacgtaa cagctcgaat 1080  
taagaatatg tttccttgtt tatcagatac atcactgctt gatgaagcaa ggaagatata 1140

10

ES 2 613 521 T3

catgaaaatt ttaaaaaatac atatcgctga cttcatggaa tggacatoct gtataagcac 1200  
 tgaaaaacaa caacacaata aactaaaat tttaggcact cttaaagat ctgcctctaa 1260  
 aagogttgga tgtagcatta tgcaattag tttttcotta tttgcttcat tgtactacct 1320  
 gtgtatatag tttttacctt ttatgtagca cataaacttt ggggaaggga gggcagggtg 1380  
 gggctgagga actgacgtgg agcggggtat gaagagcttg ctttgattta cagcaagtag 1440  
 ataaatattt gacttgcattg aagagaagca attttgggga agggtttgaa ttgttttctt 1500  
 taaagatgta atgtcccttt cagagacagc tgataactta tttaaaaaaa tcacaaaaat 1560  
 ttgaacactg gctaaagata attgctattt atttttacaa gaagtttatt ctcatattggg 1620  
 agatctgggtg atctcccaag ctatctaaag tttgttagat agctgcatgt ggctttttta 1680  
 aaaaagcaac agaaacctat cctcactgcc ctcccagtc tctcttaaag ttggaattta 1740  
 ccagttaatt actcagcaga atgggtgatca ctccaggtag tttggggcaa aaatccgagg 1800  
 tgcttgggag ttttgaatgt taagaattga ccatctgctt ttattaaatt tgttgacaaa 1860  
 attttctcat tttcttttca cttcgggctg tgtaaacaca gtcaaaataa ttctaaatcc 1920  
 ctogatattt ttaaagatct gtaagtaact tcacattaa aaatgaaata ttttttaatt 1980  
 taaagcttac tctgtccatt tatccacagg aaagtgttat ttttcaagga aggttcatgt 2040  
 agagaaaagc aactttagtag gataagtga atggatacta catctttaa cagtatttca 2100  
 ttgcctgtgt atgaaaaaac catttgaagt gtacctgtgt acataactct gtaaaaacac 2160  
 tgaaaaatta tactaactta tttatgttaa aagatTTTTT ttaatctaga caatatacaa 2220  
 gccaaagtgg catgttttgt gcatttgtaa atgctgtgtt gggtagaata ggttttcccc 2280  
 tcttttgtaa aataatatgg ctatgcttaa aaggttgcat actgagccaa gtataatttt 2340  
 ttgtaatgtg tgaaaaagat gccaatatt gttacacatt aagtaatcaa taaagaaac 2400  
 ttccatagct att 2413

<210> 18  
 <211> 4372  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 18

ggcgcctcgc ggggcggggc ctccttcggt tggcggcctc gggcttcggg agtcctocaa 60  
 gaggccagggt gaggccgtcc cgtgatgcc cgcgccccgg ccgctctggc ctgcaacgtg 120  
 tctctggggc ggaggcagcg gcagtgaggt tcgctgcgcg ctgttggggg ccaactgtct 180  
 tttcgtttgt gtcctcttt ctagtgtcgc gctcagatcc cgacgggccc ctccaagcct 240  
 cgacatgtcg tacaactacg tggtaacggc ccagaagccc accgccgtga acggctgcgt 300  
 gacoggacac tttacttcgg cogaagactt aaacctgttg attgccaaaa acacgagatt 360

10

ES 2 613 521 T3

agagatctat gtggtcaccg ccgaggggct tcggcccgtc aaagaggtgg gcatgtatgg 420  
 gaagattgcg gtcattggagc ttttcaggcc caagggggag agcaaggacc tgctgtttat 480  
 cttgacagcg aagtacaatg cctgcatcct ggagtataaa cagagtggcg agagcattga 540  
 catcattacg cgagcccatg gcaatgtcca ggaccgcatt ggccgcccct cagagaccgg 600  
 cattattggc atcattgacc ctgagtgcg gatgattggc ctgctctctc atgatggcct 660  
 tttcaaggtt attccactag atcgcgataa taaagaactc aaggccttca acatccgctc 720  
 ggaggagctg catgtcattg atgtcaagtt cctatatggt tgccaagcac ctactatttg 780  
 ctttgtctac caggaccctc aggggcgga cgtaaaaacc tatgaggtgt ctctccgaga 840  
 aaaggaatc aataagggc cttggaaaca ggaaaatgtc gaagctgaag cttccatggt 900  
 gatcgcagtc ccagagccct ttgggggggc catcatcatt ggacaggagt caatcaccta 960  
 tcacaatggt gacaaatacc tggctattgc ccctcctatc atcaagcaaa gcacgattgt 1020  
 gtgccacaat cgagtggacc ctaatggctc aagatacctg ctgggagaca tggaaggccg 1080  
 gctcttcagc ctgcttttg agaaggagga acagatggat ggcaccgtca ctctcaagga 1140  
 tctccgtgta gaactccttg gagagacctc tattgctgag tgcttgacat accttgataa 1200  
 tgggtgtgtg tttgtcgggt ctgcctggg tgactcccag cttgtgaagc tcaacgttga 1260  
 cagtaatgaa caaggctcct atgtagtggc catggaaaacc tttaccaact taggaacct 1320  
 tgctgatatg tgctgtggg acctggagag gcaggggagc ggcagctgg tcaacttgctc 1380  
 tggggctttc aaggaaggtt ctttgcgat catccggaat ggaattgga tccacgagca 1440  
 tgccagcatt gacttaccag gcatcaaagg attatggcca ctgctgtctg accctaactc 1500  
 tgagactgat gacacttttg tgctctctt tgtgggcccag acaagagttc tcatgttaaa 1560  
 tggagaggag gtagaagaaa ccgaactgat gggtttcgtg gatgatcagc agactttctt 1620  
 ctgtggcaac gtggctcacc agcagcttat ccagatcaat tcagcatcgg tgaggttggt 1680  
 ctctcaagaa cccaaagctc tggtcagtga atggaaggag cctcaggcca agaacatcag 1740  
 tgtggcctcc tgcaatagca gccaggtggg ggtggctgta ggcagggccc tctactatct 1800  
 gcagatccat cctcaggagc tccggcagat cagccacaca gagatggaac atgaagtggc 1860  
 ttgcttggac atcaccocat taggagacag caatggactg tcccctctt gtgcoattgg 1920  
 cctctggacg gacatctcgg ctctgtatct gaagttgccc tcttttgaac tactgcacaa 1980  
 ggagatgctg ggtggagaga tcattcctcg ctccatcctg atgaccacct ttgagagtag 2040  
 ccattacctc ctttgtgct tgggagatgg agcgttttc tactttgggc tcaacattga 2100  
 gacaggtctg ttgagcgacc gtaagaaggt gactttgggc acccagccc cctgattgag 2160  
 gactttctgt tctctttcta ccaccaact ctttgttctg tctgaccgcc ccaactgtcat 2220  
 ctatagcagc aaccacaaat tggctctctc aaatgtcaac ctcaaggaag tgaactacat 2280

ES 2 613 521 T3

gtgtcccctc aattcagatg gotatcctga cagcctggcg ctggccaaca atagcaccoct 2340  
 caccattggc accatcgatg agatccagaa gctgcacatt cgcacagttc ccctctatga 2400  
 gtotccaagg aagatctgct accaggaagt gtcccagtgt ttcgggggtcc tctccagccg 2460  
 cattgaagtc caagacacga gtggggggcac gacagccttg aggcccagcg ctagcaccca 2520  
 ggctctgtcc agcagtgtaa gotccagcaa gctgttctoc agcagcactg ctctctatga 2580  
 gacctccttt ggagaagagg tggaggtgca caacctactt atcattgacc aacacacctt 2640  
 tgaagtgctt catgcccacc agtttctgca gaatgaatat gccctcagtc tggtttctctg 2700  
 caagctgggc aaagacccca acaacttactt cattgtgggc acagcaatgg tgtatcctga 2760  
 agagggcagag cccaagcagg gtcgcattgt ggtctttcag tattcggatg gaaaactaca 2820  
 gactgtggct gaaaaggaag tgaaaggggc cgtgtactct atggtggaat ttaacgggaa 2880  
 gctgttagcc agcatcaata gcacgggtgcg gctctatgag tggacaacag agaaggagct 2940  
 ggcactgag tgcaaccact acaacaacat catggccctc tacctgaaga ccaagggcga 3000  
 cttcatcctg gtggggcgacc ttatgcgctc agtgctgctg cttgcctaca agcccattga 3060  
 aggaaacttt gaagagattg ctcgagactt taatcccaac tggatgagtg ctgtggaaat 3120  
 cttggatgat gacaattttc tgggggctga aaatgccttt aacttgtttg tgtgtcaaaa 3180  
 ggatagcgct gccaccactg acgaggagcg gcagcaacctc caggagggtg gtcttttcca 3240  
 cctggggcgag tttgtcaatg tcttttgcca cggctctctg gtaatgcaga atctgggtga 3300  
 gacttccacc cccacacaag gctcgggtgct cttcggcaag gtcaacggca tgatagggct 3360  
 ggtgacctca ctgtcagaga gctggtacaa cctcctgctg gacatgcaga atcgactcaa 3420  
 taaagtcatc aaaagtgtgg ggaagatcga gcactccttc tggagatcct ttcacaccga 3480  
 gcggaagaca gaaccagcca caggtttcat cgacgggtgac ttgattgaga gtttctgga 3540  
 tattagccgc cccaagatgc aggaggtggt ggcaaaccta cagtatgacg atggcagcgg 3600  
 tatgaagcga gaggccactg cagacgacct catcaagggt gtggaggagc taactcggat 3660  
 ccattagcca agggcagggg gcccttttgc tgacctccc caaaggcttt gccctgctgc 3720  
 cctcccctc ctctccacca tctctcttct ggccatggga ggcctttccc taagccagct 3780  
 gccccagag ccacagttcc cctatgtgga agtggggcgg gcttcataga gacttgggaa 3840  
 tgagctgaag gtgaaacatt ttctccctgg atttttacca gtctcacatg attccagcca 3900  
 tcacctaga ccaccaagcc ttgattggtg ttgccagttg tctccttcc ggggaaggat 3960  
 tttgcagttc tttgctgaa aggaagctgt gcgtgtgtgt gtgtgtatgt gtgtgtgtgt 4020  
 atgtgtatct cacactcatg cattgtcctc tttttattta gattggcagt gtagggagtt 4080  
 gtgggtagtg gggaaagagg ttaggagggt ttcattgtct gtgaagtgag accttctttt 4140

ES 2 613 521 T3

tacttttctt ctattgcctc tgagagcatc aggcctagag gcctgactgc caagccatgg 4200  
 gtagcctggg tgtaaaacct ggagatgggt gatgatcccc acgccacagc ccttttgtct 4260  
 ctgcaaaactg ccttcttcgg aaagaagaag gtgggaggat gtgaattggt agttttctgag 4320  
 ttttaaccaa taaagtagaa tataagaaga aaggtaaaaa aaaaaaaaaa aa 4372

5 <210> 19  
 <211> 827  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 19

gtgatccttg gggccaggtg tggcatgcc attgatatgt ggagcctggg ctgcatttta 60  
 gcagagctcc tgacgggta cccctcttg cctggggaag atgaagggga ccagctggcc 120  
 tgtatgattg aactgttggg catgccctca cagaaactgc tggatgcac caaacgagcc 180  
 aaaaattttg tgagctcaa gggttatccc cgttactgca ctgtcacgac tctctcagat 240  
 ggctctgtgg tcctaaacgg aggccttcc cggaggggga aactgagggg cccaccggag 300  
 agcagagagt gggggaacgc gctgaagggg tgtgatgatc cccttttctt tgactttctta 360  
 aaacagtgtt tagagtggga tcctgcagtg cgcatacccc caggccaggc tttgcccac 420  
 ccctggctga ggaggcgggt gccaaagcct cccaccgggg agaaaacgtc agtgaaaagg 480  
 ataactgaga gcaccgggtc tatcacatct atatccaagt tacctccacc ttctagotca 540  
 gcttccaaac tgaggactaa tttggcgcag atgacagatg ccaatgggaa tattcagcag 600  
 aggacagtgt tgccaaaact tgtagctga gctcacgtcc cctgatgctg gtaacctgaa 660  
 agatacgaca ttgctgagcc ttactgggtt gaaaaggagt agctcagacc tgtttttatt 720  
 tgctcaataa ctctactcat ttgtatcttt tcagcactta attttaatgt aagaaagttg 780  
 10 ttcattttgt tttataaaa tacatgagga caatgaaaa aaaaaa 827

15 <210> 20  
 <211> 4975  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 20

ctctcacaca cacacacccc tcccctgcca tccctcccgg gactccggct ccggctccga 60  
 ttgcaatttg caacctccgc tgccgtgcc gcagcagcca ccaattgcc agcggttcag 120  
 gtggctcttg cctcgatgtc ctagcctagg ggccccggg ccggacttgg ctgggctccc 180  
 ttcacctct gcggagtcac gagggcgaac gaagctctgc aggtgctggg ottgcttttc 240  
 agcctggccc ggggctccga ggtgggcaac tctcaggcag tgtgtcctgg gactctgaat 300  
 ggocctgagt tgaccggcga tgctgagaac caataccaga cactgtacaa gctctacgag 360  
 aggtgtgagg tggatgagg gaacctgag attgtgctca cgggacacaa tgccgacctc 420



ES 2 613 521 T3

tccttcctgc agtggattcg agaagtgaca ggctatgtcc tcgtggccat gaatgaattc 480  
 tctactctac cattgcccaa cctccgcgtg gtgcgagggga cccaggtcta cgatgggaag 540  
 tttgccatct tcgtcatggt gaactataac accaactcca gccacgctct gcgccagctc 600  
 cgcttgactc agctcaccga gattctgtca ggggggtgtt atattgagaa gaacgataag 660  
 ctttgtcaca tggacacaaat tgactggagg gacatcgtga gggaccgaga tgctgagata 720  
 gtgggtgaagg acaatggcag aagctgtccc ccctgtcatg aggtttgcaa ggggcgatgc 780  
 tggggctctg gatcagaaga ctgccagaca ttgaccaaga ccatctgtgc tctcagtggt 840  
 aatggtcact gctttgggcc caacccaac cagtgtgcc atgatgagtg tgccgggggc 900  
 tgctcaggcc ctccaggacac agactgcttt gcctgcoggc acttcaatga cagtggagcc 960  
 tgtgtacctc gctgtccaca gcctcttgtc tacaacaagc taactttcca gctggaacce 1020  
 aatccccaca ccaagtatca gtatggagga gtttgtgtag ccagctgtcc ccataacttt 1080  
 gtgggtgatc aaacatcctg tgtcagggcc tgtcctcctg acaagatgga agtagataaa 1140  
 aatgggctca agatgtgtga gccttgtggg ggactatgtc ccaaagcctg tgaggggaaca 1200  
 ggctctggga gccgcttcca gactgtggac tcgagcaaca ttgatggatt tgtgaactgc 1260  
 accaagatcc tgggcaacct ggactttctg atcacoggcc tcaatggaga ccctggcac 1320  
 aagatccctg cctgggacc agagaagctc aatgtcttcc ggacagtacg ggagatcaca 1380  
 ggttacctga acatccagtc ctggccgcc cacatgcaca acttcagtggt tttttccaat 1440  
 ttgacaacca ttggaggcag aagcctctac aaccggggct tctcattgtt gatcatgaag 1500  
 aacttgaatg tcacatctct gggcttccga tcctgaagg aaattagtgc tgggogtatc 1560  
 tatataagtg ccaataggca gctctgttac caccactctt tgaactggac caaggtgctt 1620  
 cgggggccta cggaagagcg actagacatc aagcataatc ggccgcgcag agactgcgtg 1680  
 gcagagggca aagtgtgtga cccactgtgc tcctctgggg gatgctgggg cccaggccct 1740  
 ggtcagtgct tgtcctgtcg aaattatagc cgaggaggtg tctgtgtgac ccaactgcaac 1800  
 tttctgaatg gggagcctcg agaatttgc catgaggccg aatgcttctc ctgccaccgc 1860  
 gaatgccaac ccatgggggg cactgccaca tgcaatggct cgggctctga tacttgtgct 1920  
 caatgtgcc attttcgaga tgggccccac tgtgtgagca gctgccccca tggagtecta 1980  
 ggtgccaagg gcccaatcta caagtacca gatgttcaga atgaatgtcg gccctgccat 2040  
 gagaactgca ccaggggtg taaaggacca gagcttcaag actgtttag acaaactg 2100  
 gtgctgatcg gcaaaacca tctgacaatg gctttgacag tgatagcagg attggtagtg 2160  
 attttcatga tgctgggagg cacttttctc tactggcgtg ggcgcggat tcagaataaa 2220  
 agggctatga ggcgatactt ggaacgggggt gagagcatag agcctctgga cccagtgag 2280

ES 2 613 521 T3

aaggctaaca aagtcttggc cagaatcttc aaagagacag agctaaggaa gcttaaagtg 2340  
cttggctcgg gtgtctttgg aactgtgcac aaaggagtgt ggatccctga gggatgaatca 2400  
atcaagattc cagtctgcat taaagtcatt gaggacaaga gtggacggca gagttttcaa 2460  
gctgtgacag atcatatgct ggccattggc agcctggacc atgcccacat tgtaaggctg 2520  
ctgggactat gcccaagggtc atctctgcag cttgtcactc aatatttgcc tctgggttct 2580  
ctgctggatc atgtgagaca acaccggggg gcactggggc cacagctgct gctcaactgg 2640  
ggagtacaaa ttgccaaggg aatgtactac cttgaggaac atgggatggg gcatagaaac 2700  
ctggctgccc gaaacgtgct actcaagtca cccagtcagg ttcaggtggc agattttggg 2760  
gtggctgacc tgctgcctcc tgatgataag cagctgctat acagtgaggc caagaactca 2820  
attaagtgga tggcccttga gagtatccac tttgggaaat acacacacca gagtgatgtc 2880  
tggagctatg gtgtgacagt ttgggagttg atgaccttog gggcagagcc ctatgcaggg 2940  
ctacgattgg ctgaagtacc agacctgcta gagaaggggg agcgggttggc acagccccag 3000  
atctgcacaa ttgatgtcta catgggtgatg gtcaagtgtt ggatgattga tgagaacatt 3060  
cgcccaacct ttaaagaact agccaatgag ttcaccagga tggcccgaga cccaccacgg 3120  
tatctggtca taaagagaga gagtgggcct ggaatagccc ctggggcaga gccccatggt 3180  
ctgacaaaaca agaagctaga ggaagtagag ctggagccag aactagacct agacctagac 3240  
ttggaagcag aggaggacaa cctggcaacc accacactgg gctccgccct cagcctacca 3300  
gttggaacac ttaatcggcc acgtgggagc cagagccttt taagtccatc atctggatac 3360  
atgcccataa accagggtaa tcttgggggg tcttgccagg agtctgcagt ttctgggagc 3420  
agtgaacggg gccccgtcc agtctctcta cacccaatgc cacggggatg cctggcatca 3480  
gagtcacag aggggcatgt aacaggctct gaggctgagc tccaggagaa agtgtcaatg 3540  
tgtagaagcc ggagcaggag cgggagccca cggccaagcg gagatagcgc ctaccattcc 3600  
cagcgccaca gtctgctgac tcctgttacc cactctccc caccggggtt agaggaagag 3660  
gatgtcaacg gttatgtcat gccagataca cacctcaaag gtactccctc ctccccggaa 3720  
ggcacccttt cttcagtggg totcagttct gtccctgggta ctgaagaaga agatgaagat 3780  
gaggagtatg aatacatgaa cgggaggaga aggcacagtc cacctcatcc cctaggcca 3840  
agttcccttg aggagctggg ttatgagtac atggatgtgg ggtcagacct cagtgcctct 3900  
ctgggcagca cacagagttg cccactccac cctgtaccca tcatgccac tgcaggcaca 3960  
actccagatg aagactatga atatatgaat cggcaacgag atggaggtgg tccctggggg 4020  
gattatgcag ccatgggggc ctgccagca tctgagcaag ggtatgaaga gatgagagct 4080  
tttcaggggc ctggacatca ggcccccat gtccattatg cccgcctaaa aactctacgt 4140  
agcttagagg ctacagactc tgcctttgat aaccctgatt actggcatag caggcttttc 4200

ES 2 613 521 T3

cccaaggcta atgccagag aacgtaactc ctgctcctcg tggcactcag ggagcattta 4260  
 atggcagcta gtgcctttag agggtagcgt cttctcccta ttccctctct ctcccaggtc 4320  
 ccagcccctt ttcccagtc ccagacaatt ccattcaatc tttggaggct tttaaacatt 4380  
 ttgacacaaa attcttatgg tatgtagcca gctgtgcaact ttcttctctt tcccaacccc 4440  
 aggaaagggtt ttccttattt tgtgtgcttt cccagtccca ttctcagct tcttcacagg 4500  
 cactcctgga gatatgaagg attactctcc atatcccttc ctctcaggct cttgactact 4560  
 tggaactagg ctcttatgtg tgcctttggt tcccatcaga ctgtcaagaa gaggaaaggg 4620  
 aggaaaccta gcagaggaaa gtgtaatttt ggtttatgac tcttaacccc ctagaaagac 4680  
 agaagcttaa aatctgtgaa gaaagagggt aggagtagat attgattact atcataattc 4740  
 agcacttaac tatgagccag gcatcatact aaacttcacc tacattatct cacttagtcc 4800  
 tttatcatcc ttaaacaat tctgtgacat acatattatc tcattttaca caaagggag 4860  
 tcgggcatgg tggctcatgc ctgtaatctc agcactttgg gaggctgagg cagaaggatt 4920  
 acctgaggca aggagtttga gaccagctta gccaacatag taagaccccc atctc 4975

<210> 21  
 <211> 4627  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 21

tcacttgctt gatatttcca gtgtcagagg gacacagcca acgtggggtc cttcttaggc 60  
 tgacagccgc tctccagcca ctgcccggag cccgtctgct cccgccctgc ccgtgcactc 120  
 tccgcagccg cctccgcca agccccagcg cccgctccca tcgcogatga ccgoggggag 180  
 gaggatggag atgctctgtg ccggcagggt cctgcccgtg ctgctctgcc tgggtttcca 240  
 tcttctacag gcagtcctca gtacaactgt gattccatca tgtatcccag gagagtccag 300  
 tgataactgc acagctttag ttcagacaga agacaatcca cgtgtggctc aagtgtcaat 360  
 aacaaagtgt agctctgaca tgaatggcta ttgtttgcat ggacagtgca totatctggt 420  
 ggacatgagt caaaactact gcagggtgta agtgggttat actggtgtcc gatgtgaaca 480  
 cttcttttta accgtccacc aacctttaag caaagagtat gtggctttga ccgtgattct 540  
 tattattttg tttcttatca cagtcgtcgg ttccacatat tatttctgca gatggtacag 600  
 aaatcgaaaa agtaaagaac caaagaagga atatgagaga gttacctcag gggatccaga 660  
 gttgcgcgca gtctgaatgg cgccatcaaa cttatgggca gggataacag tgtgcctggt 720  
 taatattaat attccatttt attaataata tttatggttg gtcaagtgtt aggtcaataa 780  
 cactgtatct taatgtactt gaaaaatggt tttatttttg ttttattttt gacagactat 840  
 ttgctaattgt ataattgtgca gaaaaatatt aatatcaaaa gaaaattgat atttttatac 900

10

ES 2 613 521 T3

aagtaatttc ctgagctaaa tgcttcattg aaagcttcaa agtttatatg cctgggtgcac 960  
agtgcttaga agtaagcaat tcccagggtca tagctcaaga attggttagca aatgacagat 1020  
ttctgtaagc ctatatatat agtcaaactg atttagtaag tatgtttttt atgttctca 1080  
aatcagtgat aattggtttg actgtaccat ggtttgatat gtagttggca ccatgggtatc 1140  
atatatataa acaataatgc aattagaatt tgggagaagc aaatataggt cctgtgttaa 1200  
acactacaca tttgaaacaa gctaaccctg gggagtctat ggtctcttca ctcagggtctc 1260  
agctataatt ctgttatatg aggggcagtg gacagttccc tatgccaaact cacgactcct 1320  
acaggtaacta gtcactcatc taccagattc tgcttatgta aaatgaattg aaaaacaatt 1380  
ttctgtaate ttttatttaa gtagtgggca tttcatagct tcacaatggt ccttttttgt 1440  
atattacaac atttatgtga ggtaattatt gctcaacaga caattagaaa aaagtccaca 1500  
cttgaagcct aaatttgtgc tttttaagaa tattttttaga ctatttcttt ttataggggc 1560  
tttgctgaat tctaacatta aatcacagcc caaaatttga tggactaatt attattttaa 1620  
aatatatgaa gacaataatt ctacatggtg tcttaagatg gaaatacagt tatttcatct 1680  
tttattcaag gaagttttaa ctttaataca gctcagtaaa tggcttcttc tagaatgtaa 1740  
agttatgtat ttaaagttgt atottgacac aggaaatggg aaaaaactta aaaattaata 1800  
tgggtgattt ttccaaatga aaaatctcaa ttgaaagctt ttaaaatgta gaaacttaaa 1860  
cacaccttcc tgtggaggct gagatgaaaa ctagggtctca ttttcctgac atttgtttat 1920  
tttttggag agacaaaagat ttcttctgca ctctgagccc ataggtctca gagagttaat 1980  
aggagtattt ttgggctatt gcataaggag cactgctgc caccactttt ggattttatg 2040  
ggaggctcct tcatcgaatg ctaaaccctt gagtagagtc tccctggatc acataccagg 2100  
tcaggaggga tctgttcttc ctctacgttt atcctggcat gtgctagggt aaacgaaggc 2160  
ataataagcc atggctgacc tctggagcac caggtgccag gacttgtctc catgtgtatc 2220  
catgcattat ataccctggt gcaatcacac gactgtcatc taaagtctg gccctggccc 2280  
ttactattag gaaaataaac agacaaaaac aagtaaatat atatggctct atacatattg 2340  
tatatatatt catatacaaa catgtatgta tacatgacct taatggatca tagaattgca 2400  
gtcatttggg gctctgctaa ccatttatat aaaacttaaa aacaagagaa aagaaaaatc 2460  
aattagatct aacagttat ttctgtttcc tatttaatat agctgaagtc aaaatatgta 2520  
agaacacatt ttaaatactc tacttacagt tggccctctg tggttagttc cacatctgtg 2580  
gattcaacca accaaggacg gaaaatgctt aaaaaataat acaacaaca caaaaaatac 2640  
attataacaa ctatttactt tttttttttt ctttttgaga tggagtctcg ctctgttgcc 2700  
caggttggag tgcaagtcca cgtctcggc tcactgcaac ctcacctccc gggttcaaga 2760

ES 2 613 521 T3

gatcctcctg cctcagcctc ctgagcagct gggactacag ggcgatgcc aatgcccag 2820  
ctaatttttg tatttttagt agaggcgggg tttcaccatg ttggccagga tggctcctaat 2880  
ctcctaacct tgagatccac cctccacagc ctcccaaact gctgggatta caggcgtgag 2940  
ccaccgcacg tagcatttac attaggtatt acaagtaatg taaagatgat ttaagtatac 3000  
aggaggatgt gaataggtta tatgcaagca ctatgccctt ttatataagt gacttgaaca 3060  
tctgtgcccg attttagtat gtgcaggggg gcgatctggg aatcagtcct ctgtggatac 3120  
caaggtacaa ctgtatttat taacgcttac tagatgtgag gagagtctga atattttcag 3180  
tgatcttggc tgtttcaaaa aaatctattg acttttcaat aaatcagctg caatccattt 3240  
atctcattta caaaaagatt attgtaagcc tctcaatctt ggtttttcag ttgatottaa 3300  
gcatgtcaat tcataaaaac aagtcatttt tgtatttttc atctttaaga atgcttaaaa 3360  
aagctaatac ctaaaaatag tagatctttg taaatgcata ttaaataata aagtatgacc 3420  
cacattactt tttatgggtg aaaataagac aaaaataata gttttagtga ggatgggtgct 3480  
gagtaaacad aaaaactgat ttgctctcag ctgatgtgtc ctgtacacag tgggaagatt 3540  
ttagttcaca cttagtctaa ctccccatt ttacagattt ctactatat atattttctag 3600  
aaggggctat gcatattcaa tgtattgaga accaaagcaa ccacaaatgc ataaatgcat 3660  
aatttatggt cttcaaccaa ggccacataa taaccagtt aacttactct ttaaccagga 3720  
atattaagtt ctataactag tactcaaggt ttaaccttaa aattaagatt tcttaacct 3780  
taacctaaa attgatatta tattaacat acataatata atgtaactcc actggtctcc 3840  
tgaatatttt ttgctctaact ctctctgccg aaagtcaaag tgatgggaga attggtatac 3900  
tggatgact acgtcttaag tcagattttt atttatgagt ctttgagact aaattcaatc 3960  
accaccaggt atcaaatcaa cttttatgca gcaaatatat gattctagtg tctgactttt 4020  
gttaaattca gtaatgcagt ttttaaaaac ctgtatctga cccactttgt aatttttgct 4080  
ccaatatcca ttctgtagac ttttgaaaaa aaagttttta atttgatgcc caatatattc 4140  
tgaccgttaa aaaattcttg ttcatatggg agaaggggga gtaatgactt gtacaaacag 4200  
tattttctgg gtatatttta atgtttttaa aaagagtaat ttcatttaa tatctgttat 4260  
tcaaatttga tgatgttaa tgtaataata tgtattttct ttttatttg cactctgtaa 4320  
ttgcactttt taagtttgaa gagccatttt ggtaaacggg ttttattaa gatgctatgg 4380  
aacataaagt tgtattgcat gcaatttaa gtaacttatt tgactatgaa tattatcgga 4440  
ttactgaatt gtatcaattt gtttgtgttc aatatcagct ttgataattg tgtaacctaa 4500  
gatattgaag gagaaaatag ataatttaca agatattatt aatttttatt tatttttctt 4560  
gggaattgaa aaaaattgaa ataaataaaa atgcattgaa catcttgcat tcaaaatctt 4620  
cactgac 4627

ES 2 613 521 T3

<210> 22  
 <211> 6450  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 22

```

gagttgtgcc tggagtgatg ttttaagccaa tgtcagggca aggcaacagt ccctggccgt      60
cctccagcac ctttghtaatg catatgagct cgggagacca gtacttaaag ttggaggccc      120
gggagcccag gagctggcgg agggcgttcg tcctgggagc tgcacttgct ccgtcgggtc      180
gccggcctca ccggaccgca ggctcccggg gcagggcccg gccagagct cgcgtgtcgg      240
cgggacatgc gctgcgtcgc ctctaacctc gggtcgtgot ctttttccag gtggcccggc      300
ggtttctgag ccttctgccc tgcggggaca cggctctgac cctgcccggc gccacggacc      360
atgaccatga cctccacac caaagcatct gggatggccc tactgcatca gatccaaggg      420
aacgagctgg agcccctgaa ccgtccgcag ctcaagatcc ccctggagcg gccccctgggc      480
gaggtgtacc tggacagcag caagcccggc gtgtacaact accccgaggg cgcgcctac      540
gagttcaacg ccgcggccgc cgccaacgcg caggtctaog gtcagaccgg cctcccctac      600
ggccccgggt ctgaggctgc ggcgttcggc tccaacggcc tggggggttt cccccactc      660
aacagcgtgt ctccgagccc gctgatgcta ctgcaccgcg cgcgcgagct gtcgccttc      720
ctgcagcccc acggccagca ggtgccctac tacctggaga acgagcccag cggctacacg      780
gtgcgcgagg ccggcccggc ggcattctac aggccaaatt cagataatcg acgccaggg      840
ggcagagaaa gattggccag taccaatgac aagggaagta tggctatgga atctgccaa      900
gagactcgct actgtgcagt gtgcaatgac tatgcttcag gctaccatta tggagtctgg      960
tctgtgagg gctgcaaggc cttcttcaag agaagtattc aaggacataa cgactatatg     1020
tgtccagcca ccaaccagtg caccattgat aaaaacagga ggaagagctg ccaggcctgc     1080
cggctccgca aatgctacga agtgggaatg atgaaaggtg ggatacgaag agaccgaaga     1140
ggagggagaa tgttgaaca caagcgcag agagatgatg gggagggcag ggtgaagtg      1200
gggtctgctg gagacatgag agctgccaac ctttggccaa gcccgctcat gatcaaacgc     1260
tctaagaaga acagcctggc cttgtccctg acggccgacc agatggtcag tgccttggtg     1320
gatgctgagc cccccatact ctattccgag tatgatocca ccagaccctt cagtgaagct     1380
tcgatgatgg gcttactgac caacctggca gacagggagc tggttcacat gatcaactgg     1440
gcgaagaggg tgccaggctt tgtggatttg accctccatg atcaggtcca cttctagaa      1500
tgtgcctggc tagagatcct gatgattggt ctcgtctggc gctccatgga gcaccagtg      1560
aagctactgt ttgctcctaa cttgctcttg gacaggaacc agggaaaatg tgtagagggc     1620
atggtggaga tcttcgacat gctgctggct acatcatctc ggttccgcat gatgaatctg     1680
    
```

ES 2 613 521 T3

cagggagagg agtttgtgtg cotcaaatct attatthttgc ttaattctgg agtgtacaca 1740  
 tttctgtcca gcacctgaa gtctctggaa gagaaggacc atatccaccg agtccctggac 1800  
 aagatcacag acactttgat ccacctgatg gccaaaggcag gcctgacctc gcagcagcag 1860  
 caccagcggc tggcccagct cctcctcctc ctctcccaca tcaggcacat gagtaacaaa 1920  
 ggcattggagc atctgtacag catgaagtgc aagaacgtgg tgcccctcta tgacctgctg 1980  
 ctggagatgc tggacgccc a ccgctacat gcgcccacta gccgtggagg ggcattccgtg 2040  
 gaggagacgg accaaagcca cttggccact gcgggctota cttcatcgca ttccttgcaa 2100  
 aagtattaca tcacggggga ggcagagggt ttccttgcca cagtctgaga gctccctggc 2160  
 toccacacgg ttcagataat ccctgctgca ttttaccctc atcatgcacc actttagcca 2220  
 aattctgtct cctgcataca ctccggcatg catccaacac caatggcttt ctagatgagt 2280  
 ggcattcat ttgcttctc agttcttagt ggcacatctt ctgtcttctg ttgggaacag 2340  
 ccaaagggat tccaaggcta aatctttgta acagctctct tcccccttg ctatgttact 2400  
 aagcgtgagg attcccgtag ctcttcacag ctgaactcag tctatgggtt ggggctcaga 2460  
 taactctgtg catttaagct acttgtagag acccaggcct ggagagtaga cttttgcct 2520  
 ctgataagca ctttttaaat ggctctaaga ataagccaca gcaaagaatt taaagtggct 2580  
 cctttaattg gtgacttggg gaaagctagg tcaagggttt attatagcac cctcttctat 2640  
 tcctatggca atgcatcctt ttatgaaagt ggtacacctt aaagctttta tatgactgta 2700  
 gcagagtatc tggtgattgt caattcactt ccccctatag gaatacaagg gcccacacag 2760  
 ggaaggcaga tccoctagtt ggccaagact tatttttaact tgatacactg cagattcaga 2820  
 gtgtcctgaa gctctgcctc tggctttccg gtcatgggtt ccagttaatt catgcctccc 2880  
 atggacctat ggagagcaac aagttgatct tagttaagtc tccctatatg agggataagt 2940  
 tcoctgatttt tgtttttatt tttgtgttac aaaagaaagc cctccctccc tgaacttgca 3000  
 gtaaggctcag cttcaggacc tgttccagtg ggcactgtac ttggatcttc ccggcgtgtg 3060  
 tgtgccttac acaggggtga actgttcaact gtggtgatgc atgatgaggg taaatggtag 3120  
 ttgaaaggag caggggccct ggtgttgcct ttagccctgg ggcattggagc tgaacagtac 3180  
 ttgtgcagga ttgttgtggc tactagagaa caagagggaa agtagggcag aaactggata 3240  
 cagttctgag cacagccaga cttgctcagg tggccctgca caggctgcag ctacctagga 3300  
 acattccttg cagaccccg c attgcctttg ggggtgccct gggatccctg gggtagtcca 3360  
 gctcttatte atttcccagc gtggccctgg ttggaagaag cagctgtcaa gttgtagaca 3420  
 gctgtgttcc tacaattggc ccagcaccct ggggcacggg agaagggtgg ggaccgttgc 3480  
 tgtcactact caggtgact ggggcttggc cagattacgt atgccttggc tggtttagag 3540

ES 2 613 521 T3

ataatccaaa atcagggttt ggtttgggga agaaaatcct ccccctcct cccccgccc 3600  
 gttccctacc gcctccactc ctgccagctc atttccttca atttcctttg acctataggc 3660  
 taaaaaagaa aggetcattc cagccacagc gcagccttcc ctgggccttt gcttctctag 3720  
 cacaattatg ggttacttcc tttttcttaa caaaaaagaa tgtttgattt cctctgggtg 3780  
 accttattgt ctgtaattga aaccctattg agaggtgatg tctgtgtag ccaatgacct 3840  
 aggtagctgc tcgggcttct cttgggatgt cttgtttgga aaagtggatt tcattcattt 3900  
 ctgattgtcc agttaagtga tcaccaagc actgagaatc tgggagggca aaaaaaaaaa 3960  
 aaaaagtttt tatgtgacct taaatttggg gacaatttta tgtatctgtg ttaaggatat 4020  
 gcttaagaac ataattcttt tgttgctgtt tgtttaagaa gcaccttagt ttgtttaaga 4080  
 agcaccttat atagtataat atatattttt ttgaaattac attgcttgtt tatcagacaa 4140  
 ttgaatgtag taattctgtt ctggatttaa tttgactggg ttaacatgca aaaaccaagg 4200  
 aaaaatattt agtttttttt tttttttttg tatacttttc aagctacctt gtcattgata 4260  
 cagtcattta tgocataaagc ctggtgatta ttcatttaaa tgaagatcac atttcatatc 4320  
 aacttttgta tccacagtag acaaaatagc actaatccag atgcctattg ttggatattg 4380  
 aatgacagac aatcttatgt agcaaagatt atgcctgaaa aggaaaatta ttcagggcag 4440  
 ctaattttgc ttttaccaaa atatcagtag taatattttt ggacagtagc taatgggtca 4500  
 gtgggttctt tttaatgttt atacttagat tttcttttaa aaaaattaaa ataaaaacaa 4560  
 aaaaatttct aggactagac gatgtaatac cagctaaagc caaacaatta tacagtggaa 4620  
 ggttttacat tattcatoca atgtgtttct attcatgtta agatactact acatttgaag 4680  
 tgggcagaga acatcagatg attgaaatgt tcgcccaggg gtctccagca actttggaaa 4740  
 tctctttgta ttttacttg aagtgccact aatggacagc agatattttc tggctgatgt 4800  
 tggattggg tgtaggaaca tgatttaaaa aaaaaactct tgcctctgct ttccccact 4860  
 ctgaggcaag ttaaaatgta aaagatgtga tttatctggg gggctcaggt atggtgggga 4920  
 agtggattca ggaatctggg gaatggcaaa tatattaaga agagtattga aagtatttgg 4980  
 aggaaaatgg ttaattctgg gtgtgcacca aggttcagta gagtccactt ctgccctgga 5040  
 gaccacaaat caactagctc catttacagc catttctaaa atggcagctt cagttotaga 5100  
 gaagaaagaa caacatcagc agtaaagtcc atggaatagc tagtggctg tgtttctttt 5160  
 cgccattgcc tagcttgccg taatgattct ataatgccat catgcagcaa ttatgagagg 5220  
 ctaggtcatc caaagagaag accctatcaa tgtaggttgc aaaatctaac cctaaggaa 5280  
 gtgcagtctt tgatttgatt tccctagtaa ccttgcagat atgtttaacc aagccatagc 5340  
 ccatgccttt tgagggtgta acaataagc gacttactga taatttactt ttgatcacat 5400  
 taaggtgttc tcacctgaa atcttataca ctgaaatggc cattgattta ggccactggc 5460



ES 2 613 521 T3

ttagagtact ccttcccctg catgacactg attacaaata ctttcctatt catactttcc 5520  
 aattatgaga tggactgtgg gtactgggag tgatcactaa caccatagta atgtctaata 5580  
 ttcacaggca gatctgcttg gggaagctag ttatgtgaaa ggcaaataaa gtcatacagt 5640  
 agctcaaaaag gcaaccataa ttctctttgg tgcaagtctt gggagcgtga tctagattac 5700  
 actgcaccat tcccaagtta atcccctgaa aacttactct caactggagc aaatgaactt 5760  
 tggtcocaaa tatccatctt ttcagtagcg ttaattatgc tctgtttcca actgcatttc 5820  
 ctttccaatt gaattaaagt gtggcctcgt ttttagtcat ttaaaattgt tttctaagta 5880  
 attgtgcct ctattatggc acttcaattt tgcactgtct tttgagattc aagaaaaatt 5940  
 tctattcatt tttttgcatc caattgtgcc tgaactttta aaatatgtaa atgctgccat 6000  
 gttccaaacc catcgtcagt gtgtgtgttt agagctgtgc accctagaaa caacatactt 6060  
 gtcccatgag cagggtgcctg agacacagac ccctttgcat tcacagagag gtcattggtt 6120  
 atagagactt gaattaataa gtgacattat gccagtttct gttctctcac aggtgataaa 6180  
 caatgctttt tgtgcactac atactcttca gtgtagagct cttgttttat gggaaaaggc 6240  
 tcaaagcca aattgtgttt gatggattaa tatgcccttt tgccgatgca tactattact 6300  
 gatgtgactc ggttttgtcg cagctttgct ttgtttaatg aaacacactt gtaaacctct 6360  
 tttgcacttt gaaaaagaat ccagcgggat gctcgagcac ctgtaacaaa ttttctcaac 6420  
 ctatttgatg ttcaaataaa gaattaaact 6450

<210> 23  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 23

ggcgaccgaa cgcggcggtc ggcagcgttc gcgcgggggc ctgcgaagcg ctgctcgggg 60  
 ccggcactgc ccgcggggag gacgcgccgc cgcgccacc cagcgcgcc gccgcgccg 120  
 cctccagcgg ggcgcgccgc cgtcccgggg gccgcgcccg cgagcgcagg agtaaacacc 180  
 gccggagtct tggagccgct gcagaagga ataaagagag atgcagggat ttgtgaggtt 240  
 acggcgcccc agctgcaaga tgactagcc ggctgaacc gccgatcggct gacttgttgg 300  
 aaccggagtg ctctgcacgg agagtgtgg atgagttgaa gttgccttcc cggggctcat 360  
 tttccacgct gccgagagga atccgagagg caaggcaatc acttcgtctt gccattgatt 420  
 gggtatcggg agcttttttt ttctccctc tctctttctt ttctccgctc ttgttgcatg 480  
 caagaaaatt acagtccgct gctcgcgcc cctgggtgcg agatattcag ccccgctctc 540  
 tcccgatgcat tgtgcaacc aaagatgaaa gaccgaagg gagaaagta aagaaatcgc 600  
 ccacatgcgc tggatcagtc cacggcttgg ggaaaggcat ccagagaagg tgggagcggg 660

10

ES 2 613 521 T3

gagtttgaag tctttacagg cgggaagatg gcggactgga gctgaaagtg ttgattggga 720  
aacttgggtg attcttgtgt ttatttacia tcctcttgac ccaggcagga cacatgcagg 780  
ccaaaaaacg ctatttcac c t g c t c t c a g c t g g c t o t t g t c t c g c c e t t t t g t t t t a t t 840  
tcggaggctt gcagtttagg gcacgcagga gccacagccg gagagaagaa cacagcggta 900  
ggaatggctt gcaccacccc agtccggatc atttctggcc ccgcttccc gacgctctgc 960  
gccccttcgt tccttgggat caattggaaa acgaggatc cagcgtgcac atttcccccc 1020  
ggcagaagcg agatgccaac tccagcatct acaaaggcaa gaagtgccgc atggagtctt 1080  
gcttcgattt caccctttgc aagaaaaacg gcttcaaagt ctacgtatac ccacagcaaa 1140  
aaggggagaa aatcgccgaa agttaccaa acattctagc ggccatcgag ggctccagggt 1200  
tctacacctc ggaccccagc caggegtgcc tctttgtcct gagtctggat actttagaca 1260  
gagaccagtt gtcacctcag tatgtgcaca atttgagatc caaagtgcag agtctccact 1320  
tgtggaacaa tggtaggaat catttaattt ttaatttata ttccggcact tggcctgact 1380  
acaccgagga cgtggggttt gacatcggcc aggcgatgct ggccaaagcc agcatcagta 1440  
ctgaaaactt ccgacccaac tttgatgtt ctattcccct cttttctaag gatcatcca 1500  
ggacaggagg ggagaggggg tttttgaagt tcaacaccat cctcctctc aggaagtaca 1560  
tgctggtatt caaggggaag aggtacctga cagggatagg atcagacacc aggaatgcct 1620  
tatatcacgt ccataacggg gaggacgtt tgctcctcac cacctgcaag catggcaaag 1680  
actggcaaaa gcacaaggat tctcgtctgt acagagacaa caccgagtat gagaagtatg 1740  
attatcggga aatgctgcac aatgccactt tctgtctggt tctcgtggt cgcaggcttg 1800  
ggctcctcag attcctggag gctttgcagg ctgcctgctg cctcgtgatg ctccagcaatg 1860  
gatgggagtt gccattctct gaagtgatta attggaacca agctgcccgc ataggcgatg 1920  
agagattggt attacagatt ccttctacia tcaggcttat tcatcaggat aaaatcctag 1980  
cacttagaca gcagacacaa ttcttgggg aggcttattt ttcttcagtt gagaagattg 2040  
tattaactac actagagatt attcaggaca gaatattcaa gcacatatca cgtaacagtt 2100  
taatatggaa caaacatcct ggaggattgt tcgtactacc acagtattca tcttatctgg 2160  
gagattttcc ttactactat gctaatttag gtttaaagcc cccctccaaa ttcactgcag 2220  
tcatccatgc ggtgacccc ctggtctctc agtcccagcc agtgttgaag cttctcgtgg 2280  
ctgcagccaa gtcccagtac tgtgcccaga tcatagttct atggaattgt gacaagcccc 2340  
taccagccaa acaccgctgg cctgccactg ctgtgcctgt cgtcgtcatt gaaggagaga 2400  
gcaaggttat gagcagccgt tttctgccct acgacaacat catcacagac gccgtgctca 2460  
gccttgacga ggacacgggt ctttcaacaa cagaggtgga tttcgccttc acagtgtggc 2520

ES 2 613 521 T3

```

agagcttccc tgagaggatt gtgggggtacc cgcgcgcgcag ccacttctgg gataactcta 2580
aggagcgggtg gggatacaca tcaaagtgga cgaacgacta ctccatgggtg ttgacaggag 2640
ctgctattta ccacaaatat tctactacc tatactccca ttacctgcca gccagcctga 2700
agaacatggt ggaccaattg gccaatgtg aggacattct catgaacttc ctgggtgtctg 2760
ctgtgacaaa attgcctcca atcaaagtga cccagaagaa gcagtataag gagacaatga 2820
tgggacagac ttctcgggct tcccgttggg ctgaccctga ccactttgcc cagcgacaga 2880
gctgcatgaa tacgtttgcc agctggtttg gctacatgcc gctgatccac tctcagatga 2940
ggctcgacce cgtcctcttt aaagaccagg tctctatttt gaggaagaaa taccgagaca 3000
ttgagcgact ttgaggaatc cggctgagtg ggggagggga agcaagaagg gatgggggtc 3060
aagctgctct ctcttccag tgcagatcca ctcatcagca gagccagatt gtgccaaacta 3120
tccaaaaact tagatgagca gaatgacaaa aaaaaaagg ccaatgagaa ctcaactcct 3180
ggctcctggg actgcaccag actgctccaa actcacctca ctggcttctg tgtccaaga 3240
ctaggttggtg tacagtttaa ttatggaaca ttaaataatt atttttgaaa tgattgctat 3300
gcaggtttaa acttttttaa tgatcaaac tattaanaac cagagttctt tgtttaatca 3360
aaaaaaaaa aaaaaa 3376

```

<210> 24  
 <211> 972  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 24

5

ES 2 613 521 T3

tctagactca ggactgagaa gaagtaaaac cgtttgctgg ggctggcctg actcaccagc	60
tgccatgcag cagccottca attacccata tcccagatc tactgggtgg acagcagtgc	120
cagctctccc tgggcccctc caggcacagt tcttccctgt ccaacctctg tgcccagaag	180
gcctggtcaa aggaggccac caccaccacc gccaccgcca ccaactaccac ctccgcccgc	240
gccgccacca ctgcctccac taccgctgcc acccctgaag aagagagggg accacagcac	300
aggcctgtgt ctccttgtga tgttttcat ggttctgggt gccttggtag gattgggcct	360
ggggatgttt cagctcttcc acctacagaa ggagctggca gaactccgag agtctaccag	420
ccagatgcac acagcatcat ctttgagaa gcaaataggc caccocagtc caccocctga	480
aaaaaaggag ctgaggaaag tggcccattt aacaggcaag tccaactcaa ggtccatgcc	540
tctggaatgg gaagacacct atggaattgt cctgctttct ggagtgaagt ataagaagg	600
tggccttgtg atcaatgaaa ctgggctgta ctttgtatat tccaaagtat acttccgggg	660
tcaatcttgc aacaacctgc ccctgagcca caaggctac atgaggaact ctaagtatcc	720
ccaggatctg gtgatgatgg aggggaagat gatgagctac tgcactactg ggcagatgtg	780
ggcccgcagc agctacctgg gggcagtgtt caatcttacc agtgctgac atttatatgt	840
caacgtatct gagctctctc tggccaattt tgaggaatct cagacgtttt tcggcttata	900
taagctctaa gagaagcact ttgggattct ttccattatg attctttgtt acaggcaccg	960
agatgttcta ga	972

5  
 <210> 25  
 <211> 1391  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 25

ES 2 613 521 T3

tgcaccccgga gcatccgccc ogggtggcac gtccccgagc ccaccaggcc ggccccgtct	60
ccccatccgt ctagtccgct cgcggtgcc tgcattcct cgggcaggac tggcggtccc	120
ccgggcagaa ctgggtgaag aogggcgacg gctggaagcg cttcctggat gagaagagcg	180
gcagtttctg gagcgacctc agcagttact gcaacaagga ggtatacaat aaggagaatc	240
ttttcaacag cctgaactat gatgttgcag ccaagaagag aaagaaggac atgctgaata	300
gcaaaaccaa aactcagtat ttccaccaag aaaaatggat ctatgttcac aaaggaagta	360
ctaaagagcg ccatggatat tgcaccctgg gggaagcttt caacagactg gacttotcaa	420
ctgccattct ggattccaga agatttaact acgtggtccg gctggtggag ctgatagcaa	480
agtcacagct cacatccctg agtggcatcg cccaaaagaa cttcatgaat attttgaaa	540
aagtggctact gaaagtccct gaagaccagc aaaacattag actaataagg gaactactcc	600
agaccctcta cacatcotta tgtacactgg tccaaagagt cggcaagtct gtgctggtcg	660
ggaacattaa catgtgggtg tatcggatgg agacgattct ccaactggcag cagcagctga	720
acaacattca gatcaccagg cctgccttca aaggcctcac cttcactgac ctgcctttgt	780
gcctacaact gaacatcatg cagaggctga gcgacgggcg ggacctggtc agcctgggcc	840
aggctgcccc cgacctgcac gtgctcagcg aagaccggct gctgtggaag aaactctgcc	900
agtaccactt ctccgagcgg cagatccgca aacgattaat tctgtcagac aaagggcagc	960
tggattggaa gaagatgtat ttcaaaacttg tccgatgtta cccaagaaa gagcagtatg	1020
gagataccct tcagctctgc aaacactgtc acatcctttc ctggaagggc actgaccatc	1080
cgtgcactgc caataaccca gagagctgct ccgtttcact ttcaccccag gactttatca	1140
acttgttcaa gttctgaate ccagcacatg acaaaccttc agaaggggtcc ccctgctgac	1200
tggagagctg ggaatatggc atttggacac ttcatttgta aatagtgtac attttaaaca	1260
ttggctcgaa acttcagaga taagtcatgg agaggacatt ggaggggaga aatgcagttg	1320
ctgactggga atttaagaat gtgaacttct cactagaatt ggtatggaaa agcaaaatac	1380
tgtaaataaa c	1391

<210> 26  
 <211> 4654  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 26

5

ES 2 613 521 T3

ggcgcgggct ggagagagc gcggtggaga gccgagcggg cgggcggcgg gtgcggagcg 60  
 ggcgagggag cgcgcgcggc cgcacaaaag ctcgggcgcc gcggggctgc atgcggcgta 120  
 cctggcccg cgcggcgact gctctccggg ctggcggggg cgggccgga gccccggggg 180  
 ccccgaggcc gcagcttgcc tgcgcgctct gaggcttgc aactcgcgag caaagtttg 240  
 tggaggcaac gccaaagcctg agtcctttct tcctctcgtt ccccaaatcc gagggcagcc 300  
 cgcggggctc atgcccgcgc tcctccgcag cctggggtag gcgtgaagcc cgggagcctt 360  
 ggcgccggcg aagacccaag gaccactctt ctgcgcttg agttgctccc cgcaaccccc 420  
 ggctcgtcgc tttctccatc ccgaccacg cggggcgcg ggacaacaca ggtcggggag 480  
 gagcgttgcc attcaagtga ctgcagcagc agcggcagcg cctcggttcc tgagcccacc 540  
 gcagcctgaa gccattgcgc gtagtccatg cccgtagag aagtgtcag atgggattaa 600  
 cgtccacatg gagatatgga agaggaccgg ggattggtac cgtaaccatg gtcagctggg 660  
 gtcgcttcat ctgcctggtc gtggtcacca tggcaacctt gtcctcggcc cggccctcct 720  
 tcagtttagt tgaggatacc acattagagc cagaagagcc accaaccaaa taccaaatct 780  
 ctcaaccaga agtgtacgtg gctgcgccag gggagtcgct agaggtgcgc tgcctgttga 840  
 aagatgccgc cgtgatcagt tggactaagg atggggtgca cttggggccc aacaatagga 900  
 cagtgttat tggggagtac ttgcagataa agggcgccac gcctagagac tccggcctct 960  
 atgctgttac tgccagtagg actgtagaca gtgaaacttg gtacttcatg gtgaatgtca 1020  
 cagatgccat ctcatccgga gatgatgagg atgacaccga tgggtcggaa gattttgtca 1080  
 gtgagaacag taacaacaag agagcaccat actggaccaa cacagaaaag atggaaaagc 1140  
 ggctccatgc tgtgcctgcg gccaacactg tcaagtttcg ctgccagcc ggggggaacc 1200  
 caatgccaac catgcggtg ctgaaaaacg ggaaggagt taagcaggag catcgcattg 1260  
 gaggtacaa ggtacgaaac cagcactgga gcctcattat ggaaagtgtg gtcccatctg 1320  
 acaagggaaa ttataoctgt gtagtggaga atgaatacgg gtccatcaat cacacgtaac 1380  
 acctggatgt tgtggagcga tcgcctcacc ggccatcct ccaagccgga ctgccggcaa 1440  
 atgcctccac agtggctgga ggagacgtag agtttctctg caaggtttac agtgatgccc 1500  
 agccccacat ccagtggatc aagcacgtg aaaagaacg cagtaaatac gggcccgcg 1560  
 ggctgccta cctcaagggt ctcaaggccg ccggtgttaa caccacggac aaagagattg 1620  
 aggtctcta tattcggaat gtaacttttg aggacgctg ggaatatac tgcttggcgg 1680

ES 2 613 521 T3

gtaattctat tgggatatcc tttcactctg catggttgac agttctgcca gcgcctggaa 1740  
 gagaaaagga gattacagct tccccagact acctggagat agccatttac tgcatagggg 1800  
 tcttcttaat cgctgtatg gtggtaacag tcatcctgtg ccgaatgaag aacacgacca 1860  
 agaagccaga cttcagcagc cagccggctg tgcacaagct gaccaaactg atccccctgc 1920  
 ggagacaggt aacagtttgc gctgagtcca gctcctccat gaactccaac accccgctgg 1980  
 tgaggataac aacacgcctc tcttcaacgg cagacacccc catgctggca ggggtctccg 2040  
 agtatgaact tccagaggac ccaaaatggg agtttccaag agataagctg aactgggca 2100  
 agccccctgg agaaggttgc tttgggcaag tggatcatggc ggaagcagtg ggaattgaca 2160  
 aagacaagcc caaggaggcg gtcaccgtgg ccgtgaagat gttgaaagat gatgccacag 2220  
 agaaagacct ttctgatctg gtgtcagaga tggagatgat gaagatgatt gggaaacaca 2280  
 agaatatcat aatcttctt ggagcctgca cacaggatgg gcctctctat gtcatagttg 2340  
 agtatgcctc taaaggcaac ctccgagaat acctccgagc ccggaggcca cccgggatgg 2400  
 agtactccta tgacattaac cgtgttctctg aggagcagat gaccttcaag gacttgggtg 2460  
 catgcaccta ccagctggcc agaggcatgg agtacttggc ttccccaaaa tgtattcatc 2520  
 gagatttagc agccagaaat gttttggtaa cagaaaacaa tgtgatgaaa atagcagact 2580  
 ttggactcgc cagagatatc aacaatatag actattacaa aaagaccacc aatggggggc 2640  
 ttccagtcaa gtggatggct ccagaagccc tgtttgatag agtatacact catcagagtg 2700  
 atgtctggtc cttcgggggtg ttaatgtggg agatcttcaac tttagggggc tcgccctacc 2760  
 cagggattcc cgtggaggaa ctttttaagc tgctgaagga aggacacaga atggataagc 2820  
 cagccaactg caccaacgaa ctgtacatga tgatgaggga ctgttggcat gcagtgcctc 2880  
 cccagagacc aacgttcaag cagttggtag aagacttggc tcgaattctc actctcacia 2940  
 ccaatgagga atacttggac ctcagccaac ctctcgaaca gtattcacct agttaccctg 3000  
 acacaagaag ttcttgttct tcaggagatg attctgtttt ttctccagac cccatgcctt 3060  
 acgaaccatg ccttctcag tatccacaca taaacggcag tgttaaaaca tgaatgactg 3120  
 tgtctgcctg tccccaaaaa ggacagcact gggaaacctag ctacactgag cagggagacc 3180  
 atgcctccca gagcttgttg tctccacttg tatatatgga tcagaggagt aaataattgg 3240  
 aaaagtaatc agcatatgtg taaagattta tacagttgaa aacttgtaat cttccccagg 3300  
 aggagaagaa ggtttctgga gcagtggact gccacaagcc acctatgtaac cctctcacc 3360  
 tgccgtgcgt actggtctgtg gaccagtagg actcaagggtg gacgtgcgtt ctgccttctc 3420  
 tgtaattttt gtaataattg gagaagattt atgtcagcac aacttacag agcacaaatg 3480  
 cagtatatag gtgctggatg tatgtaata tattcaaat atgtataaat atatattata 3540  
 tatttacaag gagttatttt ttgtattgat ttaaatgga tgtccaatg cacctagaaa 3600

ES 2 613 521 T3

attggtctct ctttttttaa tagctatttg ctaaagtctg ttcttacaca taatttotta 3660  
 attttcaccg agcagaggtg gaaaaaact tttgctttca gggaaaatgg tataacgtta 3720  
 atttattaat aaattggtaa tatacaaaac aattaatcat ttatagtttt ttttgtaatt 3780  
 taagtggcat ttctatgcag gcagcacagc agactagtta atctattgct tggacttaac 3840  
 tagttatcag atcctttgaa aagagaatat ttacaatata tgactaattt ggggaaaatg 3900  
 aagttttgat ttatttgtgt ttaaagtctg ctgtcagacg attgttctta gacctoctaa 3960  
 atgcccata ttaaaagaac tcattcatag gaaggtggtt cattttggtg tgcaacctg 4020  
 tcattacgtc aacgcaacgt ctaactggac ttoccaagat aaatggtacc agcgtcotct 4080  
 taaaagatgc cttaatccat tccttgagga cagaccttag ttgaaatgat agcagaatgt 4140  
 gcttctctct ggcagctggc cttctgcttc tgagttgcac attaatcaga ttagcctgta 4200  
 ttctcttcag tgaattttga taatggcttc cagactcttt ggcggttgag acgcctgta 4260  
 ggatcttcaa gtcccatcat agaaaattga aacacagagt tgttctgctg atagttttgg 4320  
 ggatacgtcc atctttttaa gggattgctt tcatctaatt ctggcaggac ctcaccaaaa 4380  
 gatccagcct cataoctaca tcagacaaaa tatcgcogtt gttccttctg tactaaagta 4440  
 ttgtgttttg ctttgaaac aocactcac tttgcaatag ccgtgcaaga tgaatgcaga 4500  
 ttacactgat cttatgtgtt acaaaattgg agaaagtatt taataaaacc tgtaattttt 4560  
 tatactgaca ataaaaatgt ttctacagat attaatgtta acaagacaaa ataaatgtca 4620  
 cgcaacttat ttttttaata aaaaaaaaaa aaaa 4654

<210> 27  
 <211> 1398  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 27

5



ES 2 613 521 T3

```

ggagagcggg gccctttgtc ctccagtggc tggtaggcag tggctgggag gcagcggccc      60
aattagtgtc gtgcgcccg tggcgaggcg aggtccgggg agcgagcgag caagcaaggc      120
gggaggggtg gccggagctg cggcggctgg cacagggagga ggagcccggg cggcgagggg      180
gcggccggag agcgccaggg cctgagctgc cggagcggcg cctgtgagtg agtcagaaa      240
gcaggcggcc gcgcgctagc cgtggcagga gcagcccgca cggcggctc tctccctggg      300
cgacctgcag ttgcaatat gactttggag gaattctcgg ctggagagca gaagaccgaa      360
aggatggata aggtggggga tgccctggag gaagtgtca gcaaagccct gagtacggc      420
acgatcactg tcggggtgta cgaagcggcc aagctgtca acgtcgacc cgataacgtg      480
gtgttggtcc tgctggcggc ggacgaggac gacgacagag atgtggctct gcagatccac      540
ttcacctga tccaggcgtt ttgctgcgag aacgacatca acatcctgcg cgtcagcaac      600

ccgggcccgc tggcggagct cctgctcttg gagaccgacg ctggccccgc ggcgagcgag      660
ggcggcggag agccccgga cctgcaactgc gtgctggtga cgaatccaca ttcactcaaa      720
tggaaagatc ctgccttaag tcaacttatt tgtttttgcc gggaaagtgc ctacatggat      780
caatgggttc cagtgattaa tctccctgaa cggtgatggc atctgaatga aaataactga      840
accaaattgc actgaagttt ttgaaatacc tttgtagtta ctcaagcagt tactccctac      900
actgatgcaa ggattacaga aactgatgcc aaggggctga gtgagttcaa ctacatgttc      960
tgggggcccg gagatagatg actttgcaga tggaaagagg tgaatatgaa gaaggaagct     1020
gtgttgaaac agaaaaataa gtcaaaagga acaaaaatta caaagaacca tgcaggaagg     1080
aaaactatgt attaatttag aatggttgag ttacattaaa ataaaccaa tatgttaaag     1140
ttaaagtgtg cagccatagt ttgggtatth ttggtttata tgcoctcaag taaaagaaaa     1200
gccgaaaggg ttaatcatat ttgaaaacca tattttattg tattttgatg agatattaaa     1260
ttctcaaagt tttattataa attctactaa gttattttat gacatgaaaa gttatttatg     1320
ctataaattt ttgaaacac aatacctaca ataaactggt atgaataatt gcatcatttc     1380
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa

```

5 <210> 28  
 <211> 11242  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 28

ES 2 613 521 T3

ttttttttt tttttttga gaaaggggaa tttcatcca aataaaagga atgaagtctg	60
gctcgggagg agggtecccc acctogctgt gggggetect gtttctctcc gccgcgctct	120
cgctctggcc gacgagtgga gaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc aacgactatc	180
agcagctgaa ggcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac atcctgctca	240
tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gttccoccaa gctcaaggtc attaccgagt	300
actgctgct gttccgagt gctggcctcg agagcctcgg agacctctc occaacctca	360
cggtcacccg cggctggaaa ctcttctaca actacgcctt ggtcatcttc gagatgacca	420
atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tcggggggcc atcaggattg	480
agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtcctgatc ctggatgcgg	540
tgtccaataa ctacattgtg ggaataagc ccccaaagga atgtggggac ctgtgtccag	600
ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccacat caacaatgag tacaactacc	660
gctgctggac cacaaaccgc tgccagaaaa tgtgcccaag cacgtgtggg aagcgggcgt	720
gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgctggg cagctgcagc gccctgaca	780
acgacacggc ctgtgtagct tgccgccact actactatgc cgggtgtctgt gtgctgct	840

ES 2 613 521 T3

gcccgcccaa cacctacagg ttgagggct ggcgctgtgt ggaccgtgac ttctgcgcca 900  
 acatcctcag cgccgagagc agcgactccg aggggtttgt gatccacgac ggcgagtgca 960  
 tgcaggagtg cccctcgggc ttcacccgca acggcagcca gagcatgtac tgcattccctt 1020  
 gtgaaggtcc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaagacc attgattctg 1080  
 ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccatcttcaa gggcaatttg ctcatataca 1140  
 tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt catggggctc atcgaggtgg 1200  
 tgacgggcta cgtgaagatc cgccattctc atgccttggc ctcttctgctc ttcctaaaaa 1260  
 accttcgcct catcctagga gaggagcagc tagaagggaa ttactccttc tacgtcctcg 1320  
 acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc atcaaagcag 1380  
 ggaaaatgta ctttgccttc aatcccaaat tatgtgttcc cgaattttac cgcattggagg 1440  
 aagtgcaggc gactaaaggc cgccaaagca aaggggacat aacaccagg aacaacgggg 1500  
 agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcacctc caccaccacg tcgaagaatc 1560  
 gcatcatcat aacctggcac cggtagccgc cccctgacta cagggatctc atcagcttca 1620  
 ccgtttacta caaggaagca cccttaaga atgtcacaga gtatgatggg caggatgcct 1680  
 gcggctccaa cagctggaac atggtggagc tggacctccc gcccaacaag gacgtggagc 1740  
 ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgcggtttac gtcaaggctg 1800  
 tgacctcac catggtggag aacgaccata tccgtggggc caagagtgag atcttgtaca 1860  
 ttgcaccaa tgcttcagtt ccttcattc ccttggagct tctttcagca tcgaactcct 1920  
 cttctcagtt aatcgtgaag tggaaacctc cctctctgcc caacggcaac ctgagttact 1980  
 acattgtgag ctggcagcgg cagcctcagg acggtacct ttaccggcac aattactgct 2040  
 ccaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt gaggaggtca 2100  
 cagagaaccc caagactgag gtgtgtggg gggagaaagg gccttgctgc gcctgcccc 2160  
 aaactgaagc cgagaagcag gccgagaagg aggaggctga ataccgcaa gtctttgaga 2220  
 atttctgca caactccatc ttcgtgccc gacctgaaag gaagcggaga gatgtcatgc 2280  
 aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca gacacctaca 2340  
 acatcaccga cccggaagag ctggagacag agtacacctt ctttgagagc agagtggata 2400  
 acaaggagag aactgtcatt tctaaccttc ggctttcac attgtaccgc atogatatcc 2460  
 acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc gtctttgcaa 2520  
 ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttctggggc agtgacctgg gagccaaggc 2580  
 ctgaaaactc catcttttta aagtggcggg aacctgagaa tcccaatgga ttgattctaa 2640  
 tgtatgaaat aaaatacggc tcacaagttg aggatcagcg agaattgtgt tccagacagg 2700

ES 2 613 521 T3

aatacaggaa gtatggaggg gccaaagctaa accggctaaa cccggggaac tacacagccc 2760  
ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg ttcttctatg 2820  
tccaggccaa aacaggatat gaaaacttca tccatctgat catcgtctctg cccgtcgtctg 2880  
tctctgttgat cgtgggaggg ttggtgatta tgctgtacgt cttccataga aagagaaata 2940  
acagcaggct ggggaatgga gtgctgtatg cctctgtgaa cccggagtac ttcagcgtctg 3000  
ctgatgtgta cgttcctgat gagtgggagg tggtcggga gaagatcacc atgagccggg 3060  
aacttgggca ggggtcgttt gggatggtct atgaaggagt tgccaagggt gtggtgaaag 3120  
atgaacctga aaccagagtg gccattaaaa cagtgaacga ggccgcaagc atgctgtgaga 3180  
ggattgagtt tctcaacgaa gcttctgtga tgaaggagtt caattgtcac catgtggtgc 3240  
gattgctggg tgtggtgtcc caaggccagc caacactggt catcatggaa ctgatgacac 3300  
ggggcgatct caaaagttat ctccggtctc tgaggccaga aatggagaat aatccagtcc 3360  
tagcacctcc aagcctgagc aagatgattc agatggccgg agagattgca gacggcatgg 3420  
catacctcaa cgccaataag ttcgtccaca gagacctgac tgcccggaat tgcattgtag 3480  
ccgaagattt cacagtcaa atcggagatt ttggtatgac gcgagatata tatgagacag 3540  
actattaccg gaaaggaggg aaagggtgac tgcccgtgag ctggatgtct cctgagtccc 3600  
tcaaggatgg agtcttcacc acttactcgg acgtctggtc cttcggggtc gtctctggg 3660  
agatcggcac actggccgag cagccctacc agggcttgtc caacgagcaa gtccttcgct 3720  
tcgtcatgga gggcgccctt ctggacaagc cagacaactg tcttgacatg ctgtttgaac 3780  
tgatgcgcat gtgctggcag tataaccca agatgaggcc ttccttctctg gagatcatca 3840  
gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctcttctac tacagcgagg 3900  
agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg gagagcgtcc 3960  
ccctggacc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac tcaggacaca 4020  
aggccgagaa cggccccggc cctggggtgc tggtcctccg cggcagcttc gacgagagac 4080  
agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg gcccttgccg ctgccccagt 4140  
cttcgacctg ctgatccttg gatcctgaat ctgtgcaaac agtaacgtgt gcgcacgcgc 4200  
agcggggtgg ggggggagag agagtthta caatocattc acaagcctcc tgtacctcag 4260  
tggatcttca gaactgcctc tgctgcccgc gggagacagc ttctctgag taaaacacat 4320  
ttgggatggt ccttttttca atatgcaagc agctttttat tccctgccc aaccctaac 4380  
tgacatgggc ctttaagaac cttaatgaca acacttaata gcaacagagc acttgagaac 4440  
cagtctctc actctgtccc tgccttccc tgttctccct ttctctctcc tctctgcttc 4500  
ataacgaaa aataattgcc acaagtccag ctgggaagcc ctttttatca gtttgaggaa 4560  
gtggctgtcc ctgtggcccc atccaaccac tgtacacacc cgctgacac cgtgggtcat 4620

ES 2 613 521 T3

tacaaaaaaaa	cacgtggaga	tgaaaat	tacctttatc	tttcaocttt	ctagggacat	4680
gaaatttaca	aagggccatc	gttcatocaa	ggctgttacc	attttaacgc	tgcctaattt	4740
tgccaaaatc	ctgaactttc	tccctcatcg	gcccggcgct	gattcctcgt	gtccggaggc	4800
atgggtgagc	atggcagctg	gttgcctcat	ttgagagaca	cgctggcgac	acactccgtc	4860
catccgactg	cccctgctgt	gctgctcaag	gccacaggca	cacaggtctc	attgcttctg	4920
actagattat	tatttggggg	aactggacac	aataggctct	tctctcagtg	aaggtgggga	4980
gaagctgaac	cggtctccct	gccctgcctc	cccagccccc	tgcccaacct	ccaagaatct	5040
gggtggccatg	ggccccgaag	cagcctggcg	gacaggettg	gagtcaaggg	gccccatgcc	5100
tgcttctctc	ccagccccag	ctcccccgcc	cgcccccaag	gacacagatg	ggaaggggtt	5160
tccagggact	cagccccact	gttgatgcag	gtttgcaagg	aaagaaatc	aaacaccaca	5220
acagcagtaa	gaagaaaagc	agtcaatgga	ttcaagcatt	ctaagctttg	ttgacatttt	5280
ctctgttctc	aggacttctt	catgggtctt	acagttctat	gttagacct	gaaacatttg	5340
catacacatc	gtctttaatg	tcacttttat	aactttttta	cggttcagat	attcatctat	5400
acgtctgtac	agaaaaaaaa	aagctgctat	ttttttgtt	cttgatcttt	gtggatttaa	5460
tctatgaaaa	ccttcaggtc	caccctctcc	cctttctgct	cactccaaga	aacttcttat	5520
gctttgtact	agagtgcgtg	actttcttcc	tcttttcccg	gtaatggata	cttctatcac	5580
ataatttgcc	atgaactggt	ggatgccttt	ttataaatac	atccccatc	cctgctccca	5640
cctgccccct	tagttgtttt	ctaaccctga	ggetctctgg	gcacgaggca	gaaagcaggc	5700
ogggcacocca	tcctgagagg	gcccgcctcc	tctccccagc	ctgcccctac	agcattggag	5760
cctgttacag	tgcaagacat	gatacaaaact	caggtcagaa	aaacaaagg	taaataattc	5820
acacgtcttt	gttcagtgtt	tccactcacc	gtggttgaga	agcctcacc	tctctttccc	5880
ttgcctttgc	ttaggttggtg	acacacatat	atatatattt	ttttaattct	tggttacaac	5940
agcagtgtta	accgcagaca	ctaggcattt	ggattactat	ttttcttaat	ggctatttaa	6000
tccttccatc	ccacgaaaaa	cagctgctga	gtccaaggga	gcagcagagc	gtggtccggc	6060
agggcctggt	gtggccctcg	ccccccct	caccggaccg	actgacctgt	ctttggaacc	6120
agaacatccc	aagggaaactc	cttcgcactg	gcgttgagtg	ggacccccgg	atccaggctg	6180
gcccagggcg	gcacctcag	ggctgtgcc	gctggagtgc	taggtggagg	cagcacagac	6240
gccacggtgg	cccaagagcc	cctttgcttc	ttgctggggg	accagggtg	tggtgctggc	6300
ccactttccc	tcggccagga	atccaggctc	ttggggccca	gggtcttctg	cttgtttcat	6360
tttttagcact	tctcaccaga	gagatgacag	cacaagagtt	gcttctggga	tagaaatggt	6420
taggagtaag	aacaaagctg	ggatacgggtg	attgctagtt	gtgactgaag	attcaacaca	6480

ES 2 613 521 T3

gaaaagaaag tttatacggc ttttttgctg gtcagcagtt tgtcccactg ctttctctag 6540  
 tctctatccc atagcgtggt ccctttaaaa aaaaaaaaaa ggtattatat gtaggagttt 6600  
 tcttttaatt tattttgtga taaattacca gtttcaatca ctgtagaaaa gccccattat 6660  
 gaatttaaat ttcaaggaaa ggggtgtgtg gtgtgtatgt gtgggggtg tgtgtgtgag 6720  
 agtgatggga cagttcttga tttttgggt ttttttccc ccaaacattt atctacctca 6780  
 ctcttatttt ttatatgtgt atatagacia aagaatacat ctacaccttc tcagcacctg 6840  
 acaataggcc gttgatactg gtaacctcat ccacgccaca ggcgccacac ccagggtgatg 6900  
 cagggggaag ccaggctgta ttccggggtc aaagcaacac taactcacct ctctgctcat 6960  
 ttcagacagc ttgecttttt ctgagatgtc ctgttttctg ttgctttttt tgttttgttt 7020  
 tctatcttgg tttccacca ggtgttagat ttctcctcct cctagccagg tggccctgtg 7080  
 aggccaacga gggcaccaga gcacacctgg gggagccacc aggtgtccc tggtgtgtg 7140  
 tctttggaac aaactgcttc tgtgcagatg gaatgaccaa cacatttctg ccttaagaga 7200  
 gcagtgttcc ctgaggttct gaggagagga aggtgtccag gcagcaccat ctctgtgca 7260  
 atccccaggg taaaggcgtg gggcattggg tttgctcccc ttgctgctgc tccatccctg 7320  
 caggaggctc gcgctgagc aggaccgtgc ggccatggct gctgcattca ttgagcacia 7380  
 aggtgcagct gcagcagcag ctggagagca agagtcccc agcctgtgca ccagaatgca 7440  
 gaggctcctg acctcacagc cagtccctga tagaacacac gcaggagcag agtcccctcc 7500  
 ccctccaggc tgccctctca acttctcctt cacctccttc cctaggggta gacagagatg 7560  
 taccaaaact tccggctgga aagcccagtg gccggcgccg aggtctgtgg cgtcacgccc 7620  
 cccccgccag ggctgtacct ccgtctcctt ggtcctgctg ctcacaggac agacggctcg 7680  
 ctcccctctt ccagcagctg ctcttacagg cactgatgat ttcgctggga agtgtggcgg 7740  
 gcagctttgc ctaagcgtgg atggctcctc ggcaattcca gcctaagtga aggcgctcag 7800  
 gagcctcctg ctggaacgca acctatctct cccaggacct cggggatctt aaggctattg 7860  
 agaaatactg ttgatcagg gttttgttct tccacactgt aggtgacccc ttggaataac 7920  
 ggcctctcct ctctgcaca tacctaccgg tttccacaac tggatttcta cagatcattc 7980  
 agctggttat aagggttttg tttaaactgt ccgagttact gatgtcattt tgtttttgtt 8040  
 ttatgtaggt agcttttaag tagaaaacac taacagtgtg gtgccatca tagcaaatgc 8100  
 ttcagaaaaca cctcaataaa agagaaaact tggcttgtgt gatggtgcag tcactttact 8160  
 ggaccaaccc acccaoctg actataccaa ggcacatct atccacagtt ctagcctaac 8220  
 ttcatgctga tttctctgcc tcttgatttt tctctgtgtg ttccaaataa tottaagctg 8280  
 agttgtggca ttttccatgc aacctccttc tgccagcagc tcacactgct tgaagtata 8340  
 tgaaccactg aggcacatca tggaaattgat gtgagcatta agacgttctc ccacacagcc 8400

ES 2 613 521 T3

ottccctgag gcagcaggag ctggtgtgta ctggagacac tgttgaactt gatcaagacc 8460  
 cagaccaccc caggtctcct tcgtgggatg tcatgacggt tgacatacct ttggaacgag 8520  
 cctcctcctt ggaagatgga agaccgtggt cgtggccgac ctggcctctc ctggcctggt 8580  
 tcttaagatg cggagtcaca tttcaatggt acgaaaagtg gcttcgtaaa atagaagagc 8640  
 agtcactgtg gaactaccaa atggcgagat gctcggtgca cattgggggtg ctttgggata 8700  
 aaagatttat gagccaacta ttctctggca ccagattcta ggccagtttg ttccactgaa 8760  
 gcttttccca cagcagtcca cctctgcagg ctggcagccg aatggottgc cagtggctct 8820  
 gtggcaagat cactctgaga tcgatgggtg agaaggctag gatgcttgtc tagtgttctt 8880  
 agctgtcacg ttgctcctt ccagggtggc cagacgggtg tggccactcc cttctaaaac 8940  
 acaggcgcctc tcctggtgac agtgaccocg cgtggtatgc cttggcccat tccagcagtc 9000  
 ccagttatgc atttcaagtt tggggtttgt tcttttcggt aatgttcctc tgtgttgca 9060  
 gctgtcttca tttcctgggc taagcagcat tgggagatgt ggaccagaga tccactcctt 9120  
 aagaaccagt ggcgaaagac actttctttc ttcactctga agtagctggt ggtacaaatg 9180  
 agaactcaa gagaggatgt tatttagact gaacctctgt tgccagagat gctgaagata 9240  
 cagaccttg acaggtcaga gggtttcatt tttggccttc atcttagatg actggttgcg 9300  
 tcatttggag aagtgagtgc tccttgatgg tggaatgacc ggggtggggg tacagaacca 9360  
 ttgtcacagg gatcctggca cagagaagag ttacgagcag caggggtgcag ggcttggag 9420  
 gaatgtgggc aaggttttga acttgattgt tcttgaagct atcagaccac atcagggctc 9480  
 agcagtcctc cgtgggcatt tggtttcaac aaagaaacct aacatcctac totggaaact 9540  
 gatctcggag ttaaggcga ttgttcaaga acacaaacta catcgcactc gtcagttgtc 9600  
 agttctgggg catgacttta gcgttttgt tctgcgagaa cataacgatc actcattttt 9660  
 atgtcccacg tgtgtgtgtc cgcactttc tggccaacat tgttttaact agtcactcat 9720  
 tagcgttttc aatagggtc ttaagtccag tagattacgg gtagtcagtt gacgaagatc 9780  
 tggtttacia gaactaatta aatgtttcat tgcatttttg taagaacaga ataattttat 9840  
 aaaatgttg tagttataa ttgccgaaaa taatttaaag aactttttt tttctctgtg 9900  
 tgtgcaaatg tgtgtttgtg atccattttt tttttttttt tttaggacac ctgtttacta 9960  
 gctagcttta caatatgcca aaaaaggatt tctccctgac cccatccgtg gttcaccctc 10020  
 ttttcccccc atgctttttg ccctagttta taacaaagga atgatgatga tttaaaaagt 10080  
 agttctgtat cttcagtatc ttggtcttcc agaaccctct ggttgggaag gggatcattt 10140  
 tttactggtc atttcccttt ggagtgtagc tactttaaca gatggaaaga acctcattgg 10200  
 ccatgaaac agccgaggtg ttggagccca gcagtgcctg gcacogttcg gcactctggt 10260

ES 2 613 521 T3

tgattggtct	ggctgccgtc	attgtcagca	cagtgccatg	gacatgggaa	gacttgactg	10320
cacagccaat	ggttttcatg	atgattacag	catacacagt	gatcacataa	acgatgacag	10380
ctatggggca	cacaggccat	ttgcttacat	gcctcgtatc	atgactgatt	actgctttgt	10440
tagaacacag	aagagaccot	attttattta	aggcagaacc	ccgaagatac	gtatttccaa	10500
tacagaaaag	aatttttaat	aaaaactata	acatacacia	aaattggttt	taaagttgac	10560
tccacttcoct	ctaactocag	tggattgttg	gccatgtctc	cccaactcca	caatatctct	10620
atcatgggaa	acacctgggg	tttttgcgct	acataggaga	aagatctgga	aactatttgg	10680
gttttgtttt	caacttttca	tttggatggt	tggcgttgca	cacacacatc	cacoggtgga	10740
agagacgccc	ggtgaaaaca	cctgtctgct	ttctaagcca	gtgaggttga	ggtgagaggt	10800
ttgccagagt	ttgtctacct	ctgggtatcc	ctttgtctgg	gataaaaaaa	atcaaaccag	10860
aaggcgggat	ggaatggatg	caccgcaaat	aatgcatttt	ctgagttttc	ttgttaaaaa	10920
aaaatttttt	taagtaagaa	aaaaaaaggt	aataacatgg	ccaatttggt	acataaaatg	10980
actttctgtg	tataaattat	tcttaaaaaa	tcttgtttat	ataaaaaatc	agtagatgaa	11040
aaaaatttca	aatgtttttt	gtatattctg	ttgtaagaat	ttattcctgt	tattgcgata	11100
tactctggat	tctttacata	atggaaaaaa	gaaactgtct	attttgaatg	gctgaagcta	11160
aggcaacggt	agtttctctt	actctgcttt	tttctagtaa	agtactacat	ggtttaagtt	11220
aaataaaata	attctgtatg	ca				11242

<210> 29  
 <211> 1660  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 29

5



ES 2 613 521 T3

ggtgcaactag caaaacaaac ttatthttgaa cactcagctc ctagcgtgog gcgctgcaa 60  
 tcattaacct cctggtgcaa gtggcgcggc ctgtgccctt tataagggtgc gcgctgtgtc 120  
 cagcgagcat cggccaccgc catcccatcc agcgagcadc tgccgcgcgc cgcgccacc 180  
 cctcccagag agcactggcc accgctccac catcacttgc ccagagtttg ggccaccgcc 240  
 cgccgccacc agcccagaga gcatcggccc ctgtctgctg ctgcgcctg gagatgtcag 300  
 aggtccccgt tgctcgctc tggctggtac tgctcctgct gactgtccag gtcggcgtga 360  
 cagccggcgc tccgtggcag tgcgcgcctt gctccgcga gaagctcgcg ctctgccgcg 420  
 cgggtgtccgc ctctgtctcg gaggtcaccg ggtccgcgcg ctgcggctgt tgcccgatgt 480  
 gcgccttgc tctgggcgcc gcgtgcggcg tggcgactgc acgctgcgcc cggggactca 540  
 gttgccgcgc gctgccgggg gagcagcaac ctctgcacgc cctcaccgcg ggccaaggcg 600  
 cctgcgtgca ggaagtctgac gcctccgctc cccatgctgc agaggcaggg agccctgaaa 660  
  
 gccagagag cacggagata actgaggagg agctcctgga taatttccat ctgatggccc 720  
 cttctgaaga ggatcattcc atcctttggg acgccatcag tacctatgat ggctcgaagg 780  
 ctctccatgt caccaacatc aaaaaatgga aggagccctg ccgaatagaa ctctacagag 840  
 tcgtagagag ttagccaag gcacaggaga catcaggaga agaaatttcc aaattttacc 900  
 tgccaaactg caacaagaat ggattttatc acagcagaca gtgtgagaca tccatggatg 960  
 gagaggcggg actctgctgg tgcgtctacc cttggaatgg gaagaggatc cctgggtctc 1020  
 cagagatcag gggagacccc aactgccaga tatatthtaa tgtacaaaac tgaaccaga 1080  
 tgaataatg tctgtcacg tgaataattt aagtatatag tatatthata ctctagaaca 1140  
 tgcacattta tatatatatg tatatgtata tatatatagt aactacttht tatactccat 1200  
 acataacttg atatagaaag ctgthtattt attcactgta agthtattth ttctacacag 1260  
 taaaaacttg tactatgtha ataacttgtc ctatgtcaat ttgtatatca tgaacactt 1320  
 ctcacatata tgtatgtaag taattgcatt tctgctcttc caaagctcct gcgctgttht 1380  
 ttaaagagca tggaaaata ctgcctagaa aatgcaaat gaaataagag agagtattht 1440  
 ttcagctagt ttgaaggagg acggttaact tgtatattcc accattcaca tttgatgtac 1500  
 atgtgtaggg aaagttaaaa gtgttgatta cataatcaaa gctacctgtg gtgatgttgc 1560  
 cacctgthaa aatgtacact ggatattgtg ttaaacacgt gtctataatg gaaacattta 1620  
 caataaatat tctgcatgga aatactgtha aaaaaaaaaa 1660

<210> 30  
 <211> 2638  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 30

ES 2 613 521 T3

agatgcgagc actgcggtg ggcgctgagg atcagccgct tcctgcctgg attccacagc 60  
ttcgcgccgt gtactgtcgc cccatccctg cgcgcccagc ctgccaagca gcgtgccccg 120  
gttgcaggcg tcatgcagcg ggcgcgaccc acgctctggg ccgctgcgct gactctgctg 180  
gtgctgctcc gcgggcccgc ggtggcggg gctggcgcga gctcggcggg cttgggtccc 240  
gtggtgcgct gcgagccgtg cgacgcgctg gcactggccc agtgccgccc tccgcccgcc 300  
gtgtgcgcgg agctggtgcg cgagcccggc tgcggctgct gcctgacgtg cgcactgagc 360  
gagggccagc cgtgcggcat ctacaccgag cgctgtggct ccggccttcg ctgccagccg 420  
tcgcccgaag aggcgcgacc gctgcaggcg ctgctggacg gccgcgggct ctgcgtcaac 480  
gctagtgcg ttagccgctt gcgocctac ctgctgccag cgcgccagc tccaggtgag 540  
ccgcccgcgc caggaaatgc tagtgagtcg gaggaagacc gcagcgcggc cagtgtggag 600  
agcccgtccg tctccagcac gcaccgggtg tctgatccca agttccacc cctcattca 660

ES 2 613 521 T3

aagataatca tcatcaagaa agggcatgct aaagacagcc agcgctacaa agttgactac 720  
gagtcctcaga gcacagatac ccagaacttc tcctccgagt ccaagcggga gacagaatat 780  
ggccctgccc gtagagaaat ggaagacaca ctgaatcacc tgaagttcct caatgtgctg 840  
agtcccaggg gtgtacacat tcccaactgt gacaagaagg gattttataa gaaaaagcag 900  
tgtcgcctt ccaaggcag gaagcggggc ttctgctggt gtgtggataa gtatgggcag 960  
cctctcccag gctacaccac caaggggaag gaggacgtgc actgctacag catgcagagc 1020  
aagtagacgc ctgcccgaag gttaatgtgg agctcaaata tgccttattt tgcacaaaag 1080  
actgccaaagg acatgaccag cagctggcta cagcctcgat ttatatttct gtttgtggtg 1140  
aactgatttt ttttaacca aagtttagaa agaggttttt gaaatgccta tggtttcttt 1200  
gaatggtaaa cttgagcatc ttttacttt ccagtagtca gcaaagagca gtttgaattt 1260  
tcttgtcgtc tcctatcaa atattcagag actcgagcac agcaccaga cttcatgcgc 1320  
ccgtggaatg ctcaccacat gttggtcgaa gcggccgacc actgactttg tgacttaggc 1380  
ggctgtgttg cctatgtaga gaacacgctt cccccact ccccgtagag tgccgacagc 1440  
ctttatcgag aataggaaaa cctttaaacc ccggtcatcc ggacatcca acgcatgctc 1500  
ctggagctca cagccttctg tgggtgcatt tctgaaaca gggcgtggat ccctcaacca 1560  
agaagaatgt ttatgtcttc aagtgaacct tactgcttgg ggactattgg agaaaataag 1620  
gtggagtcc acttgttta aaaatatgta tctaagaatg ttctagggca ctctgggaac 1680  
ctataaaggc aggtatttgc ggcctcctc ttcaggaatc ttctgaaga catggcccag 1740  
tcgaaggccc aggatggctt ttgctcggc ccggtgggtt aggggggaca gagagacagc 1800  
gagagtcagc ctccacattc agaggcatca caagtaatgg cacaattctt cggatgactg 1860  
cagaaaatag tgtttttag ttcaacaact caagacgaag cttatttctg aggataagct 1920  
ctttaaaggc aaagctttat tttcatctct catcttttgt cctccttagc acaatgtaaa 1980  
aaagaatagt aatatcagaa caggaaggag gaatggctt ctggggagcc catccaggac 2040  
actgggagca catagagatt cacccatggt tgttgaactt agagtcattc tcatgctttt 2100  
ctttataatt cacacatata tgcagagaag atatgttctt gttaacattg tatacaacat 2160  
agccccaaat atagtaagat ctatactaga taatcctaga tgaaatgta gagatgctat 2220  
atgatacaac tgtggccatg actgaggaaa ggagctcagc ccagagact gggctgctct 2280  
cccggaggcc aaaccaaga aggtctggca aagtcaggct cagggagact ctgccctgct 2340  
gcagacctcg gtgtggacac acgctgcata gagctctcct tgaaaacaga ggggtctcaa 2400  
gacattctgc ctacctatta gcttttctt attttttaaa ctttttggg ggaaaagtat 2460  
ttttgagaag tttgtcttgc aatgtattta taaatagtaa ataaagttt taccattaaa 2520  
aaaatatctt tcccttgtt attgacctc tctgggctt gtatcactaa ttattttatt 2580  
ttattatata ataattattt tattataata aaatcctgaa aggggaaaat aaaaaaaa 2638

5 <210> 31  
<211> 4723  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

ES 2 613 521 T3

<400> 31

ggggggctgc ggggccgggt cgggtgcgcac acgagaagga cgcgcggccc ccagcgcctct	60
tggggggccgc ctcgagcat gacccccgcg ggccagcgc ccgcgcctga tccgaggaga	120
ccccgcgctc ccgcagccat gggcaccggg ggccggcggg gggcggcggc cgcgcgcctg	180
ctggtggcgg tggccgcgct gctactgggc gccgcgggcc acctgtacc cggagaggtg	240
tgtcccggca tggatatccg gaacaacctc actaggttgc atgagctgga gaattgctct	300
gtcatcgaag gacacttgca gatactctg atgttcaaaa cgaggcccga agatttccga	360
gacctcagtt tccccaaact catcatgac actgattact tgctgctctt cgggtctat	420
gggctcgaga gcctgaagga cctgttcccc aacctcacgg tcatccggg atcacgactg	480
ttctttaact acgcgctggt catcttcgag atggttcacc tcaaggaact cggcctctac	540
aacctgatga acatcacccg gggttctgtc cgcacgcaga agaacaatga gctctgttac	600
ttggccacta tcgactggtc ccgtatcctg gattccgtgg aggataatca catcgtgttg	660
aacaaagatg acaacgagga gtgtggagac atctgtccgg gtaccgcgaa gggcaagacc	720
aactgccccg ccaccgtcat caacgggcag tttgtcgaac gatgttgga tcatagtcac	780
tgccagaaag tttgcccgac catctgtaag tcacacggct gcaccgcga aggcctctgt	840
tgccacagcg agtgcctggg caactgttct cagcccgcg accccaccaa gtgcgtggcc	900
tgccgcaact tctacctgga cggcaggtgt gtggagacct gcccgcccc gtactaccac	960
ttccaggact ggcgctgtgt gaacttcagc ttctgccagg acctgcacca caaatgcaag	1020
aactgcgga ggcagggctg ccaccaatac gtcattcaca acaacaagt catccctgag	1080
tgtccctccg ggtacacgat gaattccagc aacttgctgt gcaccccatg cctgggtccc	1140
tgtcccagg tgtgccacct cctagaaggc gagaagacca tcgactcggg gacgtctgcc	1200
caggagctcc gaggatgcac cgtcatcaac gggagtctga tcatcaacat tcgaggaggc	1260
aacaatctgg cagctgagct agaagccaac ctcggcctca ttgaagaaat ttcagggtat	1320
ctaaaaatcc gccgatcota cgctctggtg tcaacttctct tottccggaa gttacgtctg	1380
attcgaggag agaccttga aattgggaac tactccttct atgccttga caaccagaac	1440
ctaaggcagc tctgggactg gagcaaacac aacctcacca ccactcagg gaaactcttc	1500
ttccaactata accccaaact ctgcttgtea gaaatccaca agatggaaga agtttcagga	1560
accaaggggc gccaggagag aaacgacatt gccctgaaga ccaatgggga caaggcatcc	1620

ES 2 613 521 T3

tgtgaaaatg agttacttaa attttcttac attcggacat cttttgacaa gatcttgctg	1680
agatgggagc cgtactggcc ccccgacttc cgagacctct tggggttcat gctgtttctac	1740
aaagaggccc cttatcagaa tgtgacggag ttcgatgggc aggatgcgtg tggttccaac	1800
agttggacgg tggtagacat tgaccacccc ctgaggtcca acgaccccaa atcacagaac	1860
caccaggggt ggctgatgcg gggctcaag ccctggaccc agtatgccat ctttgtgaag	1920
accctggtea ccttttcgga tgaacgccgg acctatgggg ccaagagtga catcatttat	1980
gtccagacag atgccaccaa ccctctgtg ccctggatc caatctcagt gtctaactca	2040
tcatcccaga ttattctgaa gtggaaacca ccctccgacc ccaatggcaa catcaccac	2100
tacctggttt tctgggagag gcaggcggaa gacagtgagc tgttcgagct ggattattgc	2160
ctcaaagggc tgaagctgcc ctcgaggacc tggctccac cattcgagtc tgaagattct	2220
cagaagcaca accagagtga gtatgaggat tcggccggcg aatgctgctc ctgtccaaag	2280
acagactctc agatcctgaa ggagctggag gagtcctcgt ttaggaagac gtttgaggat	2340
tacctgcaca acgtggtttt cgtcccaga aaaacctctt caggcactgg tgccgaggac	2400
cctaggccat ctcgaaaacg caggtccctt ggcgatggtg ggaatgtgac ggtggccgtg	2460
cccaoggtgg cagctttccc caaaccttc tggaccagcg tgcccacgag tccggaggag	2520
cacaggcctt ttgagaaggt ggtgaacaag gagtcgctgg tcatctccgg cttgcgacac	2580
ttcaogggct atogcatcga gctgcaggct tgcaaccagg acaccctga ggaacggtgc	2640
agtgtggcag cctacgtcag tgcgaggacc atgcctgaag ccaaggctga tgacattgtt	2700
ggccctgtga cgcataaat ctttgagaac aacgtcgtcc acttgatgtg gcaggagccg	2760
aaggagccca atggctctgat cgtgctgtat gaagtgagtt atcggcgata tggatgatgag	2820
gagctgcata tctgctctc cgcgaagcac ttcgctctgg aaoggggctg caggctgctt	2880
gggctgtcac cggggaacta cagcgtgoga atccgggcca cctcccttgc gggcaacggc	2940
tcttgagcgg aaccaccta tttctacgtg acagactatt tagacgtccc gtcaaatatt	3000
gcaaaaatta tcatcggccc cctcatcttt gtctttctct tcagtgttgt gattggaagt	3060
atztatctat tcctgagaaa gaggcagcca gatgggccc tgggaccgct ttacgcttct	3120
tcaaaccctg agtatctcag tgccagtgat gtgtttccat gctctgtgta cgtgccggac	3180
gagtgggagg tgtctcgaga gaagatcacc ctctctcgag agctggggca gggctccttc	3240
ggcatggtgt atgagggcaa tgccaggac atcatcaagg gtgaggcaga gacccgcgtg	3300
gcggtgaaga cggtaacga gtcagccagt ctccgagagc ggattgagtt cctcaatgag	3360
gcctcggtea tgaagggctt cacctgccat caogtgggtg gcctcctggg agtgggtgccc	3420
aagggccagc ccacgctggt ggtgatggag ctgatggctc acggagacct gaagagctac	3480

ES 2 613 521 T3

ctcogttctc tggggccaga ggctgagaat aatcctggcc gccctcccc taccctcaa 3540  
gagatgattc agatggcggc agagattgct gacgggatgg cctacctgaa cgccaagaag 3600  
tttgtgcatc gggacctggc agcgagaaac tgcattggtg cccatgattt tactgtcaaa 3660  
attggagact ttggaatgac cagagacatc tatgaaacgg attactaccg gaaagggggc 3720  
aagggtctgc tccctgtacg gtggatggca ccggagccc tgaaggatgg ggtcttcacc 3780  
acttctctcg acatgtggtc ctttggcgtg gtcctttggg aaatcaccag cttggcagaa 3840  
cagccttacc aaggcctgtc taatgaacag gtgttgaaat ttgtcatgga tggagggtat 3900  
ctggatcaac ccgacaactg tccagagaga gtcactgacc tcatgogcat gtgctggcaa 3960  
ttcaaccoca agatgaggcc aaccttcctg gagattgtca acctgctcaa ggacgacctg 4020  
caccagctc tccagaggtg gtcgttcttc cacagcgagg agaacaaggc tcccagagat 4080  
gaggagctgg agatggagtt tgaggacatg gagaatgtgc ccctggaccg ttctctgcac 4140  
tgtcagaggg aggagggggg gggccgggat ggagggtcct cgctggggtt caagcggagc 4200  
tacgaggaac acatccctta cacacacatg aacggaggca agaaaaacgg gcggattctg 4260  
accttgctc ggtccaatcc ttcctaacag tgctaccgt ggcggggggc ggagggggtt 4320  
ccatctctcg ctttctctcg gtttgaagc ctctggaaaa ctcaggattc tcacgactct 4380  
accatgtcca gtggagttca gagatcgttc ctatacattt ctgttcatct taaggtggac 4440  
tcgtttggtt accaatttaa ctagtctgc agaggattta actgtgaacc tggaggggcaa 4500  
ggggtttcca cagttgctgc tctttgggg caacgacggt ttcaaaccag gattttgtgt 4560  
tttttcttcc cccccaccg ccccagcag atggaagaa agcacctgtt ttacaaatt 4620  
cttttttttt tttttttttt ttttttttg ctggtgtctg agcttcagta taaaagacaa 4680  
aacttctgt ttgtggaaca aaatttcgaa agaaaaaac aaa 4723

<210> 32  
<211> 3017  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 32

ggatccctga ggcacacgcc gctggtgtgg agcgcgtgtt gacaacgtcg ccggggagac 60  
gggcgggggc ggggcccggg agagggggag gcgcggccct ggcggcgcgc gaggggcccg 120  
gctgtcagcg caaggcccag gccgcccag tggccacggc cgtgcccgc ccgcccctta 180  
tataccggcg ctaaatttag gctgcgcccg gagctcgtcc ccatccggga cgcgtttccg 240  
ccgcccgcgc tttggcccgg ccccgcgcgc cgcgcgcctc ataaggcttg ggccggcccg 300  
gcccggccc acagagccgt ccccgcgcgc ccgcgcgccg accagcccgg cctcgggcag 360  
cactcaccg gtgtccccgt ccgcgtcctt cctccccggg tcccggccat ggcgctgagt 420

10

ES 2 613 521 T3

gaacccatcc tgccgtcctt ttccactttc gccagcccg gccgagagcg cggcctgcag 480  
 gaggtgaggg cggcggggac ggcggggcga ccgggaccgt gggcgggcgg ctcggggtag 540  
 tagaacgtgg gctgcggggg gacaggacgc gaaggcgggg actgcagact caggagagga 600  
 ggatgcgggc cacggggatc gcggaactag ggtggtaaaa ggcaagcagc gccccccgag 660  
 ccccgccgcc cgctcacgcc cattgccctg tcgcccgcag cgctggccgc gcgccgaacc 720  
 cgagtccggc ggcaccgacg acgacctcaa cagcgtgctg gacttcatcc tgtccatggg 780  
 gctggatggc ctgggcgcgc aggccgcccc ggagccgcgc ccgccgcccc cgcgcctgc 840  
 gttctattac cccgaaccgc gcgcgcccc gccctacagc gcccccgcg gtggcctggt 900  
 gtctgagctg ctgcgacccg agctggatgc gccgcgggg ccgcactgc acggccgctt 960  
 tctgctggcg ccgcccggcc gcctggtcaa ggcagagccc cctgaagcgg acggcgcgcg 1020  
 cggctacggc tgcgccccgc ggetgaccgc tggaccgcgc ggcccaagc gcgagggcgc 1080  
 cccagggccc gggcctcgt gcatgcgag tcccggggc cccccccgc cgcgcccga 1140  
 cacaccgccc ctacgcccc agggccccgc gcgcctgcc gcgcccggc cgcgcctc 1200  
 cttcccgcgc ccttcggtg gccctggtt cggcggcgc gggcccggc tgcattacgc 1260  
 gccgcctgcg cccccagcct tcggtcttt cgacgacgc gccgcccgc cggcagccct 1320  
 gggcctggcg cccccgcgc cccgcggtct cctcacgcgc cctgogtccc cgctggagct 1380  
 gctggaggcc aagccaaaag gcggccgcgc ctcttggccc cgcacaagca ccgccactca 1440  
 cacctgcagc tacgcgggct gcggcaagc ctacaccaag agttcgcat tgaaggcgca 1500  
 tctgcgcacg cacacaggtg ggcggcacgc acgagccagg agcgcaggcg gggggacgcg 1560  
 ggaggagagg tcggattccc agcgcgcgc agaaaatgaa tttaggacct cccttggggc 1620  
 gtggctcagg gggatctggc agtggtgac gcttaggact ccccaggagc gtggctcggg 1680  
 aggttggtg ggggggcaca caggaacct ccctaaggaa gtgtgatccg agaggttggg 1740  
 gtgggggctt gcacgcttag gacgagggg gcctccggag gttgggaaga gcacttagaa 1800  
 aacctcctg aggcgtggct agggagacag tctcagaaag ttggggaggg ggagcaggtt 1860  
 taggagccgc tgggcacttg gctcagaatc cccggggctg aggctcaggt agttggggag 1920  
 taggtgcgcg ttaggaacc ccggggagat gctgcgtctc aggaagttgg ggagggcgt 1980  
 caggcttggg actcctctg ggacaaggct caggacottg gggagggagt gttcgtcggg 2040  
 aaaccttgag agattccgt tcttagaatg ctggagagag gtgcatgctt aggaccgtcg 2100  
 gggagcgtg ctgacaacag tgggagtg acctgcgct cctccgacc cctgggggtg 2160  
 aggatccgga ttgtggggg agttggggat gtagggcaag gatccctcag gggcgcaaca 2220  
 ctaccgcggg gacgcgtca aggccctggt tagggatagg ttgcgctcgc cggggtagcc 2280  
 atacgtgccc tgtcctggga ggggaactga cgcttactct cccccctcc ctgcaggtga 2340

ES 2 613 521 T3

gaagccctac cactgcaact gggacggctg cggetggaag tttgcgcgct cagacgagct 2400  
 cacgcgccac taccgaaagc acacgggcca cgggccattc cagtgccatc tgtgcgatcg 2460  
 tgccttctcg cgctccgatc acctggcgct gcacatgaaa cggcacatgt agccgggacg 2520  
 cccccccca octgcgcgcg gccgtggcgg gtcccaacggc cggggcgcg cccctccca 2580  
 aactgtgact ggtatttatt ggaccagag aaccgggccc ggcacagcgt ggctacagag 2640  
 ggtctccctc gatgacgacg acgacgacgc caccacccca gccccgtct gtgactgaag 2700  
 gcccggtggg aaaagaccac gatcctcctt gacgagtttt gtttttcaa atggtgcaat 2760  
 aatttaagtg gcattctctc tcccaccggg tctacactag aggatcgagg cttgtgatgc 2820  
 cttgtaagaa ataaggcct taattgtac tgtctcgggc atttttata atattgtata 2880  
 tagtgactga caaatattgt attactgtac atagagagac aggtgggcat ttttgggcta 2940  
 cctggttcgt ttttataaga ttttgcggg ttggtttttt tttttatta aaagttttgc 3000  
 atcttttaaa aaaaaaa 3017

<210> 33  
 <211> 2949  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 33

agtttccoga ccagagagaa cgaacgtgtc tgcggcgcg cggggagcag aggcggtggc 60  
 gggcgcgcg gccaccggga gccgcogagt gaccctcccc cgcacctctg gccccacc 120  
 ctcccaccgg cccgtggccc gcgcccattg ccgcgcgcg tccacacaac tcaccggagt 180  
 ccgcgccttg cgcgcggac cagttcgcag ctccgcgcca cggcagccag tctcacctgg 240  
 cggcaccgcc cgcaccgcg cccggccaca gccctgccc ccacggcagc actcgagggc 300  
 accgcgacag tgggtgggga cgctgctgag tggaaagag cgcagcccgg ccaccggacc 360  
 tacttactcg ccttgctgat tgtctatfff tgcgtttaca acttttctaa gaacttttgt 420  
 atacaaagga actttttaa aaagacgctt ccaagttata tttaatcaa agaagaagga 480  
 tctcgccaa tttggggttt tgggttttg cttcgtttct tctcttcggt gactttgggg 540  
 ttcaggtgcc ccagctgctt cgggctgccc aggaccttct gggccccac attaatgag 600  
 cagccacctg gcgagtctga catggctgtc agcgaocgc tgcctccatc tttctccacg 660  
 ttcgcgtctg gcccgcggg aagggagaag aactgcgtc aagcaggtgc cccgaataac 720  
 cgctggcggg aggagctctc ccacatgaag cgacttccc cagtgttcc cggccgccc 780  
 tatgacctgg cggcgcgac cgtggccaca gacctggaga gcggcgagc cgggtcggct 840  
 tgcggcggtg gcaacctggc gccctacct cggagagaga ccgaggagt caacgatctc 900  
 ctggacctgg actttattct ctccaattcg ctgacctc ctccggagt agtggccgcc 960

10



ES 2 613 521 T3

accgtgtcct cgtcagcgtc agcctcctct tcgtcgtcgc cgtcagagcag cgccctgcc 1020  
 agcgcgccct ccacctgcag cttcacctat ccgatccggg ccgggaacga cccgggcgtg 1080  
 gcgcccggcg gcacgggcgg aggcctcctc tatggcaggg agtccgctcc ccctccgacg 1140  
 gctcccttca acctggcgga catcaacgac gtgagcccct cggggggctt cgtggccgag 1200  
 ctctgoggc cagaattgga ccgggtgtac attccgccc agcagccgca gccgccaggt 1260  
 ggcgggctga tgggcaagtt cgtgctgaag gcgtcgtga gcgcccctgg cagcgagtac 1320  
 ggcagccogt cggatcatcag cgtcagcaaa ggagccctg acggcagcca cccgggtgtg 1380  
 gtggcgcctt acaacggcgg gccgcccgc acgtgcccga agatcaagca ggaggcggtc 1440  
 tcttcgtgca cccacttggg cgctggacct cctctcagca atggccaccg gcoggtgca 1500  
 cagcacttcc ccctggggcg gcagctcccc agcaggacta ccccgacct gggctctgag 1560  
 gaagtgtga gcagcagga ctgtaccct gcctgcgcg ttctcccgg cttccatccc 1620  
 cacccggggc ccaattacc atccttctct ccgatcaga tgcagccgca agtcccggc 1680  
 ctccattacc aagagctcat gccaccoggt tctgcatgc cagaggagcc caagccaaag 1740  
 aggggaagac gatcgtggcc ccgaaaagg accgccccc aacttgtga ttacgcgggc 1800  
 tggggcaaaa cctacacaaa gagtcccat ctcaaggcac acctggaac ccacacaggt 1860  
 gagaaacctt accactgtga ctgggacggc tgtggatgga aattgcccc ctcagatgaa 1920  
 ctgaccaggc actaccgtaa acacacgggg caccgcccgt tccagtcca aaaatgcgac 1980  
 cgagcatttt ccaggtcgga ccacctgcc ttacacatga agaggcattt ttaaattcca 2040  
 gacagtggat atgaccaca ctgccagaag agaattcagt attttttact tttcacactg 2100  
 tcttccgat gagggaagga gccagccag aaagcactac aatcatggtc aagttcccaa 2160  
 ctgagtcatc ttgtgagtgg ataatcagga aaaatgagga atccaaaaga caaaaatcaa 2220  
 agaacagatg gggctgtga ctggatctc tatcattcca attctaaatc cgacttgaat 2280  
 attcctggac ttacaaaatg ccaagggggg gactggaagt tgtggatata agggataaaa 2340  
 ttatatccgt gagttggggg agggaagacc agaattccct tgaattgtgt attgatgcaa 2400  
 tataagcata aaagatcacc ttgtattctc ttaacctct aaaagccatt attatgatgt 2460  
 tagaagaaga ggaagaaatt caggtacaga aaacatgttt aatagccta aatgatggtg 2520  
 cttggtgagt cttggttcta aaggtaccaa acaaggaagc caaagttttc aaactgctgc 2580  
 atactttgac aaggaaaatc tatatttgc tccgatcaa catttatgac ctaagttag 2640  
 taatatacct ggtttacttc ttagcattt ttatgcagac agtctgttat gcaactgtgt 2700  
 ttcagatgtg caataatttg tacaatggtt tattcccaag tatgccttaa gcagaacaaa 2760  
 tgtgtttttc tatatagttc cttgccttaa taaatatgta atataaattt aagcaaacgt 2820  
 ctattttcta tatttataa ctacaaagta aaatgaacat tttgtggagt ttgtattttg 2880  
 catactcaag gtgagaatta agttttaaat aaacctataa tattttatct gaaaaaaaaa 2940  
 aaaaaaaaaa 2949

5 <210> 34  
 <211> 2073  
 <212> ADN

ES 2 613 521 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 34

```

agatgccacg ccccatagct ccaccagtca ccgcggcaca gtggccctta agcgaggagc      60
ggcggcgccc gcagcaatca cagcagtgcc gacgtcgtgg gtgtttggtg tgaggctgcg      120
agccgcccgg agttctcacg gtcccggcgg cgccaccacc gcggtcactc accgcggccg      180
ccgccaccac tgcaccacag gtcgcctgcc acaggtgtct gcaattgaac tccaaggtgc      240
agaatggttt ggaaagtagc tgtattcctc agtgtggccc tgggcattgg tgccgttcct      300
atagatgatc ctgaagatgg aggcaagcac tgggtggtga tcgtggcagg ttcaaattggc      360
tggtataatt ataggcacca ggcagacggc tgccatgcct accagatcat tcaccgcaat      420
gggattcctg acgaacagat cgttgtgatg atgtacgatg acattgctta ctctgaagac      480
aatcccactc caggaattgt gatcaacagg cccaatggca cagatgtcta tcagggagtc      540
ccgaaggact aactggaga ggatgttacc ccacaaaatt tccttgctgt gttgagaggc      600
gatgcagaag cagtgaaggg cataggatcc ggcaaagtcc tgaagagtgg cccccaggat      660
cacgtgttca tttacttcac tgaccatgga tctactggaa tactggtttt tcccaatgaa      720
gatcttcatg taaaggacct gaatgagacc atccattaca tgtacaaaca caaaatgtac      780
cgaaagatgg tgttctacat tgaagcctgt gagtctgggt ccatgatgaa ccacctgccg      840
gataacatca atgtttatgc aactactgct gccaacccca gagagtctgc ctacgcctgt      900
tactatgatg agaagaggtc cacgtacctg ggggactggt acagcgtcaa ctggatggaa      960
gattcggacg tggaaagatct gactaaagag accctgcaca agcagtacca cctggtaaaa     1020
tcgcacacca acaccagcca cgtcatgcag tatggaaaca aaacaatctc caccatgaaa     1080
gtgatgcagt ttcagggtat gaaacgcaa gccagttctc ccgtccccct acctccagtc     1140
acacaccttg acctcacccc cagccctgat gtgcctctca ccatcatgaa aaggaaactg     1200
atgaacacca atgatctgga ggagtccagg cagctcacgg aggagatcca gcggcatctg     1260
gatgccaggc acctcattga gaagtcaagt cgttaagatcg tctccttgct ggcagcgtcc     1320
gaggctgagg tggagcagct cotgtccgag agagccccgc tcacggggca cagctgotac     1380
ccagaggccc tgctgcactt ccggaccac tgcttcaact ggcactcccc cacgtaogag     1440
tatgcgttga gacatttcta cgtgctggtc aacctttgtg agaagccgta tccgcttcac     1500

```

5

ES 2 613 521 T3

aggataaaat tgtccatgga ccacgtgtgc cttgggtcaact actgaagagc tgccctcctgg 1560  
 aagcttttcc aagtgtgagc gccccaccga ctgtgtgctg atcagagact ggagaggtgg 1620  
 agtgagaagt ctccgctgct cgggcccctcc tggggagccc ccgctccagg gctcgctcca 1680  
 ggaccttctt cacaagatga cttgctcgct gttacctgct tccccagtct tttctgaaaa 1740  
 actacaaatt aggtgaggaa aagctctgta ttgagaaggg tcatatttgc tttctaggag 1800  
 gtttggtggt ttgctgtta gttttgagga gcaggaagct catgggggct tctgtagccc 1860  
 ctctcaaaag gagtctttat tctgagaatt tgaagctgaa acctctttaa atcttcagaa 1920  
 tgattttatt gaagagggcc gcaagcccca aatggaaaac tgtttttaga aaatatgatg 1980  
 atttttgatt gcttttgtat ttaattctgc aggtgttcaa gtcttaaaaa ataaagattt 2040  
 ataacagaac ccaaataaaa aaaaaaaaaa aaa 2073

<210> 35  
 <211> 3470  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 35

atacacacag actcacagcg agaccgacac aactcccat aactcacac acacaactgc 60  
 aggcagcgag gctcgggaag tcaggccggc ttttcgcccc ggcgccttct ctgctccagc 120  
 cggccgggtc tccttggggg cccggagctc ggccgggccc cgcagccccg ttagaggacg 180  
 agctcggcgg acccccgctc ctccatgggc aaacgcgggc ggccgcgcaa ggaggcgcgc 240  
 tgcgagggcg cggggctggc ccccgccgcg ccccggtg tgccccccgc cgtggccgcg 300  
 ccccagcccc cggccctgcc cgaggacccc gctggggcca agcccaggtg ccccttctca 360  
 gacattttca acaccagcga gaactcgatg gagaagcaca tcaaaccttt tctgcagaac 420  
 gtgcagattc tgctcgaggc cgccagctac ctggagcaga tcgagaaaga aaacaaaaag 480  
 tgtgaacatg gctacgctc ttcattcccg tccatgcccga gccccgact gcagcattca 540  
 aagccccac ggaggttgag ccgggcacag aaacacagca gcgggagcag caacaccagc 600  
 actgccaaca gatctacaca caatgagctg gaaaagaatc gacgagctca tctgcgcctt 660  
 tgtttagaac gcttaaaagt tctgattcca ctaggaccag actgcaccgg gcacacaaca 720  
 cttggtttgc tcaacaaagc caaagcacac atcaagaaac ttgaagaagc tgaaagaaaa 780  
 agccagcacc agctcgagaa tttggaacga gaacagagat ttttaagtg gcgactggaa 840  
 cagctgcagg gtcctcagga gatggaacga atacgaatgg acagcattgg atcaactatt 900  
 tottcagatc gttctgattc agagcgagag gagattgaag tggatgttga aagcacagag 960  
 ttctcccatg gagaagtgga caatataagt accaccagca tcagtgacat tgatgaccac 1020  
 agcagcctgc cgagtattgg gagtgcagag ggttactcca gtgccagtgt caaactttca 1080

10

ES 2 613 521 T3

ttcaottcat agaaccacagc atgacataac agtgcagggc aaaatattca ctggggccaat 1140  
 tcaatacaaa caatctctta aattgggttc atgatgcagt ctctctctta aaacaaaaca 1200  
 aaacaaaaca aaactatact tgaacaaaag ggtcagagga cctgtattta agcaaaact 1260  
 tagcaaaaag tggggcagag cctcccaagg agaacaaata ttcagaatat tcatattgga 1320  
 aaaatcacia tttttaatgg cagcagaaaa cttgtgtgaa attttcttga tttgagttga 1380  
 ttgagaagag gacattggag atgccatcct ctttctcttt tctagtttgc tcatactaca 1440  
 ttgagtagac acatttaagg atgggggttat gaacccttcc tgagctttat ggtcctaaaa 1500  
 gcaaaaataa aactattcga atgaaaagac aagaaaatca ggtattaatc ttggatagct 1560  
 aataatgagc tattaaaact cagcctggga cagtttatca tgaagcctgt ggatgatcaa 1620  
 tcctttatta ttatTTTTTT tttttgaaaa aagctcattt catgctctgc aaaaggagag 1680  
 actcccatga agccttttga aagggatcat catgcagctc aactttctgt tggattccat 1740  
 gctaagcaag ctaaccttat cctgcattgt tagcactagg caccagctg ccacctctcc 1800  
 atoctgctgc ccttaggcca catgggagca gtccatgcat gacagcctct atoctacaag 1860  
 gcctatgagt atggattggg ggggccaata ggaaaaagct ccatgtgcct ctttgtctgc 1920  
 gtgggtcaga agagtgtgc acgcagatta gcaggccaag gtctgagcca cagcagcatt 1980  
 tttatttcag attttgataa ctgtttatat gtgttgaaaa ccaaatgac atctttttaa 2040  
 agcttatcca taaaaaaaaa tagatgtctt ttatagtgga aaaacacatg gggaaaaaaaa 2100  
 tcatctatct tgatgcagca tttgataatg ataaaacacc tcacacctca ctctttatag 2160  
 tgcacaaaat gaatgaggtc tgggctaggt agaaaaaggg tcaatgctat ttttgTTTT 2220  
 agaatcatta ccttttacca gcttttaacc atctgatatc tatagtagac acactatcat 2280  
 agttaacata gtaagttcag cacttgtctc attttaatgt aaagatttgc ttccattttc 2340  
 ctacaggcag tctctctctt cctcacagtc ccactgtgca ggtgctattg ttactcttac 2400  
 gaatattttc agtaatgta ttttcttcta agtgaaattt ctagcctgca ctttgatgtc 2460  
 atgtgttccc tttgtctttc aaactccaag gtcccttctg ggeectctcc cttaccctgg 2520  
 gaaggcctct tggagacctt acccctggct gtttggactt tgtatacttt aaataattta 2580  
 actaccctta attacttaaa aaaaaaaaaa agctttatga ttttcataac ttattgctga 2640  
 ttttaatgga ttgtaattt cagtcctgta gttttatttt atgttttagat agggctgggc 2700  
 aaggaaaaag aaaataaaga caacatatt tagcagtgca gttgagttgt gtgtaaatgt 2760  
 tagactatcc ctttgtgagt gacactttaa cagcattcac tgcttctata tatagtgtac 2820  
 catottggtc atacattaag cctcaacata tacttgtgtc cttcctttgc ctccagaaga 2880  
 agtttttccct tgattgtgct atgtttcagt ggaagaaatt ctttgaagta gatgtgagtg 2940  
 aaaaactgca tgcctttaga agcccagtat cagaacttgc tacgtttcag gtgctagggg 3000

ES 2 613 521 T3

cttaatgaaa aacaggacaa aacaattcct ttttgtggcc caggtaaatt atttctggtt 3060  
tcacttataa ttactaatgg ctgagtcagg atgttgtctc tgtgtttgct tactottgat 3120  
caagtgtgag acagtttgaa gactgtgcta ccatacaaag tgaatgaagc cagtgaactaa 3180  
gcttctgttt gttttgttat tctcatggcc ttcgcttgca ttatttgggc cttcattcag 3240  
atgaacttga ggtgccattt tgttgcatat gtacaggatt atgggctgga aagcatttgt 3300  
tataaaccta tagtgcacat ttttaactgcc ccctaaatta cccttcctg ggtttgtttt 3360  
ccttgggggtg gtgtagattg tatgagtaag aagtattaat tttttaaag acaaatcaac 3420  
tttgaagaca caaaagttaa ttggaagaaa taaaaactgt gaacgaagaa 3470

<210> 36  
<211> 1823  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 36

ES 2 613 521 T3

gagaagctag gggtagaggaa gccctggggc gctgccgccg ctttccttaa ccacaaatca 60  
ggccggacag gagagggagg ggtggggggac agtgggtggg cattcagact gccagcactt 120  
tgctatctac agccggggct cccgagcggc agaaagtcc gccactctc tgccgcttgg 180  
gttggggcaa gccaggaccg tgccgcgcca ccgccaggat atggagctac tgtcgccacc 240  
gctccgcgac gtagacctga cggcccccgga cggctctctc tgctcctttg ccacaacgga 300  
cgacttctat gacgaccogt gtttcgactc cccggacctg cgcttcttcg aagacctgga 360  
cccgcgcctg atgcacgtgg gcgcgctcct gaaaccgaa gagcactcg cactccccgc 420  
ggcgggtgcac ccggccccgg gcgcacgtga ggacgagcat gtgcgcgcg ccagcgggca 480  
ccaccaggcg ggccgctgcc tactgtgggc ctgcaaggcg tgcaagcgca agaccaccaa 540  
cgccgaccgc cgcaaggccg ccaccatgcg cgagcggcgc cgcctgagca aagtaaatga 600  
ggcctttgag aactcaagc gctgcacgtc gagcaatcca aaccagcggg tgcceaagg 660  
ggagatcctg cgcaacgcca tccgctatat cgagggcctg caggctctgc tgcgcgacca 720  
ggacgcccgc cccctggcg ccgcagccgc cttctatgcg ccgggcccgc tgcceccggg 780  
ccgcggcggc gagcactaca gggcgactc cgacgcgtcc agcccgcgct ccaactgctc 840  
cgacggcatg atggactaca ggggcccccc gagcggcgcc cggcggcgga actgctacga 900  
aggcgcctac tacaacgagg cgcccagcga acccaggccc gggagagtg cggcgggtgc 960  
gagcctagac tgctgtcca gcatcgtgga gcgcatctcc accgagagcc ctgcggcgcc 1020  
cgccctcctg ctggcggacg tgccctctga gtgcctccg cgcaggcaag aggctgcccgc 1080  
ccccagcgag ggagagagca gggcgaccc caccagtcga ccggacgccg ccccgcagtg 1140  
ccctgcgggt gcgaacccca acccgatata ccagggtgctc tgaggggatg gtggccgccc 1200  
acccgcccga gggatggtgc ccctagggtc cctcgcgccc aaaagattga acttaaatgc 1260  
ccccctccca acagcgcttt aaaagcgacc tctcttgagg taggagaggc gggagaactg 1320  
aagtttccgc ccccgccca cagggcaagg acacagcggg gttttttcca cgcagcacc 1380  
ttctcggaga ccattgcga tggccgctcc gtgttcctcg gtgggcccaga gctgaacctt 1440  
gaggggctag gttcagcttt ctgcgcccct ccccatggg ggtgagacce tcgcagacct 1500  
aagccctgcc ccgggatgca ccggttattt gggggggcgt gagaccagt gcaactccggt 1560  
cccaaatgta gcaggtgtaa ccgtaaccca ccccaaccc gtttcccggg tcaggaccac 1620  
tttttgtaat acttttgtaa tctattcctg taaataagag ttgctttgcc agagcaggag 1680  
cccctggggc tgtatztatc tctgaggcat ggtgtgtggt gctacaggga atttgtacgt 1740  
ttataccgca ggcgggcgag ccgcgggcgc tcgctcaggt gatcaaaata aagcgctaa 1800  
ttataaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 1823

ES 2 613 521 T3

<210> 37  
 <211> 4345  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 37

actgaaacta ggggcaagga gacgaagaga acatgaaagt taaactttaa gatgaagaac	60
aaagctgaac atactgatgc attggatctt tggagaggat ctcagaactc attgtactta	120
atttacaggc taaaacctta gaagaggaat ttattatatac ctacacaaga ctccagggaa	180
gcacatggcc ttggactgaa ggctggcatc tggagagctgt cagccaccag caccttctgc	240
agcaggaaaa ggccagggct ctgctggagc aggcagcaga gtggacgcac agtaacatgg	300
gcaacttgaa gagcgtggcc caggagcctg ggccaccctg cggcctgggg ctggggctgg	360
gccttgggct gtgoggcaag cagggcccag ccaccccggc ccctgagccc agccgggccc	420
cagcatccct actcccacca gcgccagaac acagccccc gagctccccg ctaaccacgc	480
ccccagaggg gcccaagttc cctcgtgtga agaactggga ggtggggagc atcacctatg	540
acaccctcag cgcccaggcg cagcaggatg ggccctgcac cccaagacgc tgcctgggct	600
ccctggtatt tccacggaaa ctacagggcc ggccctccc cggccccccg gccctgagc	660
agctgctgag tcaggcccgg gacttcatca accagtaacta cagctccatt aagaggagcg	720
gctcccaggc ccacgaacag cggcttcaag aggtggaagc cgaggtggca gccacaggca	780
cctaccagct tagggagagc gagctggtgt tcggggctaa gcaggcctgg cgcaacgctc	840
cccgctgcgt gggccggatc cagtggggga agctgcaggt gttcgatgcc cgggactgca	900
ggtctgcaca ggaaatgttc acctacatct gcaaccacat caagtatgcc accaaccggg	960
gcaaccttcg ctoggccatc acagtgttcc cgcagcgcctg ccctggccga ggagacttcc	1020

ES 2 613 521 T3

gaatctggaa cagccagctg gtgcgctacg cgggctacog gcagcaggat ggctctgtgc 1080  
 ggggggaccc agccaacgtg gagatcaccg agctctgcat tcagcacggc tggaccccag 1140  
 gaaacgggtcg cttcgacgtg ctgccctgc tgetgcagge cccagatgat cccccagaac 1200  
 tcttccttct gcccccgag ctggtccttg aggtgccct ggagcacccc acgctggagt 1260  
 ggtttgcagc cctgggctg cgctggtacg cctcccggc agtgtccaac atgctgctgg 1320  
 aaattggggg cctggagttc cccgcagccc ccttcagtgg ctggtacatg agcactgaga 1380  
 tcggcacgag gaacctgtgt gacctcacc gctacaacat cctggaggat gtggctgtct 1440  
 gcattggacct ggatacccgg accacctcgt ccctgtggaa agacaaggca gcagtggaaa 1500  
 tcaacgtggc cgtgctgcac agttaccagc tagccaaagt caccatcgtg gaccaccagc 1560  
 ccgccacggc ctctttcatg aagcacctgg agaatgagca gaaggccagg ggggctgcc 1620  
 ctgcagactg ggcttgatc gtgccccca tctcgggcag cctcactcct gttttccatc 1680  
 aggagatggt caactatttc ctgtcccgg ccttcogcta ccagccagac ccctggaagg 1740  
 ggagtgccgc caaggcacc ggcattacca ggaagaagac ctttaaagaa gtggccaacg 1800  
 ccgtgaagat ctccgcctcg ctcatgggca cggatgatggc gaagcgagt aaggcgacaa 1860  
 tctgtatgg ctccgagacc ggccgggccc agagctacgc acagcagctg gggagactct 1920  
 tccggaaggc tttgatccc cgggtcctgt gtatggatga gtatgacgtg gtgtccctcg 1980  
 aacacgagac gctggtgctg gtggtaacca gcacatttg gaatgggat cccccggaga 2040  
 atggagagag ctttgcagct gccctgatgg agatgtccgg ccctacaac agctcccctc 2100  
 ggcoggaaca gcacaagagt tataagatcc gttcaacag catctcctgc tcagaccac 2160  
 tgggtgtcctc ttggcggcgg aagaggaagg agtccagtaa cacagacagt gcaggggccc 2220  
 tgggcaccct caggttctgt gtgttcgggc tggctcccg ggcataccc cacttctgcg 2280  
 cctttgctcg tgccgtggac acacggctgg aggaactggg cggggagcgg ctgctgcagc 2340  
 tgggccaggg cgacgagctg tgccggccagg aggagccctt ccgaggctgg gccaggctg 2400  
 ccttcaggc cgcctgtgag accttctgtg tgggagagga tgccaaggcc gccgcccag 2460  
 acatcttcag cccaaaacgg agctggaagc gccagaggta ccggtgagc gccaggccg 2520  
 agggcctgca gttgctgcca ggtctgatcc acgtgcacag gcggaagatg ttccaggcta 2580  
 caatccgctc agtggaaaac ctgcaaagca gcaagtccac gagggccacc atcctggtgc 2640  
 gcctggacac cggaggccag gaggggctgc agtaccagcc gggggaccac atagggtgtct 2700  
 gcccgccaa ccggcccggc cttgtggagg cgtgctgag ccgctggag gaccgcccg 2760  
 cggccactga gcccgtgga gtagagcagc tggagaaggg cagccctggt gccctccc 2820  
 ccggctgggt gcgggacccc cggctgcccc cgtgcaogct gcgccaggct ctcaacttct 2880



ES 2 613 521 T3

tcctggacat cacctcccca cccagcctc agctcttgcg gctgctcagc accttggcag 2940  
aagagcccag ggaacagcag gagctggagg ccctcagcca ggatccccga cgctacgagg 3000  
agtggaagtg gttccgctgc cccacgctgc tggagggtgct ggagcagttc ccgtcgggtg 3060  
cgctgcctgc cccactgctc ctcaaccagc tgctctgct ccagccccgg tactactcag 3120  
tcagctcggc acccagcaac caccagggag agatccacct cactgtagct gtgctggcat 3180  
acaggactca ggatgggctg ggccccctgc actatggagt ctgctccacg tggctaagcc 3240  
agctcaagcc cggagaccct gtgccttget tcatccgggg ggctccctcc ttccggctgc 3300  
caccgatcc cagcttgccc tgcatactgg tgggtccagg cactggcatt gccccctcc 3360  
ggggattctg gcaggagcgg ctgcatgaca ttgagagcaa agggctgcag cccactccca 3420  
tgactttggt gttcggctgc cgatgctccc aacttgacca tctctacgc gacgaggtgc 3480  
agaacgcca gcagcgggg gtgtttggcc gagtoctcac cgccttctcc cgggaacctg 3540  
acaaccccaa gacctacgtg caggacatcc tgaggacgga gctggctgcg gaggtgcacc 3600  
gcgtgctgtg cctcagcgg ggccacatgt ttgtctgogg cgatgttacc atggcaacca 3660  
acgtcctgca gaccgtgcag cgcatactgg cgacggaggg cgacatggag ctggaacgagg 3720  
ccggcgacgt catcggcgtg ctgcccgatc agcaacgcta ccacgaagac attttcgggc 3780  
tcaogctgcg caccagggag gtgacaagcc gcatacgcac ccagagcttt tcottgcagg 3840  
agcgtcagtt gcggggcgca gtgccttggg cgttcgacct tcccggctca gacaccaaca 3900  
gcccctgaga gcgcctggc tttccctcc agttccggga gagcggctgc ccgactcagg 3960  
tccgcccagc caggatcagc cccgctctc ccctcttgag gtgggtgctt ctcacatctg 4020  
tccagaggct gcaaggattc agcattattc ctccaggaag gagcaaaacg cctcttttcc 4080  
ctctctaggc ctgttgctc gggcctgggt ccgccttaat ctggaaggcc cctcccagca 4140  
gcggtacccc agggcctact gccaccgct tcctgtttct tagtcgaatg ttagattcct 4200  
cttgccctctc tcaggagtat cttacctgta aagtotaatc tctaaatcaa gtatttatta 4260  
ttgaagattt accataaggg actgtgccag atgttaggag aactactaaa gtgcctaccc 4320  
cagctcatgt ggattacaaa aaaaa 4345

<210> 38  
<211> 2692  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 38

tttaaagctg ggaggttctg ccaccaagca cggccttccc actgggaaca caaacttgct 60  
ggcgggaaga gcccggaag aaacctgtgg atctccctc gagatcatcc aaagagaaga 120  
aaggtgacct cacattcgtg ccccttagca gactctgca gaaatgcctc ctcagctgca 180

10

ES 2 613 521 T3

aaaoggcctg aacctctcgg ccaaagttgt ccaggaagc ctggacagcc taccacaggc 240  
 agtgagggag tttctcgaga ataacgctga gctgtgtcag cctgatcaca tccacatctg 300  
 tgacggctct gaggaggaga atgggaggct tctgggcccag atggaggaag agggcatcct 360  
 caggcggctg aagaagtatg acaactgctg gttggctctc actgacccca gggatgtggc 420  
 caggatcgaa agcaagacgg ttatcgtcac ccaagagcaa agagacacag tgcccatccc 480  
 caaaacaggc ctccagccagc tcggtcgctg gatgtcagag gaggattht agaaagcgtt 540  
 caatgccagg tcccagggt gcatgaaagg tcgcaccatg tacgtcatcc cattcagcat 600  
 ggggcccgtg ggtcgcctc tgtcaaagat cggcatcgag ctgacggatt caccctacgt 660  
 ggtggccagc atgcggatca tgacgggat gggcacgccc gtcttgaag cagtgggcca 720  
 tggggagttt gtcaaatgcc tcattctgt ggggtgcct ctgcctttac aaaagcctt 780  
 ggtcaacaac tggccctgca acccggagct gacgtcatc gccacctgc ctgaccgcag 840  
 agagatcatc tcctttggca gtgggtacgg cgggaactcg ctgctcggga agaagtgctt 900  
 tgctctcagg atggccagcc ggctggccaa ggaggaaggg tggctggcag agcacatgct 960  
 gattctgggt ataaccaacc ctgaggggtga gaagaagta ctggcggccg catttcccag 1020  
 cgctgcggg aagaccaacc tggccatgat gaaccccagc ctccccgggt ggaaggttga 1080  
 gtgcgtcggg gatgacattg cctggatgaa gtttgacgca caaggtcatt taagggccat 1140  
 caaccagaa aatggctttt tcgggtgtgc tcctgggact tcagtgaaga ccaaccccaa 1200  
 tgccatcaag accatccaga agaacacaat cttaccaat gtggccgaga ccagcgacgg 1260  
 gggcgtttac tgggaaggca ttgatgagcc gctagcttca ggtgtcacca tcacgtcctg 1320  
 gaagaataag gagtggagct cagaggatgg ggaaccttgt gccacccca actcgaggtt 1380  
 ctgcaccct gccagccagt gcccacatc tgatgctgcc tgggagtctc cggaaggtgt 1440  
 tccattgaa ggcattatct ttggaggccg tagacctgct ggtgtccctc tagtctatga 1500  
 agctctcagc tggcaacatg gactctttgt gggggcggcc atgagatcag aggccacagc 1560  
 ggctgcagaa cataaaggca aatcatcat gcatgacccc tttgccatgc ggccttctt 1620  
 tggotacaac ttcggcaaat acctggccca ctggcttagc atggcccagc acccagcagc 1680  
 caaactgcc aagatcttcc atgtcaactg gttccggaag gacaaggaag gcaaatcct 1740  
 ctggccaggc tttggagaga actccagggt gctggagtgg atgttcaacc ggatcgatgg 1800  
 aaaagccagc accaagctca cgccatagc ctacatcccc aaggaggatg cctgaacct 1860  
 gaaaggcctg gggcacatca acatgatgga gcttttcagc atctccaagg aattctggga 1920  
 gaaggaggtg gaagacatg agaagtatct ggaggatcaa gtcaatgcc acctcccctg 1980  
 tgaaatcgag agagagatcc ttgcctttaa gcaaagaata agccagatgt aatcagggcc 2040  
 tgagtgttt accttataaa tcattccctt tccatccat aaggtgcagt aggagcaaga 2100

ES 2 613 521 T3

gagggcaagt gttcccaaat tgacgccacc ataataatca tcaccacacc gtgagcagat 2160  
 ctgaaaggca cactttgatt tttttaagga taagaaccac agaacactgg gtagtagcta 2220  
 atgaaattga gaagggaaat cttagcatgc ctccaaaaat tcacatccaa tgcatagttt 2280  
 gttcaaatth aaggttactc aggcattgat cttttcagtg ttttttcaact ttagctatgt 2340  
 ggattagcta gaatgcacac caaaaaaata cttgagctgt atatatatat gtgtgtgtgt 2400  
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgcatgt atgtgcacat gtgtctgtgt ggtatatttg 2460  
 tgtatgtgta tttgtatgta ctggtattga aaatatattt aatacctttg gaaaaatctt 2520  
 gggcaagatg acctactagt tttccttgaa aaaaagttgc tttgttatta atattgtgct 2580  
 taaattattt ttatacacca ttgttctta cctttacata attgcaatat ttccccotta 2640  
 ctacttcttg gaaaaaaatt acaaaatgaa gttttataga aaagaaaaaa aa 2692

<210> 39  
 <211> 3710  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 39

aggacgcggt tccaagttcc agtgactcct cctgtttggg actcgggggg agagtgcggg 60  
 gagacaaata aaacctcggg cggggcgggc tgggtgggaag acttgaactt gaatctogaa 120  
 ccaactgcac tcogactctg cccagactct tcaactcogcg gcaccctcaa accccagccc 180  
 aggccggggc gcacaagcca gccagcgcac ctgcagtcct cgcocggacg cgcocgcgcc 240  
 cctcgggaacc aggcctctgct ccgagcagcc ttcgcccctc aagccagcca cagtccccgc 300  
 caggccgggt gggcgtcaag atgaaggcgg cccgcttcgt gctgcgcagc gctggctcgc 360  
 tcaacggcgc cggcctggtg ccccagagag tggagcattt ctgcgcgtac agcccgtccc 420  
 cgctgtccat gaagcagcta ctggactttg gttcagaaaa tgcattgtgaa agaacttctt 480  
 ttgcaatttt gcgacaagaa ttgcctgtga gactcgocaa cattctgaag gaaattgata 540  
 tctcccgcac ccaattagta aatacctctt cagtgcattt ggttaaagc tggatatatac 600  
 agagcctgat ggatttggtg gaattccatg agaaaagccc agatgaccag aaagcattat 660  
 cagactttgt agatacactc atcaaagttc gaaatagaca ccataatgta gtcccataca 720  
 tggcacaagg aatcatagag tataaagatg cctgtacagt tgaccagtc accaatcaaa 780  
 atcttcaata tttcttgat cgattttaca tgaaccgat tttactcgg atgctgatga 840  
 accagcacat tcttatattt agtgactcac agacaggaaa cccaagccac attggaagca 900  
 ttgatoccaa ctgtgatgtg gtagcagtg tccaagatgc ctttgagtgt tcaaggatgc 960  
 tctgtgatca gtattattta tcatctccag aattaaagct tacacaagtg aatggaaaat 1020  
 ttccagacca accaattcac atcgtgtatg ttccttctca cctccatcat atgctctttg 1080

10

ES 2 613 521 T3

aactatthaa gaatgcaatg cgggcaacag ttgaacacca ggaaaatcag cottcootta 1140  
caccaataga ggattattgtt gtcttgggaa aagaagacct taccattaag atttcagaca 1200  
gaggaggtgg tgttcccctg agaattattg accgcctctt tagttataca tactcactg 1260  
caccaacgcc tgtgatggat aattcccgga atgctccttt ggctggtttt ggttacggct 1320  
tgcoaatttc tegtctgtat gcaaagtact ttcaaggaga tctgaatctc tactctttat 1380  
caggatatgg aacagatgct atcatctact taaaggcttt gtcttctgag tctatagaaa 1440  
aacttccagt ttttaacaag tcagccttca aacattatca gatgagctct gaggotgatg 1500  
actggtgtat cccaagcagg gaaccaaaga acctggcaaa agaagtggcc atgtgaagag 1560  
ggacactcag gacactttac gggatcaaag tgggtctaca ccagtgctgc ttctgaatg 1620  
tttgtgtgtg aaccttgtt tcctcaaaa caaacgacag caacgaaaac tccttaatca 1680  
gaacactgat ccaatgagga atggagcttg tttctgtgac ccaggagaac ttagtgcaag 1740  
actacaggag ttaacagatg gccagctcct tattttttaa tgtagaataa ctctgagtt 1800  
tatatcaaat cctgaagaaa taagcctcag ttttccatct gtttttgata agaataagaa 1860  
agggagtggag tgtgaagatg gtggttagca gtttcaactaa gactgatatt ttaggcctct 1920  
tgttcacatc aaaagatatt ggtgtcagaa taccagcatt ttctgcat gcaaaggatt 1980  
aaaacttagt ttacactatg tggttacaaa tatatgtcaa tgtacatttt gaacatattt 2040  
atgtgctatg gaaggaaatg ctggtgacta aaataagggt tactctgaaa gaggaggaat 2100  
tttattcaaa gcattcaaac attttattca agtgtttcaa aattcaaagc attgtattca 2160  
aagttgcagt gaaggcatca acttatgtaa aaactcagaa ggaaggctcc tctgataaaa 2220  
acacagctcc tttattatgc tgcttttctt gttcacttta cacactaagt aaacacttat 2280  
tgtoaggtgc ctagtcttga gtgaattgtt agatgtgcac tgaactcggg atgttgggga 2340  
ttggagagag agaattgcca aagtaacagc aaaaatatct ctactttgc tttgtttata 2400  
aataaattag tagattggaa aaactagtgt tagggaaaga aatcacatgt tcagagccta 2460  
attcagtagg aagggtttt ctctaccctg aatgaagggt aatccaaagg catccatttt 2520  
ctaggcttaa aagatatatt tttgatatat ttaattatat tctctacact ccagcattaa 2580  
tatgtctgtt taaaaattac taattctcaa atggctcaag aacattagaa ttaagtacc 2640  
ttttagagta attattttaa gcaaatagcc tggacgtaag agattctcat gccagcatgc 2700  
tttcatttgt cagttgttgt gactgagaga taatgaatga cacctgaaat gcatatggta 2760  
tttttgggag agttaaggta taatttgaag gttggcagac cagttgcgct gattactctt 2820  
agagaagaag aatggaaaa atgaaagaag gcaggaagga aagaaaggat ataggaagag 2880  
aggaagcag aaggcaggca tttttctatt ttccccacaa attatttcaa aaaaaatctg 2940

ES 2 613 521 T3

tat ttttctgg gat atgtcat tggcaagagg aagaactggt gttttgaaag cagt atggat 3000  
tctttaaatg cctctcactc ttacaagata gtaggctttg agataataaa cttaccctg 3060  
tcaattaaca tttaaactgg catatagaaa aaaaggagga tttttctgca ttgtaaaata 3120  
atcagt atgg tttatatggt gaatttgaca tttgtgtgta atttcatggt ggcctagtgt 3180  
tgtgggtgctt ctggtaatgg taatagaagc tcaactat tttgtggat ttcagt tttt 3240  
atcatcagaa gtcctagaca gtgacatttc ttaatgggtgg gagtccagct catgcatttc 3300  
tgattataca aaacagtttg cagtaggtta tttgtcattt cagt ttttta ctgaaatttg 3360  
agctaaacat ttttcatgt aaatacttgt atttaccaa gatttaaatc agttgattaa 3420  
ttaattaact caaatactgt gaactatctc taaaacacta gaaaaaagaa atgttagtat 3480  
ctcaattaca ccaactgtgc aaatgaactt tgataaaata gaaataatct acattggcct 3540  
ttgtgaaatc tggggaagag ctttaggatt ctagtagatg gatactgaat actcaggccc 3600  
acttaaatta ttaatgtata cattgtgttt ttgtctttat gctatgtaca gagaaatgtg 3660  
ataat tttt ataataaata tttttatga tgataaaaga aaaaaaaaaa 3710

- <210> 40
- <211> 1295
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*
  
- <400> 40

ES 2 613 521 T3

ccttcccctg gcccggggag ctgctccttg tgctgccggg aaggtcaaag tccccgccc 60  
accaggagag ctcggaagt atataaggac agaggagcgc gggaccaagc ggcggcgaag 120  
gaggggaaga agagccgca ccgagagagg ccgccgagcg tccccgcct cagagagcag 180  
cctcccgaga caggcacttg ctggattctc caaaagtatc tgcagtggct gttccaccag 240  
gagagcctca gcctgcctgg aagatgccga gatcgtgctg cagccgctcg ggggcctgt 300  
tgctggcctt gctgcttcag gcctccatgg aagtgcgtgg ctggtgcctg gagagcagcc 360  
agtgtcagga cctcaccacg gaaagcaacc tgctggagtg catccgggccc tgcaagcccg 420  
acctctcggc cgagactccc atgttcccgg gaaatggcga cgagcagcct ctgaccgaga 480  
acccccggaa gtacgtcatg ggccacttcc gctgggaccg attcggccgc cgcaacagca 540  
gcagcagcgg cagcagcggc gcagggcaga agcgcgagga cgtctcagcg ggcgaagact 600  
gcggcccctt gcctgagggc ggccccgagc cccgcagcga tggtgccaag ccgggcccgc 660  
gcgagggcaa gcgctcctac tccatggagc acttccgctg gggcaagccg gtgggcaaga 720  
agcggcggcc agtgaaggtg taccctaacg gcgccgagga cgagtggccc gaggccttcc 780  
ccctggagtt caagagggag ctgactggcc agcgcactcc ggagggagat ggccccgacg 840  
gccctgccga tgacggcga ggggcccagg ccgacctgga gcacagcctg ctggtggcgg 900  
  
ccgagaagaa ggacgagggc ccctacagga tggagcactt ccgctggggc agcccccca 960  
aggacaagcg ctacggcggg tcatgacct ccgagaagag ccagacgccc ctggtgacgc 1020  
tgttcaaaaa cgccatcatc aagaacgcct acaagaaggg cgagtgaggg cacagcgggg 1080  
ccccagggct accctcccc aggaggtcga ccccaaagcc ccttgcctc cctgcctg 1140  
ctgccgcctc ccagcctggg gggtcgtggc agataatcag cctcttaaag ctgcctgtag 1200  
ttaggaaata aaaccttca aatttcacat ccacctctga ctttgaatgt aaactgtgtg 1260  
aataaagtaa aaatacgtag ccgtcaaata acagc 1295

<210> 41  
<211> 6318  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 41

ES 2 613 521 T3

tagtaagaca ggtgccttca gttcactctc agtaaggggc tggttgcctg catgagtgtg	60
tgctctgtgt cactgtggat tggagttgaa aaagcttgac tggcgtcatt caggagctgg	120
atggcgtggg acatgtgcaa ccaggactct gagtctgtat ggagtgacat cgagtgtgct	180
gctctggttg gtgaagacca gcctctttgc ccagatcttc ctgaacttga tctttctgaa	240
ctagatgtga acgacttggg tacagacagc tttctgggtg gactcaagtg gtgcagtgac	300
caatcagaaa taatatccaa tcagtacaac aatgagcctt caaacatatt tgagaagata	360
gatgaagaga atgaggcaaa cttgctagca gtcctcacag agacactaga cagtctcctt	420
gtggatgaag acggattgcc ctcatattgat gcgtgacag atggagacgt gaccactgac	480
aatgaggcta gtccttctc catgcctgac ggcaacctc caccocagga ggcagaagag	540
cogtctctac ttaagaagct cttactggca ccagccaaca ctgagctaag ttataatgaa	600
tgcaagtggc tcagtaocca gaacctgca aatcacaatc acaggatcag aacaaaacct	660
gcaattgta agactgagaa ttcattggagc aataaagcga agagtatttg tcaacagcaa	720
aagccacaaa gacgtccctg ctgggagctt ctcaaatatc tgaccacaaa cgatgacct	780
cctcacacca aaccacaga gaacagaaac agcagcagag acaaatgcac ctccaaaaag	840
aagtccaca cacagtgcgca gtcacaacac ttacaagcca aaccaacaac tttatctctt	900
cctctgacct cagagtcaac aaatgacct aagggttccc catttgagaa caagactatt	960
gaacgcacct taagtgtgga actctctgga actgcaggcc taactccacc caccactcct	1020
cctcataaag ccaaccaaga taaccctttt agggcttctc caaagctgaa gtcctcttgc	1080
aagactgtgg tgccaccacc atcaaagaag cccaggtaca gtgagtcttc tggtaacaaa	1140
ggcaataact ccaccaagaa agggccggag caatccgagt tgtatgcaca actcagcaag	1200
tctcagtc ccactggtgg acacgaggaa aggaagacca agcggcccag tctgoggctg	1260

ES 2 613 521 T3

tttggtgacc atgactattg ccagtcatt aattccaaaa cagaaatact cattaatata 1320  
 tcacaggagc tccaagactc tagacaacta gaaaataaag atgtctcctc tgattggcag 1380  
 gggcagattt gttcttcac agattcagac cagtgtacc tgagagagac tttggaggca 1440  
 agcaagcagg tctctccttg cagcacaaga aaacagctcc aagaccagga aatccgagcc 1500  
 gagctgaaca agcacttcgg tcatcccagt caagctgttt ttgacgacga agcagacaag 1560  
 accggtgaac tgagggacag tgatttcagt aatgaacaat tctccaaact acctatgttt 1620  
 ataaattcag gactagccat ggatggcctg tttgatgaca gcgaagatga aagtgataaa 1680  
 ctgagctacc ettgggatgg cagcgaatcc tattcattgt tcaatgtgtc tctttcttgt 1740  
 tctttcttta actctccatg tagagattct gtgtcaccac ccaaactcct attttctcaa 1800  
 agaccccaaa ggatgcgctc togttcaagg tccttttctc gacacaggtc gtgttccoga 1860  
 tcaccatatt ccaggtcaag atcaaggtct ccaggcagta gatcctcttc aagatcctgc 1920  
 tattactatg agtcaagcca ctacagacac cgcacgcacc gaaattctcc cttgtatgtg 1980  
 agatcacggt caagatcgcc ctacagccgt cggcccagggt atgacagcta cgaggaatat 2040  
 cagcagcaga ggctgaagag ggaagaatat cgcagagagt atgagaagcg agagtctgag 2100  
 agggccaagc aaagggagag gcagaggcag aaggcaattg aagagcgccg tgtgatttat 2160  
 gtoggtaaaa tcagacctga cacaacacgg acagaactga gggaccgttt tgaagttttt 2220  
 ggtgaaattg aggagtgcac agtaaactct cgggatgatg gagacagcta tggtttcatt 2280  
 acctaccgtt atacctgtga tgcttttgct gctcttgaaa atggatacac tttgcgcagg 2340  
 tcaaacgaaa ctgactttga gctgtacttt tgtggacgca agcaattttt caagtotaac 2400  
 tatgcagacc tagattcaaa ctcagatgac tttgaccctg cttccaccaa gagcaagtat 2460  
 gactctctgg attttgatag tttactgaaa gaagctcaga gaagcttgcg caggtaacat 2520  
 gttccctagc tgaggatgac agagggatgg cgaatacctc atgggacagc gcgtccttcc 2580  
 ctaaagacta ttgcaagtca tacttaggaa tttctcctac tttacactct ctgtacaaaa 2640  
 aaaaaacaaa acaacaacaa tacaacaaga acaacaacaa caataacaac aatggtttac 2700  
 atgaacacag ctgctgaaga ggcaagagac agaatgatat ccagtaagca catgtttatt 2760  
 catgggtgtc agctttgctt ttcttgaggt ctcttggtga tggagtgtgc gtgtgtgcat 2820  
 gtatgtgtgt gtgtatgtat gtgtgtggtg tgtgtgcttg gtttagggga agtatgtgtg 2880  
 ggtacatgtg aggaactggg gcacctgacc agaatgcgca agggcaaacc atttcaaatg 2940  
 gcagcagttc catgaagaca cgcttaaac ctagaacttc aaaatgttcg tattctattc 3000  
 aaaaggaaat atatatatat atatatatat atatatatat atataataat taaaaaggaa 3060  
 agaaaactaa caaccaacca accaaccaac caaccacaaa ccaccctaaa atgacagccg 3120  
 ctgatgtctg ggcatcagcc tttgtactct gtttttttaa gaaagtgcag aatcaacttg 3180



ES 2 613 521 T3

aagcaagctt tctctcataa cgtaatgatt atatgacaat cctgaagaaa ccacaggttc 3240  
catagaacta atatcctgtc tctctctctc tctctctctc tctctttttt tttctttttt 3300  
ccttttgcca tggaatctgg gtgggagagg atactgoggg caccagaatg ctaaagtttc 3360  
ctaacatttt gaagtttctg tagttcatcc ttaatcctga caccatgta aatgtccaaa 3420  
atgttgatct tccactgcaa atttcaaaag ccttgtcaat ggtcaagcgt gcagottggt 3480  
cagcggttct ttctgaggag cggacaccgg gttacattac taatgagagt tgggtagaac 3540  
tctctgagat gtgttcagat agtgtaattg ctacattctc tgatgtagtt aagtatttac 3600  
agatgttaaa tggagtattt ttattttatg tatatactat acaacaatgt tcttttttgt 3660  
tacagctatg cactgtaaat gcagccttct tttcaaaact gctaaatttt tcttaatcaa 3720  
gaatattcaa atgtaattat gaggtgaaac aattattgta cactaacata tttagaagct 3780  
gaacttactg cttatatata tttgattgta aaaacaaaaa gacagtgtgt gtgtctgttg 3840  
agtgaacaa gagcaaaatg atgctttccg cacatccatc ccttaggtga gcttcaatct 3900  
aagcatcttg tcaagaaata tcctagtccc ctaaaggat taaccacttc tgcgatattt 3960  
ttccacattt tcttgtcgct tgtttttctt tgaagtttta tacactggat ttgttagggg 4020  
aatgaaattt tctcatctaa aatttttcta gaagatatca tgattttatg taaagtctct 4080  
caatgggtaa ccattaagaa atgtttttat tttctctatc aacagtagtt ttgaaactag 4140  
aagtcaaaaa tcttttttaa atgctgtttt gttttaattt ttgtgatttt aatttgatac 4200  
aaaatgctga ggtaataatt atagtatgat ttttacaata attaatgtgt gtctgaagac 4260  
tatctttgaa gccagtattt ctttcccttg gcagagtatg acgatggat ttatctgtat 4320  
tttttacagt tatgcatcct gtataaatac tgatatttca ttcctttggt tactaaagag 4380  
acatatttat cagttgcaga tagcctattt attataaatt atgagatgat gaaaataata 4440  
aagccagtgg aaattttcta cctaggatgc atgacaattg tcaggttggga gtgtaagtgc 4500  
ttcatttggg aaattcagct tttgcagaag cagtgtttct acttgacta gcatggcctc 4560  
tgacgtgacc atggtgttgt tcttgatgac attgottctg ctaaatttaa taaaaacttc 4620  
agaaaaacct ccattttgat catcaggatt tcatctgagt gtggagtccc tggaatggaa 4680  
ttcagtaaca tttggagtgt gtattcaagt ttctaaattg agattcgatt actgtttggc 4740  
tgacatgact tttctggaag acatgataca cctactactc aattgttctt ttcctttctc 4800  
tgcCCAACA cgatcttgta agatggattt caccocagg ccaatgcagc taattttgat 4860  
agctgcattc atttatcacc agcatattgt gttctgagtg aatccactgt ttgtcctgtc 4920  
ggatgcttgc ttgatttttt ggcttcttat ttctaagtag atagaaagca ataaaaatac 4980  
tatgaaatga aagaacttgt tcacaggttc tgcgttacia cagtaacaca tctttaatcc 5040

ES 2 613 521 T3

gcctaattct tgttgttctg taggttaaataat gcaggtatatt taactgtgtg aacgocaaac 5100  
 taaagtttac agtctttctt totgaatatt gagtatcttc tgtttagaaa taataataaa 5160  
 aagactatta agagcaataa attatattta agaaatogag atttagtaaa tcctattatg 5220  
 tgttcaagga ccacatgtgt tctctatatt gcctttaaat ttttgtgaac caattttaaa 5280  
 tacattctcc tttttgcctt ggattgttga catgagtgga atacttggtt tcttttctta 5340  
 cttatcaaaa gacagcacta cagatatcat attgaggatt aatttatccc ccctaccccc 5400  
 agcctgacaa atattgttac catgaagata gttttcctca atggacttca aattgcatct 5460  
 agaattagtg gagcttttgt atcttctgca gacactgtgg gtagcccatc aaaatgtaag 5520  
 ctgtgctcct ctcattttta tttttatatt tttgggagag aatatttcaa atgaacacgt 5580  
 gcaccccatc atcactggag gcaaatttca gcatagatct gtaggatttt tagaagaccg 5640  
 tgggccattg ccttcatgcc gtggtaagta ccacatctac aattttggta accgaactgg 5700  
 tgcttttagta atgtggattt ttttcttttt taaaagagat gtagcagaat aattcttcca 5760  
 gtgcaacaaa atcaattttt tgctaaacga ctccgagaac aacagttggg ctgtcaacat 5820  
 tcaaagcagc agagagggaa ctttgcacta ttggggatag atgtttgggt cagttgataa 5880  
 aaggaaacct tttcatgcct ttagatgtga gcttocagta ggtaatgatt atgtgtcctt 5940  
 tcttgatggc tgtaatgaga acttcaatca ctgtagtcta agacctgatc tatagatgac 6000  
 ctagaatagc catgtactat aatgtgatga ttctaaattt gtacctatgt gacagacatt 6060  
 ttcaataatg tgaactgctg atttgatgga gctactttaa gatttgtagg tgaaagtgta 6120  
 ataotgttg ttgaaactat ctgaagaggg aaagtgagcg attagttgag cccttgccgg 6180  
 gccttttttc cacctgocaa ttctacatgt attgttgtgg ttttattcat tgtatgaaaa 6240  
 ttcotgtgat tttttttaa tgtgcagtac acatcagcct cactgagcta ataaagggaa 6300  
 acgaatgttt caaatcta 6318

<210> 42  
 <211> 4790  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 42

ggggaagcgc agtgogcagg cgcaactgcc tggctctgct cgctccggcg ctccggocca 60  
 gctctcgcg acaagtocag acatcgcgcg ccccccttc tccgggtccg cccctcccc 120  
 cttctcggcg tcgtcgaaga taaacaatag ttggccggcg agcgcctagt gtgtctccc 180  
 ccgccggatt cggcgggctg cgtgggaccg gcgggatccc ggcagcccg ccatggcggg 240  
 gctgtactcg ctgggagtga gcgtcttctc cgaccagggc gggaggaagt acatggagga 300  
 cgttactcaa atcgttgtgg agcccgaacc gacggctgaa gaaaagccct cgccgcggcg 360

10

ES 2 613 521 T3

gtcgctgtct cagccgttgc ctccgcgggc gtcgcccggc gcccttcccg gcggcgaagt 420  
 ctccgggaaa ggcccagcgg tggcagcccg agaggctcgc gaccctctcc cggacgccgg 480  
 ggccctgcgg gcacctagcc gctgctgccc ccgcccgttc tccgtggcct ttttcgcccgt 540  
 gtgogacggg cacgycgggc gggaggcggc acagtttgcc cgggagcact tgtggggttt 600  
 catcaagaag cagaagggtt tcacctcgtc cgagccggct aaggtttgcg ctgccatccg 660  
 caaaggcttt ctgcttgtc accttgccat gtggaagaaa ctggcggaat ggccaaagac 720  
 tatgacgggt cttcctagca catcaggac aactgccagt gtggcatca ttcggggcat 780  
 gaagatgtat gtagctcacg taggtgactc aggggtggtt cttggaattc aggatgacce 840  
 gaaggatgac tttgtcagag ctgtggaggt gacacaggac cataagccag aacttcccaa 900  
 ggaaagagaa cgaatcgaag gacttgggtg gagtgtaatg aacaagtctg gggatgaatc 960  
 tgtagtttg aaacgacctc gactcactca caatggacct gttagaagga gcacagttat 1020  
 tgaccagatt cttttctgg cagtagcaag agcacttggg gatttgtgga gctatgattt 1080  
 cttcagtggg gaatttgtg tgtcacctga accagacaca agtgtccaca ctcttgaccc 1140  
 tcagaagcac aagtatatta tattggggag tgatggaact tggaatatga ttccaccaca 1200  
 agatgccatc tcaatgtgcc aggaccaaga ggagaaaaaa tacctgatgg gtgagcatgg 1260  
 acaatcttgt gccaaaatgc ttgtgaatcg agcattgggc cgctggaggc agcgtatgct 1320  
 ccgagcagat aacactagtg ccatagtaat ctgcatctct ccagaagtgg acaatcaggg 1380  
 aaactttacc aatgaagatg agttatacct gaacctgact gacagccctt cctataatag 1440  
 tcaagaaacc tgtgtgatga ctcttcccc atgttctaca ccaccagtca agtcaotgga 1500  
 ggaggatcca tggccaaggg tgaattctaa ggacatata cctgccctgg ttcgtagcaa 1560  
 tgcottctca gagaattttt tagaggtttc agctgagata gctcgagaga atgtccaagg 1620  
 tgtagtcata cctcaaaaag atccagaacc acttgaagaa aattgogcta aagccctgac 1680  
 ttttaaggata catgattctt tgaataatag ccttccaatt ggccttgtgc ctactaattc 1740  
 aacaaacact gtcattggacc aaaaaaattt gaagatgtca actcctggcc aatgaaagc 1800  
 ccaagaaatt gaaagaacct ctccaacaaa ctttaaaagg acattagaag agtccaattc 1860  
 tggccccctg atgaagaagc atagacgaaa tggcttaagt cgaagtagtg gtgctcagcc 1920  
 tgcaagtctc ccacacacct cacagcgaag gaactctggt aaactacca tgcgacgcag 1980  
 acttaggggc cagaagaaaa ttggaaatcc tttacttcat caacacagga aaactgttt 2040  
 tgtttgctga aatgcatctg ggaaatgagg tttttccaaa cttaggatat aagagggctt 2100  
 tttaaatttg gtgcccgatg tgaacttttt ttaaggggag aaaattaaaa gaaatataca 2160  
 gtttgacttt ttggaattca gcagttttat cctggccttg tacttgcttg tattgtaaat 2220  
 gtggattttg tagatgtag ggtataagtt gctgtaaaat ttgtgtaaat ttgtatccac 2280

ES 2 613 521 T3

acaaattcag tctctgaata cacagtattc agagtctctg atacacagta attgtgacaa 2340  
 tagggctaaa tgtttaaaga aatcaaaaga atctattaga ttttagaaaa acatttaaac 2400  
 ttttaaaat acttattaaa aaatttgtat aagccacttg tcttgaaaac tgtgcaactt 2460  
 tttaaagtaa attattaagc agactggaaa agtgatgtat tttcatagtg acctgtgttt 2520  
 cacttaatgt ttcttagagc caagtgtctt ttaaacatta ttttttattt ctgatttcoat 2580  
 aattcagaac taaatTTTTc atagaagtgt tgagccatgc tacagttagt cttgtcccaa 2640  
 ttaaaatact atgcagtatc tottacatca gtagcatttt tctaaaacct tagtcoatcag 2700  
 atatgcttac taaatcttca gcatagaagg aagtgtgttt gcctaaaaca atctaaaaca 2760  
 attcccttct ttttcatccc agaccaatgg cattattagg tcttaaagta gttactocct 2820  
 tctcgtgttt gcttaaaata tgtgaagttt tccttgctat ttcaataaca gatggtgctg 2880  
 ctaattccca acatttctta aattatttta tatcatacag ttttcatgta ttatatgggt 2940  
 atatattcat ctaataaatc agtgaactgt tcctcatggt gctgaatttg tagttgttgg 3000  
 tttattttta tggatgtac aagttgagta tcccttatcc aaaatgcttg ggaccagaag 3060  
 tgtttcagat ttttaaaat tttggaatat ttgctttata ctgagctttt gagtgttccc 3120  
 aatctgaaat tcaaaatgct ctaatgagca tttcctttga gcatcatgoc tgctctgaaa 3180  
 aagtttctga ttctggagca ttttggattt tggattttca gattagggat gcttaacctg 3240  
 gattaacatt ctgttgtgcc atgatcatgc tttacagtga gtgtatttta tttatttatt 3300  
 attttgtttg tttgtttgag atggagtctc actctgtcoat ccaggctaga gtgcagtggc 3360  
 gtgatctcgg ctgactgcaa cctctgcctc cggggttcaa gtgattctoc tgcctcaatc 3420  
 tctctcccca gaagctggga ttacaggtgt gtgccaccac acccggctaa tttttttttt 3480  
 tttttttgag atggagtcta gctctgtcat ccaggctgga gtgcagtggg gtgatctcgg 3540  
 ctccctgcaa cctctgcctt ctgggttctc gcgattctoc tgcctcagcc tctgagtag 3600  
 ctgagattac aggcacgcgc cactgtgccc agccaatttt tgtattttta gtagagatgg 3660  
 ggtttcacat gtcagtcatg ctggtcttga tctctgacc tctgtatcca cccgcctoga 3720  
 cctoccaaag tactgggatt acaggcgtga gccaccgat ccggcctgag ttttatgctt 3780  
 tcaatgtatt tcttacattt cagttcaagt gattttcatg tctcagcctc ctgagtagct 3840  
 ggaactacag gtgcgtgcca ccatgcctgg ctaagttttg tatttttagt agagatgggt 3900  
 tttcatcatg ttggccaaga tggctctgat ctcttgacct catgatccac cagcctaggc 3960  
 ctoccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccgtgcc cagccaacta tgccattatt 4020  
 taaccatgtc cacacattct ggttattttc aatattttgc agaagataat tcttgatcgg 4080  
 tgtgtcttat gccacaagga ttaaaatatg tattcattgc taaaaacaa tatctcgaaa 4140

ES 2 613 521 T3

```

tttagcagtt taaaacaaca aatattatct ccagtttctg agcctcagaa atctgagagt 4200
ggtttagctg ggtgatagtc tcgtgggttt ggtcaagcta ccaaccaggg ctacaatctt 4260
tcgaagggtg cattggggct agaagatctg cttcccgcaa gactcacagc tgttggcagg 4320
agacctcagt ttgttgccac atgttcccct ccagaggggc tctcacaaca tggcagttat 4380
ttgtcccag agcaagcaac accggagggc aaggaagaag ccatgatgtt ttttgtaacc 4440
tagcctctga aagtgtcata ccaattctgt attttgttgg tcacacagac caagtcaact 4500
acaacgtggg agactcctac acaaggcatg aattctagga ggtgggcatt ttttaagtgtc 4560
atctggaagg aggctgtcac aacctggaag ttaaaagcat tgatattctg aaatacagcg 4620
tgtataacat tgttttagta ggggtgtgcaa tagttatggt ttggtaatag cattaatgaa 4680
caatggttatt ttcattctcc agacatctgg aagattgctc tagtggagta aaacatotta 4740
atgtattttg tcctaaata aactatctca ctaacaaaaa aaaaaaaaaa 4790

```

<210> 43  
 <211> 1637  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 43

5

ES 2 613 521 T3

```

agagggcccg ctcaccaccc cgtaggeccc gccctgcgt ctctgcccgc cccgtggcgc      60
ccgagtgcac tgaagatggc ggctgctgta ggacggttgc tccgagcgtc ggttgcccga      120
catgtgagtg ccattccttg gggcatttct gccactgcag ccctcaggcc tgctgcatgt      180
ggaagaacga gcttgacaaa tttattgtgt tctggtcca gtcaagcaa attattcagc      240
accagttcct catgccatgc acctgctgtc acccagcatg caccctatth taagggtaca      300
gccgttgcca atggagagtt caaagaccta agccttgatg actttaaggg gaaatatttg      360
gtgcttttct tctatccttt ggatttcacc tttgtgtgtc ctacagaaat tgttgctttt      420
agtgacaaaag ctaacgaatt tcacgacgtg aactgtgaag ttgtcgcagt ctcagtggat      480
tcccacttta gccatcttgc ctggataaat acaccaagaa agaatggtgg tttgggccac      540
atgaacatcg cactcttgtc agacttaact aagcagatth cccgagacta cgggtgtgctg      600
ttagaaggth ctggtcttgc actaagaggt ctcttcataa ttgaccccaa tggagtcatc      660
aagcatttga gcgtaacga tctcccagtg ggccgaagcg tggagaaac cctccgcttg      720
gtgaaggcgt tccagtatgt agaaacacat ggagaagtct gccagcgaat ctggacaccg      780
gattctccta cgatcaagcc aagtcagct gcttccaaag agtactttca gaaggtaaat      840
cagtagatca cccatgtgta tctgcacctt ctcaactgag agaagaacca cagttgaaac      900
ctgcttttat cttttcaag atggttattt gtagaaggca aggaaccaat tatgcttcta      960
ttcataagta ttactctaaa tgttttgttt ttgtaattct ggctaagacc ttttaaacat     1020

ggttagttgc tagtacaagg aatcctttat tggtaacatc ttggtggctg gctagctagt     1080
ttctacagaa cataatttgc ctctatagaa ggctattctt agatcatgtc tcaatggaaa     1140
cactcttctt tcttagcctt acttgaatct tgcctataat aaagtagagc aacacacatt     1200
gaaagcttct gatcaacggt cctgaaatth tcatcttgaa tgtctttgta ttaaactgaa     1260
ttttctttta agctaacaaa gatcataatt ttcaatgatt agccgtgtaa ctctgcaat     1320
gaatgtttat gtgattgaag caaatgtgaa tcgtattatt ttaaaaagtg gcagagtgac     1380
ttaactgatc atgcatgatc cctcatccct gaaattgagt ttatgtagtc attttactta     1440
ttttattcat tagctaactt tgtctatgta ttttctaga tattgattag tgtaatcgat     1500
tataaaggat atttatcaaa tccagggatt gcattttgaa attataatta ttttctttgc     1560
tgaagtattc attgtaaaac atacaaaata aacatattth aaaacatttg cattttacca     1620
ccaaaaaaaa aaaaaaa                                     1637

```

<210> 44  
 <211> 6582  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 44

ES 2 613 521 T3

agagggcaag gagagagcag agaacacact ttgccttctc tttggtattg agtaatatca	60
accaaattgc agacatctca acactttggc caggcagcct gctgagcaag gtacctcagc	120
cagcatggca gcctctttcc caccacett gggactcagt tctgccccag atgaaattca	180
gcaccacat attaaatttt cagaatggaa atttaagctg ttccgggtga gatcctttga	240
aaagacacct gaagaagctc aaaaggaaaa gaaggattcc tttgagggga aacctctct	300
ggagcaatct ccagcagtcc tggacaaggc tgatggtcag aagccagtcc caactcagcc	360
attgttaaaa gcccacccta agttttcaaa gaaatttcac gacaacgaga aagcaagagg	420
caaagcgatc catcaagcca accttcgaca tctctgccgc atctgtggga attcttttag	480
agctgatgag cacaacagga gatatccagt ccatggtcct gtggatggta aaacctagg	540
ccttttacga aagaagaaa agagagctac ttctggcog gacctattg ccaaggtttt	600
ccggatcgat gtgaaggcag atgttgactc gatccacccc actgagttct gccataactg	660
ctggagcatc atgcacagga agtttagcag tgcccocatgt gaggtttact tccogaggaa	720
cgtgaccatg gagtggcacc cccacacacc atcctgtgac atctgcaaca ctgcccgctg	780
gggactcaag aggaagagtc ttcagccaaa cttgcagctc agcaaaaaac tcaaaactgt	840
gcttgaccaa gcaagacaag cccgtcagcg caagagaaga gctcaggcaa ggatcagcag	900
caaggatgtc atgaagaaga tcgccaaactg cagtaagata catottagta ccaagctcct	960
tgcagtggac ttcccagagc actttgtgaa atccatctcc tgccagatct gtgaacacat	1020

ES 2 613 521 T3

tctggctgac cctgtggaga ccaactgtaa gcatgtcttt tgccgggtct gcattctcag 1080  
atgcctcaaa gtcattggca gctattgtcc ctcttgccga tatccatgct tccctactga 1140  
cctggagagt ccagtgaagt cctttctgag cgtcttgaat tccctgatgg tgaaatgtcc 1200  
agcaaaagag tgcaatgagg aggtcagttt ggaaaaatat aatcaccaca tctcaagtca 1260  
caaggaatca aaagagattt ttgtgcacat taataaaggg ggccggcccc gccaacatct 1320  
tctgtcgctg actcggagag ctcagaagca ccggtgagg gagctcaagc tgcaagtcaa 1380  
agcctttgct gacaaagaag aaggtggaga tgtgaagtcc gtgtgcatga ccttgttctc 1440  
gctggctctg agggcgagga atgagcacag gcaagctgat gagctggagg ccatcatgca 1500  
gggaaagggc tctggcctgc agccagctgt ttgcttgccc atccgtgtca acaccttctc 1560  
cagctgcagt cagtaccaca agatgtacag gactgtgaaa gccatcacag ggagacagat 1620  
ttttcagcct ttgcatgccc ttcggaatgc tgagaaggta cttctgccag gctaccacca 1680  
ctttgagtgg cagccacctc tgaagaatgt gtcttccagc actgatgttg gcattattga 1740  
tgggctgtct ggactatcat cctctgtgga tgattacca gtggacacca ttgcaaagag 1800  
gttccgctat gattcagctt tgggtgtctgc tttgatggac atggaagaag acatcttggg 1860  
aggcatgaga tcccaagacc ttgatgatta cctgaatggc cccttactg tggtggtgaa 1920  
ggagtcttgt gatggaatgg gagacgtgag tgagaagcat gggagtgggc ctgtagttcc 1980  
agaaaaggca gtcggttttt cattcacaat catgaaaatt actattgccc acagctctca 2040  
gaatgtgaaa gtatttgaag aagccaaacc taactctgaa ctgtgttgca agccattgtg 2100  
ccttatgctg gcagatgagt ctgaccacga gacgctgact gccatcctga gtcctctcat 2160  
tgctgagagg gaggccatga agagcagtga attaatgctt gagctgggag gcattctccg 2220  
gactttcaag ttcatttca ggggcaccgg ctatgatgaa aaacttgtgc gggagtggg 2280  
aggcctcgag gcttctggct cagtctacat ttgtactott tgtgatgcca ccgctctgga 2340  
agcctctcaa aatcttgtct tccactctat aaccagaagc catgctgaga acctggaacg 2400  
ttatgaggtc tggcgttcca acccttacca tgagtctgtg gaagaactgc gggatcgggt 2460  
gaaaggggtc tcagctaaac ctttcattga gacagtccct tccatagatg cactccactg 2520  
tgacattggc aatgcagctg agttctacaa gatcttccag cttagatag gggagtgtg 2580  
taagaatccc aatgcttcca aagaggaaag gaaaagggtg caggccacac tggacaagca 2640  
tctccggaag aagatgaacc tcaaaccaat catgaggatg aatggcaact ttgccaggaa 2700  
gctcatgacc aaagagactg tggatgcagt ttgtgagtta attccttccg aggagaggca 2760  
cgaggctctg agggagctga tggatcttta cctgaagatg aaaccagtat ggcgatcatc 2820  
atgccctgct aaagagtgcc cagaatccct ctgccagtac agtttcaatt cacagcgttt 2880  
tgctgagctc ctttctacga agttcaagta taggtatgag ggaaaaatca ccaattattt 2940



ES 2 613 521 T3

tcacaaaacc	ctggcccatg	ttcctgaaat	tattgagagg	gatggctcca	ttggggcatg	3000
ggcaagtgag	ggaaatgagt	ctggtaacaa	actgttttagg	cgcttccgga	aaatgaatgc	3060
caggcagtc	aatgctatg	agatggaaga	tgtcctgaaa	caccactggg	tgtacacctc	3120
caaatacctc	cagaagttta	tgaatgctca	taatgcatta	aaaacctctg	ggtttaccat	3180
gaaocctcag	gcaagcttag	gggaccatt	aggcatagag	gactctctgg	aaagccaaga	3240
ttcaatggaa	ttttaagtag	ggcaaccact	tatgagttgg	tttttgcaat	tgagtttccc	3300
tctggggtgc	attgagggct	tctcctagca	ccctttaactg	ctgtgtatgg	ggcttoacca	3360
tocaagaggt	ggtaggttg	agtaagatgc	tacagatgct	ctcaagtcag	gaatagaaac	3420
tgatgagctg	attgcttgag	gcttttagtg	agttccgaaa	agcaacagga	aaaatcagtt	3480
atctgaaagc	tcagtaactc	agaacaggag	taactgcagg	ggaccagaga	tgagcaaaga	3540
tctgtgtgtg	ttggggagct	gtcatgtaaa	tcaaagccaa	ggttgtcaaa	gaacagccag	3600
tgaggccagg	aaagaaattg	gtcttgtgg	tttcattttt	ttcccccttg	attgattata	3660
ttttgtattg	agatatgata	agtgccttct	atctcatttt	tgaataattc	ttcattttta	3720
taattttaca	tatcttggct	tgctatataa	gattcaaaag	agctttttaa	atctttotaa	3780
taatatttta	catttgtaca	gcatgatgac	ctttacaaag	tgctctcaat	gcatttacct	3840
attcgttata	taaatatggt	acatcaggac	aactttgaga	aaatcagtc	ttttttatgt	3900
ttaaattatg	tatctattgt	aaccttcaga	gtttaggagg	tcctctgctg	tcattggattt	3960
ttcaataatg	aatttagaat	acacctgta	gctacagtta	gttattaaat	cttctgataa	4020
tatatgttta	cttagctatc	agaagccaag	tatgattott	tatttttact	ttttcatttc	4080
aagaaattta	gagtttcaa	atcttagagct	tctgcataca	gtcttaagc	cacagaggct	4140
tgtaaaaata	taggttagct	tgatgtctaa	aaatatattt	catgtcttac	tgaaacattt	4200
tgccagactt	tctccaaatg	aaacctgaat	caatttttct	aaatctaggt	ttcatagagt	4260
cctctcctct	gcaatgtggt	attctttcta	taatgatcag	tttactttca	gtggattcag	4320
aattgtgtag	caggataacc	ttgtattttt	ccatccgcta	agtttagatg	gagtccaaac	4380
gcagtacagc	agaagagtta	acatttacac	agtgcctttt	accactgtgg	aatgttttca	4440
cactcatttt	tccttacaac	aattctgagg	agtaggtggt	gttattatct	ccatttgatg	4500
ggggtttaaa	tgatttgctc	aaagtcattt	aggggtaata	aatacttggc	ttggaaattt	4560
aacacagtc	ttttgtctcc	aaagcccttc	ttctttccac	cacaaattaa	tcactatggt	4620
tataaggtag	tatcagaatt	tttttaggat	tcacaactaa	tcactatagc	acatgacctt	4680
gggattacat	ttttatgggg	caggggtaag	caagttttta	aatcatttgt	gtgctctggc	4740
tcttttgata	gaagaaagca	acacaaaagc	tcaaaggggc	cccctaacc	tcttgtggct	4800

ES 2 613 521 T3

ccagttattt ggaaactatg atctgcatcc ttaggaatct gggatttgcc agttgctggc 4860  
 aatgtagagc aggcattgaa ttttatatgc tagtgagtca taatgatatg ttagtgtaa 4920  
 ttagtTTTTT ctctcttga ttttattggc cataattgct actcttcata cacagtatat 4980  
 caaagagcct gataatttag ttgtcaaaag tgcacggcg acattatctt taattgtatg 5040  
 tatttggtgc ttcttcaggg attgaactca gtatcttca ttaaaaaaca cagcagtttt 5100  
 ccttgctttt tatatgcaga atatcaaagt catttctaatt ttagttgtca aaaacatata 5160  
 catattttaa cattagtttt ttgaaaact ctggttttg ttttttggg aatgagtggg 5220  
 ccaactaagcc aactttccc ttcactctgc ttaactcttc cagcatgtct ctgcaactaat 5280  
 aaacagctaa attcacataa tcatcctatt tactgaagca tggatcatgct ggtttataga 5340  
 ttttttacc accctactc tttttctcta ttggtggcac tgtaaact ttccagtatt 5400  
 aaattatct tttctaacc tgtaggaact attttgaatg catgtgacta agagcatgat 5460  
 ttatagcaca acccttcaa taatccctta atcagatcac attttgataa accctgggaa 5520  
 catctggctg caggaatttc aatatgtaga aacgctgct atggttttt gcccttactg 5580  
 ttgagactgc aatctctag accctagttt tatactagag ttttatttt agcaatgct 5640  
 attgcaagtg caattatata ctccaggga attcaccaca ctgaatcgag catttgtgtg 5700  
 tgtatgtgtg aagtatatac tgggacttca gaagtgcaat gtatttttct cctgtgaaac 5760  
 ctgaatctac aagttttct gcccaagccac tcaggtgcat tgcagggacc agtgataatg 5820  
 gctgatgaaa attgatgatt ggtcagtgtg gtcaaaagga gccttgggat taataaacat 5880  
 gcaactgaaa gcaagaggag gagaaaaaga tgtctttttc ttccagggtg actggaattt 5940  
 agttttgct cagatttttt tcccacaaga tacagaaga gataaagatt ttttggttg 6000  
 agagtgtggg tcttgcatta catcaaacag agttcaaatt ccacacagat aagaggcagg 6060  
 atatataagc gccagtggta gttgggagga ataaaccatt atttggatgc aggtggtttt 6120  
 tgattgcaa tatgtgtgtg tottcagtga ttgtatgaca gatgatgat tcttttgatg 6180  
 ttaaaagatt ttaagtaaga gtagatacat tgaaccatt ttacattttc ttattttaac 6240  
 tacagtaatc tacataaata tacctcagaa atcatttttg gtgattattt tttgtttgt 6300  
 agaattgcac ttcagtttat tttcttaca ataaccctac atttgttta atggcttcca 6360  
 agagcctttt tttttttgt atttcagaga aaattcagggt accaggatgc aatggattta 6420  
 tttgattcag gggacctgtg tttccatgtc aatgttttc aaataaatg aatatgagt 6480  
 ttcaatactt tttatatttt aatatttcca ttcattaata ttatggttat tgtcagcaat 6540  
 tttatgtttg aatatttgaa ataaaagttt aagatttgaa aa 6582

<210> 45

5

<211> 2457

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 613 521 T3

<400> 45

attagatcag tgttcataag aacatctgta ggcacacata cacactctct ttacagtcag 60  
 ccttctgctt gccacagtca tagtgggcag tcagtgaatc ttccccaagt gctgacaatt 120  
 aatacctggt ttagcggcaa agattcagag aggcgtgagc agcccctctg gccttcagac 180  
 aaaaatctac gtaccatcag aaactatgtc tctgcagatg gtaacagtca gtaataacat 240  
 agccttaatt cagccaggct tctcactgat gaatcttgat ggacaagttt tcttctttgg 300  
 acaaaaaggc tggcccaaaa gatcctgccc cactggagtt ttccatctgg atgtaaagca 360  
 taocatgct aaactgaagc ctacaatctt ctctaaggat tctgctacc tccctcctct 420  
 tcgctacca gccacttgca cattcaaagg cagcttgag tctgaaaagc atcaatacat 480  
 catccatgga gggaaaacac caaacaatga ggtttcagat aagatttatg tcatgtctat 540  
 tgtttgcaag aacaacaaaa aggttacttt tcgctgcaca gagaaagact tggtaggaga 600  
 tgttcctgaa gccagatatg gtcattccat taatgtggtg tacagccgag ggaaaagtat 660  
 ggggtgttctc tttggaggac gctcatacat gccttctacc cacagaacca cagaaaaatg 720  
 gaatagtgta gctgactgcc tgcctgtgt tttcctggtg gattttgaat ttgggtgtgc 780  
 tacatcatac attcttccag aacttcagga tgggctatct tttcatgtct ctattgccaa 840  
 aatgacacc atctatattt taggaggaca ttcacttgc aataatatcc ggctgccaa 900  
 cctgtacaga ataagggttg atcttcccct gggtagccca gctgtgaatt gcacagtctt 960  
 gccaggagga atctctgtct ccagtgcaat cctgactcaa actaacaatg atgaatttgt 1020  
 tattgttggg ggctatcagc ttgaaaatca aaaaagaatg atctgcaaca tcatctcttt 1080  
 agaggacaac aagatagaaa ttcgtgagat ggagacocca gattggaccc cagacattaa 1140  
 gcacagcaag atatggtttg gaagcaacat gggaaatgga actgtttttc ttggcatacc 1200  
 aggagacaat aaacaagttg tttcagaagg attctatttc tatatgttga aatgtgctga 1260  
 agatgatact aatgaagagc agacaacatt cacaaacagt caaacatcaa cagaagatcc 1320  
 aggggattcc actcctttg aagactctga agaattttgt ttcagtgcag aagcaaatag 1380  
 ttttgatggt gatgatgaat ttgacaccta taatgaagat gatgaagaag atgagtctga 1440  
 gacaggctac tggattacat gctgccctac ttgtgatgtg gatatcaaca cttgggtacc 1500  
 attctattca actgagctca acaaaccgc catgatctac tgctctcatg gggatgggca 1560  
 ctgggtccat gctcagtgca tggatctggc agaacgcaca ctcatccatc tgtcagcagg 1620  
 aagcaacaag tattactgca atgagcatgt ggagatagca agagctctac aactcccca 1680  
 aagagtccca ccttaaaaa agcctccaat gaaatcctc cgtaaaaaag gttctggaaa 1740  
 aatcttgact cctgccaaga aatcctttct tagaagggtg tttgattagt tttgcaaaag 1800

ES 2 613 521 T3

cctttcagat tcaggtgtat ggaatTTTTg aatctatTTTt taaaatcata acattgattt 1860  
 taaaaataca tttttgttta tttaaaatgc ctatgTTTTc ttttagttac atgaattaag 1920  
 ggccagaaaa aagtgtttat aatgcaatga taaataaagt cattctagac cctatacatt 1980  
 ttgaaaatat tttacccaaa tactcaattt actaattttat tottccactga ggattttotga 2040  
 totgattttt tattcaacaa accttaacaa cccagaagca gtaataatca tcgaggtatg 2100  
 tttatattta ttatataagt cttggtaaca aataacctat aaagtgttta tgacaaattt 2160  
 agccaataaa gaaattaaca cccaaaagaa ttaaattgat tattttgtgc aacataacaa 2220  
 ttoggcagtt ggccaaaact taaaagcaag atctactaca tcccacatta gtgtttottta 2280  
 tataccttca agcaaccctt tggattatgc ccatgaacaa gttagtttct catagcttta 2340  
 cagatgtaga tataaatata aatatatgta tacatataga tagataatgt tctccactga 2400  
 cacaaaagaa gaaataaata atctacatca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2457

<210> 46  
 <211> 4903  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 46

gtcgtttgcg gcggcgcagg cgcggtgctg gcggcggacg ggccggcgct tcgccgtttg 60  
 aatggctgcg ggcccgggcc ctcacctcac ctgaggtccg gccgccagg ggtgcgctat 120  
 gcgctcggga ggtgaccagt cggccaccgcc cccgcctccc cctccggcgg cggcagcctc 180  
 ggatgaggag gaggaggacg acggcggaggc ggaagacgcc gcgccgcctg ccgagtcgcc 240  
 caccocctcag atccagcagc ggttcgacga gctgtgcagc cgcctcaaca tggacgagggc 300  
 ggccgcccggc gaggcctggg acagctaccg cagcatgagc gaaagctaca cgctggaggg 360  
 aatgatcctt cattggttag catgtgcctt atatgtggct tgcagaaaat ctgttccaac 420  
 tgtaagcaaa gggacagtgg aaggaaacta tgtatcttta actagaatcc tgaaatgttc 480  
 agagcagagc ttaatcgaat tttttaataa gatgaagaag tgggaagaca tggcaaatct 540  
 acccccacat ttcagagAAC gtactgagag attagaaaga aacttccactg tttctgctgt 600  
 aatTTTTaag aatatgaac ccatttttca ggacatcttt aaataccctc aagaggagca 660  
 acctcgtcag cagcgaggaa ggaaacagcg gcgacagccc tgtactgtgt ctgaaatttt 720  
 ccatttttgt tgggtgcttt ttatatatgc aaaaggtaat ttccccatga ttagtgatga 780  
 tttggtcaat tcttatcacc tgctgctgtg tgctttggac ttagtttatg gaaatgcact 840  
 tcagtgttct aatcgtaaag aacttgtgaa ccctaatttt aaaggcttat ctgaagattt 900  
 tcatgctaaa gattctaAAC cttoctctga ccccocttgt atcattgaga aactgtgttc 960  
 cttacatgat ggccatgTTT tggaaGcaaa ggggataaag gaacatttct ggaaaccocta 1020

10

ES 2 613 521 T3

tattagaaa ctttatgaaa aaaagctcct taagggaaaa gaagaaaatc tcaactgggtt 1080  
tctagaacct gggaactttg gagagagttt taaagccatc aataaggcct atgaggagta 1140  
tgttttatct gttggaatt tagatgagcg gatatttctt ggagaggatg ctgaggagga 1200  
aattgggact ctctcaaggt gtctgaacgc tggttcagga acagagactg ctgaaaggg 1260  
gcagatgaaa aacatcttac agcagcattt tgacaagtcc aaagcactta gaatctccac 1320  
accactaact ggtgttaggt acattaagga gaatagccct tgtgtgactc cagtttctac 1380  
agctacgcat agcttgagtc gtcttcacac catgctgaca ggcctcagga atgcaoccaag 1440  
tgagaaactg gaacagattc tcaggacatg ttccagagat ccaaccagg ctattgctaa 1500  
cagactgaaa gaaatgtttg aatatattc tcagcatttc cagccagacg aggatttcag 1560  
taattgtgct aaagaaattg ccagcaaaca ttttcgtttt gcggagatgc tttactataa 1620  
agtattagaa tctgttattg agcaggaaca aaaagacta ggagacatgg atttatctgg 1680  
tattctggaa caagatgcgt tccacagatc tctcttgccc tgctgccttg aggtcgtcac 1740  
tttttcttat aagcctcctg ggaattttcc atttattact gaaatattg atgtgcctct 1800  
ttatcatttt tataaggtga tagaagtatt cattagagca gaagatggcc tttgtagaga 1860  
ggtggtaaaa cacctaatc agattgaaga acagatctta gatcatttgg catggaaacc 1920  
agagtctcca ctctgggaaa aaattagaga caatgaaaac agagttccta catgtgaaga 1980  
ggtcatgcca cctcagaacc tggaaagggc agatgaaatt tgcattgctg gctccccctt 2040  
gactcccaga agggtgactg aagttcgtgc tgatactgga ggacttgga ggagcataac 2100  
atctccaacc acattatacg ataggtacag ctccccacca gccagcacta ccagaaggcg 2160  
gctatttgtt gagaatgata gcccctctga tggagggaag cctggggcgca tgcccccaca 2220  
gcccctagtc aatgctgtcc ctgtgcagaa tgtatctggg gagactgttt ctgtcacacc 2280  
agttcctgga cagactttgg tcaccatggc aacogccact gtcacagcca acaatgggca 2340  
aacggtaacc attcctgtgc aaggtattgc caatgaaaat ggagggataa cattcttccc 2400  
tgtccaagtc aatgttgggg ggcaggcaca agctgtgaca ggctccatcc agcccctcag 2460  
tgctcaggcc ctggctggaa gtctgagctc tcaacaggtg acaggaaca ctttgcaagt 2520  
cctgggtcaa gtggccattc aacagatttc cccaggtggc caacagcaga agcaaggcca 2580  
gtctgtaacc agcagtagta atagaccag gaagaccagc tctttatcgc ttttcttag 2640  
aaaggtatac catttagcag ctgtccgcct tcgggatctc tgtgccaaac tagatatttc 2700  
agatgaattg aggaaaaaaaa tctggacctg ctttgaattc tccataattc agtgtcctga 2760  
acttatgatg gacagacatc tggaccagtt attaatgtgt gccatttatg tgatggcaaa 2820  
ggtcacaana gaagataagt ccttcagaa cattatgcgt tgttatagga ctcagccgca 2880

ES 2 613 521 T3

ggccgggagc caggtgtata gaagtgtttt gataaaaggg aaaagaaaa gaagaaattc 2940  
 tggcagcagt gatagcagaa gccatcagaa ttctccaaca gaactaaca aagatagaac 3000  
 cagtagagac tccagtccag ttatgaggtc aagcagcacc ttgccagttc cacagcccag 3060  
 cagtgtctct cccacaccta ctgcctcac aggtgccaac agtgacatgg aagaagagga 3120  
 gaggggagac ctcatcagt tctacaaca catctacatc aaacagatta agacatttgc 3180  
 catgaagtac tcacaggcaa atatggatgc tctccactc tctccctatc catttgtaag 3240  
 aacaggctcc cctcgccgaa tacagttgtc tcaaaatcat cctgtctaca tttcccaca 3300  
 taaaaatgaa acaatgcttt ctctcgaga aaagattttc tattacttca gcaacagtcc 3360  
 ttcaaagaga ctgagagaaa ttaatagtat gatagcaca ggagaaactc ctactaaaa 3420  
 gagaggaatt cttttggaag atggaagtga atcacctgca aaaagaattt gccagaaaa 3480  
 tcattctgcc ttattacgcc gtctccaaga tgtagctaat gaccgtggtt cccactgagg 3540  
 ttagtctctt gtattaaact cttcacaaaa tctgttttagc agcagccttt aatgcatcta 3600  
 gattatggag cttttttcct taatccagct gatgagttac agcctgtag taacatgagg 3660  
 ggacattttg gtgagaaatg ggacttaact ccttccagtg tccttagaac attttaattc 3720  
 atcccaactg tcttttttc cctaccattc agtgattact gtcaaggctg cttagaatcc 3780  
 aaacttggat tttgactct ggcaaagctt ttagaaatac tgcaagaaaa tgatgtgtac 3840  
 ccaaactgta gcataggagg cttctgttga cgtactccaa cagaagaact gtgtttcaag 3900  
 ttcaatccta cctgttttgt ggtcagctgt agtcctcata aaaagcaaaa caaaaattag 3960  
 gtattttgtc ctaaaacacc tggtaggagt gtgtgatttt ttgcattcct gacaaaggag 4020  
 agcacaccca ggtttgagg tcttaggtca ttagccctcg tctcccgttc cctttgtgca 4080  
 catcttccct ctcccattc ggtgtggtgc agtgtgaaaa gtccttgatt gttcgggtgt 4140  
 gcaatgtctg agtgaacctg tataagtgga ggcactttag ggctgtaaaa tgcattgatt 4200  
 tgtaaccag attttgctgt atatgtgta tagcactttc tacaatgtga actttattaa 4260  
 atacaaaact tccaggctaa acatccaata ttttctttaa tgcttttata tttttttaa 4320  
 atgttaaaac ccctatagcc accttttggg aatgttttaa attctccagt tttttgttat 4380  
 atagggatca accagctaag aaaagatttt aatcaagttg aattgagggg attaatatga 4440  
 aaacttatga cctcttctt taggaggag ttatctaaaa gaaatgtcta ttaagggtgat 4500  
 atatttaaaa atatttttg gtgttctg cagtttaaaa aaattggtg gagaatttag 4560  
 gtttttatta gtaccatagt accatttata caaattagaa aatgttattt aacagctgaa 4620  
 ttatctatac atatctttat taatcactat tgttccagca gttttcaagt caaattaata 4680  
 atcttattag ggagaaaatt caattgtaa ttgaatcagt ataacaaag ttactaggtta 4740  
 acttcatatt gctgagagaa atatggaact tacattgttc aattagaata gtgttctgca 4800

ES 2 613 521 T3

aaaatattta taaaacttct caagatactg ctactgtaat tttatatgaa gataagtgta 4860  
 tttttcaata aagcatttat aaattaaana aaaaaaaaaaaa aaa 4903

<210> 47  
 <211> 5189  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 47

ggactgcgaa aggagcaggg ttgoggagct agggctocag cctgcgcccg cgcattottg 60  
 cgtctggcca gcgcgagct ctaagggtcg gccccgcccg gtccgcccc gcggtocct 120  
 gccaggctct cgcgggcgcg ctcggggtgg ggctcgcgg ctggcggaga tgcggcggg 180  
 gctgcgcggg ggtgatgcca gcctgctggg cggcgcgcgg gggcagccgg agccgcgcgc 240  
 cgcggcgctg taatcggaca ccaagagcgc tcgccccgg cctccggcca ctttccattc 300  
 actccgaggt gcttgattga gcgacgcgga gaagagctcc ggggtgcgcg gcaactgcgc 360  
 gctgagattc ctttacaag aaactcagag gaccgggaag aaagaattc acotttgcga 420  
 cgtgctagaa aataaggtcg totgggaaa ggactggaga cacaagcga tccaaccccg 480  
 gtagcaaact gatgactttt cgtgctgat ttctttcaac ctcggtattt tcocttgat 540  
 attaacttgc atatctgaag aatggcatt ccggacaatt tgcgtgttg ttggagtatt 600  
 tatttgttct atctgtgtga aaggatctc ccagcccaa gcaagagttt atttaacatt 660  
 tgatgaactt cgagaaacca agacctctga atacttcagc ctttcccacc atcctttaga 720  
 ctacaggatt ttattaatgg atgaagatca ggaccggata tatgtggaa gcaaagatca 780  
 cattctttcc ctgaatatta acaatataag tcaagaagct ttgagtgtt tctggccagc 840  
 atctacaatc aaagtgaag aatgcaaat ggtggtgaaa gatccacac acggctgtgg 900  
 gaactttgtc cgtgtaattc agactttcaa tcgcacacat ttgtatgtct gtgggagtgg 960  
 cgctttcagt cctgtctgta cttacttcaa cagagggagg agatcagagg accaagtttt 1020  
 catgattgac tccaagtgtg aatctgaaa aggacgctgc tctttcaacc ccaacgtgaa 1080  
 cacggtgtct gttatgatca atgaggagct tttctctgga atgtatatag atttcatggg 1140  
 gacagatgct gctatttttc gaagttaac caagaggaat gcggtcagaa ctgatcaaca 1200  
 taattccaaa tggctaagtg aacctatggt tgtagatgca catgtcatcc cagatggtac 1260  
 tgatccaaat gatgctaagg tgtacttctt cttcaaagaa aaactgactg acaataacag 1320  
 gagcacgaaa cagattcatt ccatgattgc tcgaatatgt cctaatgaca ctggtggact 1380  
 gcgtagcctt gtcaacaagt ggaccacttt cttaaaggcg aggctggtgt gctcggtaac 1440  
 agatgaagac ggcccagaaa cacactttga tgaattagag gatgtgttcc tgctggaaac 1500  
 tgataaccgg aggacaacac tagtgtatgg catttttaca acatcaagct cagttttcaa 1560

10

ES 2 613 521 T3

aggatcagcc gtgtgtgtgt atcatttato tgatatacag actgtgttta atgggccttt 1620  
 tgcccacaaa gaaggcccca atcatcagct gatttcctat cagggcagaa ttccatatcc 1680  
 tcgccctgga acttgtccag gaggagcatt tacaccaat atgcgaacca ccaaggagtt 1740  
 cccagatgat gttgtcactt ttattcgga ccatcctctc atgtacaatt ccatctacce 1800  
 aatocacaaa aggcctttga ttgttcgtat tggcactgac tacaagtata caaagatagc 1860  
 tgtggatcga gtgaacgctg ctgatgggag ataccatgtc ctgtttctcg gaacagatcg 1920  
 gggactgtg caaaaagtgg ttgttcttcc tactaacaac tctgtcagtg gcgagctcat 1980  
 tctggaggag ctggaagtct ttaagaatca tgctcctata acaacaatga aaatttcate 2040  
 taaaaagcaa cagttgtatg tgagttccaa tgaaggggtt tcccaggtat ctctgcaccg 2100  
 ctgccacate tatggtacag cctgtgctga ctgctgctg gcgcgggacc cttattgccc 2160  
 ctgggatggc cattcctggt ccagattcta cccaactggg aaacggagga gccgaagaca 2220  
 agatgtgaga catggaaacc cactgactca atgcagagga tttaatctaa aagcatacag 2280  
 aaatgcagct gaaatgtcc agtatggagt aaaaaataac accacttttc tggagtgtgc 2340  
 ccccaagtct ccgcaggcat ctatcaagtg gctgttacag aaagacaaag acaggaggaa 2400  
 agaggttaag ctgaatgaac gaataatagc cacttcacag ggactcctga tccgctctgt 2460  
 tcagggttct gaccaaggac tttatcactg cattgctaca gaaaatagtt tcaagcagac 2520  
 catagccaag atcaacttca aagttttaga ttcagaaatg gtggctgttg tgacggacaa 2580  
 atggteccca tggacctggg ccagctctgt gagggttta cccttcacc cgaaggacat 2640  
 catgggggca ttcagccact cagaaatgca gatgattaac caatattgca aagacactcg 2700  
 gcagcaacat cagcaggag atgaatcaca gaaaatgaga ggggactatg gcaagttaaa 2760  
 ggcootcatc aatagtcgga aaagtagaaa caggaggaat cagttgccag agtcataata 2820  
 ttttcttatg tgggtcttat gcttcatta acaaatgctc tgtcttcaat gatcaaat 2880  
 tgagcaaaga aacttgctgt ttaccaaggg gaattactga aaaaggtgat tactcctgaa 2940  
 gtgagtttta cacgaactga aatgagcatg cattttcttg tatgatagt actagcacta 3000  
 gacatgtcat ggtcctcatg gtgcatataa atatatttaa ctttaaccag attttattta 3060  
 tatctttatt caccttttct tcaaaatcga tatgggtggct gcaaaactag aattggtgca 3120  
 tcctcaatt gaatgagggc catatccctg tggattcct ttctgcttt ggggctttag 3180  
 aattctaatt gtcagtgatt ttgtatatga aaacaagttc caaatccaca gcttttaoct 3240  
 agtaaaagtc ataaatgcat atgacagaat ggctatcaaa agaaatagaa aaggaagaca 3300  
 gcatttaag ttgtataaaa acatgagtta ttcataaaga gaaaatgat agtttttatg 3360  
 gttccaatga aatatgttg ggttttttta agattgtaaa aataatcagt tactggatc 3420



ES 2 613 521 T3

tgtcactgac	ctttgtttcc	ttattcagga	agataaaaaat	cagtaaccta	ccccatgaag	3480
atatttggtg	ggagttatat	cagtgaagca	gtttggttta	tattcttatg	ttatcacctt	3540
ccaaacaaaa	gcacttactt	tttttggag	ttatttattt	tagactcaa	gaatataatc	3600
tggcactact	cagttattac	tgtttgttct	cttattocct	agtctgtgtg	gcaaattaaa	3660
caatataaga	aggaaaaatt	tgaagtatta	gacttctaaa	taaggtgtga	aatcatcaaa	3720
aagaaaaatc	aaagtagaaa	ctactaattt	tttaagagga	atttataaca	aatatggcta	3780
gttttcaact	tcagtactca	aattcaatga	ttcttccctt	tattaaaacc	agtctcagat	3840
atcatactga	tttttaagtc	aacactatat	attttatgat	cttttcagtg	tgatggcaag	3900
gtgcttgta	tgtctagaaa	gtaagaaaac	aatatgagga	gacattctgt	ctttcaaaag	3960
gtaatggtac	atacgttcac	tggtctctaa	gtgtaaaagt	agtaaatttt	gtgatgaata	4020
aaataattat	ctoctaattg	tatgtagaa	taattttatt	agaataattt	catactgaaa	4080
ttattttctc	caaataaaaa	ttagatggaa	aaatgtgaaa	aaaattattc	atgctctcat	4140
atatatttta	aaaacactac	ttttgctttt	ttatttaoct	tttaagacat	tttcatgctt	4200
ccaggtaaaa	acagatattg	taccatgtac	ctaataccaaa	tatcatataa	acattttatt	4260
tatagttaat	aatctatgat	gaaggtaatt	aaagtagatt	atggcctttt	taagtattgc	4320
agtctaaaac	ttcaaaaact	aaaatcattg	tcaaaattaa	tatgattatt	aatcagaata	4380
tcagaatatg	attcactatt	taaacatga	taaattatga	taatatatga	ggaggcctcg	4440
ctatagcaaa	aatagttaaa	atgctgacat	aacaccaaac	ttcatttttt	aaaaaatctg	4500
ttgttccaaa	tgtgtataat	tttaaagtaa	tttctaaagc	agtttattat	aatggtttgc	4560
ctgcttaaaa	ggtataatta	aacttctttt	ctcttctaca	ttgacacaca	gaaatgtgtc	4620
aatgtaaagc	caaaaccatc	ttctgtgttt	atggccaatc	tattctcaa	gttaaaagta	4680
aaattgtttc	agagtcacag	ttccctttat	ttcacataag	cccaaactga	tagacagtaa	4740
cggtgtttag	ttttatacta	tatttgtgct	atttaattct	ttctattttc	acaattatta	4800
aattgtgtac	actttcatta	cttttaaaaa	tgtagaaatt	cttcatgaac	ataactctgc	4860
tgaatgtaaa	agaaaatttt	ttttcaaaaa	tgctgttaat	gtatactact	ggtggttgat	4920
tggttttatt	ttatgtagct	tgacaattca	gtgacttaat	atctattcca	tttgtattgt	4980
acataaaatt	ttctagaaat	acactttttt	ccaaagtgtg	agtttgtgaa	tagatttttag	5040
catgatgaaa	ctgtcataat	ggtgaatggt	caatctgtgt	aagaaaacaa	actaaatgta	5100
gttgtcacac	taaaatttaa	ttggatattg	atgaaatcat	tggcctggca	aaataaaaca	5160
tgttgaattc	ccccaaaaaa	aaaaaaaaaa				5189

<210> 48

5

<211> 2164

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 613 521 T3

<400> 48

ataaatatca	gagtgtgctg	ctgtggcttt	gtggagctgc	cagagtaaag	caaagagaaa	60
ggaagcaggc	ccgttgaag	tggttgtgac	aaccccagca	atgtggagaa	gcctggggct	120
tgccctggct	ctctgtctcc	tcccatcggg	aggaacagag	agccaggacc	aaagctcctt	180
atgtaagcaa	ccccagcct	ggagcataag	agatcaagat	ccaatgctaa	actccaatgg	240
ttcagtgact	gtggttgctc	ttcttcaagc	cagctgatac	ctgtgcatac	tgcaggcatc	300
taaattagaa	gacctgcgag	taaaactgaa	gaaagaagga	tattctaata	tttcttatat	360
tgttgttaat	catcaaggaa	tctcttctcg	attaaaatac	acacatctta	agaataagggt	420
ttcagagcat	attcctgttt	atcaacaaga	agaaaaccaa	acagatgtct	ggactctttt	480
aaatggaagc	aaagatgact	tctcatata	tgatagatgt	ggccgtcttg	tatatcatct	540
tggtttgcct	tttctctcc	taactttccc	atatgtagaa	gaagccatta	agattgctta	600
ctgtgaaaag	aatgtggaa	aotgctctct	cacgactctc	aaagatgaag	acttttgtaa	660
acgtgtatct	ttggctactg	tggataaaac	agttgaaact	ccatcgcctc	attaccatca	720
tgagcatcat	cacaatcatg	gacatcagca	ccttggcagc	agtgagcttt	cagagaatca	780
gcaaccagga	gcaccaaag	ctcctactca	tctgtctcct	ccaggccttc	atcaccacca	840
taagcacaag	ggtcagcata	ggcaggggtca	cccagagaaac	cgagatatgc	cagcaagtga	900
agatttacia	gatttaciaa	agaagctctg	tcgaaagaga	tgtataaatc	aattactctg	960
taaattgccc	acagattcag	agttggctcc	taggagctga	tgctgccatt	gtogacatct	1020
gatatttgaa	aaaacaggggt	ctgcaatcac	ctgacagtgt	aaagaaaacc	tcccatcttt	1080
atgtagctga	cagggacttc	gggcagagga	gaacataact	gaatcttgtc	agtgacgttt	1140
gcctccagct	gcctgacaaa	taagtcagca	gcttataccc	acagaagcca	gtgccagttg	1200
acgctgaaag	aatcaggcaa	aaaagtgaga	atgaccttca	aactaaatat	ttaaaatagg	1260
acatactccc	caatttagtc	tagacacaa	ttcatttcca	gcatttttat	aaactaccaa	1320
attagtgaac	caaaaataga	aattagattt	gtgcaaacat	ggagaaatct	actgaattgg	1380
cttocagatt	ttaaatttta	tgtcatagaa	atattgactc	aaaccatatt	ttttatgatg	1440
gagcaactga	aaggtgattg	cagcttttgg	ttaatattgtc	tttttttttc	tttttccagt	1500
gttctatttg	ctttaatgag	aatagaaacg	taaactatga	cctagggggt	tctgttggat	1560
aattagcagt	ttagaatgga	ggaagaacaa	caaagacatg	ctttccattt	ttttctttac	1620
ttatctctca	aaacaatatt	actttgtctt	ttcaatcttc	tacttttaac	taataaaata	1680
agtggtttt	gtattttaag	atccagaaat	acttaaacag	tgaatatttt	gctaaaaaag	1740
catatataac	tattttaaat	atccatttat	cttttgtata	tctaagactc	atocctgattt	1800

ES 2 613 521 T3

ttactatcac acatgaataa agcctttgta tctttctttc tctaagtgtg taccatactc	1860
ttctaaaact tgagtggctg tottaaaaga tataagggga aagataatat tgtctgtctc	1920
tatattgctt agtaagtatt tocatagtca atgatggtt aataggtaaa ccaaacoccta	1980
taaacctgac ctcctttatg gttaatacta ttaagcaaga atgcagtaca gaattggata	2040
cagtacggat ttgtccaaat aaattcaata aaaaacctaa agctgaaaaa aaaaaaaaaa	2100
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2160
aaaa	2164

<210> 49  
 <211> 3212  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 49

gaacccggtg gctgcacaga caaaaaagcc ccgaatggct ggagggcggt cagctggtta	60
cagccttttg gggcagagca cggatttgac agctccacaa cgtgaggata tccactgacc	120
ccgcgagacg gaggagaacg cttccccgaa attctctgcc caccaaagcc agcgcgtgcaa	180
ggttgcaact ttcaaaactt gttttccag aaagaagact gccctttcgt gtacaaggag	240
aggggtgagag ggtgacctag cttgtagatc ggctgaaggc accagtgggt ccaaatgtca	300
cccagatgtg tgttttcatg acgatttgat ttctctgatt ttatttttac atttttcatt	360
ttaaaaatac aaagcaattt ttttggggca tgctgaaagg taactgaaga ccgcaaagga	420
aaaactattg tcatggctga aggagagaat gaagtgagat gggatggact ctgcagcaga	480
gattcaacta ctaggagac agcattggaa aacattagge aaaccatttt gaggaaaacc	540
gagtatcttc gttcggtgaa agaaacacct catcgtccat cagacgggct ttcaaatacc	600
gagtcttcgg atgggttgaa taagctactt gctcatctgc ttatgctttc taagaggtgt	660
cccttcaaag atgtgagaga gaaaagtgag tttattctga agagcatcca ggaacttggc	720
attagaattc ctgcaccact aggacagga ccaagcagat tcatcccaga aaaggagatc	780
ctccaagtgg ggagtgaaga cgcacagatg catgctttat ttgcagatte ttttgctget	840
ttgggocggt tggataacat tacgttagtg atggttttcc acccacaata tttagaaagt	900
ttcttaaaaa ctcagcacta tctactgcaa atggatgggc cgttaaccct acattatcgt	960
cactacattg gaataatggc tgcggcaaga catcagtgtc cctacttagt gaacctgcat	1020
gtaaattgatt tccttcatgt tgggtgggac cccaagtggc tcaatggttt agagaatgct	1080
cctcaaaaac tacagaattt aggagaactt aacaaagtgt tagcccatag accttggctt	1140
attaccaaaag aacacattga gggactttta aaagtgaag agcacagctg gtcccttgcc	1200
gaattggtac atgcagtagt tttactcaca cactatcatt ctcttgctc attcacattc	1260

10

ES 2 613 521 T3

ggctgtggaa tcagtcacaga aattcattgt gatgggtggcc acacattcag acctcctctc 1320  
 gttagcaact actgcatctg tgacattaca aatggcaatc acagtgtgga tgagatgccg 1380  
 gtcaactcag cagaaaatgt ttctgtaagt gattctttct ttgaggttga agccctcatg 1440  
 gaaaagatga ggcagttaca ggaatgtcga gatgaagaag aggcaagtca ggaagagatg 1500  
 gcttcacggt ttgaaataga aaaaagagag agtatgtttg tcttctcttc agatgatgaa 1560  
 gaagttacac cagcaagagc tgtatctcgt ctttttgagg atactagtta tggctataaa 1620  
 gatttctcta gacatgggat gcatgttcca acatttctgt tccaggacta ttgctgggaa 1680  
 gatcatgggt attctttggt aaatcgctt tatccagatg tgggacagtt gattgatgaa 1740  
 aaatttcaca ttgcttaca tcttacttat aatacaatgg caatgcacaa agatgttgat 1800  
 acctcaatgc ttagacgggc aatttggaa tatattcact gcatgtttgg aataagatat 1860  
 gatgattatg actatggtga aattaaccag ctattggatc gtagctttaa agtttatatc 1920  
 aaaactgttg tttgcactcc tgaaaagggt accaaaagaa tgtatgatag cttctggagg 1980  
 cagttcaagc actctgagaa ggttcatggt aatctgcttc ttatagaagc taggatgcaa 2040  
 gcagaactcc tttatgctct gagagccatt acccgctata tgacctgatg cctttccttc 2100  
 attaaagatg attctggaat gatcagcaga tatagtctac aagggggaag gtactaagcc 2160  
 ccaggaccaa tggtagacaa aataattcag aaatccattg tgccatgatt cctttagttt 2220  
 ctgctatfff tctgtggaaa accactgctg gcacaagcag tgactgtttg gcagcttcaa 2280  
 gtttagagct gtgaagacag gctgccattc acagtatfff gctttttgac agtacaagat 2340  
 gctgtgtaac tgttttaata cagcaaatag taactctcca aatcctgttg cttttatggt 2400  
 aaataagata acaagaattg gagcatgcaa agaatgggac ttggataatg acttaagctt 2460  
 tataatgaaa gaattttaga agatcttggg gctgctattc ctgctggagg aatgaataga 2520  
 tggctgtttc agttaagcta ttagtaataa aagtgaacat tgctactatc tgagcctaca 2580  
 tacataactt gtgtgatttc aaattaaact tgcattatgt gtttaatttc ttgcatctaa 2640  
 aaaagcatag aattcctact cacacagctc agcaacaacc attttgatgg taacagttaa 2700  
 tttctttcat tagtttttta aattcagggt tctggatatt aaattaaaat ggcattctta 2760  
 aagatfffct tcaaaaagca atcctaaatg aaagtgtgta aattataaga agctggcgat 2820  
 cttttgatat gctgtttcac aggatcctga cactggaggg cagctgtctt gtgcattact 2880  
 tgtgtttcca gcaccaaagt tgtgggacat gttgctgtag actgctgcgc agtctgggt 2940  
 gcattcagtc tctctgcctc tgctgcctc ctggtcccca ctttaaggc tgtgcagctc 3000  
 cttaaataat aaagctggaa aatattttta gtggggttat caaatttgat ttacaaaaac 3060  
 gctaactttg tttgaaatgc aaacagggtt gaaaatatgt attaaactt ttgtattctg 3120  
 gaagcgtgaa ttgcttttga agtctgtcag tattactggg atttttaaat aaagaagaat 3180  
 ttttctcaa ttttaaaaa aaaaaaaaaa aa 3212

ES 2 613 521 T3

<210> 50  
 <211> 4086  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 50

```

gtcgagcggg agcagaggag gcgagggagg agggccagag aggcagttgg aagatggcgg      60
acgagggcggc cctcgccctt cagcccggcg gctccccctc ggcggcgggg gccgacaggg      120
aggccgcgtc gtccccgcc ggggagccgc tccgcaagag gccgcggaga gatggtcccg      180
gcctcgagcg gagcccgggc gagcccgtg gggcgccccc agagcgtgag gtgccggcgg      240
cggccagggg ctgcccgggt gggcgggcgg cggcgctgtg gggggaggcg gaggcagagg      300
cggcggcggc agggggggag caagaggccc aggcgactgc ggcggtggg gaaggagaca      360
atgggccggg cctgcagggc ccctctcggg agccaccgct ggccgacaac ttgtacgacg      420
aagaogacga cgacgagggc gaggaggagg aagaggcggc ggcggcggcg attgggtacc      480
gagataacct tctgttcggt gatgaaatta tctaataatg ttttcattcc tgtgaaagtg      540
atgaggagga tagagcctca catgcaagct ctagtactg gactccaagg ccacggatag      600
gtccatatac ttttgttcag caacatctta tgattggcac agatcctcga acaattctta      660
aagatttatt gccggaaca atacctccac ctgagttgga tgatatgaca ctgtggcaga      720
ttgttattaa tacccttca gaaccaccaa aaaggaaaaa aagaaaagat attaatacaa      780
ttgaagatgc tgtgaaatta ctgcaagagt gcaaaaaaat tatagttcta actggagctg      840
gggtgtctgt ttcattgtgga atacctgact tcaggtcaag ggatgttatt tatgctgcc      900
ttgctgtaga cttccagat cttccagatc ctcaagcgat gtttgatatt gaatatttca      960
gaaaagatcc aagaccattc ttcaagtttg caaaggaaat atatcctgga caattccagc     1020
catctctctg tcacaaattc atagccttgt cagataagga aggaaaacta cttcgcaact     1080
ataccagaa catagacacg ctggaacagg ttgcggaat ccaaaggata attcagtgtc     1140
atggttcctt tgcaacagca tcttgctga tttgtaata caaagttgac tgtgaagctg     1200
tacgaggaga tatttttaat caggtagttc ctcgatgtcc taggtgcca gctgatgaac     1260
cgcttgctat catgaaacca gagatttgtt tttttgtgga aaatttacca gaacagtttc     1320
atagagccat gaagtatgac aaagatgaag ttgacctoct cattgttatt gggctctccc     1380
tcaaagtaag accagtagca ctaattccaa gttccatacc ccatgaagtg cctcagatat     1440
taattaatag agaacctttg cctcatctgc attttgatgt agagcttctt ggagactgtg     1500
atgtcataat taatgaattg tgtcataggt taggtggtga atatgcaaaa ctttgcgtga     1560
    
```

ES 2 613 521 T3

accotgtaaa gctttcagaa attactgaaa aacctccaag aacacaaaaa gaattggctt 1620  
 atttgtcaga gttgccacc acacctcttc atgtttcaga agactcaagt tcaccagaaa 1680  
 gaacttcacc accagattct tcagtgattg tcacactttt agaccaagca gctaagagta 1740  
 atgatgattt agatgtgtct gaatcaaaag gttgtatgga agaaaaacca caggaagtac 1800  
 aaacttctag gaatgttgaa agtattgctg aacagatgga aaatccggat ttgaagaatg 1860  
 ttggttctag tactggggag aaaaatgaaa gaacttcagt ggctggaaca gtgagaaaat 1920  
 gctggcctaa tagagtggca aaggagcaga ttagtaggog gcttgatggt aatcagtatc 1980  
 tgtttttgcc accaaatcgt tacattttcc atggcgctga ggtatattca gactctgaag 2040  
 atgacgtctt atcctctagt tcttgtggca gtaacagtga tagtgggaca tgccagagtc 2100  
 caagtttaga agaaccatg gaggatgaaa gtgaaattga agaattctac aatggcttag 2160  
 aagatgagcc tgatgttcca gagagagctg gaggagctgg atttgggact gatggagatg 2220  
 atcaagaggc aattaatgaa gctatatctg tgaaacagga agtaacagac atgaactatc 2280  
 catcaaacia atcatagtgt aataattgtg caggtacagg aattggtcca ccagcattag 2340  
 gaacttttagc atgtcaaaat gaatgtttac ttgtgaaact gatagagcaa ggaaaccaga 2400  
 aaggtgtaat atttataggt tggtaaaata gattgttttt catggataat ttttaacttc 2460  
 attatttctg tacttgtaca aactcaacac taactttttt ttttttaaaa aaaaaaggt 2520  
 actaagtatc ttcaatcagc tgttgggtca agactaactt tcttttaag gttcatttgt 2580  
 atgataaatt catatgtgta tatataattt tttttgtttt gtctagttag tttcaacatt 2640  
 tttaaagttt tcaaaaagcc atcggaatgt taaattaatg taaagggaca gctaactctag 2700  
 accaaagaat ggtattttca cttttctttg taacattgaa tggtttgaag tactcaaaat 2760  
 ctgttacgct aaacttttga ttctttaaca caattatttt taaacactgg cattttccaa 2820  
 aactgtggca gctaactttt taaaatctca aatgacatgc agtgtgagta gaaggaagtc 2880  
 aacaatatgt ggggagagca ctcggttgtc tttactttta aaagtaatac ttgggtgctaa 2940  
 gaatttcagg attattgtat ttacgttcaa atgaagatgg cttttgtact tctgtggac 3000  
 atgtagtaat gtctatattg gtcataaaa ctaacctgaa aaacaaataa atgctttgga 3060  
 aatgtttcag ttgctttaga aacattagtg cctgcctgga tccccttagt tttgaaatat 3120  
 ttgccattgt tgtttaaata cctatcactg tggtagagct tgcattgatc ttttcocaa 3180  
 gtattaaact gccaaaatgt gaatatgcaa agcctttctg aatctataat aatggactt 3240  
 ctactgggga gagtgaata ttttggactg ctgttttcca ttaatgagga gagcaacagg 3300  
 cccotgatta tacagttcca aagtaataag atgttaattg taattcagcc agaaagtaca 3360  
 tgtctcccat tgggaggatt tgggtgttaa taccaaaactg ctagccctag tattatggag 3420  
 atgaacatga tgatgtaact tgtaatagca gaatagttaa tgaatgaaac tagttottat 3480

ES 2 613 521 T3

aatttatctt tattttaaag cttagcctgc cttaaaacta gagatcaact ttctcagctg 3540  
 caaaagcttc tagtctttca agaagttcat actttatgaa attgcacagt aagcatttat 3600  
 ttttcagacc atttttgaac atcactccta aattaataaa gtattcctct gttgctttag 3660  
 tatttattac aataaaaagg gtttgaaata tagctgttct ttatgcataa aacaccagc 3720  
 taggaccatt actgccagag aaaaaaatcg tattgaatgg ccatttcctt acttataaga 3780  
 tgtctcaatc tgaatttatt tggctacact aaagaatgca gtatatttag ttttccattt 3840  
 gcatgatggt tgtgtgctat agatgatatt ttaaattgaa aagtttggtt taaattattt 3900  
 ttacagtga gactgttttc agctcttttt atattgtaca tagtctttta tgtaatttac 3960  
 tggcatatgt tttgtagact gtttaatgac tggatatctt ccttcaactt ttgaaataca 4020  
 aaaccagtgt tttttacttg tacaactggtt taaagtctat taaaattgtc atttgacttt 4080  
 tttctg 4086

<210> 51  
 <211> 11579  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 51

eggaccgtgc tttogccgcc tgggagccgt cgggcgcagc agtttctagg tccccactgt 60  
 ccccgccgtc ccgccccctc gcgtcccggg aaccggctgg cttccgagcc gcactogccc 120  
 atcctccagg catgccccgc tacgagctgg ctttaatoct gaaagccatg cagcgggggtt 180  
 ggtacagtag gcttcaactag acttagctgc aactcagaat ttctcctoca gcacctgagt 240  
 aaatgctgat ggtcttgtgg agagtggatt aagagtacga gctaagttct caatoccaat 300  
 taagaagcgg aaaatttaa ctgtcttctt caaagtttat cacaaccacc accatcaaga 360  
 cagcaaacca aaggacaaag actttgacct tgctgtgttg ctctgtgtag tccagttcac 420  
 gtatggttta cagacttggc tggggttact aaaataaat aaaagttgg acacttctgt 480  
 cattggagcg ctattattca caagttacca gaatgagagc tgtactggac acagcagaca 540  
 ttgccatagt ggccctgtat tttatcctgg tcatgtgcat tggttttttt gccatgtgga 600  
 aatotaatag aagcaccgtg agtggatact tcctggcggg gcgctctatg acctgggtaa 660  
 caattggtgc ctctctgttt gtgagcaata ttgggagtga gcacttcatt gggctggcag 720  
 gatctggagc tgcaagtgga tttgcagtgg gcgcatggga attcaatgcc ttaactgcttt 780  
 tacaacttct gggatgggtt ttcaccccaa tttacatocg gtcaggggta tataccatgc 840  
 ctgaatactt gtccaagcga tttggtggcc ataggattca ggtctatttt gcagccttgt 900  
 ctctgattct ctatattttc accaagctct cgggtgatct gtattcgggt gcccttttta 960  
 tocaggagtc tttgggttgg aatctttatg tgtctgtcat cctgctcatt ggcagtactg 1020

10

ES 2 613 521 T3

ctttgctgac tgtcaccgga ggccttggtg cagtgatota cacagacact ctgcaggctc 1080  
 tgctcatgat cattggggca cttacactta tgattattag cataatggag attggcgggt 1140  
 ttgaggaagt taagagaagg tacatggttg cctcaccoga tgtcacttcc atcttattga 1200  
 catacaacct ttccaacaca aattcttgta atgtctcccc taagaaagaa gccttgaaaa 1260  
 tgctgcggaa tccaacagat gaagatgttc cttggcctgg attcattctt gggcagaacc 1320  
 cagcttcagt atggtactgg tgtgctgacc aagtcacogt gcagagggtc cttgcagcca 1380  
 aaaacattgc tcatgccaaa ggctctactc ttatggctgg cttcttaaag ctctgccaa 1440  
 tgtttatcat agttgtccca ggaatgattt ccaggatact gtttactgat gatatagctt 1500  
 gcatcaacce agagcactgc atgctgggtg gtggaagcag agctgggtgc tccaatattg 1560  
 cttaccacag cctggtgatg aagctgggtc ctgtgggctc tgggggtta atgatggcag 1620  
 tgatgattgc agctctgatg agtgacttag actctatctt taacagtgcc agtaccatat 1680  
 tcaacctcga tgtgtacaaa cttatccgca agagcgcaag ctcccgggag ttaatgattg 1740  
 tggggaggat atttgtggca tttatggtgg tgatcagcat agcatgggtg ccaatcatcg 1800  
 tggagatgca aggaggccag atgtaccttt acattcagga ggtagcagat tacctgacac 1860  
 ccccagtggc agccttgttc ctgctggcaa ttttctggaa gcgctgcaat gaacaagggg 1920  
 ctttctatgg tggaatggct ggctttgttc ttggagcagt ccgtttgata ctggcctttg 1980  
 cctaccgtgc ccagaatgt gaccaacctg ataataggcc gggcttcac c aaagacatcc 2040  
 attatatgta tgtggccaca ggattgtttt gggtcacggg actcattact gtaattgtga 2100  
 gccttctcac accacctccc acaaaggaac agattogaac caccacctt ttggtotaaga 2160  
 agaacctggt ggtgaaggag aactgctccc caaaagagga accataccaa atgcaagaaa 2220  
 agagcattct gagatgcagt gagaataatg agaccatcaa ccacatcatt cccaacggga 2280  
 aatctgaaga cagcattaag ggccttcagc ctgaagatgt taatctgttg gtaacctgca 2340  
 gagaggaggg caaccctagt gcatccttag gtcattcaga ggcagaaaca ccagttgacg 2400  
 cttactccaa tgggcaagca gctctcatgg gtgagaaaga gagaaagaaa gaaacggatg 2460  
 atggaggtcg gtactggaag ttcatagact ggttttgtgg ctttaaaagt aagagcctca 2520  
 gcaagaggag tctcagagac ctgatggaag aggaggctgt ttgtttacag atgctagaag 2580  
 agactcggca agttaaagta atactaata ttggactttt tgctgtgtgt tcaactggaa 2640  
 ttttcatggt tgtttatttc tccttatgaa cttaaggata tggtgagaca ctaacttaag 2700  
 acaatactga ctggtctttg gggaaaaaag ttatgtaact gtgcatctct caggcattgt 2760  
 ttaogctgta ggttttagcc aaattttact tagcagaaaa tcatctaatt acaagaactt 2820  
 attttccag agatggatta aagtaaatct tcaacttaag tgaagccaaa cctaacagac 2880



ES 2 613 521 T3

tgaattgtgc aatgtgggtt ttaaattttg cataccaaag taagaagaga ccaattattc 2940  
 tcacagagca cttagagcag aatatatggt aagttacat gaattaaggt atactgtctg 3000  
 cactgccaaag tcttggcaga ccttaccctg aagtagaaga tttgctcatt tctaaagttt 3060  
 tttttctgtc tctgtaatcc ctctaccat taagaaaaac ttatttctta gacattgtac 3120  
 aatcagttat gtactgaaaa tcgaatgtgc ttgtgtgata cttgtttcag gacaagttca 3180  
 tttgccaggt tcattttggt agcatgagcc tacggattct gatttccca aaaaagaatg 3240  
 ttttctgtgta ggtatttttg taccaccagt atatggaatg ttagggaaaa actttgttcc 3300  
 agttcctttt ttttttctt tctactttca agtttaagtg aaccatactg aaatgaccaa 3360  
 caagtctgcc tgtaaagtta catgtcatga ttgtgttgtt aaatgattat gggggagaaa 3420  
 atgaagtaaa tgttctgat gatccccata tttattgatc atattaaggt tgtttatata 3480  
 gtttggaat gaccagcccc ctaagcagtg tttgattaac ttatgctaata cagatgatta 3540  
 ctcatatatt ctgctaattt tctagcttta ttcttggtat ttggaaaaat tattagccaa 3600  
 atgcttctct aggtggatcc agttggaaga tatgtccaga aacctgaaga aaaattgacg 3660  
 ctgctttgt gtgctggatt gctctacttg attagatcat gatatatcaa ggttgaattt 3720  
 ttagagggaa aatttaattc tgatatctta ttgcatcctt gataagttt tccctgattt 3780  
 ttttttctct caaaagactt tccatctgta cacagcctct acatttttgt tgtagtgact 3840  
 tagagcataa ggatgtttca gtgcaaactg gccgtoggta acagaaaact cagtgcatac 3900  
 tttgctgttg ttaggtgtc aatatagtct ttctgtagga tggatagcat gtttgagagg 3960  
 tgccaaacaa gaacttttg ggtagtagt gtgtcttgtg gagggatta caggactgtg 4020  
 taattatagg actctaactt gacatggctt ggcaccact tgcagctagt ggttacaggg 4080  
 tacaaaagat gttagagaaa agctctacag attacgtact tctgtgtctt cgtatgctca 4140  
 acaotgtcct ttgtcctcca tgaaagatga aggaagcaaa ttatgtatgt actttctttg 4200  
 accttcttta atctctgata ctttttagat tgcatgattt tactaggctt gtatttaggg 4260  
 aaattacttt cataaatact tttgtagatt ttgaatcaaa actcagtctt ttttaatttt 4320  
 ttgtagtcta taaactagtt tcattatgat ggacttgatt agtccaaagt taattttaga 4380  
 aattgtcagg tagcatagtg tcttcccatg atcaggaggc tttctgaagg actgagtctg 4440  
 taaatgaaaa aataatttat gtatgaatag catgtatttc tgaagagctt agagtgcctt 4500  
 gtagaatttt tttctcaatt ttattcttga ggtttataat ttgggggcca aatagataga 4560  
 gctcatcatt ttctgtttg gaagttgagg ctgcgacatg tccaaggta tgaagtctct 4620  
 tttgggaaga acagaaacca ggtctccaaa tctggactca tggtttgttc agatgtgtct 4680  
 ggacaaatgg ttgtcaatgt tttgtcctgt tttttcaaag gaactgttct tctttggga 4740  
 caacctttg gtgtttggga aagtaataag atcttgatt tttcaatta acattaagtt 4800

ES 2 613 521 T3

gtaagaacta aaatthttctt tgaaccacat tactgtgtaa ttcactgata attgacatat 4860  
 tggctgggca gcctatctct tccatatcca gcgtaaatga ataggagggtg tttgtgattt 4920  
 tttttttctc cctttattta acattgagtc ctagtagttt ggagaattag ggtccctcta 4980  
 ccttctttct gctcttgtct tagtaagata cataaggtag atcatcttgt gtctgtgtgt 5040  
 atatagcagt aggtcaagtt tagagtacta aagtctgtaa ataaggaatg actattagca 5100  
 tattcattag aattgtttat tcttgccagt ataaacatca ttttatttag actaaagtcc 5160  
 ctgaagcttg tctttcttat tgcttccag taatagataa tgtgctcgag taagtttgtg 5220  
 aattgctgat tgcaacttaa ttcagggacc agtcttcaat ctatatttca ttagaatgat 5280  
 tgttctgga atgatcatac atggactgtc ttaagctagc aaaatgttca tactttacac 5340  
 tgactaaatg ggtcctaaat gatgacattg gtcttttagac attaacatgt gtatattttt 5400  
 atattagctc aagctaaggt tcagaattga agcttgatat tgactagaat agctaaaagt 5460  
 caaaatgagg tgaggacact ggtcttgga ggtagagaaa aataaatgtc ttaccagggtg 5520  
 ttaatggat cccagttct tagacttttg tcttctcagg caattttcat ctcaagatct 5580  
 gatgagaagg gcatattaca ttggatgca ggatgattat tgcatatttt gtgggacctc 5640  
 taatttccct ggctatcttt cagaatattc tgttctgcca ccccagaga gtaaacactt 5700  
 gagccgattt ctcttctccc agctattctt tcttgggggt aattatgctt tgtctttaga 5760  
 ttagagaagc atcaagcaat agcaatgggt ctgtgtcctt cggcctaaat tcaatagatc 5820  
 tcatctccta gggttctctt ttcacttggc tcaaaggatc cattgtattt tggcacaag 5880  
 agcotggcca gggctatgta gccatagctc ttagggatga tacctcaaga aattagctgg 5940  
 gaccatcac tctgtgaaac ttcacatttt aagaactgag ttgaggggggt tgttatgcac 6000  
 ttctgtaact tgaggctaag caaggggtta actcttgtga gagccaatag agtgtgtctg 6060  
 tattcgcagt ccatggctca ttttctttat agtaggcata tggatcttcc cctctgactt 6120  
 tgaatatcat ttggtgtggc ctgtgggtta ttttctattt ttaccaccaa ataaagcggc 6180  
 ttattagcta ctcaagtact tgctactcaa aggttaggtc ttccctgttc ctgcttggca 6240  
 gtgttaaagc ttacagggtt aacttatgat gattctcctg gctcattttc atcagaggca 6300  
 tgatgactgg aaagggatca catgggtcgt tgggtgtgac acctcactgt ttcttaggtt 6360  
 tggatagaga gatgatatac agaccttcc tgttaaatta cgtgactaca gagacttgcc 6420  
 aggacaaaat tttcetaaga aatcagaaaa atgattaagt gagataagta cctgggtgac 6480  
 acagatatta gcccttgggt aaaagacaac aatattagc ttaaaatctg catatgtaga 6540  
 atcattttca ttagatttag agcttgaagc accttggctc tcagctactt taaactctc 6600  
 cccatataaa tcagggcacc aataaataag tttcagcttt ttaaaccctg gttttaggtt 6660

ES 2 613 521 T3

aagcattata aagtacgaag tttgttacca cagtagagat aatttagtag aaaaatgctt 6720  
tgaggcttca gtatttgtaa gattttgcat tagccagatg ctaggttggt gaaggcattt 6780  
cagtgttgat aatagcctga gcagacttct ttacaaatgg gatctgttct tatatgtgta 6840  
tatgccact taccattcag agagactggc ctttctcttt gtcttccttc acattgctgt 6900  
gtcagttcta cacctagtct tttcagcact tagcaaattc aaattttgat tttttgtca 6960  
gcttagttca ctttaaggca tattggcatg gtgtgtgaaa gtgatgtttt gcccagtat 7020  
tgaggacttt tagatccaaa taatgactca ttaaataaa ttatgtttta agtatactga 7080  
atttctgtta gcttaaaatg ttaattctca ggaatgattt tctcacactt tgtgttggt 7140  
aataataaaa gcactgtttt attctcaaaa ctctttttc aaaaattagg gagagagcag 7200  
tagtgatcat ttatgtgagc cctttgaaa tgatggtgtc agagtgcaga gaaacaatgg 7260  
agttttgatg ccaaaaaggc ttttttgagc taaaagtaa aatttgaat tagttggcat 7320  
atagaggaac cctttgtac tggaacgat gaggctggat tgtgaaaagg taatctttcg 7380  
attgctagac ttggttaact tagggctgca aatctttttc ttctgtcaag gtcacttaat 7440  
atggaatggt tttgtcagac tgtcctttgt tggaaactt tagctgttca gctactttga 7500  
ctcctaggag agaatttagt taaggttcaa agtaattaac tggctttgcc agtggtgagt 7560  
cccacaccat tattcaotta gtagtcatat aaatgttttt atttaaactt ctctctcttc 7620  
aatgctgaga ataaggcttt aaattactga ttcaccttta aaggaatggt gtgagaattg 7680  
atgtaatttc tgtttctggt tccatctaaa ctcttttata aaaagagga ttagtttttt 7740  
tgttttgggg taagcaccta atttatccag taaccaacaa ccctaaccat tggcatatat 7800  
agtctttcac tcagaaataa acaaaaactg tttggtatat ctgtatcatt gctaactctg 7860  
tgcactttac tttttgggca gtaccataca tagtctgagg ctattgactt aaaccaataa 7920  
ctgtacttta tgtaatgact cttaaatttg gttacctggg ttcacagctt gcttgaagag 7980  
aaaggatgct agaataaagt aagcagctga agagcgagca aatcaagaca aaacacagtg 8040  
gtctcagatt tttcgtagtg tgggaacagt ggttttgctc tataccactg aaaagcacta 8100  
taacataatt gttgtccatg atactgaagc ttttccctc acttctaggt tgtttacatt 8160  
cagagctcta tcaataagag gaatacatat tacagtgaat tcgacaaccg cacaagttgg 8220  
cagtaggtat ccccaacctt atttatcttg gtaaattcac cctgtttcct agtgcctgctg 8280  
gataaaagag tgtttacttt ttattgctct tagacagagt agtctagata agttttcaat 8340  
ttatcaacat agcctagact tctgtaagtg gaatgttcat tagtaactca tctttttggt 8400  
gttataattg gaaacagaaa cgaggcttat tgctattgca gaaatccaa actggcaaaag 8460  
gccagtatat atggtattcc ataataaac cagcttttga aatttatgtg tttggattag 8520  
tgcoctctgg ttaccagtat tgactctgct agtttgcacc tttccgttct taacagaaaa 8580

ES 2 613 521 T3

tttgtatttg	ttattcctct	taaattttgt	cgtaactagt	gaaggaagta	aaaaaaaaa	8640
aaaaacatgc	attacattga	catactttat	gtgcagcctt	tatttagggt	cagtgaacc	8700
aggtagttct	gtatttgggt	tgtagcctaa	atggtgttcc	ttttatatcc	attaanaact	8760
taaagttact	tatgttctgt	gatcttaatt	ttgttgggtt	tccattgtag	gttgataggt	8820
atatcgagaa	caggtacgtg	acaacagttt	atattocatg	atagaaagct	aaagtocata	8880
gaaagcacia	aatcgtgttc	acacattagt	gtacccacac	atagaaagca	caagactaat	8940
agtattctct	gtatcccaca	agtgccagtc	ataaaggcca	ccaggtattt	gtctcagagt	9000
tgctatgagc	actacagtat	tgataagccc	aagacaatgc	ggtatctaaa	ctggctctaa	9060
tggttaagga	cccaaaggaa	taatctcaat	aagtttgtac	cacattgatg	gagggagaga	9120
atataaatgt	caagaatgcc	aaaattatat	ttgggggtta	ctagctaaaa	tggggtttga	9180
gggcttttta	ctgcaacttg	aaactggaga	aatagggaca	gatgtctagg	tttttgggtg	9240
gtggaacagg	tgacatattt	ctgttttaag	ctgtagtggt	attgggggtt	tttgtaaaaa	9300
atcttaaatc	tttaggaaa	tattacctct	taacagtgcc	cccccaaca	tgagaaagt	9360
catactttaa	cagggcaaat	actactgtc	tttgattttt	tttgtgtacg	tttgtatgtg	9420
agagatgaag	ttacctttat	tttttctcta	tacttgactg	tgcttcattt	taataaagga	9480
taatttgatc	tgagtgttct	gagcatcaga	ctaattctga	agcatatttg	ctagaggagc	9540
tactttgctt	ttcacaaatg	gggtggagag	attctttcac	ttgtcccatt	aaccctcttc	9600
tagtctagat	gagatgaaat	ctgttaatgt	gtgtgtagaa	gaaaacgtat	gttcttctac	9660
tcagcattgc	ccttttccac	ctcctcactt	cacctccgag	tagcttgttt	atcaagaatg	9720
aatgaatgtc	tttgtcttaa	atcttgccca	tgtgttaaaa	gatgtaattc	tcagaatggg	9780
agagaaatga	ctacctttgt	tcctactctt	ttatataaatt	atccttttag	ggaaagactt	9840
ggccaactct	aatatatcta	gaaggaagac	tatatctggg	gtagactaat	atgagatggt	9900
ttagaagagt	taacctgaac	actttgaggg	agagattatt	cttgccagca	aaaagctagc	9960
caggaatgag	cctaccacat	tatttgagaa	tatcaaacct	caggcctggg	gggatgaggg	10020
gaagaagatt	accagaagtg	caggaaagag	aagtttgagg	aacacccttg	gcttagcaac	10080
atgtgataat	gcaaagctgt	tataacctgt	taatcctacg	tactatgtgt	tctgtacctt	10140
tacatgtttt	taaatttaag	atagtttgta	agaactgtac	aaaaaatgc	ttctggagat	10200
ttctttggca	gaaatgcctt	tcactctata	tttcatggag	aactgcttta	attagcctag	10260
gtgaaaagta	gtcctagcag	tgtaaatatg	tataattaga	gttttctaatt	ttcactgtga	10320
gatctctaac	ttttgagtgg	caaacagatc	aagtcttttg	ctcatagact	tttctgtggg	10380
gttattaaaa	tgcaaaaagct	ttattttttt	taataatgcc	atactccatt	agtgctcagat	10440

ES 2 613 521 T3

gatggtatgg aatttgttcc cttgctttcc cccactgtta ctgcttcagt ttatagattg 10500  
ccagcagagt tcagaaatag agcagggatt taccogttct ttgcttgac atoccatttt 10560  
cttttgtcca gaccocatgt ggcaatcatg tatgaactgt gttatacttc tcagtgttt 10620  
cttttttctt tttgataaga tggatatcaa aaatagttgc tgtgcaaaag ttagtagtct 10680  
tcttcaagaa gaaaaccaat tctttttcta ataatactct gtgaaattgc ttcattcatt 10740  
catttatttt taagccaaat gtcagcagag tgctgctgct tttatctagt aattttgata 10800  
tgtaagtatt aatgcatttt taaaagatgt ctacattgaa acatgttctt cccagtgtcc 10860  
tgcttatgat gctttgttca gattttttgt aagagaccag ttagtacctt gggggtgat 10920  
attgtgtaca tgtgtcattt tagttaggca ttgtaggcca aatgtgatta taaatgaagt 10980  
tgatgaacat taattttgtt attagtgagt tttttgaatt gtaaattgat ttccagttta 11040  
ccttctgttg tctacagctt ttttaatttt aaggtttgac taattgtatc catctcattg 11100  
tacagtgttt tagttgcaag cagaaagtag aatttggtat aaagcaggtt atttctatat 11160  
tgaaaggagt acagttgaaa ttgtagattt aagattgtta aaatcatgac aattctaact 11220  
tgtctattct aacctattgt gtacaatctg attttttaaa attgtaaaca tgtatgatct 11280  
tggtttcatg tgtttttgaa agtgttattg tttaaaaaat gaaaaaagca tatctgctaa 11340  
agagctgtca gttttcatta ctgactctgt aaaatacact gttctttgtg tactgtgtgt 11400  
tattttgcca gctgctgcat tagccttcaa aagtatttgg aaacttaaga tgaactacat 11460  
ttcttgcaaa gtacattctt ttctgtggta ttttgcctg taactgaagt atagtaatta 11520  
ttttatggaa atgtagcaa ttctgtacca actttgaata aaatgaaaaa tttataaaa 11579

<210> 52  
<211> 8789  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 52

atgctcagtg gcttctcgac aagttggcag caacaacacg gccctggtcg tcgtcgccgc 60  
tgccgtaacg gagcggtttg ggtggcggag cctgcgttcg cgccttcccg ctctcctcgg 120  
gaggcccttc ctgctctccc ctaggctcog cggccgcccc gggggtggga gcgggtgagg 180  
ggagccaggc gccagcagag agaggccccc cgcgcaggg cggcccggga gctcgaggcg 240  
gtocggcccg cgcgggcagc ggogcggcgc tgaggagggg cggcctggcc gggacgcctc 300  
ggggcggggg ccgaggagct ctccgggccg ccggggaaag ctacgggccg ggtgcgtccg 360  
cggaccagca gcgcgggaga gggactccc ctgccaccg cccgagccca ggttatcctg 420  
aatacatgtc taacaatttt ccttgcaacg ttagctgttg tttttactg tttccaagg 480  
atcaaaattg cttcagaaat tggagacata tttgatttaa aaggaaaaac ttgaacaaat 540

10

ES 2 613 521 T3

ggacaatatg tctattacga atacaccaac aagtaatgat gcctgtctga gcattgtgca 600  
 tagtttgatg tgccatagac aaggaggaga gaggaaaca tttgcaaaa gagcaattga 660  
 aagtttggtg aagaagctga aggagaaaa agatgaattg gattctttaa taacagctat 720  
 aactacaaat ggagctcatc ctagttaatg tgttaccata cagagaacat tggatgggag 780  
 gcttcagggtg gctggtcggg aaggatttcc tcatgtgac tatgcccgtc tctggagggtg 840  
 gcctgatctt cacaaaaatg aactaaaaca tgttaaataat tgtcagtatg cgtttgactt 900  
 aaaatgtgat agtgtctgtg tgaatccata tcaactacgaa cgagttgtat cacctggaat 960  
 tgatctctca ggattaacac tgcagagtaa tgcctccatca agtatgatgg tgaaggatga 1020  
 atatgtgcat gactttgagg gacagccatc gttgtccact gaaggacatt caattcaaac 1080  
 catccagcat ccaccaagta atcgtgcatc gacagagaca tacagcacc cagctctggt 1140  
 agccccatct gagtctaagc ctaccagcac tgccaacttt cccaacattc ctgtggcttc 1200  
 cacaagtcag cctgccagta tactgggggg cagccatagt gaaggactgt tgcagatagc 1260  
 atcagggcct cagccaggac agcagcagaa tggatttact ggtcagccag ctacttacca 1320  
 tcataacagc actaccacct ggactggaag taggactgca ccatacacac ctaatttgcc 1380  
 tcaccaccaa aacggccatc ttcagcacca cccgcctatg ccgccccatc ccggacatta 1440  
 ctggcctggt cacaatgagc ttgcattcca gcctccatt tccaatcacc ctgctctgga 1500  
 gtattgggtg tccattgctt actttgaaat ggatgttcag gtaggagaga catttaaggt 1560  
 tccttcaagc tgcctattg ttactgttga tggatacgtg gacccttctg gaggagatcg 1620  
 cttttgtttg ggtcaactct ccaatgtcca caggacagaa gccattgaga gagcaaggtt 1680  
 gcacataggg aaaggtgtgc agttggaatg taaaggtgaa ggtgatgttt gggtcagggtg 1740  
 ccttagtgac cacgcggtct ttgtacagag ttactactta gacagagaag ctgggcgtgc 1800  
 aactggagat gctgttcata agatctacc cagtgcata ataaaggtct ttgatttgcg 1860  
 tcagtgtcat cgacagatgc agcagcaggc ggctactgca caagctgcag cagctgcccc 1920  
 ggcagcagcc gtggcaggaa acatccctgg cccaggatca gtaggtggaa tagctccagc 1980  
 taccagtctg tcagctgctg ctggaattgg tgttgatgac cttcgtcgtc tatgcatact 2040  
 caggatgagt tttgtgaaag gctggggacc ggattacca agacagagca tcaaagaaac 2100  
 accttgctgg attgaaattc acttacaccg ggccctccag ctccagacg aagtacttca 2160  
 taccatgccg attgcagacc cacaaacttt agactgaggt cttttaccgt tggggccctt 2220  
 aaccttatca ggatggtgga ctacaaaata caatcctggt tataatctga agatatattt 2280  
 cacttttggt ctgctttatc ttttcataaa ggggtgaaaa tgtgtttgct gccttgctcc 2340  
 tagcagacag aaactggatt aaaacaattt ttttttctc cttcagaact tgtcaggcat 2400  
 ggotcagagc ttgaagatta ggagaaacac attottatta attcttcacc tgttatgtat 2460

ES 2 613 521 T3

gaaggaatca ttccagtgct agaaaattta gccctttaaa acgtcttaga gcccttttacc 2520  
 tgcagaacat cgatatgtat atcattctac agaataatcc agtattgctg attttaaagg 2580  
 cagagaagtt ctcaaagtta attcacctat gttattttgt gtacaagttg ttattgttga 2640  
 acatacttca aaaataatgt gccatgtggg tgagttaatt ttaccaagag taactttact 2700  
 ctgtgtttta aaagtaagtt aataatgtat tgtaatcttt catccaaaat attttttgca 2760  
 agttatatta gtgaagatgg tttcaattca gattgtcttg caacttcagt tttattttg 2820  
 ccaaggcaaa aaactcttaa tctgtgtgta tattgagaat cccttaaaat taccagacaa 2880  
 aaaaatttaa aattacgttt gttattccta gtggatgact gttgatgaag tatacttttc 2940  
 ccctgttaaa cagtagttgt attcttctgt atttctaggc acaaggttgg ttgctaagaa 3000  
 gccataaga ggaatttctt ttccttcatt catagggaaa ggttttgtat tttttaaacc 3060  
 actaaaagca gcgtcactct acctaatgtc tctactgttct gcaaaggtgg caatgcttaa 3120  
 actaaataat gaataaaactg aatattttgg aaactgctaa attctatggt aaatactgtg 3180  
 cagaataatg gaaacattac agttcataat aggtagtttg gatatttttg tacttgattt 3240  
 gatgtgactt tttttggat aatgttttaa tcatgtatgt tatgatattg tttaaaattc 3300  
 agtttttgta tcttggggca agactgcaaa cttttttata tcttttggtt attctaagcc 3360  
 ctttgccatc aatgatcata tcaattggca gtgactttgt atagagaatt taagtagaaa 3420  
 agttgcagat gtattgactg taccacagac acaatatgta tgctttttac ctagctggta 3480  
 gcataaataa aactgaatct caacatacaa agttgaattc taggtttgat ttttaagatt 3540  
 tttttttct tttgcacttt tgagtccaat ctcagtgatg aggtacctc tactaaatga 3600  
 caggcaacag ccagttctat tgggcagctt tgtttttttc cctcacactc taocgggact 3660  
 tccccatgga cattgtgtat catgtgtaga gttggttttt tttttttta atttttattt 3720  
 tactatagca gaaatagacc tgattatcta caagatgata aatagattgt ctacaggata 3780  
 aatagtatga aataaaatca aggattatct ttcagatgtg tttacttttg cctggagaac 3840  
 ttttagctat agaaacactt gtgtgatgat agtcctcctt atatcacctg gaatgaacac 3900  
 agcttctact gccttgctca gaaggtcttt taaatagacc atcctagaaa ccaactgagtt 3960  
 tgcttatttc tgtgatttaa acatagatct tgatccaagc tacatgactt ttgtctttaa 4020  
 ataacttacc taccacctca tttgtactct tgattactta caaattcttt cagtaaacac 4080  
 ctaattttct tctgtaaaag tttggtgatt taagttttat tggcagtttt ataaaaagac 4140  
 atcttctcta gaaattgcta acttttaggtc ctttttactg tgaatgagga ataggagtga 4200  
 gttttagaat aacagatttt taaaaatcca gatgatttga ttaaacctt aatcatacat 4260  
 tgacataatt cattgcttct tttttttgag atatggagtc ttgctgtgtt gcccaggcag 4320

ES 2 613 521 T3

gagtgcagtg gtatgatctc agctcactgc aacctctgcc tcccgggttc aactgattct 4380  
cctgcctcag cctccctggg agctaggatt acaggtgccc gccaccatgc ctggctaact 4440  
ttttagtggg tagtagagac ggggttttgc ctgttggcca ggctggctct gaactcctga 4500  
cctcaagtga tccatccacc ttggcctccc aaagtgctgg gattacgggc gtgagccact 4560  
gtccctggcc tcattgttcc cttttctact ttaaggaaag ttttcatgtt taatcatctg 4620  
gggaaagtat gtgaaaaata tttgttaaga agtatctctt tggagccaag ccacctgtct 4680  
tggtttcttt ctactaagag ccataaagta tagaaatact tctagttgtt aagtgcctat 4740  
atttgtacct agatttagtc acacgctttt gagaaaacat ctagtatgtt atgatcagct 4800  
attcctgaga gcttggttgt taatctatat ttctatttct tagtggtagt catctttgat 4860  
gaataagact aaagattctc acaggtttaa aattttatgt ctactttaag ggtaaaatta 4920  
tgaggttatg gttctgggtg ggttttctct agetaattca tatctcaaag agtctcaaaa 4980  
tgttgaattt cagtgcgaagc tgaatgagag atgagccatg tacaccacc gtaagaacct 5040  
attccatggt tgtccagtgc ctttcagtgc attatcaaag ggaatccttc atgggtgtgc 5100  
ctttatcttc cggggagtag atcgtgggat atagtctatc tcatttttaa tagtttaccg 5160  
cccctggtat acaaagataa tgacaataaa tcaactgccat ataaccttgc tttttccaga 5220  
aacatggctg ttttgtattg ctgtaaccac taaatagggt gcctatacca ttctctctgt 5280  
gaacagtgca gatttacagg ttgcatggtc tggcttaagg agagccatac ttgagacatg 5340  
tgagtaaaact gaactcatat tagctgtgct gcatttcaga cttaaaatcc atttttgtgg 5400  
ggcaggggtg ggtgtgtaaa ggggggtgtt tgtaatacaa gttgaaggca aaataaaatg 5460  
tcctgtctcc cagatgatat acatcttatt atttttaaag tttattgcta attgtaggaa 5520  
ggtgagttgc aggtatcttt gactatggtc atctggggaa ggaaaatttt acattttact 5580  
attaatgctc cttaagtgtc tatggagggt aaagaataaa atggtaaatg tttctgtgcc 5640  
tggtttgatg gtaactgggt aatagttact caccatttta tgcagagtca cattagttca 5700  
caccctttct gagagccttt tgggagaagc agttttatct tctgagtgga acagagttct 5760  
ttttgttgat aatttctagt ttgctccctt cgttattgoc aactttactg gcattttatt 5820  
taatgatagc agattgggaa aatggcaaat ttaggttacg gaggtaaatg agtatatgaa 5880  
agcaattacc tctaaagcca gttaacaatt atttttagag tggggtacac tcagcttaaa 5940  
gtaatgcatt ttttttccc gtaaaggcag aatccatctt gttgcagata gctatctaaa 6000  
taatctcata tctcttttg caaagactac agagaatagg ctatgacaat cttgttcaag 6060  
cctttccatt tttttccctg ataactaagt aatttctttg aacataccaa gaagtatgta 6120  
aaaagccat ggcttattc atccacaaag tggcatccta ggcccagcct tatccctagc 6180  
agttgtccca gtgctgctag gttgcttacc ttgtttatct ggaatcactg tggagtgaaa 6240



ES 2 613 521 T3

ttttcacat	catccagaat	tgccttattt	aagaagtaaa	acgttttaat	ttttagcott	6300
tttttggtgg	agttatttaa	tatgtatata	agaggatata	ctagatggta	acattttctt	6360
ctgtgcttgg	ctatctttgt	ggacttcagg	ggcttctaaa	acagacagga	ctgtggtgcc	6420
tttactaaat	ggtctgagac	agctatgggt	ttgaattttt	agtttttttt	ttttaacca	6480
ottocctcc	tggctctctc	cctctctgat	aattaaccatt	catatgtgag	tgttagtggt	6540
cctcctttta	gcattttctt	cttctcttct	tgattcttca	tttctgactg	cctaggcaag	6600
gaaaccagat	aoccaaactt	actagaacgt	tctttaaacc	acaagtacaa	actctgggac	6660
aggaccaag	acactttctt	gtgaagtgct	gaaaaagacc	tcattgtatt	ggcatttgat	6720
atcagtttga	tgtagcttag	agtgtctcct	gattcttgct	gagtttcagg	tagttgagat	6780
agagagaagt	gagtcataat	catattttcc	cccttagaat	aatattttga	aaggtttcat	6840
tgcttccact	tgaatgctgc	tcttacaata	actgggggta	caagggttac	taaattagca	6900
tcagtagcca	gaggcaatac	cgttgtctgg	aggacaccag	caaacaacac	acaacaaagc	6960
aaaacaaacc	ttgggaaact	aaggccattt	gttttgtttt	gggtgccctt	ttgaagccct	7020
gccttctggc	cttactcctg	tacagatatt	tttgacctat	aggtgccttt	atgagaattg	7080
agggctctgac	atcctgcccc	aaggagtagc	taaagtaatt	gctagtgttt	tcagggattt	7140
taacatcaga	ctggaatgaa	tgaatgaaac	tttttgtcct	ttttttttct	gttttttttt	7200
ttctaagtga	gtaaggacta	aggaaaacct	ttggtgaaga	caatcatttc	tctctgttga	7260
tgtggatact	tttcacaccg	tttatttaaa	tgctttctca	ataggtccag	agccagtgtt	7320
cttgttcaac	ctgaaagtaa	tggctctggg	ttgggccaga	cagttgcact	ctctagtttg	7380
ccctctgcca	caaatttgat	gtgtgacctt	tgggcaagtc	atztatcttc	tctgggcctt	7440
agttgcctca	tctgtaaaaat	gagggagttg	gagtagatta	attattccag	ctctgaaatt	7500
ctaagtgacc	ttggctacct	tgcagcagtt	ttggatttct	tccttatctt	tgttctgctg	7560
tttgaggggg	ctttttactt	atctccatgt	tattcaaagg	agactaggct	tgatatttta	7620
ttactgttct	tttatggaca	aaaggttaca	tagtatgccc	ttaagactta	attttaacca	7680
aaggcctagc	accaccttag	gggctgcaat	aaacacttaa	cgcgctgctg	cacgcgctcg	7740
cgcacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacaggtcag	agtttaaggc	tttcgagtca	7800
tgacattcta	gcttttgaat	tgcgtgcaca	cacacacgca	cgcacacact	ctggctcagag	7860
tttattaagg	cttctgagtc	atgacattat	agcttttgag	ttgggtgtgt	tgacaccacc	7920
ctcctaagtg	gtgtgtgctt	gtaatttttt	ttttcagtga	aatggattg	aaaacctggt	7980
gttaatgctt	agtgatatta	tgctcaaac	aaggaaatto	ccttgaaccg	tgctcaattaa	8040
actggtttat	atgactcaag	aaaacaatac	cagtagatga	ttattaactt	tattcttggc	8100

ES 2 613 521 T3

totTTTTagg tccattttga ttaagtgact tttggctgga tcattcagag ctctottcta 8160  
 gcctaccctt ggatgagtac aattaatgaa attcatatTT tcaaggacct gggagccttc 8220  
 cttggggctg ggttgagggT ggggggttgG ggagtcctgg tagaggccag ctttTgggta 8280  
 gctggagagg aagggatgaa accagctgct gttgcaaagg ctgcttTca ttgatagaag 8340  
 gactcacggg cttggattga ttaagactaa acatggagtt ggcaaacttt cttcaagtat 8400  
 tgagttctgt tcaatgcatt ggacatgtga tTTaaggga aagtgtgaat gcttatagat 8460  
 gatgaaaacc tggTgggctg cagagcccag tTTagaagaa gtgagttggg ggtTggggac 8520  
 agattTggTg gtggtatttc ccaactgttt cctcccctaa attcagagga atgcagctat 8580  
 gccagaagcc agagaagagc cactcgtagc ttctgctttg gggacaactg gtcagttgaa 8640  
 agtcccagga gttcctttgt ggctttctgt atacttttgc ctggTtaaag tctgtggcta 8700  
 aaaaatagtc gaacctttct tgagaactct gtaacaaagt atgtttttga tTaaaagaga 8760  
 aagccaacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 8789

<210> 53  
 <211> 1593  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 53

gcggtgcct tgoggcgcag ctggggTgcG ggccctgctc cccgcgcttt cTTaaggccc 60  
 gggggcgggc caggagcggc actcgtggct gtggtggctt cggcagcggc tTcagcagat 120  
 cggcggcatc agcggtagca ccagcactag cagcatgttg agccgggcag tgtgoggcac 180  
 cagcagggcag ctggctccgg tttTggggta tctgggctcc aggcagaagc acagcctccc 240  
 cgacctgccc tacgactacg ggcacctgga acctcacatc aacgcgcaga tcatgcagct 300  
 gcaccacagc aagcaccacg cggcctacgt gaacaacctg aacgtcaccg aggagaagta 360  
 ccaggagggc ttggccaagg gagatgttac agcccagata gctcttcagc ctgcaactgaa 420  
 gttcaatggt ggtggtcata tcaatcatag cttttctgg acaaacctca gccctaacgg 480  
 tggtggagaa cccaaagggg agttgctgga agccatcaa cgtgactttg gttcctttga 540  
 caagtttaag gagaagctga cggctgcac tgttggtgTc caaggetcag gttggggttg 600  
 gcttggtttc aataaggaac ggggacactt acaaattgct gcttTtcaa atcaggatcc 660  
 actgcaagga acaacaggcc ttattccact gctggggatt gatgtgtggg agcacgctta 720  
 ctaccttcag tataaaaatg tcaggcctga ttatctaaaa gctatttTga atgtaatcaa 780  
 ctggggagaat gTaaactgaaa gatacatggc ttgcaaaaag taaaccacga tcgttatgct 840  
 gagtatgtta agctctttat gactgttttt gtagtggTat agagtactgc agaatacagt 900  
 aagctgctct attgtagcat ttcttgatgt tgcttagTca cttatttcat aaacaactta 960

10

ES 2 613 521 T3

atgttctgaa taatttotta ctaaacattt tgttattggg caagtgattg aaaatagtaa 1020  
atgctttgtg tgattgaatc tgattggaca ttttcttcag agagctaaat tacaattgtc 1080  
atttataaaa ccatcaaaaa tattccatcc atatactttg gggacttcta gggatgcctt 1140  
tctagtccta ttctattgca gttatagaaa atctagtctt ttgccccagt tacttaaaaa 1200  
taaaatatta acactttccc aagggaaaca ctcggttttc tatagaaaat tgcacttttt 1260  
gtcgagtaat cctctgcagt gatacttctg gtagatgtca cccagtgggt tttgttaggt 1320  
caaatggtcc tgtatagttt ttgcaaatag agctgtatac tgtttaaatg tagcaggtga 1380  
actgaactgg ggtttgctca cctgcacagt aaaggcaaac ttcaacagca aaactgcaaa 1440  
aaggtggttt ttgcagtagg agaaaggagg atgtttatth gcagggcgcc aagcaaggag 1500  
aattgggcag ctcatgcttg agacceatc tccatgatga cctacaagct agagtattta 1560  
aaggcagtg taaatttcag gaaagcagaa gtt 1593

<210> 54  
<211> 3286  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 54

gcgtgtcggg cgcggaaggg ggaggcggcc cggggcgccc gcgagtgagg cgcggggcgg 60  
cgaagggagc gcgggtggcg gcacttgetg ccgcggcctt ggatgggctg ggccccctc 120  
gcogetccgc ctctccaca cgcgcggcgg ccgcggcgag ggggacgcgc cgcgggggc 180  
ccggcacctt cgggaacccc ccggcccggg gcctgcggcc tgcgcccctt cggccgcgg 240  
gagccccgtg gagccccgc ccgcgcggc cccgcggac cggacgctga gggcactcgg 300  
ggcggggcgc gcgctcgggc agacgtttgc ggggaggggg gcgcctgccg ggccccggcg 360  
accacottgg gggtcgcggg ccggctcggg gggcgcocag tgcgggccc cgcggggcgc 420  
gggcagcgac cagccctgag cggagctgtt ggcccgggcg ggaggcctcc cggacgcccc 480  
cagcccccg aacgctcgc ccggccggcg ggagtcggcg cccccggga ggtccgctcg 540  
gtcgtccgcg gcggagcgtt tgctcctggg acaggcggtg ggaccggggc gtcgcgggag 600  
acgccccag cgaagtggg ctctccaggt gtgggggtcc cgggggtag cgcagtcgcg 660  
gaccggcct gtgggatgg cggcccggag aagactgcgc tcggccgtgt tcatacttgt 720  
cgtgggcct gaggtccccg gaggatgacc tagcactgaa aagccccgc cggcctcccc 780  
agggccccg aggacgaagt tgaccctgac cgggcgctc cccagttctg agggccgggt 840  
cccactggaa ctgcgctctg agccgcctc ccggaccccc ggtgccccgc ggtccgcaga 900  
ccctgcaccg ggcttgact cgcagccggg actgacgtgt agaacaatcg tttctgttgg 960  
aagaagggtt tttcccttc ttttgggggt tttgttgcct ttttttttc ttttttctt 1020

10

ES 2 613 521 T3

gtaaaat ttt ggagaaggga agtcggaaca caaggaagga ccgctcacc gcggactcag 1080  
 ggctggcggc gggactccag gaccctgggt ccagcatgga ggtggtggac ccgcagcagc 1140  
 tgggcatggt cacggagggc gagctgatgt cggtggtat ggacacgttc atccaccgca 1200  
 tcgactccac cgaggtcatc taccagccgc gcccaagcg ggccaagctc atcggcaagt 1260  
 acctgatggg ggacctgctg ggggaaggct ctacggcaa ggtgaaggag gtgctggact 1320  
 cggagacgct gtgcaggag gccgtcaaga tcctcaagaa gaagaagttg cgaaggatcc 1380  
 ccaacgggga ggccaacgtg aagaaggaaa ttcaactact gaggaggtta cggcacaaaa 1440  
 atgtcatcca gctggtgat gtgtataca acgaagagaa gcagaaaatg tatatggtga 1500  
 tggagtactg cgtgtgtggc atgcaggaaa tgetggacag cgtgccggag aagcgtttcc 1560  
 cagtgtgcca gggccacggg tacttctgtc agctgattga cggcctggag tacctgcata 1620  
 gccagggcat tgtgcacaag gacatcaagc cggggaacct gctgctcacc accggtggca 1680  
 ccctcaaaat ctccgacctg ggcgtggccg aggcactgca cccgttcgcg gcggacgaca 1740  
 cctgccggac cagccagggc tcccggctt tcagccgcc cgagattgcc aacggcctgg 1800  
 acaocttctc cggttcaag gtggacatct ggtcggctgg ggtcacctc tacaacatca 1860  
 ccaocgggtct gtacccttc gaaggggaca acatctaaa gttgtttgag aacatcggga 1920  
 aggggagcta cgcacatccg ggcgactgtg gcccccgct ctctgacctg ctgaaagggg 1980  
 tgcttgagta cgaaccggcc aagaggttct ccatccggca gatccggcag cacagctggt 2040  
 tccggaagaa acatcctccg gctgaagcac cagtccccat cccaccgagc ccagacacca 2100  
 aggaccggtg ggcgagcatg actgtggtgc cgtacttggg ggacctgcac ggcgaggagc 2160  
 aggacgagga cctcttcgac atcaggatg acatcatcta cactcaggac ttcacggtgc 2220  
 ccggacaggt cccagaagag gaggccagtc acaatggaca gcgccggggc ctccccagg 2280  
 ccgtgtgtat gaacggcaca gaggcggcgc agctgagcac caaatccagg gcggagggcc 2340  
 gggcccccaa cctgcccgc aaggcctgct ccgccagcag caagatccgc cggctgtcgg 2400  
 cctgcaagca gcagtgaggc tggccgctg cagcccgtgt ccaggagccc cggcaggtgc 2460  
 ccgogccagg ccctcagtct tcctgccggt tccgccgcc ctcccggaga ggtggccgcc 2520  
 atgcttctgt gcgaccacg ccccaggacc tccggagcgc cctgcagggc cgggcagggg 2580  
 gacagcaggg accgggcgca gccctcccc ctccggccc cggcagtgca cgcggcttgt 2640  
 tgacttcgca gccccggcg gagcctccc gggcggcgt gggaggaggg aggcggcctc 2700  
 catgcacttt atgtggagac tactggccc gccctggcc tcgtgctccg cagggcgccc 2760  
 agcgcctcc ggccggccc cgcagacca gctggcgggt gtggagacca ggctcctgac 2820  
 ccogccatgc atgcagccc acctggaagc cgcgcggccg ctttggtttt ttgtttggtt 2880  
 ggttccattt tctttttttc ttttttttt taagaaaaa taaaaggtgg atttgagctg 2940

ES 2 613 521 T3

tggctgtgag ggggtgttgg gagctgctgg gtggcagggg ggctgtgggg tcgggctcac 3000  
 gtcgcccggc cctttgcgct ctccgggtcac cctgctttgg cggcccggcc ggagggcagg 3060  
 accctcacct ctcccccaag gccactgctc tcttgggacc ccagagaaaa cccggagcaa 3120  
 gcaggagtgt gcggtcaata tttatatcat ccagaaaaga aaaacacgag aaacgccatc 3180  
 gcgggatggt gcagacgctg cggggactcg gaggggtgctg tgcgggctgag gccgcccata 3240  
 tttggcaata aataaagctt ggggaagctt gacctgaaaa aaaaaa 3286

<210> 55  
 <211> 5174  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 55

ggagagctcg ccagagcgtc ogcatggcgg gccgggtgatt gtagtcaatc tggccgtatt 60  
 ctcaggcagg gtcgcccggg gcggactaca tctcccggga tgctgctggg ccgcccggcg 120  
 gaagattgtg aatatgtatc agaatgttaa tgattagctg ctgctaaatt tggtaaaga 180  
 agtcacctac acagagcgtg ttgttagagc tgtgctgagc ggggtgttgg gttgttgct 240  
 gctttcttcc ccctttctca cacacttcta tattatcttg aggtggtgtt cgcagagttt 300  
 gaaaggagag agaattaata aaaaagccg caagcgtttc actctttat tttataatc 360  
 cccttcaatt tgggggttaa aaaaagaca gaaaacagga aggaagagaa ataaggaat 420  
 gagatgtggt aaaagaagct aaaaggtgcc ttttaaaaga tcgttctgtg gaagtgaaa 480  
 aatctccag agaaaccaa aagcaccgcc gagacctctt ccgaaccaa ggagtttctg 540  
 tttgctttta gggaagaaga aagatcattc attcggagga ataacaacca attaaaagac 600  
 aaataaaaaa agtttgaggt gggacgcaga gcgagcgaga ggagctgccg gcgggctggtg 660  
 gggcgctggg cccgcacttt cccggccggg tgagcggcgg ccgcccggcc gggctcggcg 720  
 ggtgctgctc ggcgagcga acgtcggagc gttgccttgg gagacgcgcg ccggacaatg 780  
 cccgcccggg gccagtgacg cccgcccggg atgcccggag gcccccagc cggcaccag 840  
 ccgcccggc gcgttctctc ccccgtgtc acgagagacc cggcggggc cgggaccgcc 900  
 cgagcccgc ctcagaccga gccggccgct tccgctgctg cggcccctc ctcttcgggg 960  
 tcattaaagc caatgagccg cgcgctctg ccgagcgcag ccaactaaat cggcttgat 1020  
 gattcgcgac ctgagcaaga tgtaccgca gaccagacac cggcaccgc atcagcctgc 1080  
 tcaacccttt aaatttaca tttccgaatc ctgtgatcgg attaaggaag agtttcagtt 1140  
 tttacaggct caataccaca gtctgaagct ggaatgtgag aaactcgcca gtgagaagac 1200  
 agagatgcag cggcattatg tcatgtatta tgaaatgtcc tatgggttga atatagaaat 1260  
 gcacaagcag gcagagattg tcaagaggct gaatgctatc tgtgcacaag tcattccttt 1320

10

ES 2 613 521 T3

octgtcccaa gagcaccagc aacaagtggg gcaggtgtg gaacgggcca agcaggtgac 1380  
 catggcagaa ctgaacgcca tcattgggca acaactccag gcccagcatt tatcacatgg 1440  
 acatgggtctc cccgtacctc tgactccaca cccttcaggg ctccagcccc ctgccattcc 1500  
 acccatcggg agcagtgccg ggcttctggc cctctccagt gctctaggag gtcagtccca 1560  
 tcttccaatt aaagatgaga agaagcacca tgacaatgat caccaaagag acagagaactc 1620  
 catcaagagc tcttcagtat ccccatcagc cagtttccga ggtgctgaga agcacagaaa 1680  
 ctccgcagac tactcctcag agagcaaaaa gcagaaaact gaagaaaagg aaattgcagc 1740  
 togttatgac agcgtatggg agaaaagtga tgacaacttg gtgggtgacg tttccaatga 1800  
 ggatccatct tcccctcgag ggagcccagc acattcccc agagagaatg gcctagacaa 1860  
 gacacgcctg ctcaagaaag atgccccgat tagtccagcc tctattgcat cttccagcag 1920  
 tactccctcc tccaaatcca aagaacttag ccttaagagg gatatgggga aattgagtga 1980  
 aacacgtctt agcgaagatg aacaatgcac attgggggta cagagatggg tttgtgcct 2040  
 gtggtttatg aatgaaaaat ctactactcc cgtctcaaag tccaataccc ctactccacg 2100  
 aactgatgcg cccaccccag gcagtaactc tactcccgga ttgaggcctg tacctggaaa 2160  
 accaccagga gttgaccctt tggcctcaag cctaaggacc ccaatggcag taccttgtcc 2220  
 atatccaact ccatttggga ttgtgcccc tgctggaatg aacggagagc tgaccagccc 2280  
 cggagcggcc tacgctgggc tccacaacat ctcccctcag atgagcgcag ctgctgcgc 2340  
 cgcgctgct gctgctgct atgggagatc accagtggg ggatttgatc cacaccatca 2400  
 catgctgtg ccagcaatac ctccaaacct gacaggcatt ccaggaggaa aaccagcata 2460  
 ctccctccat gttagcgcag atggtcagat gcagcctgtc ccttttccac cgcagccct 2520  
 catoggacct ggaatcccc ggcatgctcg ccagatcaac accctcaacc acggggaggt 2580  
 ggtgtgcgcg gtgaccatca gcaaccccac gagacaogtg tacacgggtg ggaagggctg 2640  
 cgtcaaggtc tgggacatca gccaccagc caataagagt cctgtctccc agctcgactg 2700  
 tctgaacagg gataactaca tccgttctc cagattgctc cctgatggtc gcaccetaat 2760  
 tgttggaggg gaagccagta ctttgtccat ttgggacctg gcggctccaa ccccaogcat 2820  
 caaggcagag ctgacatcct oggccccgc ctgctatgcc ctggccatca gccccgatc 2880  
 caaggtctgc ttctcatgct gcagcgacgg caacatcgt gtgtgggatc tgcacaacca 2940  
 gaccttgggt aggcaattcc agggccacac agatggagcc agctgtattg acatttetaa 3000  
 tgatggcacc aagctctgga caggtggtt ggacaacacg gtcaggtcct gggacctgcg 3060  
 cgagggggcg cagctgcagc agcagactt cacctcccag atcttttctc tgggctaactg 3120  
 cccaactgga gagtggcttg cagtgggat ggagaacagc aatgtggaag ttttgcattg 3180

ES 2 613 521 T3

caccaagcca gacaaatacc aactacatct tcatgagagc tgtgtgctgt cgctcaagtt 3240  
 tgcccattgt ggcaaatggt ttgtaagcac tggaaaggac aaccttctga atgcctggag 3300  
 aacaccttat ggggccagta tattccagtc caaagaatcc tcatcgggtc ttagctgtga 3360  
 catctccgtg gacgacaaat acattgtcac tggctctggg gataagaagg ccacagttta 3420  
 tgaagttatt tattaaagac aaatcttcat gcagactgga cttctcctcc tggtagcact 3480  
 ttgctctgtc atcctttttg ttcacccccca tccccgcatac taaaaccaag gatttcagat 3540  
 actcattgca gttgtggagt ttaatcccct ttcttaacct cacttcccac ttgctattga 3600  
 attgtgaata gtcattaaaa acctgtgata ccaaactctc agctgtctac ttggaagaac 3660  
 atggaataag catacttaac agtgaaaaga atctttaatt atgtattata tctgtaatat 3720  
 atttattttg tttaaagaag gctttctaac aatgactgac taaataaagc tgtctgctcc 3780  
 tgcattgata atgaaggtgc gttgtatttg atacccctcc ccccttttt ttggcaaagg 3840  
 aggggaaagg aaggtttaaataaataattgatt taaaatgtca ctaagtgtag actgatgact 3900  
 gtatagagat gtgaaatgta taattacaca tggaaagcaat atgttgctgt gttgttatta 3960  
 ggtttttttt gtttttgttt totacatctt ttaaagaact ttggaaattt ggctgaacaa 4020  
 ttagaacaca acaggccaac tcatactcat ttggatctat ttagacaacg ttaaccaata 4080  
 tatctatago tttagattat attcgataaa agtaattgga cttttttct ttttttgact 4140  
 cgttgacaag tgtctttgta atatgttttt agttcccttt ttttgttgta ttataggcag 4200  
 atgaacaaat taaatttggc ctcaaagaga gaacttactc ccttctggat atttttgcca 4260  
 catttctttg caaaaggaga tatatatatc tttagtcagt tttgttgta tgagaaatta 4320  
 tgggttattt tgtggcatgc tctttgggag ctgcacagtt atggggagga ctcccactgc 4380  
 tgtgcaagtt aagtctttta caaaacaagg acagcagagg agggtttgca gagacctccc 4440  
 tctgaaaaac acaaagaatg gactctctcc tgggatgagg acttgcttc tttacctccg 4500  
 gttctttcca tgtcttagtt ggatgtccct gaaatggaca caggctgtgc cattgtgcca 4560  
 gaaacattgt gttatctttt atgttgttgt tgttgctggt aaactataat atgtgacttc 4620  
 tttttttatt attttttgtt tgaatgcttt aaaaatcttt taagtctgtg gatctgctga 4680  
 tgtacagtgc ctttgcctgt atggatcaaa atcaaaagaa ccgtgtagat atactttatt 4740  
 gtataagtag aaaattactt aatttcatac tagaaatgga tggatgctgc aagttgaaat 4800  
 ggactgtcca ttgacgttcc taatgtggta gcagaaaaaa aaaaatggtg tcttaagtgc 4860  
 ttagtgtttg atgtcattaa cagtttctga aaactctaca gtgtagaaag attttgatac 4920  
 taaactgtgc gttgtacata gttctaagtc attgtattga ccaccagtac ttctataatg 4980  
 gtagattggt tgtgaattca gacttttaag cattaaacat aaataacttc tagtatgctt 5040  
 atttttctaa ttctttgtct tgatgacatt agtttatttt ttatctttgg ctgtgocact 5100

ES 2 613 521 T3

cctatatatt aaaaatgcct agttttttca agggagattg ttgttaaagt aaagtggttt 5160

tttttgttgt taaa 5174

5

<210> 56  
<211> 1769  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
  
<400> 56



ES 2 613 521 T3

cctcactgac tataaaagaa tagagaagga agggcttcag tgaccggctg cctggctgac 60  
ttacagcagt cagactctga caggatcatg gctatgatgg aggtccaggg gggaccagc 120  
ctgggacaga cctgctgct gatcgtgatc ttcacagtgc tctctgagtc tctctgtgtg 180  
gctgtaactt acgtgtactt taccaacgag ctgaagcaga tgcaggacaa gtactccaaa 240  
agtggcattg cttgtttctt aaaagaagat gacagttatt gggaccccaa tgacgaagag 300  
agtatgaaca gccctgctg gcaagtcaag tggcaactcc gtcagctcgt tagaaagatg 360  
atthtgagaa cctctgagga aaccatttct acagttcaag aaaagcaaca aaatatttct 420  
cccctagtga gagaaagagg tcctcagaga gtagcagctc acataactgg gaccagagga 480  
agaagcaaca cattgtcttc tccaaactcc aagaatgaaa aggctctggg ccgcaaaata 540  
aactcctggg aatcatcaag gagtgggcat tcattcctga gcaacttgca cttgaggaat 600  
ggtgaactgg tcatccatga aaaagggtt tactacatct attcccaac atactttcga 660  
tttcaggagg aataaaaaga aaacacaaag aacgacaaac aaatggcca atatatttac 720  
aaatacacia gttatcctga ccctatattg ttgatgaaaa gtgctagaaa tagttgttg 780  
tctaaagatg cagaatatgg actctattcc atctatcaag ggggaatatt tgagcttaag 840  
gaaaatgaca gaatttttgt ttctgtaaca aatgagcact tgatagacat ggaccatgaa 900  
gccagttttt tcggggcctt tttagttggc taactgaact ggaagaaaa agcaataacc 960  
tcaaagtgac tattcagttt tcaggatgat aactatgaa gatgtttcaa aaaatctgac 1020  
caaaacaaac aacagaaaa cagaaaacaa aaaaacctct atgcaatctg agtagagcag 1080  
ccacaaccaa aaaattctac aacacacact gttctgaaag tgactcactt atoccaagaa 1140  
aatgaaattg ctgaaagatc tttcaggact ctacctcata tcagtttgct agcagaaatc 1200  
tagaagactg tcagcttcca aacattaatg caatggtaa catcttctgt ctttataatc 1260  
tactccttgt aaagactgta gaagaaagcg caacaatcca tctctcaagt agtgtatcac 1320  
agtagtagcc tcaggtttc ctttaaggac aacatcctta agtcaaaaga gagaagagggc 1380  
accactaaaa gatcgcagtt tgcttggctc agtggctcac acctgtaatc ccaacatttt 1440  
gggaacccaa ggtgggtaga tcacgagatc aagagatcaa gaccatagtg accaacatag 1500  
tgaaacccca tctctactga aagtgcaaaa attagctggg tgtgttgga catgcoctgta 1560  
gtcccagcta cttgagaggc tgaggcagga gaatogtttg aaccggggag gcagagggtg 1620  
cagtgtgggtg agatcatgcc actacactcc agcctggcga cagagcgaga cttggtttca 1680  
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa cttcagtaag tacgtgttat tttttcaat aaaattctat 1740  
tacagtatgt caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1769

<210> 57

5 <211> 2979  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

ES 2 613 521 T3

<400> 57

gtggctcttc	tggcccgggc	tactatatag	agacgtttcc	gcctcctgct	tgaaactaac	60
ccctcttttt	ctccaaagga	gtgcttgtgg	agatcggatc	ttttctccag	caattggggg	120
aaagaaggct	ttttctctga	attagcttag	tgtaaccagc	ggcgtatatt	ttttaggcgc	180
cttttcgaaa	acctagtagt	taatattcat	ttgtttaaat	cttattttat	ttttaagctc	240
aaactgctta	agaatacctt	aattccttaa	agtgaataaa	ttttttgcaa	aggggtttcc	300
togatttggg	gctttttttt	tottccaccg	tcattttctaa	ctcttaaaac	caactcagtt	360
ccatcatggt	gatgttcaag	aagatcaagt	cttttgaggt	ggtctttaac	gacctgaaa	420
aggtgtacgg	cagtggcgag	aaggtggctg	gccgggtgat	agtggaggtg	tgtgaagtta	480
ctcgtgtcaa	agccgttagg	atcctggctt	gcggagtgge	taaagtgctt	tggatgcagg	540
gatcccagca	gtgcaaacag	acttcggagt	acctgcgcta	tgaagacacg	cttcttctgg	600
aagaccagcc	aacaggtgag	aatgagatgg	tgatcatgag	acctggaaac	aaatatgagt	660
acaagttcgg	ctttgagctt	cctcaggggc	ctctgggaac	atccttcaaa	ggaaaatatg	720
ggtgtgtaga	ctactgggtg	aaggcttttc	ttgaccgccc	gagccagcca	actcaagaga	780
caaagaaaaa	ctttgaagta	gtggatctgg	tggatgtcaa	taccctgat	ttaatggcac	840
ctgtgtctgc	taaaaaagaa	aagaaagttt	cctgcatgtt	cattcctgat	gggcggtgtt	900
ctgtctctgc	togaattgac	agaaaaggat	tctgtgaagg	tgatgagatt	tccatccatg	960
ctgactttga	gaatacatgt	tccgaattg	tggtocccaa	agctgccatt	gtggcccggc	1020
acaottacct	tgccaatggc	cagaccaagg	tgtgactcoa	gaagttgtca	tcagtccagag	1080
gcaatcatat	tatctcaggg	acatgcgcat	catggcgtgg	caagagcctt	cgggttcaga	1140
agatcaggcc	ttctatcctg	ggctgcaaca	tccttogagt	tgaatattcc	ttactgatct	1200
atgttagcgt	tcttgatcc	aagaaggtea	tccttgacct	gcccctggta	attggcagca	1260
gatcaggctc	aagcagcaga	acatccagca	tggccagccg	aaccagctct	gagatgagtt	1320
gggtagatct	gaacatocct	gataccccag	aagctcctoc	ctgctatatg	gatgtcattc	1380
ctgaagatca	ccgattggag	agcccaacca	ctcctctgct	agatgacatg	gatggctctc	1440

ES 2 613 521 T3

aagacagccc	tatctttatg	tatgcccctg	agttcaagtt	catgccacca	ccgacttata	1500
ctgaggtgga	tccttgcata	ctcaacaaca	atgtgcagtg	agcatgtgga	agaaaagaag	1560
cagotttacc	tacttgtttc	tttttgtctc	tcttctcgtg	cactcacttt	ttcagagact	1620
caacagtctc	tgcaatggag	tgtgggtcca	ccttagcctc	tgacttctta	atgtaggagg	1680
tggtcagcag	gcaatctcct	gggccttaa	ggatgaggac	tcctcctcag	ccagcgcaca	1740
tgttctgata	caggggtggt	tgttggatgg	gtttaaaaat	aactagaaaa	actcaggccc	1800
atccattttc	tcagatctcc	ttgaaaattg	aggccttttc	gatagtttcg	ggtcaggtaa	1860
aaatggcctc	ctggcgtaag	cttttcaagg	ttttttggag	gctttttgta	aattgtgata	1920
ggaacttttg	accttgaact	tacgtatcat	gtggagaaga	gccaattta	caaactagga	1980
agatgaaaag	ggaaattgtg	gccaaaactt	tgggaaaagg	aggttcttaa	aatcagtgtt	2040
tcccctttgt	gcactttag	aaaaaaaaa	aaaaccttct	agagctgatt	tgatggacaa	2100
tggagagagc	ttccctgtg	attataaaaa	aggaagctag	ctgctctacg	gtcatctttg	2160
cttagagtat	actttaacct	ggcttttaa	gcagtagtaa	ctgcccacc	aaaggtotta	2220
aaagccattt	ttggagccta	ttgcactgtg	ttctctact	gcaaatattt	tcatatggga	2280
ggatggtttt	ctcttcatgt	aagtccttgg	aattgattct	aaggatgtgt	tcttagcact	2340
ttaattctctg	tcaaattttt	tgttctcccc	ttctgccatc	ttaaatgtaa	gctgaaactg	2400
gtctactgtg	tctctagggt	taagccaaaa	gacaaaaaaaa	atcttactac	ttttgagatt	2460
gcccgaatgt	acagaattat	ataattctaa	cgcttaaate	atgtgaaagg	gttctctctg	2520
tcagccttgc	ccactgtgac	ttcaaaccca	aggaggaaact	cttgatcaag	atgcccacc	2580
ctgtgatcag	aacctccaaa	tactgccatg	agaaactaga	gggcaggtct	tcataaaagc	2640
cotttgaacc	cccttctctg	cctgtgttag	gagataggga	tattggcccc	tcaactgcagc	2700
tgccagcact	tggtcagtca	ctctcagcca	tagcactttg	ttcactgtcc	tgtgtcagag	2760
cactgagctc	cacccttttc	tgagagttat	tacagccaga	aagtgtgggc	tgaagatggt	2820
tggtttcatg	tttttgtatt	atgtatcttt	ttgtatggta	aagactatat	tttgtactta	2880
accagatata	tttttaccoc	agatgggat	attctttgta	aaaaatgaaa	ataaagtttt	2940
tttaatggaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			2979

## REIVINDICACIONES

## 1. Un método que comprende:

5 inferir la actividad de una ruta de señalización celular PI3K en un tejido y/o en células y/o en un líquido orgánico de un sujeto médico que se basa, al menos, en los niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K medidos en una muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, en el que la inferencia comprende:

10 determinar un nivel de un elemento de factor de transcripción (FT) FOXO en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, controlando el elemento TF FOXO la transcripción de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, estando basada la determinación al menos en parte en la evaluación de un modelo matemático que relaciona los niveles de expresión del uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K con el nivel del elemento TF FOXO;

15 inferir la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico que se basa en el nivel determinado del elemento TF FOXO en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico,

20 en el que la inferencia se realiza con un dispositivo de procesamiento digital utilizando el modelo matemático.

## 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la inferencia comprende:

25 inferir la actividad de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico de un sujeto médico que se basa, al menos en parte, en los niveles de expresión de uno o más, preferentemente al menos, tres genes diana de la ruta de señalización celular PI3K medidos en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, seleccionados del grupo que consiste en: AGRP, BCL2L11, BCL6, BNIP3, BTG1, CAT, CAV1, CCND1, CCND2, CCNG2, CDKN1A, CDKN1B, ESR1, FASLG, FBXO32, GADD45A, INSR, MXI1, NOS3, PCK1, POMC, PPARGC1A, PRDX3, RBL2, SOD2 y TNFSF10.

30 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la inferencia se basa adicionalmente en los niveles de expresión de al menos un gen diana de la ruta de señalización celular PI3K medidos en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, seleccionado del grupo que consiste en: ATP8A1, C10orf10, CBLB, DDB1, DYRK2, ERBB3, EREG, EXT1, FGFR2, IGF1R, IGFBP1, IGFBP3, LGMN, PPM1D, SEMA3C, SEPP1, SESN1, SLC5A3, SMAD4 y TLE4.

35 4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la inferencia se basa adicionalmente en los niveles de expresión de al menos un gen diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, seleccionado del grupo que consiste en: ATG14, BIRC5, IGFBP1, KLF2, KLF4, MYOD1, PDK4, RAG1, RAG2, SESN1, SIRT1, STK11 y TXNIP.

40 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que adicionalmente comprende:

45 determinar si la ruta de señalización celular PI3K funciona de modo anómalo en el tejido y/o en las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico, que se basa en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico.

## 6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que adicionalmente comprende:

50 recomendar la prescripción de un fármaco para el sujeto médico, que corrija el funcionamiento anómalo de la ruta de señalización celular PI3K, en el que la recomendación se realiza únicamente si se determina que la ruta de señalización celular PI3K funciona de manera anómala en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico, basándose en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K.

55 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que procedimiento se utiliza en al menos una de las siguientes actividades:

60 diagnóstico basado en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;

60 pronóstico basado en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;

60 prescripción de fármacos, basándose en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;

65 predicción de la eficacia farmacológica basándose en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;

65 predicción de efectos adversos basándose en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el

- tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;  
control de la eficacia farmacológica;  
desarrollo de fármacos;  
desarrollo de ensayos;  
5 investigación de rutas;  
estadificación del cáncer;  
inscripción del sujeto médico en un ensayo clínico basándose en la actividad inferida de la ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico;  
la selección de ensayos posteriores a realizar; y  
10 la selección de ensayos de diagnósticos complementarios.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la inferencia comprende:
- 15 inferir la actividad de una ruta de señalización celular PI3K en el tejido y/o las células y/o el líquido orgánico del sujeto médico basándose al menos en los niveles de expresión de dos, tres o más genes diana de un conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K, medidos en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que  
20 el conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K incluye al menos nueve, preferentemente todos los genes diana seleccionados del grupo que consiste en: AGRP, BCL2L11, BCL6, BNIP3, BTG1, CAT, CAV1, CCND1, CCND2, CCNG2, CDKN1A, CDKN1B, ESR1, FASLG, FBXO32, GADD45A, INSR, MXI1, NOS3, PCK1, POMC, PPARGC1A, PRDX3, RBL2, SOD2 y TNFSF10.
- 25 10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K incluye adicionalmente al menos un gen diana seleccionado del grupo que consiste en: ATP8A1, C10orf10, CBLB, DDB1, DYRK2, ERBB3, EREG, EXT1, FGFR2, IGF1R, IGFBP1, IGFBP3, LGMN, PPM1D, SEMA3C, SEPP1, SESN1, SLC5A3, SMAD4 y TLE4.
- 30 11. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el conjunto de genes diana de la ruta de señalización celular PI3K incluye adicionalmente al menos un gen diana seleccionado del grupo que consiste en: ATG14, BIRC5, IGFBP1, KLF2, KLF4, MYOD1, PDK4, RAG1, RAG2, SESN1, SIRT1, STK11 y TXNIP.
- 35 12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el modelo matemático es un modelo probabilístico, preferentemente un modelo de red Bayesiana, basado al menos en parte en probabilidades condicionales relacionadas con el elemento FT FOXO y con niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K medidos en la muestra extraída de tejido y/o de células y/o de líquido orgánico del sujeto médico, o en el que el modelo matemático se basa al menos en parte en una o más combinaciones lineales de  
40 niveles de expresión de uno o más genes diana de la ruta de señalización celular PI3K medidos en la muestra extraída de tejido y/o células y/o líquido orgánico de sujeto médico.
13. Un aparato que comprende un procesador digital configurado para realizar el método de la reivindicación 1.
- 45 14. Un medio de almacenamiento no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por un dispositivo de procesamiento digital para realizar el método de la reivindicación 1.
15. Un programa informático que comprende un medio de código de programa para permitir que un dispositivo de procesamiento digital realice el método de la reivindicación 1.  
50

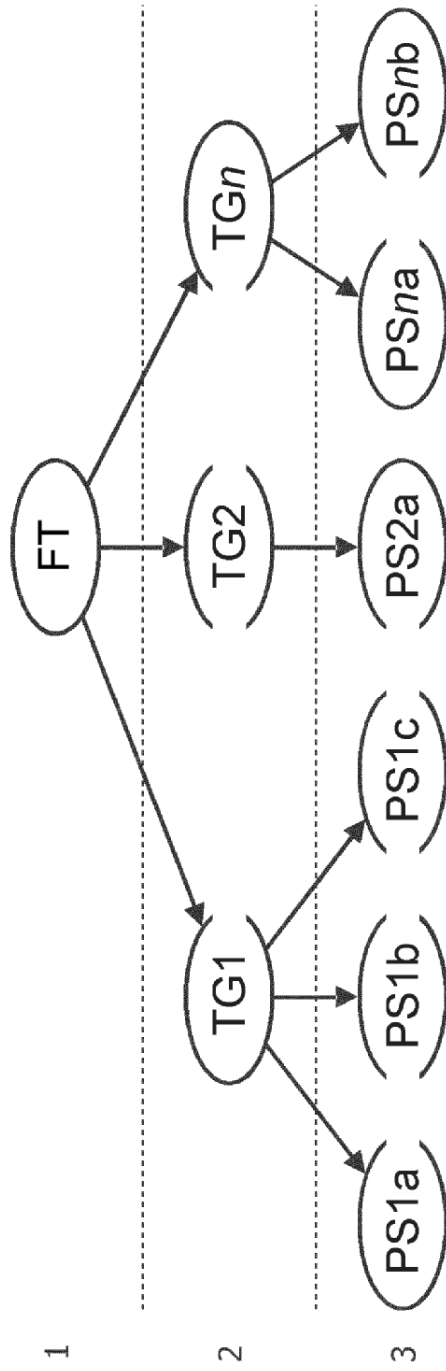


FIG. 1

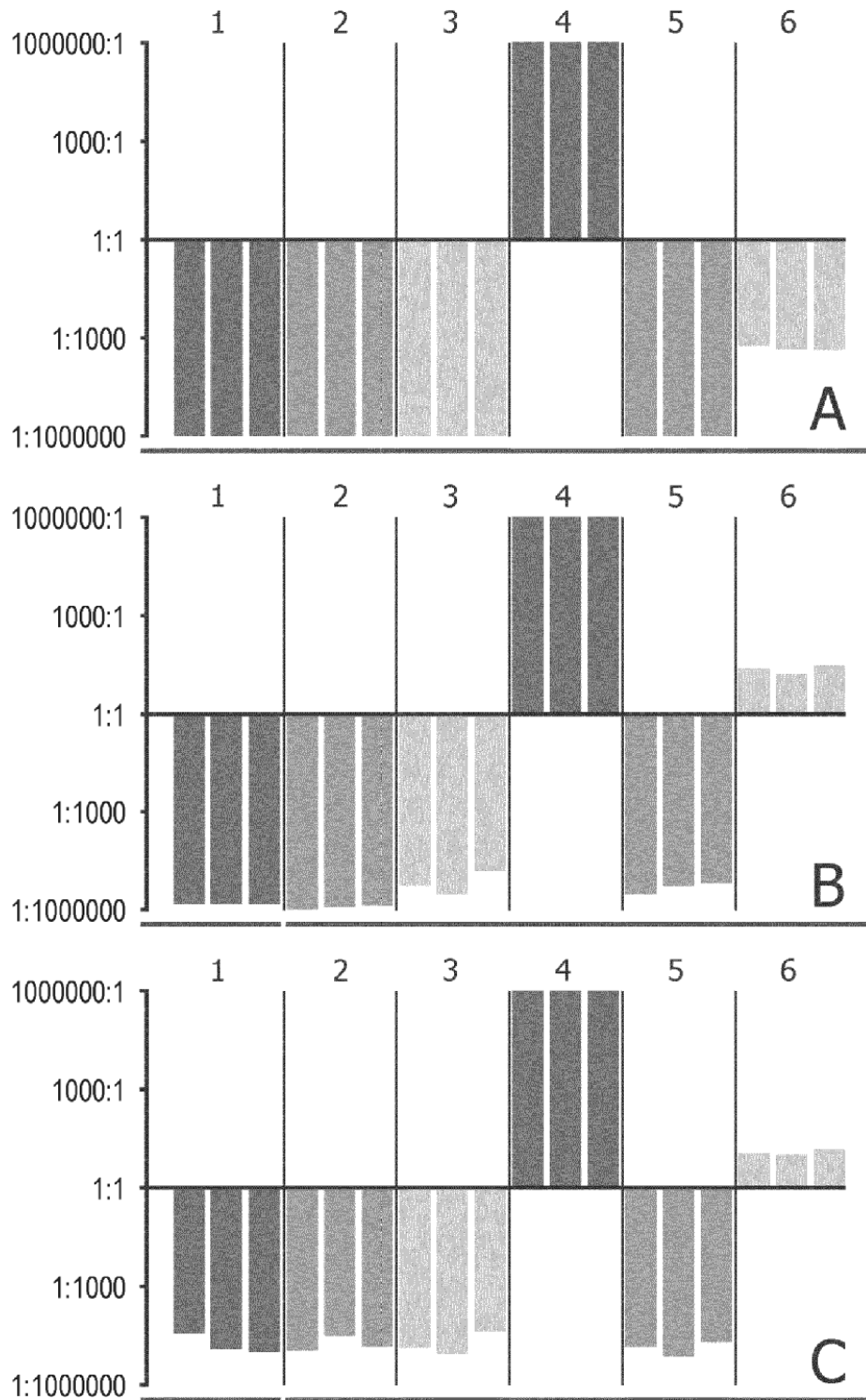


FIG. 2

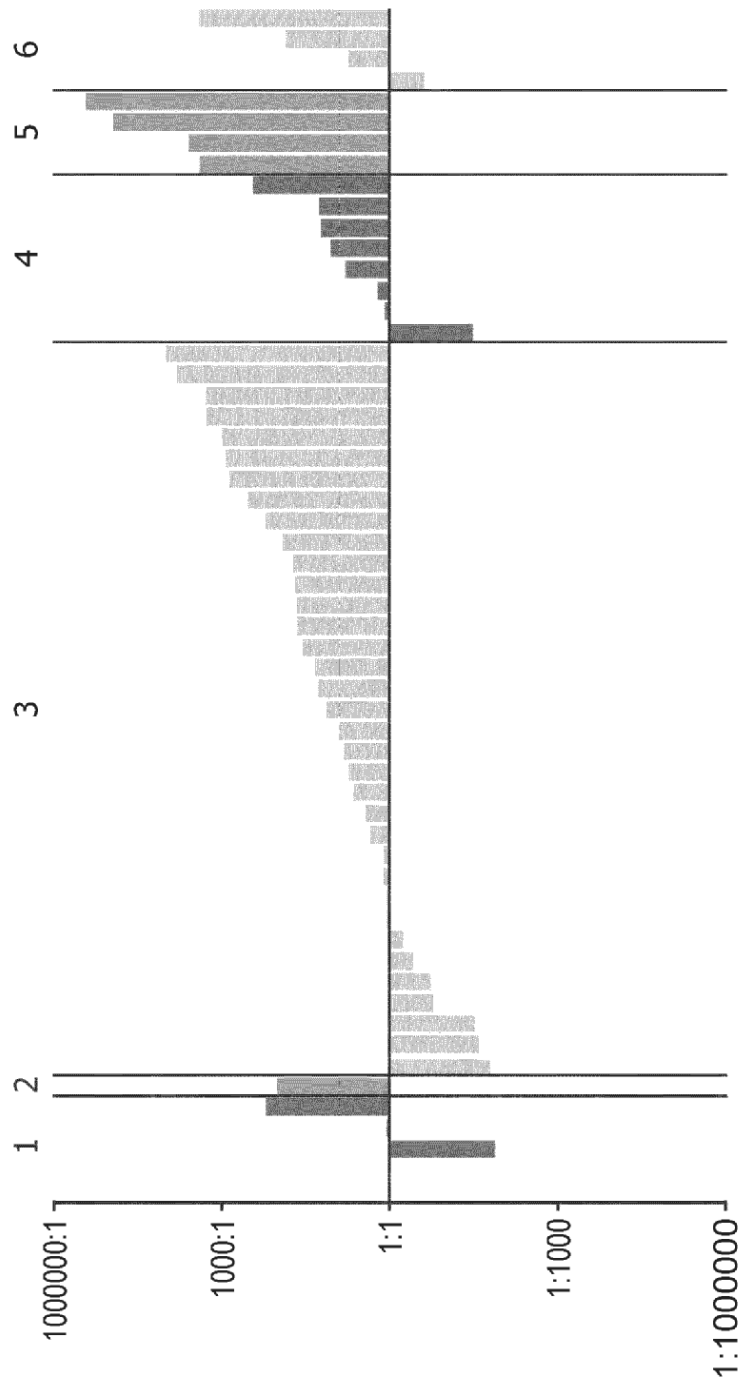


FIG. 3



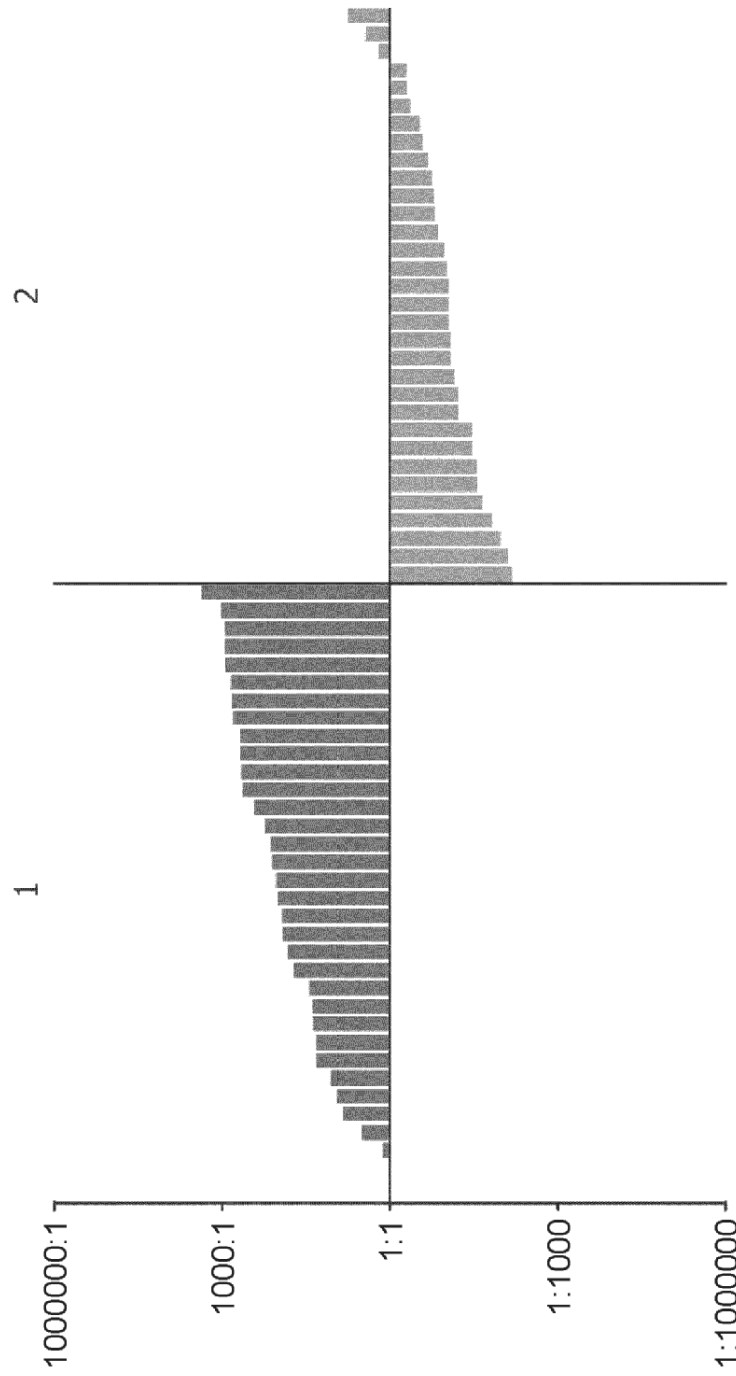


FIG. 4

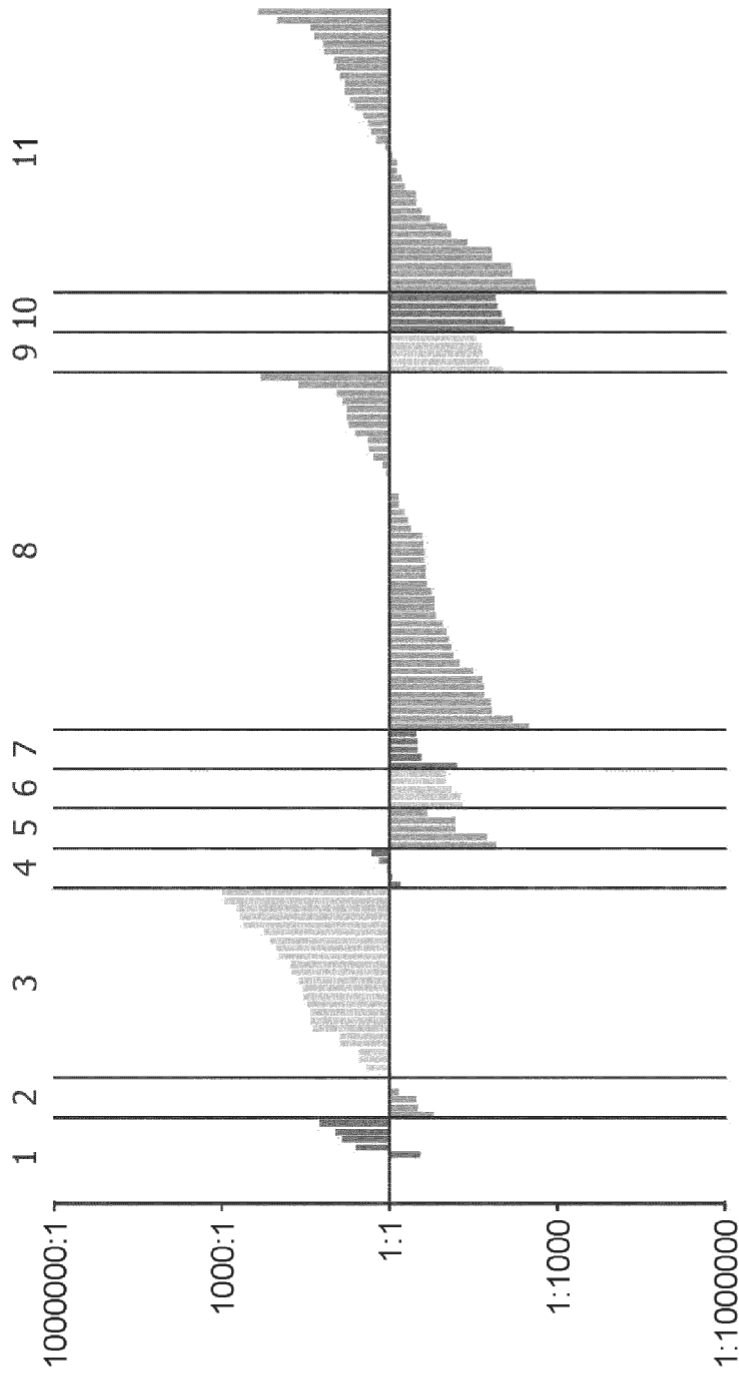


FIG. 5

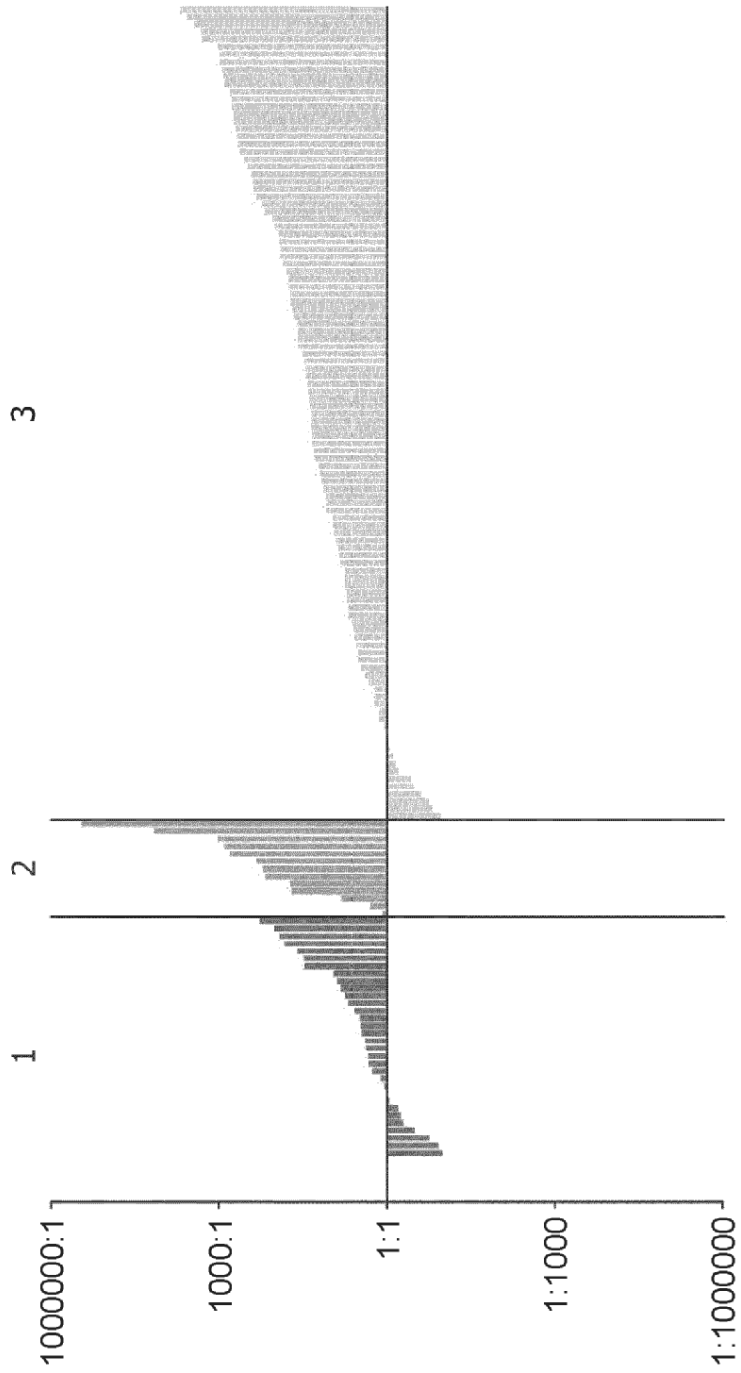


FIG. 6

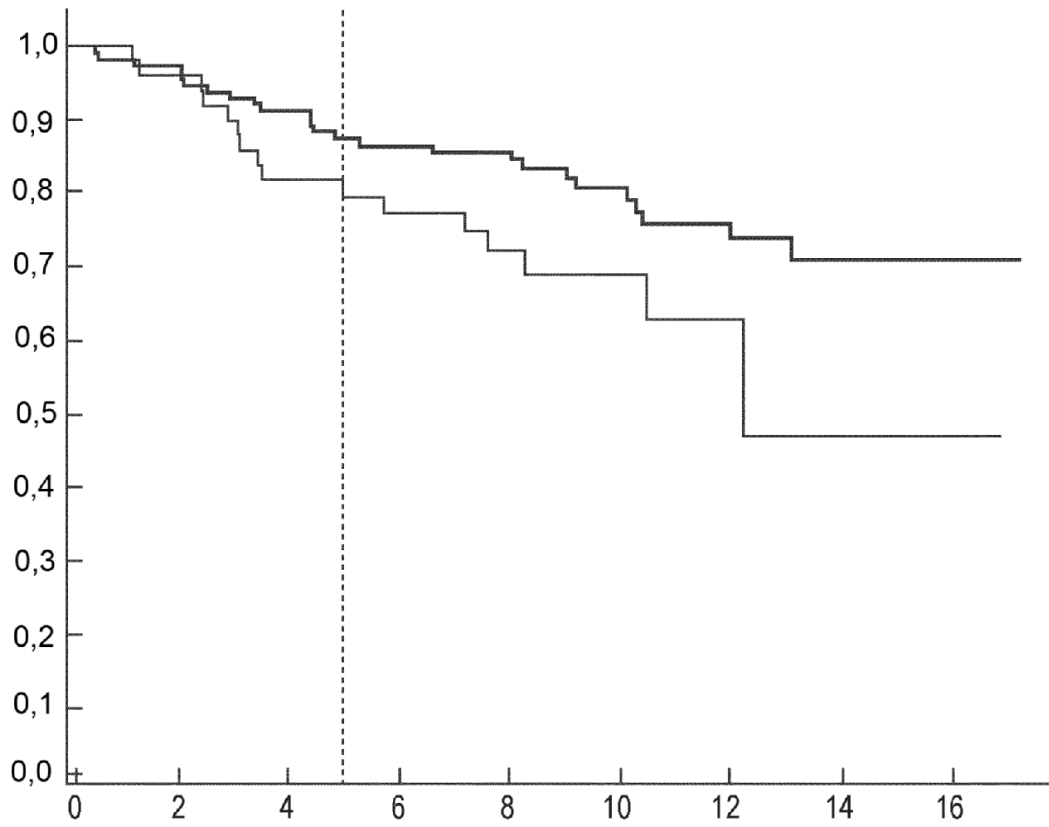


FIG. 7

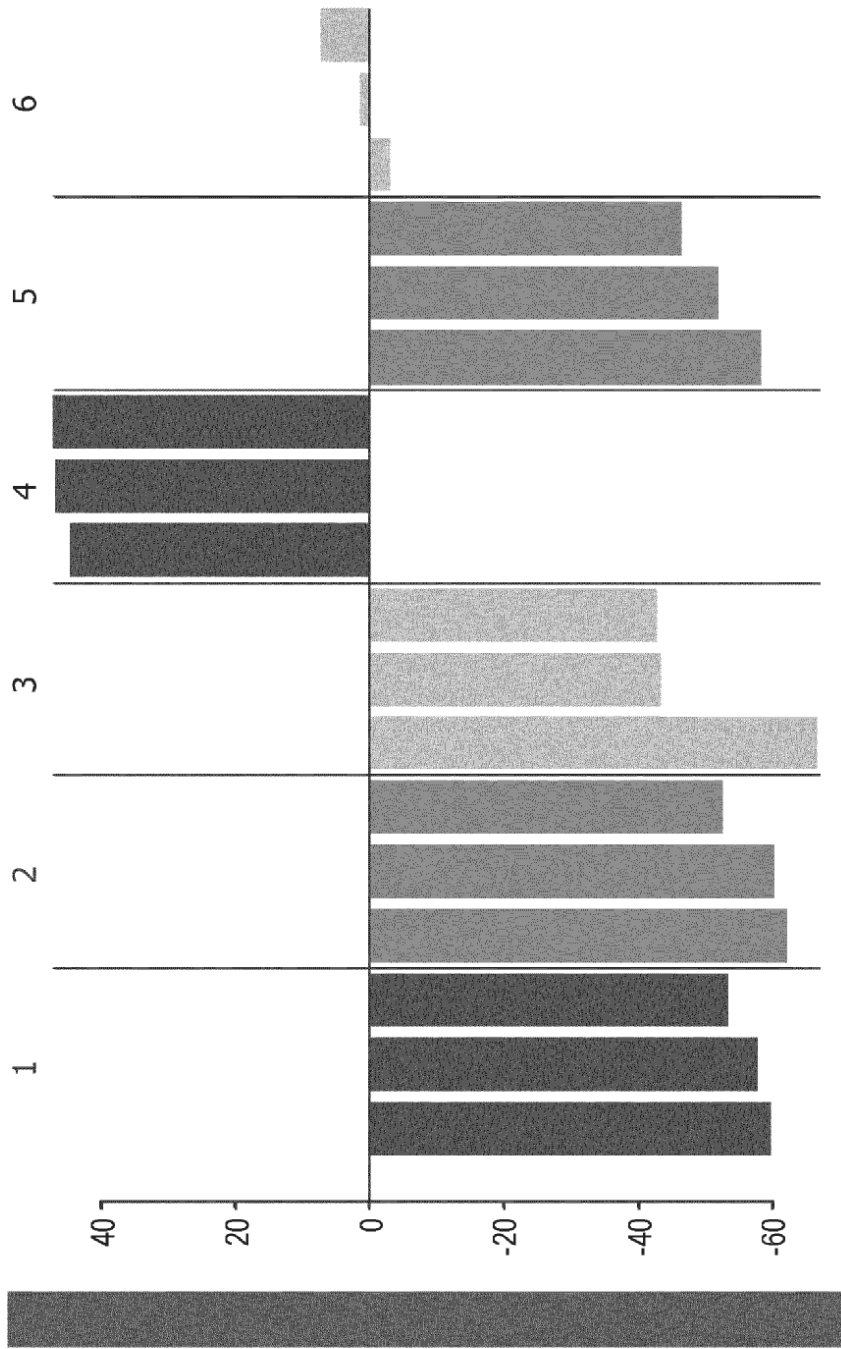


FIG. 8

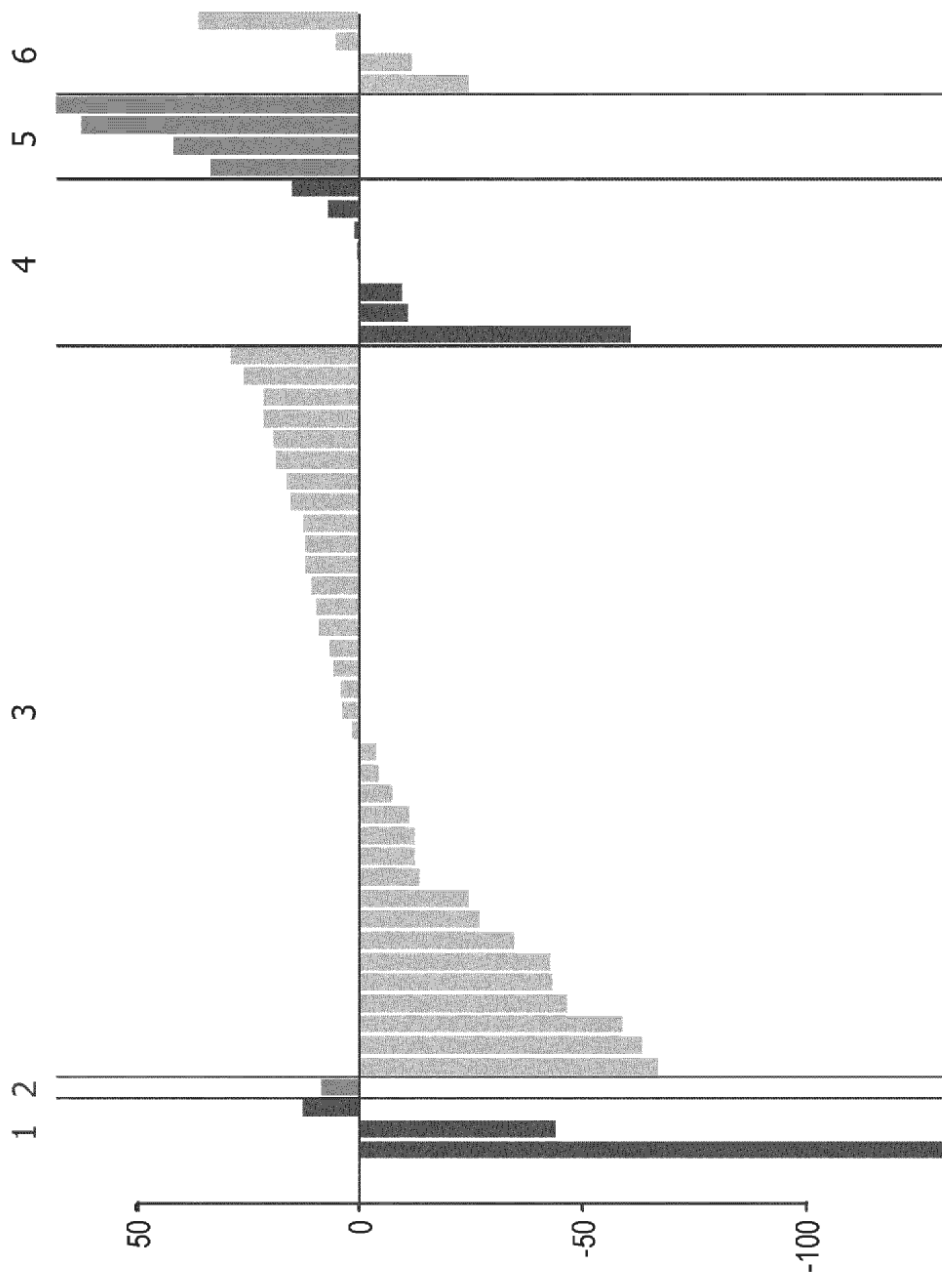


FIG. 9

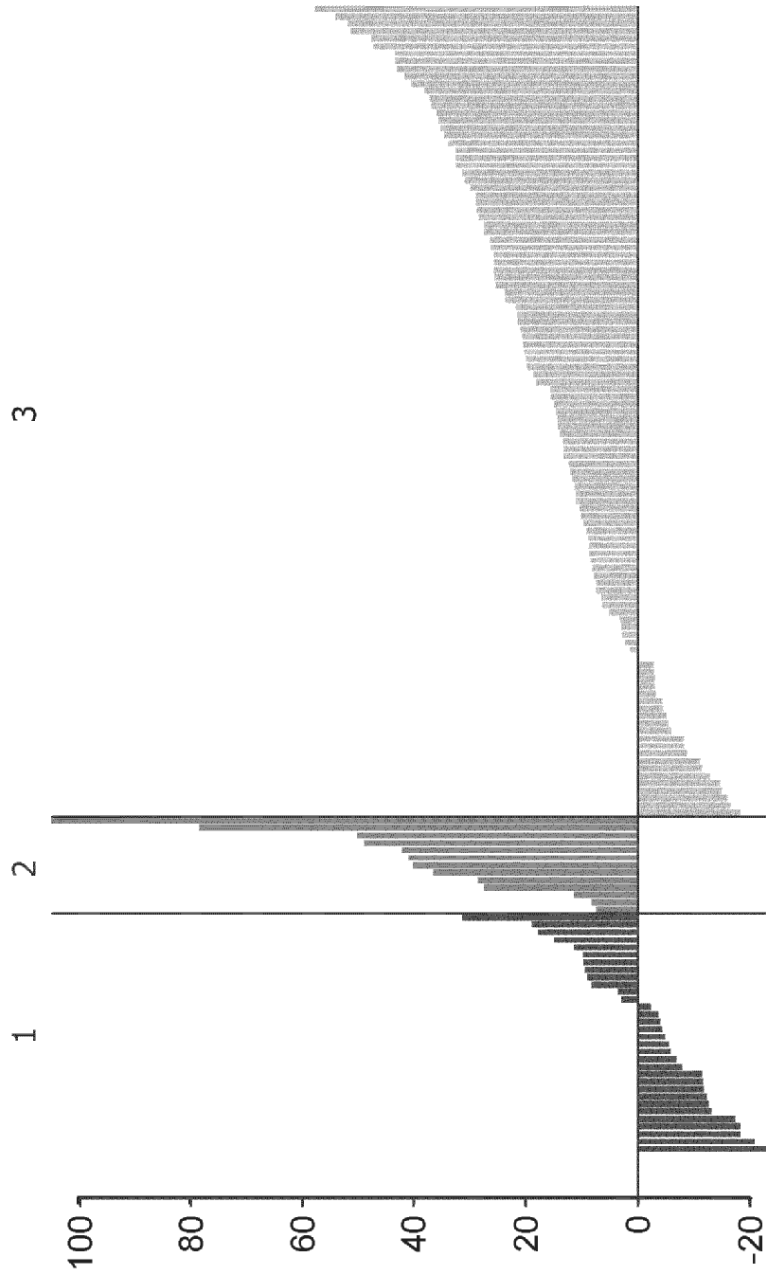


FIG. 10