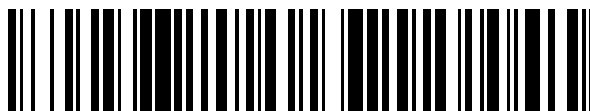


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 716**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2012** **PCT/NL2012/050275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013** **WO13036105**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2012** **E 12720673 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017** **EP 2753694**

54 Título: **Oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de amaurosis congénita de Leber**

30 Prioridad:

05.09.2011 NL 2007351

06.09.2011 US 201161531137 P

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

15.12.2017

73 Titular/es:

STICHTING KATHOLIEKE UNIVERSITEIT (100.0%)

Geert Grooteplein-Zuid 10

6525 GA Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

COLLIN, ROBERT WILHELMUS JOHANNA;

CREMERS, FRANCISCUS PETER MARIA y

DEN HOLLANDER, ANTONIA INGRID

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 646 716 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

Oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de amaurosis congénita de Leber

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a los campos de la medicina y la inmunología. En particular, se refiere a oligonucleótidos antisentido nuevos que se pueden utilizar en el tratamiento, prevención y/o retraso de la amaurosis congénita de Leber.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La amaurosis congénita de Leber (LCA) es la forma más severa de distrofia retinal hereditaria, con una aparición de síntomas de la enfermedad en los primeros años de vida (Leber, T., 1869) y una prevalencia estimada de aproximadamente 1 en 50 000 a nivel mundial (Koenekoop et al, 2007; Stone, 2007). Genéticamente, LCA es una enfermedad heterogénea, con quince genes identificados hasta la fecha donde las mutaciones son causantes de la LCA (den Hollander et al, 2008; Estrada-Cuzcano et al, 2011). El gen de la LCA más frecuentemente mutado es *CEP290*, contando con ~15% de todos casos (Stone, 2007; den Hollander, 2008; den Hollander, 2006; Perrault et al, 2007). Se han proporcionado mutaciones severas en *CEP290* para causar un espectro de enfermedades sistémicas que, además de distrofia retinal, se caracteriza por defectos cerebrales, malformaciones renales, polidactilia y/o obesidad (Baal et al, 2007; den Hollander et al, 2008; Helou et al, 2007; Valente et al, 2006). No hay correlación de genotipo-fenotipo bien definida entre la combinación de mutaciones de *CEP290* y los fenotipos asociados, pero los pacientes con distrofia retinal de aparición temprana y LCA muy a menudo llevan alelos hipomórficos (Stone, 2007; den Hollander et al, 2006; Perrault et al, 2007; Coppieters et al, 2010; Liitink et al 2010). La mutación de *CEP290* hipomórfica que ocurre con más frecuencia con diferencia, especialmente en países europeos y en los Estados Unidos, es un cambio en el intrón 26 de *CEP290* (c.2991+1655A>G) (Stone, 2007; den Hollander et al, 2006; Perrault et al, 2007; Liitink et al, 2010). Esta mutación crea un sitio donante de empalme críptico en el intrón 26 que resulta en la inclusión de un exón aberrante de 128 bp en el mRNA de *CEP290* mutante, e inserta un codón de terminación prematuro (p.C998X) (véase figura 1A y 1B). Además el mRNA de *CEP290* mutante, también el transcrito tipo salvaje que carece del exón aberrante sigue siendo producido, explicando la naturaleza hipomórfica de esta mutación (Estrada-Cuzcano et al, 2011).

LCA, y otras distrofias retinales, durante mucho tiempo han sido consideradas enfermedades incurables. Sin embargo, las primeras pruebas clínicas de fase I/II que usan terapia de aumento de genes han llevado a resultados prometedores en un grupo seleccionado de pacientes adultos de LCA/RP con mutaciones en el gen *RPE65* (Bainbridge et al, 2008; Cideciyan et al, 2008; Hauswirth et al, 2008; Maguire et al, 2008). Inyecciones subretinales unilaterales de partículas de virus adeno-asociados que llevan constructos que codifican el cDNA de *RPE65* de tipo salvaje demostraron ser seguras y moderadamente eficaces en algunos pacientes, sin causar ningún efecto adverso. En un estudio de seguimiento usando adultos y niños, las mejoras visuales fueron más prolongadas, especialmente en los niños que adquirieron toda visión ambulatoria (Maguire et al, 2009). Juntos, estos estudios han mostrado el potencial para tratar LCA, y así estimularon enormemente el desarrollo de estrategias terapéuticas para otros subtipos genéticos de distrofias retinales (den Hollander et al, 2010). Sin embargo, debido a la tremenda variedad de tamaño de los genes, y limitaciones técnicas de los vehículos que se utilizan para entregar constructos terapéuticos, la terapia de aumento de genes no puede ser aplicable a todos los genes. El cDNA de *RPE65* es por ejemplo solo 1.6 kb, mientras que el cDNA de *CEP290* equivale a aproximadamente 7.4kb, así excediendo el tamaño de carga de muchos vectores disponibles, con los vectores adeno-asociados usados actualmente (AAV). Además, con el uso de terapia de sustitución de genes, resulta difícil controlar los niveles de expresión del gen terapéutico que para algunos genes necesitan ser bien regulados. Oligonucleótidos antisentido dirigidos contra una mutación intrónica en *CEP290*, constructos víricos que expresan tales oligonucleótidos, y un método de modulación del empalme de *CEP290* usando dichos oligonucleótidos o dichos constructos víricos fueron descritos (Collin et al. 3 Mayo 2011. Antisense oligonucleotide (AON)-based therapy for CEP290-associated LCA. ARVO 2011). También, oligonucleótidos antisentido dirigidos contra la mutación patógena más común situada en el intrón 26 del gen *CEP290* (c.2991+1655 A>G) y un método para modular el empalme de *CEP290* usando dichos oligonucleótidos fueron descritos (Gerard et al. 31 agosto 2011. El salto del exón mediado por oligonucleótidos antisentido restaura el conjunto de cilios primarios en los fibroblastos que albergan la mutación c.2991+1655GA de *CEP290* de LCA común. ICHG2011). Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proporcionar una estrategia terapéutica conveniente para la prevención, tratamiento o retraso de la amaurosis congénita de Leber como se provoca por una mutación intrónica en *CEP290*.

60 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0003] Sorprendentemente, se ha demostrado ahora que los oligonucleótidos antisentido específicos (AON) son capaces de bloquear el empalme aberrante de *CEP290* provocado por la mutación de LCA intrónica. La presente invención proporciona un oligonucleótido antisentido de salto del exón que se enlaza y/o es complementario a un polinucleótido con la secuencia de nucleótidos como se muestra en SEQ ID N.º: 8,

donde dicho oligonucleótido comprende o consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID N.º: 10, SEQ ID N.º: 11 y SEQ ID N.º: 12, y donde un nucleótido en el oligonucleótido antisentido puede ser un residuo de RNA, un residuo de DNA, o un análogo de nucleótido o equivalente. En todas las formas de realización de la presente invención, los términos "modulación del empalme" y "salto de exones" son sinónimos. Respecto a CEP290, "modulación del empalme" o "salto de exones" se deben interpretar como la exclusión del exón de 128 nucleótidos aberrante (SEQ ID N.º: 4) desde el mRNA de CEP290 (véase figura 1A y 1B). El término salto del exón es aquí definido como la inducción dentro de una célula de un mRNA maduro que no contiene un exón particular que estaría presente en el mRNA maduro sin salto del exón. El salto del exón se consigue mediante una célula que expresa el pre-mRNA de dicho mRNA maduro con una molécula capaz de interferir con secuencias tales como, por ejemplo, el donador de empalme (críptico) o secuencia de aceptor de empalme (críptico) requerido para permitir el proceso enzimático del empalme, o con una molécula que es capaz de interferir con una señal de inclusión del exón requerida para el reconocimiento de una extensión de nucleótidos como un exón para incluirse en el mRNA maduro; tales moléculas son aquí referidas como moléculas de salto del exón. El término pre-mRNA se refiere a un mRNA precursor no procesado o procesado parcialmente que se sintetiza a partir de un molde de DNA en el núcleo de una célula por transcripción.

[0004] El término "oligonucleótido antisentido" se entiende para referirse a una secuencia de nucleótidos que es complementaria sustancialmente a una secuencia de nucleótidos objetivo en una molécula de pre-mRNA, hrRNA (RNA nuclear heterogéneo) o molécula de mRNA. El grado de complementariedad (o complementariedad sustancial) de la secuencia antisentido es preferiblemente de manera que una molécula que comprende la secuencia antisentido puede formar un híbrido estable con la secuencia de nucleótidos objetivo en la molécula de RNA bajo condiciones fisiológicas.

[0005] Los términos "*oligonucleótido antisentido*" y "*oligonucleótido*" se usan de forma intercambiable aquí y se entienden para referirse a un oligonucleótido que comprende una secuencia antisentido. En la presente especificación, molécula de salto del exón tal y como se define aquí puede ser una molécula compuesta que se enlaza y/o es complementaria a la secuencia específica, o una proteína tal como una proteína de unión a RNA o una proteína de dedo de cinc no natural que ha sido modificada para poder enlazarse con la secuencia de nucleótidos indicada en una molécula de RNA. Los métodos para la selección de las moléculas compuestas que enlazan secuencias de nucleótidos específicas son, por ejemplo, descritos en WO02/24906 y Patente de EE.UU. 6,875,736. Los métodos para diseñar proteínas de dedo de cinc de enlace a RNA que enlazan secuencias de nucleótidos específicas se describen por Friesen y Darby, Nature Structural Biology 5: 543- 546 (1998). La unión a una de las secuencias específicas SEQ ID N.º: 6, 7 o 8, preferiblemente en el contexto del exón de CEP290 aberrante de 128 nucleótidos (SEQ ID N.º: 4) se puede evaluar por medio de técnicas conocidas por la persona experta. Una técnica preferida es el ensayo de desvío de movilidad de gel como se describe en EP 1 619 249. En un ejemplo, una molécula de salto del exón se dice que se enlaza a una de las secuencias específicas tan pronto como un enlace de dicha molécula a una secuencia marcada SEQ ID N.º: 6, 7 o 8 es detectable en un ensayo de desvío de movilidad de gel.

[0006] En todas las formas de realización de la invención, una molécula de salto del exón es un oligonucleótido antisentido que se enlaza y/o es complementaria a un polinucleótido con la secuencia de nucleótidos como se muestra en la SEQ ID N.º: 8, donde dicho oligonucleótido comprende o consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID N.º: 10, SEQ ID N.º: 11 y SEQ ID N.º: 12, y donde un nucleótido en el oligonucleótido antisentido puede ser un residuo de RNA, un residuo de DNA, o un análogo de nucleótido o equivalente.

[0007] El término "*sustancialmente complementario*" usado en el contexto de la presente invención indica que algunos malapareamientos en la secuencia antisentido son permitidos siempre y cuando la funcionalidad, es decir, la inducción del salto del exón de CEP290 aberrante de 128 nucleótidos (SEQ ID N.º: 4), sigue siendo aceptable. Preferiblemente, la complementariedad es de 90% a 100%. En general esto permite 1 o 2 malapareamiento(s) en un oligonucleótido de 20 nucleótidos o 1, 2, 3 o 4 malapareamientos en un oligonucleótido de 40 nucleótidos, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 malapareamientos en un oligonucleótido de 60 nucleótidos, etc. También se describe un método para el diseñar una molécula de salto del exón, preferiblemente un oligonucleótido capaz de inducir salto del exón de CEP290 aberrante de 128 nucleótidos (SEQ ID N.º: 4). Primero, dicho oligonucleótido se selecciona para enlazarse a uno de SEQ ID N.º: 6, 7 o 8 o una parte de la misma tal y como se define aquí posteriormente. Posteriormente, en un método preferido al menos uno de los siguientes aspectos tiene que ser tenido en cuenta para diseñar, mejorar dicha molécula de salto del exón adicionalmente:

- la molécula de salto del exón preferiblemente no contiene un CpG o una extensión de CpG,
- la molécula de salto del exón tiene cinética de enlace de RNA y/o propiedades termodinámicas aceptables.

[0008] La presencia de un CpG o una extensión de CpG en un oligonucleótido es normalmente asociada a una inmunogenicidad aumentada de dicho oligonucleótido (Dorn y Kippenberger, 2008). Esta inmunogenicidad aumentada no es deseada puesto que puede inducir daño del tejido por tratar, es decir el ojo. La inmunogenicidad se puede evaluar en un modelo animal por la evaluación de la presencia de células

CD4+ y/o CD8+ y/o infiltración de mononucleocitos inflamatorios. La inmunogenicidad también se puede evaluar en la sangre de un animal o de un ser humano tratado con un oligonucleótido de la invención por la detección de la presencia de un anticuerpo neutralizante y/o un anticuerpo que reconoce dicho oligonucleótido utilizando un inmunoensayo estándar conocido por la persona experta.

[0009] Un aumento en la inmunogenicidad se puede evaluar por la detección de la presencia o una cantidad en aumento de un anticuerpo neutralizante o un anticuerpo que reconoce dicho oligonucleótido utilizando un inmunoensayo estándar.

[0010] La presente divulgación permite diseñar de un oligonucleótido con cinética de enlace de RNA y/o propiedades termodinámicas aceptables. La cinética de enlace de RNA y/o propiedades termodinámicas son al menos en parte determinadas por la temperatura de fusión de un oligonucleótido (T_m ; calculada con la calculadora de propiedades oligonucleótidas (www.unc.edu/~cail/biotool/oligonucleotides/index.HTML) para RNA monocatenario que utiliza la T_m básica y el modelo vecino más cercano), y/o la energía libre del complejo de exón objetivo de AON (usando la versión de estructura de RNA 4.5). Si una T_m es demasiado alta, se prevé que el oligonucleótido sea menos específico. Una T_m aceptable y energía libre dependen de la secuencia del oligonucleótido. Por lo tanto, resulta difícil dar rangos preferidos para cada uno de estos parámetros. Una T_m aceptable puede oscilar entre 35 y 70°C y una energía libre aceptable puede oscilar entre 15 y 45 kcal/mol.

[0011] La persona experta puede por lo tanto primero elegir un oligonucleótido como un compuesto terapéutico potencial como enlazándose y/o siendo complementario a la SEQ ID N.º: 6, 7, o 8 o una parte de la misma tal y como se define en la presente posteriormente. La persona experta puede controlar que dicho oligonucleótido sea capaz de enlazarse con dichas secuencias como se ha definido en la presente anteriormente. Opcionalmente en un segundo paso, la persona experta puede usar la divulgación para optimizar adicionalmente dicho oligonucleótido controlando la ausencia de CpG y/o optimizando su T_m y/o energía libre del complejo objetivo de AON. La persona experta puede tratar de diseñar un oligonucleótido donde preferiblemente ningún CpG y/o donde una T_m más aceptable y/o energía libre se obtienen por la elección de una secuencia diferente de *CEP290* (con SEQ ID N.º: 6,7 o 8) con la que el oligonucleótido es complementario. Alternativamente, si un oligonucleótido complementario a una extensión dada dentro de SEQ ID N.º: 6,7 o 8, comprende un CpG, y/o no tiene una T_m aceptable y/o energía libre, la persona experta puede mejorar cualquiera de estos parámetros disminuyendo la longitud del oligonucleótido, y/o eligiendo una extensión diferente dentro de cualquiera de SEQ ID N.º: 6, 7 o 8 con la que el oligonucleótido es complementaria y/o alterando la química del oligonucleótido.

[0012] En cualquier etapa del método, el oligonucleótido es preferiblemente un oligonucleótido, que es todavía capaz de mostrar un nivel aceptable de actividad funcional. Una actividad funcional de dicho oligonucleótido es preferiblemente inducir el salto del exón de *CEP290* aberrante de 128 nucleótidos (SEQ ID N.º: 4) con un determinado alcance, para proporcionar a un individuo una proteína funcional de *CEP290* y/o mRNA y/o al menos en parte que disminuye la producción de una proteína y/o mRNA de *CEP290* aberrante. En un caso, se dice que un oligonucleótido induce el salto del exón de *CEP290* aberrante de 128 nucleótidos (SEQ ID N.º: 4), cuando el porcentaje de salto del exón de *CEP290* aberrante de 128 nucleótidos (SEQ ID N.º: 4) según se mide por análisis cuantitativo RT-PCR en tiempo real (es al menos 30%, o al menos 35%, o al menos 40%, o al menos 45%, o al menos 50%, o al menos 55%, o al menos 60%, o al menos 65%, o al menos 70%, o al menos 75%, o al menos 80%, o al menos 85%, o al menos 90%, o al menos 95%, o 100%.

[0013] Preferiblemente, una molécula de ácido nucleico de la divulgación, preferiblemente un oligonucleótido, que comprende una secuencia que es complementaria o sustancialmente complementaria a una secuencia de nucleótidos como se muestra en SEQ ID N.º: 6, preferiblemente SEQ ID N.º: 7, más preferiblemente SEQ ID N.º: 8, o parte de la misma de *CEP290* es tal que la parte (sustancialmente) complementaria es al menos 50% de la longitud del oligonucleótido de la divulgación, más preferiblemente al menos 60%, aún más preferiblemente al menos 70%, aún más preferiblemente al menos 80%, aún más preferiblemente al menos 90% o aún más preferiblemente al menos 95%, o aún más preferiblemente 98% o aún más preferiblemente al menos 99%, o aún más preferiblemente 100%. Un oligonucleótido según la invención comprende o consiste en una secuencia que es complementaria a parte de la SEQ ID N.º: 8 donde dicho oligonucleótido comprende o consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID N.º: 10, SEQ ID N.º: 11 y SEQ ID N.º: 12. En una forma de realización más preferida, la longitud de dicha parte complementaria de dicho oligonucleótido es de al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 141, 142 o 143 nucleótidos. Secuencias flanqueantes adicionales se pueden utilizar para modificar la unión de una proteína al oligonucleótido, o para modificar una propiedad termodinámica del oligonucleótido, más preferiblemente para modificar la afinidad de enlace de RNA objetivo.

[0014] No es absolutamente requerido que todas las bases en la región de complementariedad sean capaces del apareamiento con bases en la cadena opuesta. Por ejemplo, al diseñar el oligonucleótido uno puede querer incorporar por ejemplo un residuo que no aparea las bases con la base en la cadena complementaria. Malapareamientos pueden, hasta cierto punto, ser permitidos, si dadas las circunstancias en la célula, la extensión de nucleótidos es suficientemente capaz de hibridarse con la parte complementaria. En este contexto, "suficientemente" preferiblemente significa que utilizando un ensayo de desvío de movilidad de gel como se describe en el ejemplo 1 de EP1619249, el enlace de un oligonucleótido es detectable. Opcionalmente, dicho oligonucleótido puede ser además evaluado por transfección en las células de retina de pacientes. El salto de un exón previsto se puede evaluar por RT-PCR (como se describe en EP1619249). Las regiones complementarias son preferiblemente diseñadas de manera que, cuando se combinan, son específicas para el exón en el pre-mRNA. Tal especificidad se puede crear con varias longitudes de regiones complementarias ya que depende de las secuencias reales en otras moléculas (pre-)mRNA en el sistema. El riesgo de que el oligonucleótido también sea capaz de hibridarse a una u otras moléculas adicionales de pre-mRNA se reduce al aumentar el tamaño del oligonucleótido. Está claro que los oligonucleótidos que comprenden malapareamientos en la región de complementariedad pero que retienen la capacidad para hibridarse y/o enlazarse con la(s) región(es) prevista(s) en el pre-mRNA, se pueden usar en la presente invención. Sin embargo, preferiblemente al menos las partes complementarias no comprenden tales malapareamientos ya que estas típicamente tienen una eficiencia más alta y una especificidad más alta, estos oligonucleótidos tienen tales malapareamientos en una o más regiones complementarias. Se considera, que fuerzas de hibridación más altas, (es decir número en aumento de interacciones con la cadena opuesta) son favorables para aumentar la eficiencia del proceso de interferir con la maquinaria de empalme del sistema. Preferiblemente, la complementariedad es de 90% a 100%. En general esto permite 1 o 2 malapareamiento(s) en un oligonucleótido de 20 nucleótidos o 1, 2, 3 o 4 malapareamientos en un oligonucleótido de 40 nucleótidos, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 malapareamientos en un oligonucleótido de 60 nucleótidos, etc.

[0015] Una molécula de salto del exón de la invención es preferiblemente una molécula aislada.

[0016] Una molécula de salto del exón de la invención es un oligonucleótido antisentido, que es complementario a la SEQ ID N.º: 8 donde dicho oligonucleótido comprende o consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID N.º: 10, SEQ ID N.º: 11 y SEQ ID N.º: 12. Una molécula de salto del exón, según la divulgación es una molécula de ácido nucleico que incluye un oligonucleótido antisentido cuyo oligonucleótido antisentido tiene una longitud de aproximadamente 8 a aproximadamente 143 nucleótidos, más preferido de aproximadamente 8 a 60, más preferido 10 a aproximadamente 40 nucleótidos, más preferido de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 nucleótidos, más preferido de aproximadamente 14 a aproximadamente 28 nucleótidos, nucleótidos, lo más preferido aproximadamente 20 nucleótidos, tal como 15 nucleótidos, 16 nucleótidos, 17 nucleótidos, 18 nucleótidos, 19 nucleótidos, 20 nucleótidos, 21 nucleótidos, 22 nucleótidos, 23 nucleótidos, 24 nucleótidos o 25 nucleótidos. Una molécula de salto del exón de la divulgación es un oligonucleótido antisentido que comprende o consiste en de 8 a 143 nucleótidos, más preferido de 10 a 40 nucleótidos, más preferido de 12 a 30 nucleótidos, más preferido de 14 a 20 nucleótidos, o preferiblemente comprende o consiste en 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 141, 142 o 143 nucleótidos. La invención proporciona una molécula de salto del exón que comprende o preferiblemente consiste en un oligonucleótido antisentido seleccionado del grupo que consiste en: SEQ ID N.º: 10, SEQ ID N.º: 11, y SEQ ID N.º: 12.

[0017] En una forma de realización preferida, la invención proporciona una molécula de salto del exón que comprende o preferiblemente consiste en la SEQ ID N.º: 10 del oligonucleótido antisentido. Se ha observado que esta molécula es muy eficaz en la modulación del empalme del exón de *CEP290* aberrante de 128 nucleótidos. Esta molécula de salto del exón preferida de la invención que comprende SEQ ID N.º: 10 preferiblemente comprende de 16 a 143 nucleótidos, más preferido de 16 a 40 nucleótidos, más preferido de 16 a 30 nucleótidos, más preferido de 16 a 20 nucleótidos, más preferiblemente de 16 a 18 o preferiblemente comprende o consiste en 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 141, 142 o 143 nucleótidos.

[0018] En otra forma de realización preferida, la invención proporciona una molécula de salto del exón que comprende o preferiblemente consiste en la SEQ ID N.º: 11 del oligonucleótido antisentido. Se ha observado que esta molécula es muy eficaz en la modulación del empalme del exón de *CEP290* aberrante de 128 nucleótidos. Esta molécula de salto del exón preferida de la invención que comprende SEQ ID N.º: 11 preferiblemente comprende de 17 a 143 nucleótidos, más preferido de 17 a 40 nucleótidos, más preferido de 17 a 30 nucleótidos, más preferido de 17 a 20 nucleótidos, más preferiblemente de 17 a 18, o preferiblemente comprende o consiste en 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 141, 142 o 143 nucleótidos.

[0019] En otra forma de realización preferida, la invención proporciona una molécula de salto del exón que comprende o preferiblemente consiste en la SEQ ID N.º: 12 del oligonucleótido antisentido. Se ha observado que esta molécula es muy eficaz en la modulación del empalme del exón de *CEP290* aberrante de 128 nucleótidos. Esta molécula de salto del exón preferida de la invención que comprende SEQ ID N.º: 12 preferiblemente comprende de 18 a 143 nucleótidos, más preferido de 18 a 40 nucleótidos, más preferido de 18 a 30 nucleótidos, más preferido de 18 a 20 nucleótidos, más preferiblemente 18, o preferiblemente comprende o consiste en 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 141, 142 o 143 nucleótidos.

[0020] Una molécula de salto del exón según la invención puede contener uno o más residuos de RNA, o uno o más residuos de DNA, y/o uno o más análogos de nucleótidos o equivalentes, como será adicionalmente detallado aquí abajo.

[0021] Se prefiere que una molécula de salto del exón de la invención comprenda uno o más residuos que se modifican para aumentar la resistencia de la nucleasa, y/o para aumentar la afinidad del oligonucleótido antisentido con la secuencia objetivo. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la secuencia de nucleótidos antisentido comprende al menos un análogo de nucleótido o equivalente, donde un análogo de nucleótido o equivalente se define como un residuo con una base modificada, y/o un esqueleto modificado, y/o un enlace de internucleósidos no natural, o una combinación de estas modificaciones.

[0022] En una forma de realización preferida, el análogo de nucleótido o equivalente comprende un esqueleto modificado. Ejemplos de tales esqueletos se proporcionan por esqueletos de morfolino, esqueletos de carbamato, esqueletos de siloxano, sulfuro, sulfóxido y esqueletos de sulfona, formacetilo y esqueletos de tioformacetilo, esqueletos de metilenformacetilo, esqueletos de riboacetilo, esqueletos que contienen alqueno, sulfamato, esqueletos de sulfonato y sulfonamida, esqueletos de metilenimino y metilenhidrazino, y esqueletos amídicos. Oligómeros de morfolino de fosforodiamidato son oligonucleótidos de esqueletos modificados que han sido previamente investigados como agentes antisentido. Los oligonucleótidos de morfolino tienen un esqueleto sin carga donde el azúcar de desoxiribosa de DNA se sustituye por un anillo dividido en 6 miembros y el enlace de fosfodiéster se sustituye por un enlace de fosforodiamidato. Oligonucleótidos de morfolino son resistentes a la degradación enzimática y parecen funcionar como agentes antisentido por detención de la traducción o interferencia con el empalme de pre-mRNA antes que por la activación de la RNasa H. Oligonucleótidos de morfolino han sido entregados exitosamente a células de cultivo de tejido por métodos que físicamente interrumpen la membrana celular, y un estudio que compara varios de estos métodos descubrió que la carga de raspaduras fue el método más eficaz de administración; sin embargo, debido a que el esqueleto de morfolino no tiene carga, los lípidos catiónicos no son mediadores eficaces de la absorción de oligonucleótidos de morfolino en las células. Un informe reciente demostró la formación de triples por un oligonucleótido de morfolino y, debido al esqueleto no iónico, estos estudios mostraron que el oligonucleótido de morfolino fue capaz de formación de triples en ausencia de magnesio.

[0023] Es además preferido que el enlace entre los residuos en un esqueleto no incluya un átomo de fósforo, tal como un enlace que se forma por enlaces internucleósidos de alquilo o de cicloalquilo de cadena corta, heteroátomo mezclado y enlaces de internucleósido de alquilo o de cicloalquilo, o uno o más enlaces de internucleósidos heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta.

[0024] Un análogo de nucleótido preferido o equivalente comprende un ácido nucleico peptídico (pNA), con un esqueleto de poliamida modificada (Nielsen, et al. (1991) Science 254, 1497-1500). Moléculas basadas en pNA son simuladores reales de moléculas de DNA en cuanto a reconocimiento de pares de bases. El esqueleto del PNA está compuesto de unidades de N-(2-aminoetil)-glicina enlazadas por enlaces peptídicos, donde las nucleobases se enlazan al esqueleto por enlaces de carbonilo y metileno. Un esqueleto alternativo comprende un monómero de PNA de pirrolidina extendida de mono-carbono (Govindaraju y Kumar (2005) Chem. Commun, 495-497). Ya que el esqueleto de una molécula de PNA contiene grupos de fosfato no cargados, híbridos de PNA-RNA son normalmente más estables que los híbridos de RNA-RNA o RNA-DNA, respectivamente (Egholm et al (1993) Nature 365,566-568).

[0025] Otro esqueleto preferido comprende un análogo de nucleótido de morfolino o equivalente, donde la ribosa o azúcar de desoxiribosa se sustituye por un anillo de morfolino dividido en 6 miembros. Un análogo de nucleótido o equivalente más preferido comprende un oligómero de morfolino y fosforodiamidato (PMO), donde la ribosa o azúcar de desoxiribosa se sustituye por un anillo de morfolino dividido en 6 miembros, y el enlace de fosfodiéster aniónico entre anillos de morfolino adyacentes se sustituye por un enlace de fosforodiamidato no iónico.

[0026] En otra forma de realización adicional, un análogo de nucleótido o equivalente de la invención comprende una sustitución de uno de los oxígenos sin puente en el enlace de fosfodiéster. Esta modificación desestabiliza ligeramente el apareamiento de bases pero añade resistencia significativa a la degradación de

nucleasa. Un análogo de nucleótido o equivalente preferido comprende fosforotioato, fosforotioato quiral, fosforoditioato, fosfotriéster, aminoalquilfosfotriéster, fosfonato de H, metilo y otro fosfonato de alquilo con fosfonato 3'-alquileo, fosfonato 5'-alquileo y fosfonato quiral, fosfinato, fosforamido con 3'-amino fosforamido y aminoalquilfosforamido, tionofosforamido, tionoalquilfosfonato, tionoalquilfosfotriéster, selenofosfato o boranofosfato.

[0027] Otro análogo de nucleótido o equivalente preferido de la invención comprende una o más fracciones de azúcar que son mono- o disustituidas en la posición 2', 3' y/o 5' tal como un -OH; -F; inferior sustituido o no sustituido lineal o ramificado (C1-C10) alquilo, alqueno, alquino, alcarilo, alilo, o aralquilo, que se puede interrumpir por uno o más heteroátomos; O-, S-, o N-alquilo; O-, S-, o N-alqueno; O-, S- o N-alquino; O-, S-, o N-alilo; O-alquil-O-alquilo, -metoxi, -aminopropoxi; metoxietoxi; - dimetilaminoetoxi; y - dimetilaminoetoxietoxi. La fracción de azúcar puede ser una piranosa o derivado, o una desoxipiranosa o derivado de la misma, preferiblemente ribosa o derivado de la misma, o deoxirribosa o derivado de la misma. Una fracción de azúcar derivada preferida comprende un ácido nucleico bloqueado (LNA), donde el átomo de carbono 2' se enlaza al átomo de carbono 3' o 4' del anillo de azúcar formando así una fracción de azúcar bicíclica. Un LNA preferido comprende ácido nucleico con puente 2'-O,4'-C-etileno (Morita et al. 2001. Nucleic Acid Res Supplement No. 1: 241-242). Estas sustituciones vuelven resistente al análogo de nucleótido o Rnase H y nucleasa equivalentes y aumentan la afinidad para el RNA objetivo.

[0028] En otra forma de realización, un análogo de nucleótido o equivalente de la invención comprende una o más modificaciones o sustituciones de bases. Bases modificadas comprenden bases sintéticas y naturales tal como inosina, xantina, hipoxantina y otra -aza, deaza, -hidroxil, halo it, -tio, tiol, -alquilo, -alqueno, -alquino, derivados de tioalquilo de bases de pirimidina y de purina que son o serán conocidos en la técnica.

[0029] Una persona experta entiende que no es necesario que todas las posiciones en un oligonucleótido antisentido sean modificadas uniformemente. Además, más de uno de los análogos anteriormente mencionados o equivalentes se pueden incorporar en un oligonucleótido antisentido único o incluso a una posición única dentro de un oligonucleótido antisentido. En formas de realización determinadas, un oligonucleótido antisentido de la invención tiene al menos dos diferentes tipos de análogos o equivalentes.

[0030] Una molécula de salto del exón preferida según la invención comprende un oligonucleótido antisentido de 2'-O alquil fosforotioato, tal como ribosa modificada por 2'-O-metilo (RNA), ribosa modificada por 2'-O-etilo, ribosa modificada por 2'-O-propilo, y/o derivados sustituidos de estas modificaciones tales como derivados halogenados.

[0031] Un oligonucleótido antisentido eficaz según la invención comprende una 2'-O-metil ribosa con un esqueleto de fosforotioato.

[0032] También una persona experta se entenderá que diferentes oligonucleótidos antisentido se pueden combinar para saltar de forma eficaz el exón aberrante de 128 nucleótidos de *CEP290*. En una forma de realización preferida, una combinación de al menos dos oligonucleótidos antisentido se usan en un método de la invención, tal como dos oligonucleótidos antisentido diferentes, tres oligonucleótidos antisentido diferentes, cuatro oligonucleótidos antisentido diferentes, o cinco oligonucleótidos antisentido diferentes.

[0033] Un oligonucleótido antisentido se puede enlazar a una fracción que mejora la absorción del oligonucleótido antisentido en células, preferiblemente células de retina. Ejemplos de tales fracciones son colesterol, carbohidratos, vitaminas, biotina, lípidos, fosfolípidos, péptidos que penetran en la célula que incluyen pero no se limitan a antenapedia, TAT, transportan y aminoácidos cargados positivamente tal como oligoarginina, poliarginina, oligolisina o polilisina, dominios de unión del antígeno tal como se proporciona por un anticuerpo, un fragmento Fab de un anticuerpo, o un dominio de unión de antígeno monocatenario tal como un dominio de unión del antígeno de dominio único camélido.

[0034] Una molécula de salto del exón según la invención se puede administrar indirectamente usando medios adecuados conocidos en la técnica. Cuando la molécula de salto del exón es un oligonucleótido, puede por ejemplo ser proporcionada a un individuo o una célula, tejido u órgano de dicho individuo en forma de un vector de expresión donde el vector de expresión codifica una transcripción que comprende dicho oligonucleótido. El vector de expresión es preferiblemente introducido en una célula, tejido, órgano o individuo por medio de un vehículo de entrega de genes. En una forma de realización preferida, se proporciona un vector de expresión basado en virus que incluye un casete de expresión o un casete de transcripción que conduce la expresión o transcripción de una molécula de salto del exón como se identifica aquí. Por consiguiente, la presente invención proporciona un vector vírico que expresa una molécula de salto del exón según la invención cuando se somete a condiciones favorables para la expresión de la molécula de salto del exón. Una célula puede ser provista de una molécula de salto del exón capaz de interferir con secuencias esenciales que resultan en un salto altamente eficaz del exón aberrante de 128 nucleótidos de *CEP290* por expresión de oligonucleótidos antisentido derivados de plásmido o expresión vírica proporcionada por vectores basados en virus asociados a adenovirus o adeno-asociados. La expresión se puede conducir por

un promotor de polimerasa III, tal como un promotor de RNA U1, U6, o U7. Un vehículo de administración preferido es un vector vírico tal como un vector de virus adeno-asociados (AAV), o un vector retrovírico tal como un vector de lentivirus y similar. También, plásmidos, cromosomas artificiales, plásmidos utilizables para recombinación homóloga dirigida e integración en el genoma humano de células pueden ser adecuadamente aplicados para la entrega de un oligonucleótido tal y como se define aquí. Para la invención presente se prefieren aquellos vectores donde la transcripción es conducida por promotores PolIII, y/o donde los transcritos están en forma de fusiones con transcritos U1 o U7, que producen resultados buenos para la entrega de transcritos pequeños. El experto tendrá la habilidad para diseñar transcritos adecuados. Se prefieren los transcritos conducidos por PolIII. Preferiblemente, en forma de un transcrito de fusión con un transcrito U1 o U7. Tales fusiones se pueden generar como se describe (Gorman L et al, 1998 o Suter D et al, 1999).

[0035] La molécula de salto del exón según la invención, se puede entregar como tal. Sin embargo, la molécula de salto del exón también se puede codificar por el vector vírico. Típicamente, esta está en forma de un transcrito de RNA que comprende la secuencia de un oligonucleótido según la invención en una parte del transcrito.

[0036] Un sistema de expresión de oligonucleótido antisentido preferido es un vector basado en virus asociado a adenovirus (AAV). Vectores basados en AAV de cadena monocatenaria y bicatenaria han sido desarrollados que se pueden usar para la expresión prolongada de secuencias de nucleótidos antisentido pequeños para saltar de forma muy eficaz el exón aberrante de 128 nucleótidos de CEP290.

[0037] Un vector basado en AAV preferido por ejemplo comprende un casete de expresión que se conduce por un promotor de la polimerasa III (Pol III). Un promotor PolIII preferido es, por ejemplo, un promotor de RNA U1, U6, o U7.

[0038] La invención por lo tanto también proporciona un vector basado en virus, que comprende un casete de expresión conducido por el promotor de Pol III para la expresión de un oligonucleótido antisentido de la invención para inducir el salto del exón aberrante de 128 nucleótidos de CEP290.

[0039] Mejoras en medios para suministrar a un individuo o una célula, tejido, órgano de dicho individuo con una molécula de salto del exón según la invención, se anticipan considerando el progreso que ya ha sido conseguido. Tales mejoras futuras pueden por supuesto ser incorporadas para conseguir el efecto mencionado en la reestructuración de mRNA usando un método de la invención. Una molécula de salto del exón según la invención se puede entregar como está a un individuo, una célula, tejido u órgano de dicho individuo. Cuando se administra una molécula de salto del exón según la invención, se prefiere que la molécula se disuelva en una solución que es compatible con el método de entrega. Células de retina pueden ser provistas de un plásmido para la expresión de oligonucleótido antisentido proporcionando el plásmido en una solución acuosa. Alternativamente, un plásmido se puede proporcionar por transfección usando un agente de transfección conocido. Para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecal y/o intraventricular se prefiere que la solución sea una solución salina fisiológica. En la invención se prefiere particularmente el uso de un excipiente o agente de transfección que ayudará en la entrega de cada uno de los constituyentes tal y como se define aquí a una célula y/o en una célula, preferiblemente una célula de retina. Se prefieren excipientes o agentes de transfección capaces de formar complejos, nanopartículas, micelas, vesículas y/o liposomas que entregan cada constituyente tal y como se define aquí, en complejo o retenidos en una vesícula o liposoma a través de una membrana celular. Muchos de estos excipientes se conocen en la técnica. Excipientes adecuados o agentes de transfección comprenden polietilenimina (PEI; ExGen500 (MBI Fermentas)), LipofectAMINE™ 2000 (Invitrogen) o derivados del mismo, o polímeros catiónicos similares, con polipropilenimina o copolímeros de polietilenimina (PECs) y derivados, anfífilos sintéticos (SAINT-18), lipofectin™, proteínas cápsidas DOTAP y/o víricas que son capaces de autoensamblaje en partículas que pueden entregar cada constituyente tal y como se define aquí a una célula, preferiblemente una célula de retina. Tales excipientes han mostrado que entregan eficazmente un oligonucleótido tal como ácidos nucleicos antisentido a una amplia variedad de células cultivadas, incluidas las células de la retina. Su alto potencial de transfección se combina con una toxicidad exceptuada baja a moderada en cuanto a supervivencia celular en general. La facilidad de modificación estructural puede utilizarse para permitir otras modificaciones y el análisis de sus otras características de transferencia de ácidos nucleicos (in vivo) y toxicidad.

[0040] Lipofectina representa un ejemplo de un agente de transfección liposómica. Consiste en dos componentes lipídicos, un lípido catiónico cloruro N-[1-(2,3 dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA) (cp. DOTAP que es la sal de metilsulfato) y un lípido neutro dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE). El componente neutro media la liberación intracelular. Otro grupo de sistemas de administración son nanopartículas poliméricas.

[0041] Policationes tales como dietilaminoetilaminoetilo (DEAE)-dextrano, que son bien conocidos como reactivo de transfección de DNA se pueden combinar con butilcianoacrilato (PBCA) y hexilcianoacrilato

(PHCA) para formular nanopartículas catiónicas que pueden entregar cada constituyente tal y como se define aquí, preferiblemente un oligonucleótido, a través de membranas celulares en las células.

[0042] Además de estos materiales de nanopartículas comunes, la protamina de péptido catiónico ofrece un método alternativo para formular un oligonucleótido con coloides. Este sistema de nanopartículas coloidal puede formar los así llamados proticles, que se pueden preparar por un proceso de autoensamblaje simple para envolver y mediar la liberación intracelular de un oligonucleótido. La persona experta puede seleccionar y adaptar cualquiera de los anteriores u otros excipientes alternativos y sistemas de administración disponibles comercialmente para envolver y entregar una molécula de salto del exón para usar en la invención presente para entregarla para la prevención, tratamiento o retraso de una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*. "Prevención, tratamiento o retraso de una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*" se define aquí preferiblemente como prevención, detención, cese de la progresión de, o inversión de la degradación visual parcial o completa o ceguera provocada por un defecto genético en el gen *CEP290*.

[0043] Además, una molécula de salto del exón según la invención podría ser enlazada de manera covalente o de manera no covalente a un ligando objetivo específicamente diseñado para facilitar la absorción en la célula, citoplasma y/o su núcleo. Tal ligando podría comprender (i) un compuesto (incluidas estructuras (tipo) péptido pero sin limitarse a estas) que reconoce elementos específicos de células, tejidos o de los órganos que facilitan la absorción celular y/o (ii) un compuesto químico capaz de facilitar la absorción en células y/o la liberación intracelular de un oligonucleótido de vesículas, por ejemplo endosomas o lisosomas.

[0044] Por lo tanto, en una forma de realización preferida, una molécula de salto del exón según la invención se formula en una composición o un medicamento o una composición, que está provista de al menos un excipiente y/o un ligando objetivo para la entrega y/o un dispositivo de entrega del mismo a una célula y/o que aumenta su entrega intracelular.

[0045] Debe entenderse que si una composición comprende un constituyente adicional tal como un compuesto complementario como se define aquí posteriormente, cada constituyente de la composición no se puede formular en una combinación única o composición o preparación. Dependiendo de su identidad, la persona experta sabrá qué tipo de formulación es el más apropiado para cada constituyente tal y como se define aquí. En una forma de realización preferida, la invención proporciona una composición o una preparación que está en forma de un equipo de partes que incluye una molécula de salto del exón según la invención y otro compuesto complementario como se define más tarde aquí.

[0046] Si es necesario, una molécula de salto del exón según la invención o un vector vírico, que expresa una molécula de salto del exón según la invención se puede incorporar en una mezcla farmacéuticamente activa añadiendo un portador farmacéuticamente aceptable.

[0047] Por consiguiente, la invención también proporciona una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que incluye una molécula de salto del exón según la invención, o un vector vírico según la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tal composición puede comprender una molécula de salto del exón única según la invención, pero también puede comprender moléculas de salto del exón múltiples diferentes según la invención. Tal composición farmacéutica puede comprender cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, incluido un portador, relleno, conservante, adyuvante, solubilizador y/o diluyente. Tal portador farmacéuticamente aceptable, relleno, conservante, adyuvante, solubilizador y/o diluyente puede por ejemplo encontrarse en Remington, 2000. Cada característica de dicha composición ha sido definida anteriormente aquí.

[0048] Si se usan diferentes moléculas de salto del exón múltiples según la invención, la concentración o dosis definida aquí puede referirse a la concentración total o dosis de todos oligonucleótidos usados o la concentración o dosis de cada molécula de salto del exón usada o adicionada. Por lo tanto, en una forma de realización, se proporciona una composición donde cada o la cantidad total de moléculas de salto del exón usadas según la invención se dosifica en una cantidad que oscila entre 0,1 y 20 mg/kg preferiblemente entre 0,5 y 20 mg/kg.

[0049] Una molécula de salto del exón preferida según la invención, es para el tratamiento de una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* de un individuo. En todas las formas de realización de la presente invención, el término "tratamiento" se entiende que incluye la prevención y/o retraso de la enfermedad o condición relacionada con *CEP290*. Un individuo, que se puede tratar utilizando una molécula de salto del exón según la invención puede ya haber sido diagnosticado como teniendo una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*. Alternativamente, un individuo que se puede tratar utilizando una molécula de salto del exón según la invención puede no haber sido diagnosticado como teniendo una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* pero puede ser un individuo con un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* en el futuro dados sus antecedentes genéticos. Un individuo preferido es un ser humano. En una forma de realización preferida la enfermedad o condición relacionada con *CEP290* es amaurosis congénita de Leber.

[0050] Por consiguiente, la presente invención además proporciona una molécula de salto del exón según la invención, o un vector vírico según la invención, o una composición según la invención para uso como un medicamento, para tratar una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* que requiere una modulación del empalme de *CEP290* y para uso como un medicamento para la prevención, tratamiento o retraso de una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*. Una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* preferida es amaurosis congénita de Leber. Cada característica de dicho uso ha sido definida anteriormente aquí. También se describe el uso de una molécula de salto del exón según la invención, o de un vector vírico según la invención, o una composición según la invención para el tratamiento de una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* que requiere una modulación del empalme de *CEP290*. En un caso preferido la enfermedad o condición relacionada con *CEP290* es amaurosis congénita de Leber.

[0051] La presente invención además proporciona el uso de una molécula de salto del exón según la invención, o de un vector vírico según la invención, o una composición según la invención para la preparación de un medicamento, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* que requiere una modulación del empalme de *CEP290* y para la preparación de un medicamento para la prevención, tratamiento o retraso de una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*. Una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* preferida es amaurosis congénita de Leber. Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona el uso de una molécula de salto del exón, vector vírico o composición tal y como se define aquí para la preparación de un medicamento, para la preparación de un medicamento para tratar una condición que requiere una modulación del empalme de *CEP290* y para la preparación de un medicamento para la prevención, tratamiento o retraso de una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*. Una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* preferida es la amaurosis congénita de Leber. Cada característica de dicho uso ha sido definida anteriormente aquí.

[0052] Un tratamiento es al menos una semana, al menos un mes, al menos varios meses, al menos un año, al menos 2, 3, 4, 5, 6 años o más. Cada molécula de salto del exón u oligonucleótido de salto del exón o equivalente del mismo tal y como se define aquí para el uso según la invención se puede adecuar para la administración directa a una célula, tejido y/o un órgano *in vivo* de individuos ya afectados o en riesgo de desarrollar la enfermedad o condición relacionada con *CEP290*, y se puede administrar directamente *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*. La frecuencia de administración de un oligonucleótido, composición, compuesto o compuesto complementario de la invención puede depender de diferentes parámetros como la edad del paciente, la mutación del paciente, el número de moléculas de salto del exón (es decir dosis), la formulación de dicha molécula. La frecuencia puede oscilar entre al menos una vez en dos semanas, o tres semanas o cuatro semanas o cinco semanas o un período de tiempo más largo.

[0053] Los rangos de dosis de una molécula de salto del exón, preferiblemente un oligonucleótido según la invención se diseña preferiblemente basándose en estudios de dosis en desarrollo en pruebas clínicas (uso *in vivo*) para las que existen requisitos de protocolo rigurosos. Una molécula de salto del exón o un oligonucleótido tal y como se definen aquí se pueden usar a una dosis que oscila entre 0,1 y 20 mg/kg, preferiblemente de 0,5 y 20 mg/kg.

[0054] En un caso preferido, se usa una concentración de un oligonucleótido tal y como se define aquí, que oscila entre 0.1 nM y 1 μ M. Preferiblemente, este rango es para uso *in vitro* en un modelo celular tal como células de retina o tejido retinal. Más preferiblemente, la concentración usada oscila entre 1 y 400 nM, aún más preferiblemente entre 10 y 200 nM, aún más preferiblemente entre 50 y 100nM. Si se usan varios oligonucleótidos, esta concentración o dosis puede referirse a la concentración total o dosis de oligonucleótidos o la concentración o dosis de cada oligonucleótido adicionado.

[0055] En un caso preferido, un vector vírico, preferiblemente un vector AAV como se describe anteriormente aquí, como vehículo de administración para una molécula según la invención, se administra en una dosis que varía de 1×10^9 - 1×10^{17} partículas de virus por inyección, más preferiblemente de 1×10^{10} - 1×10^{12} partículas de virus por inyección.

[0056] Los rangos de concentración o dosis de oligonucleótido(s) como se dan arriba son concentraciones o dosis preferidas para usos *in vitro* o *ex vivo*. La persona experta entenderá que dependiendo del oligonucleótido(s) usado, la célula objetivo por tratar, el gen objetivo y sus niveles de expresión, el medio usado y las condiciones de transfección y de incubación, la concentración o dosis de oligonucleótido(s) usado(s) puede variar aún más y puede necesitar ser optimizada algo más.

[0057] Una molécula de salto del exón según la invención, o un vector vírico según la invención, o una composición según la invención para uso según la invención se puede adecuar para la administración a una célula, tejido y/o un órgano *in vivo* de individuos ya afectados o en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*, y se puede administrar *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*. Dicha molécula de salto del exón según la invención, o un vector vírico según la invención, o una composición según la invención puede ser directa o indirectamente administrada a una célula, tejido y/o un órgano *in vivo* de un individuo ya

afectado por o en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición relacionada con *CEP290*, y se puede administrar directa o indirectamente *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*. Como la amaurosis congénita de Leber tiene un fenotipo pronunciado en las células de retina, se prefiere que dichas células sean células de retina, es además preferido que dicho tejido sea la retina y/o es además preferido que dicho órgano comprenda o consista en el ojo.

[0058] Se describe también un método para la modulación del empalme de *CEP290* en una célula que comprende contactar la célula, preferiblemente una célula de retina, con una molécula de salto del exón según la invención, o un vector vírico según la invención, o una composición según la invención. Las características de este aspecto son preferiblemente aquellas definidas anteriormente aquí. El contacto de la célula con una molécula de salto del exón según la invención, o un vector vírico según la invención, o una composición según la invención se puede realizar por cualquier método conocido por el experto en la materia. El contacto puede ser directa o indirectamente y puede ser *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*.

[0059] Una enfermedad o condición relacionada con *CEP290* preferida es la amaurosis congénita de Leber.

[0060] A menos que se indique lo contrario cada forma de realización como se describe en este caso se puede combinar con otra forma de realización como se describe en este caso.

[0061] Como se puede observar en la sección experimental aquí, a nivel de RNA, la adición de varios AON que se dirigen al exón aberrante de *CEP290* de hecho resultó en una conversión de mRNA de *CEP290* empalmado aberrantemente a mRNA de *CEP290* empalmado correctamente. Esta conversión coincidirá con una síntesis aumentada de la proteína de *CEP290* tipo salvaje.

[0062] En fibroblastos (que se pueden derivar de células de la piel), *CEP290* se expresa de forma abundante. Por lo tanto, se prevé que la adición de AON a fibroblastos cultivados de pacientes de LCA dará lugar a una cantidad aumentada de proteína de *CEP290* tipo salvaje que es detectable en Western blot, y como tal demostrará que la terapia basada en AON no solo volverá a dirigir el empalme normal de mRNA de *CEP290* sino que también resultará en la restauración de la función de la proteína de *CEP290*. Este experimento está actualmente en desarrollo.

[0063] En este documento y en sus reivindicaciones, la palabra "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que los artículos después de la palabra están incluidos, pero los artículos no específicamente mencionados no están excluidos. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" no excluye la posibilidad de que más de uno del elemento esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que allí haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" así normalmente significa "al menos un". La palabra "acerca de" o "aproximadamente" cuando se usa en la asociación con un valor numérico (por ejemplo, aproximadamente 10) preferiblemente significa que el valor puede ser el valor dado (de 10) más o menos 0.1% del valor.

[0064] La información de secuencia como se proporciona aquí debería no ser interpretada tan estrechamente en cuanto a requerir inclusión de bases identificadas erróneamente. La persona experta es capaz de identificar tales bases identificadas erróneamente y sabe cómo corregir este tipo de errores. En caso de errores de secuencia, la secuencia del polipéptido obtenible por expresión del gen presente en SEQ ID N.º: 1 con la secuencia de ácidos nucleicos que codifica para el polipéptido debería prevalecer.

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

[0065]

Figura 1 empalme de *CEP290* y función de AON

A) empalme de mRNA de *CEP290* normal de exones 26 y 27, dando como resultado proteína de *CEP290* de tipo salvaje.

B) la mutación que causa LCA más frecuente es una transición A a G (subrayada e indicada con un asterisco) en el intrón 26 de *CEP290*. Esta mutación crea un sitio donante de empalme, que resulta en la inclusión de un exón aberrante para 50% del mRNA de *CEP290* y terminación prematura posterior de la proteína de *CEP290*.

C) Tras la unión de AON específicos de secuencia, los factores implicados en el empalme no reconocerán el sitio donante de empalme aberrante en el intrón 26, dando como resultado la redirección del empalme de *CEP290* normal y síntesis de una proteína de *CEP290* correcta.

Figura 2 rescate basado en AON de empalme aberrante de *CEP290*

A) Análisis de RT-PCR de mRNA de *CEP290* aislado de células linfoblastoides de un individuo de control y dos individuos afectados por LCA, que fueron cultivados en ausencia o presencia de un AON seleccionado (AON-3) directo contra la exonina aberrante de *CEP290* a una concentración final de 1.0 μ M. La banda superior representa el producto de empalme aberrante de *CEP290*, mientras que la banda inferior representa el producto de empalme de *CEP290* tipo salvaje. M: marcador de 100-bp. MQ: control de agua negativo.

B) Especificidad de rescate basado en AON. Similar a A), las células fueron transfectadas con AON-3, o un oligonucleótido sentido dirigido al mismo sitio objetivo (SON-3). Panel izquierdo: reacción RT-PCR usando cebadores situados en el exón 26 y exón 27. Panel derecho: reacción RT-PCR usando cebadores situados en el exón 26 y exón 31.

C) Rescate dependiente de la dosis de empalme de mRNA de *CEP290*. Similar a A), células fueron transfectadas con concentraciones diferentes del AON seleccionado, que varía de 0.01 a 1.0 μ M.

Figura 3 Especificidad de secuencias en el rescate basado en AON de empalme de *CEP290* aberrante

A) visión de conjunto del exón aberrante de *CEP290*, y las posiciones relativas de los AON que fueron seleccionados. El extremo 5' del exón aberrante es parte de una repetición Alu.

B) análisis RT-PCR de mRNA de *CEP290* aislado de células de linfoblastoide de un paciente de LCA que fue cultivado en ausencia o presencia de diferentes AON dirigidos contra el exón de *CEP290* aberrante (AON-1 a -5), o un oligonucleótido sentido (SON-3). Los AON y SON fueron transfectados en una concentración final de 0.1 μ M. La banda superior representa el producto de empalme de *CEP290* aberrante, mientras que la banda inferior representa el producto de empalme de *CEP290* tipo salvaje. M: marcador de 100-bp.

SECUENCIAS

[0066] Todas las secuencias aquí están representadas de 5' $\rightarrow$ 3'

Tabla 1. Secuencias como se expone en el listado de secuencias

SEQ ID N.º:	Tipo de SEC	Descripción
1	DNA genómico	<i>CEP290</i>
2	cDNA	<i>CEP290</i>
3	PRT	Proteína de <i>CEP290</i>
4	DNA	exón aberrante de <i>CEP290</i> de 128 nucleótidos
5	PRT	Proteína aberrante de <i>CEP290</i>
6	Polinucleótido	Motivo de 143 nucleótidos
7	Polinucleótido	Motivo de 42 nucleótidos
8	Polinucleótido	Motivo de 24 nucleótidos
9	AON-1	taatcccagcactttaggag
10	AON-2	gggccagggtgcggtgg
11	AON-3	aactggggccagggtgcg
12	AON-4	tacaactggggccagggtg
13	AON-5	actcacaattacaactgggg
14	SON-3	cgcacctggccccagtt
15	Cebador PCR	tgctaagtacagggacatcttgc
16	cebador PCR	agactccactgttctttaaggag

[0067] La presente invención es posteriormente descrita por los ejemplos siguientes que no deberían ser interpretados como limitadores del ámbito de la invención.

[0068] A menos que se indique de otro modo, la práctica de la invención empleará métodos convencionales estándares de biología molecular, virología, microbiología o bioquímica. Tales técnicas son descritas en Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (2ª edición), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press; in Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; en volúmenes 1 y 2 de Ausubel et al. (1994) *Current Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols, USA; y en Volúmenes I y II de Brown (1998) *Molecular Biology LabFax*, Second Edition, Academic Press (UK); *Oligonucleotide Synthesis* (N. Gait editor); *Nucleic Acid Hybridization* (Hames and Higgins, eds.).

EJEMPLOS

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de oligonucleótidos antisentido

[0069] La secuencia de 128-bp del exón de *CEP290* aberrante que se incluye en el mRNA mutante de *CEP290* fue analizado para la presencia de motivos intensificadores del empalme exónico usando el programa ESE finder 3.0 (<http://rulai.cshl.edu/cgi-bin/tools/ESE3/esefinder.cgi?process=home>). Oligonucleótidos antisentido de RNA fueron comprados de Eurogentec, y diseñados con una T_m de 58°C, y modificados con un grupo 2'-O-metilo en la cadena de azúcar y un esqueleto de fosfotiorato, y disuelto en solución salina tamponada con fosfato.

Cultivo celular

[0070] Células de linfoblastos B humanas de pacientes de LCA que llevan homocigóticamente la mutación intrónica en *CEP290* fueron immortalizadas por transformación con el virus Eppstein-Barr, como se ha descrito anteriormente.(Wall FE, 1995). Células fueron cultivadas en medio RPMI1640 (Gibco) conteniendo 10% (v/v) suero de ternera fetal (Sigma), 1% 10 U/μl penicilina y 10 μg/μl estreptomicina (Gibco), y 1% GlutaMAX (Gibco), a una densidad de 0.5×10^6 células/ml. Las células fueron transferidas dos veces por semana.

Transfección de AON

[0071] Un día antes de la transfección, 1.0×10^6 células fueron sembradas en cada pocillo de una placa de 6 pocillos, en un volumen total de 2 ml de medio completo. Mezclas de transfección fueron preparadas combinando 2,5 μl de AON en una concentración deseada, o agua destilada, 5 μl de reactivo de transfección (ExGen in vitro 500, Fermentas) y 92,5 μl 150 mM de NaCl, e incubadas a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de adición a las células. Seis horas después de la transfección, 8 ml de medio bajo en suero (medio completo con solo 1% de suero de ternera fetal) fueron añadidos. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células fueron recogidas y lavadas con 1x PBS, antes de proceder directamente al aislamiento de RNA.

Aislamiento de RNA y RT-PCR

[0072] RNA total fue aislado de células linfoblastoides transfectadas usando el equipo de aislamiento Nucleospin RNA II (Machery Nagel), según el protocolo del fabricante. Posteriormente, 1 μg de RNA total fue usado para síntesis de cDNA usando el equipo de síntesis iScript cDNA (Bio-Rad). El cinco por ciento del cDNA fue usado para cada reacción de PCR. Parte del cDNA de *CEP290* fue amplificado bajo condiciones de PCR estándar suplementada con 5% de Q-solution (Qiagen), y usando un cebador sentido tgctaagtacaggacatcttgc (SEQ ID N.º: 15) y un cebador antisentido agactccactgttctttaaggag (SEQ ID N.º: 16) que se sitúan en el exón 26 y exón 27 del gen *CEP290* humano, respectivamente. Los productos de la PCR fueron rediseñados en un gel de agarosa al 1,5%. Bandas que representan supuestamente *CEP290* empalmado correctamente y aberrantemente fueron eliminadas del gel, purificadas usando el equipo de aislamiento Nucleospin Extract II y secuenciadas de ambas cadenas con ABI PRISM Big Dye Terminator Cycle Sequencing V2.0 Ready Reaction kit y el ABI PRISM 3730 DNA analyzer (Applied Biosystems).

INTRODUCCIÓN

[0073] Aquí, describimos el uso de AON para volver a dirigir el empalme normal de *CEP290* en células de linfoblastos derivadas de paciente, y muestran una reducción específica de secuencia y reducción dependiente de la dosis en niveles de *CEP290* empalmados aberrantemente, así revelando el potencial de terapia basada en AON para tratar LCA asociada a *CEP290*.

RESULTADOS

[0074] La mutación de *CEP290* intrónica (c.2991+1655A>G) crea un sitio donante de empalme críptico que produce la inclusión de un exón aberrante en el mRNA de *CEP290* (figura 1A y -B). Adición de AON dirigida contra el exón aberrante prevendrá la inserción de este exón evitando la unión de factores que son esenciales para el empalme tal como los complejos U1- y U2snRNP, y proteínas ricas en serina-arginina, así restaurando el empalme y la síntesis de proteína de *CEP290* normal (figura 1C). AON puede dirigirse a sitios de empalme al igual que secuencias exónicas, aunque en el caso peculiar del gen DMD de distrofia muscular de Duchenne, AON dirigidos a regiones exónicas tienden a superar aquellos que se dirigen a sitios de empalme (Aartsma-Rus et al, 2010). Además, estudios precedentes han sugerido una correlación positiva entre la capacidad de AON para inducir salto del exón y la presencia de sitios de unión de factor de empalme predichos de SC35 en la secuencia objetivo (Aartsma-Rus et al, 2008). Para diseñar un AON con alto potencial de salto de exón, el exón aberrante de *CEP290* (secuencia exónica de 128 nucleótidos más 15 nucleótidos de secuencia intrónica a cada lado) fue escrutinado por motivos de unión intensificadores de empalme exónico, utilizando el programa ESE finder 3.0 (Smith et al, 2006). En el extremo 3' del exón aberrante, dos motivos de unión de SC35 fueron predichos (datos no mostrados). Por lo tanto, el primer AON fue diseñado de manera que comprendió estos dos motivos (designados AON-3, SEQ ID N.º: 11), y siendo complementario al mRNA de *CEP290*.

[0075] Para determinar si AON-3 tiene potencial de salto de exón *in vitro*, células linfoblastoides immortalizadas de dos individuos no relacionados con LCA que llevan homocigóticamente la mutación fundadora intrónica de *CEP290* c.2991+1655A>G, al igual que de un individuo de control fueron cultivadas en ausencia o presencia de 1 μM de AON-3. Como se esperaba, en el individuo de control, solo una banda que representa *CEP290* correctamente empalmada fue observada, mientras que en ambos individuos afectados dos productos estaban presentes, uno que representaba mRNA de *CEP290* empalmado correctamente, y

uno que representaba mRNA de *CEP290* empalmado aberrantemente. Tras la adición de AON-3, una reducción fuerte en *CEP290* aberrantemente empalmado fue notada, en ambos individuos con LCA (figura 2A). Después, la especificidad de AON-3 fue evaluada transfectando un oligonucleótido sentido dirigido al mismo sitio objetivo (SON-3, SEQ ID N.º: 14). El análisis RT-PCR mostró que en las células transfectadas con SON-3, ambas moléculas de mRNA de *CEP290* aberrantemente empalmadas y correctamente empalmadas están todavía presentes (figura 2B, panel izquierdo), lo que demuestra la especificidad de la secuencia antisentido. Utilizando un par adicional de cebadores que amplifica productos mayores, se obtuvieron resultados similares (figura 2B, panel derecho). De manera interesante, la reducción en *CEP290* aberrantemente empalmado parece coincidir con una intensidad aumentada del producto que representa mRNA de *CEP290* empalmado correctamente. Estos datos indican que el producto aberrante no es degradado, pero que la transfección de AON realmente induce el salto del exón, dando como resultado la síntesis de mRNA de tipo salvaje empalmado más correctamente. Para determinar la dosis efectiva de AON-3, las células fueron transfectadas con varias concentraciones de AON-3, que varían de 0.01 a 1.0 μ M. Incluso en la concentración mínima de 0.01 μ M, se observó una reducción marcada en *CEP290* aberrantemente empalmado. La cantidad máxima del salto del exón fue observada a 0.05 o 0.1 μ M de AON, indicando que estas concentraciones son suficientes para convertir casi todos los *CEP290* aberrantemente empalmados (figura 2C).

[0076] Se considera que la eficacia de AON en la modulación de empalme depende meramente de la accesibilidad de la molécula de mRNA objetivo, y por lo tanto puede diferir en gran medida entre secuencias limitrofes. Para determinar si esta especificidad de secuencias también se aplica a *CEP290*, diferentes AON fueron diseñados que se dirigen al exón de *CEP290* aberrante (tabla 1). Este exón consiste en 128 pares de bases, la mayoría siendo parte de una repetición de Alu, uno de los elementos repetitivos más frecuentes en el genoma humano (Schmidt et al, 1982), cubriendo el extremo 5' entero del exón aberrante (figura 3A). Por lo tanto, la mayoría de AON fueron diseñados para ser complementarios al extremo 3' del exón aberrante o el sitio donante de empalme (figura 3A). En total, cinco AON fueron transfectedos a una concentración final de 0.1 μ M, que fue mostrada ser óptima para AON-3. De manera interesante, además de AON-3, también AON-2 (SEQ ID N.º: 10) y AON-4 (SEQ ID N.º: 12) resultaron en niveles altos del salto del exón. En cambio, AON-1 (SEQ ID N.º: 9) que se dirige a la región de repetición de Alu, y AON-5 (SEQ ID N.º: 13) que se dirige contra el sitio donante de empalme, difícilmente mostraron cualquier salto del exón potencial (figura 3B). Estos datos demuestran la especificidad de secuencia en el salto del exón basado en AON de *CEP290* y subrayan una región pequeña del exón de *CEP290* aberrante como un objetivo terapéutico potencial.

DISCUSIÓN

[0077] En este estudio, exploramos el potencial terapéutico de AON para corregir un defecto de empalme provocado por una mutación intrónica en *CEP290*. En las células de linfoblastos inmortalizadas de pacientes de LCA que llevan homocigóticamente la mutación c.2991+1655A>G de *CEP290* intrónico, la transfección de algunos pero no todos los AON resultó en el salto del exón aberrante, restaurando así casi completamente el empalme de *CEP290* normal.

[0078] AON han sido el foco de investigación terapéutica desde hace más de una década, para el tratamiento de una variedad de enfermedades genéticas (Hammond et al, 2011). Estas estrategias incluyen el uso de AON para bloquear el reconocimiento de sitios de empalme aberrante, para alterar la proporción entre dos isoformas de empalme de origen natural, para inducir el salto de exones que contienen mutaciones truncadoras de proteínas, o para inducir el salto de exones para devolver el marco de lectura de un gen que se interrumpe por una delección genómica, permitiendo la síntesis de una proteína (parcialmente) funcional (Hammond et al, 2011). Este último método está ya siendo aplicado en las pruebas clínicas de fase I/II para el tratamiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne, con resultados prometedores (Kinali et al, 2009; van Deutekom et al, 2007).

[0079] La mutación de *CEP290* intrónico es un objetivo ideal para terapia basada en AON, ya que esta mutación produce la inclusión de un exón aberrante en el mRNA de *CEP290* que es normalmente no transcrito. La inducción del salto de este exón aberrante por AON restaura completamente el mRNA de *CEP290* normal, que permite niveles normales de proteína de *CEP290* por sintetizar. Una segunda ventaja principal es que aunque este método de AON es una estrategia terapéutica específica de la mutación, la mutación de *CEP290* intrónico es con diferencia la mutación que causa LCA más frecuente.4 Basado en la prevalencia estimada de LCA (1:50 000), y la frecuencia observada de la mutación de *CEP290* intrónico en Europa del norte (26%) (Coppieters et al, 2010) y en los EEUU (10%) (Stone; 2007), al menos mil y, dependiendo de la frecuencia de la mutación en otras poblaciones, quizás muchos más individuos a nivel mundial tienen LCA debido a esta mutación. Finalmente, aunque el fenotipo de LCA asociado a mutaciones de *CEP290* es severo, resulta que la integridad fotorreceptora, especialmente en la mácula, al igual que la estructura anatómica de las conexiones visuales al cerebro, están relativamente intactas en pacientes de LCA con mutaciones de *CEP290*, lo que permitiría una ventana de oportunidades para la intervención terapéutica (Cideciyan et al, 2007).

[0080] El estudio descrito aquí proporciona una prueba de principio de terapia basada en AON para LCA asociada a *CEP290 in vitro*, utilizando células de linfoblastos inmortalizadas del paciente. Para determinar el potencial terapéutico real de este método para tratar LCA, se necesitan estudios adicionales que incluyen el desarrollo de vectores terapéuticos, y evaluación de eficacia y seguridad en modelos animales. Aunque AON desnudos, o conjugados con péptidos que penetran en la célula, se pueden entregar a la retina por inyecciones intraoculares, la estabilidad limitada de los AON requeriría inyecciones múltiples en cada individuo. En cambio, usando vectores virales, una inyección subretinal única bastaría para permitir una expresión a largo plazo de la construcción terapéutica. Previamente, otros han usado vectores víricos adeno-asociados recombinantes (rAAV) que llevan constructos de U1- o U7snRNA modificados para entregar eficazmente secuencias de AON, en el modelo de ratón mdx para mioblastos de pacientes de DMD, o de pacientes de DMD, respectivamente (Geib et al, 2009; Goyenhalle et al, 2004). De acuerdo con esto, AON que lleva el exón de *CEP290* aberrante podría ser clonado dentro de tales constructos, y entregado a la retina por inyecciones subretinales de rAAV-5 o -8 serotipos que eficazmente transducen células fotorreceptoras donde se expresa el gen de *CEP290* endógeno (Alloca et al, 2007; Leberherz et al, 2008). Con el uso de vectores rAAV-2, ninguna respuesta inmune de larga duración fue evocada tras las inyecciones subretinales de estos vectores en pacientes con mutaciones RPE65 (Simonella et al, 2009), y también para rAAV-5 y rAAV-8, respuestas inmunológicas parecen estar ausentes o limitadas, al menos en modelos animales (Li et al, 2009; Vandenberghe et al, 2011). Un aspecto de seguridad final concierne la especificidad de la secuencia que se usa para bloquear el empalme del exón aberrante de *CEP290*. Como se ha declarado antes, la mayoría de este exón es parte de una repetición de Alu, y AON dirigido contra esta repetición podrá enlazarse a sitios múltiples en el genoma humano, aumentando la oportunidad para inducir los efectos fuera de objetivo. Los AON que demostraron ser eficaces en este estudio no se dirigen completamente a la secuencia de repetición de Alu, pero tampoco son completamente únicos en el genoma humano. Sin embargo, cuando se compara con la base de datos EST, no se encuentra ningún acierto exacto, lo que indica que a nivel de los genes expresados, es improbable que estas secuencias induzcan efectos fuera de objetivo y desregulen el empalme normal de otros genes. Para estudiar adicionalmente la eficacia y seguridad de terapia basada en AON para LCA asociada en *CEP290 in vivo*, estamos actualmente generando un modelo de ratón knock-in transgénico que lleva parte del gen *CEP290* humano (exón 26 a exón 27, con y sin la mutación intrónica) que se intercambia por su homólogo de ratón.

[0081] En comparación con la terapia de aumento de genes, la terapia basada en AON tiene un número de ventajas. Primero, en la terapia de aumento de genes, un promotor ubicuo o específico tisular se utiliza para conducir la expresión del cDNA tipo salvaje que codifica la proteína que se muta en un paciente determinado. Por ejemplo en una prueba clínica para terapia con genes RPE65, se usó el promotor de beta-actina de pollo (Maguire et al, 2008). Usando estos pero también fragmentos de los promotores endógenos, resulta difícil controlar los niveles de expresión del gen terapéutico. En algunos casos, como para la proteína RPE65 que tiene una función enzimática, los niveles de expresión más allá de aquellos del gen endógeno pueden no ser nocivos para la retina. Para otros genes sin embargo, incluidos aquellos que codifican proteínas estructurales como *CEP290*, niveles de expresión bien regulados pueden ser cruciales para supervivencia celular, y la sobreexpresión de la proteína terapéutica puede ejercer efectos tóxicos. Usando AON, la intervención terapéutica ocurre a nivel de pre-mRNA, y por lo tanto no interfiere con los niveles de expresión endógenos del gen objetivo. Una segunda cuestión es el uso del vector vírico. De una variedad de diferentes vectores virales recombinantes, rAAVs se consideran los más adecuados para tratar distrofias retinales, debido a su relativamente alta eficiencia de transducción alta de células retinales, y su inmunogenicidad limitada. El inconveniente principal de rAAVs sin embargo es su tamaño de carga limitada de 4.8 kb. Nuevamente, para algunos genes como *RPE65*, este no es un problema. Para muchos otros genes retinales sin embargo, como *CEP290* (con un marco de lectura abierto de 7.4 kb), pero también *ABCA4* y *USH2A*, el tamaño de sus cDNA en toda su longitud excede el tamaño de carga del grupo disponible actualmente de rAAV. Una forma para superar este problema es expresar los cDNA que expresan proteínas parciales solo con actividad residual, como ha sido sugerido para *CEP290* por la expresión de la región N-terminal de *CEP290* en un modelo de pez cebra (Baye et al, 2011). Otros vectores virales, como lentivirus o adenovirus tienen una capacidad de carga más alta que rAAVs (~8 kb), pero son menos eficaces en la transducción de las células retinales, y los adenovirus tienen un potencial inmunogénico más alto (den Hollander et al, 2010). Para terapia basada en AON, las limitaciones de tamaño de AAV no son un problema, ya que el tamaño pequeño de los AON y los constructos de acompañamiento fácilmente encajan dentro de los AAV disponibles.

[0082] En conclusión, este estudio muestra que la administración de AON a las células cultivadas de un paciente casi completamente corrige un defecto de empalme provocado por una mutación intrónica frecuente en *CEP290* que causa LCA. Estos datos garantizan otra investigación para determinar el potencial terapéutico de terapia basada en AON para LCA asociada a *CEP290*, para retardar o cesar la progresión de esta enfermedad cegadora devastadora.

LISTA DE REFERENCIAS

[0083]

1. Leber, T. (1869). *Über Retinitis Pigmentosa und angeborene Amaurose*. von Graefe's Archives Ophthalmology 15, 1-25.
2. Koenekoop, R.K., Lopez, I., den Hollander, A.I., Allikmets, R., and Cremers, F.P. (2007). Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: benefits, dilemmas and solutions. *Clin Experiment Ophthalmol* 35, 473-485.
3. Stone, E.M. (2007). Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 144, 791-811.
4. den Hollander, A.I., Roepman, R., Koenekoop, R.K., and Cremers, F.P.M. (2008). Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 27, 391-419.
5. Estrada-Cuzcano, A., Koenekoop, R.K., Coppieters, F., Kohl, S., Lopez, I., Collin, R.W.J., De Baere, E.B., Roeleveld, D., Marek, J., Bernd, A. et al (2011). IQCB1 mutations in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 834-839.
6. den Hollander, A.I., Koenekoop, R.K., Yzer, S., Lopez, I., Arends, M.L., Voesenek, K.E., Zonneveld, M.N., Strom, T.M., Meitinger, T., Brunner, H.G. et al (2006). Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet* 79, 556-561.
7. Perrault, I., Delphin, N., Hanein, S., Gerber, S., Dufier, J.L., Roche, O., foort-Dhellemmes, S., Dollfus, H., Fazzi, E., Munnich, A. et al (2007). Spectrum of NPHP6/CEP290 mutations in Leber congenital amaurosis and delineation of the associated phenotype. *Hum Mutat* 28, 416.
8. Baala, L., Audollent, S., Martinovic, J., Ozilou, C., Babron, M.C., Sivanandamoorthy, S., Saunier, S., Salomon, R., Gonzales, M., Rattenberry, E. et al (2007). Pleiotropic effects of CEP290 (NPHP6) mutations extend to Meckel syndrome. *Am J Hum Genet* 81, 170-179.
9. Frank, V., den Hollander, A.I., Bruchle, N.O., Zonneveld, M.N., Nurnberg, G., Becker, C., Du, B.G., Kendziorra, H., Roosing, S., Senderek, J. et al (2008). Mutations of the CEP290 gene encoding a centrosomal protein cause Meckel-Gruber syndrome. *Hum Mutat* 29, 45-52.
10. Helou, J., Otto, E.A., Attanasio, M., Allen, S.J., Parisi, M.A., Glass, I., Utsch, B., Hashmi, S., Fazzi, E., Omran, H. et al (2007). Mutation analysis of NPHP6/CEP290 in patients with Joubert syndrome and Senior-Loken syndrome. *J Med Genet* 44, 657-663.
11. Valente, E.M., Silhavy, J.L., Brancati, F., Barrano, G., Krishnaswami, S.R., Castori, M., Lancaster, M.A., Boltshauser, E., Boccone, L., Al-Gazali, L. et al (2006). Mutations in CEP290, which encodes a centrosomal protein, cause pleiotropic forms of Joubert syndrome. *Nat Genet* 38, 623-625.
12. Coppieters, F., Casteels, I., Meire, F., De Jaegere S., Hooghe, S., van Regemorter N., Van Esch H., Matuleviciene, A., Nunes, L., Meersschaut, V. et al (2010). Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AH11 of CEP290-related phenotypes. *Hum Mutat* 31, E1709-E1766.
13. Littink, K.W., Pott, J.W., Collin, R.W.J., Kroes, H.Y., Verheij, J.B., Blokland, E.A., de Castro Miro M., Hoyng, C.B., Klaver, C.C., Koenekoop, R.K. et al (2010). A novel nonsense mutation in CEP290 induces exon skipping and leads to a relatively mild retinal phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 3646-3652.
14. Bainbridge, J.W., Smith, A.J., Barker, S.S., Robbie, S., Henderson, R., Balaggan, K., Viswanathan, A., Holder, G.E., Stockman, A., Tyler, N. et al (2008). Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358, 2231-2239.
15. Cideciyan, A.V., Aleman, T.S., Boye, S.L., Schwartz, S.B., Kaushal, S., Roman, A.J., Pang, J.J., Sumaroka, A., Windsor, E.A., Wilson, J.M. et al (2008). Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 15112-15117.
16. Hauswirth, W., Aleman, T.S., Kaushal, S., Cideciyan, A.V., Schwartz, S.B., Wang, L., Conlon, T., Boye, S.L., Flotte, T.R., Byrne, B. et al (2008). Phase I Trial of Leber Congenital Amaurosis due to Estrada-Mutations by Ocular Subretinal Injection of Adeno-Associated Virus Gene Vector: Short-Term Results. *Hum Gene Ther*
17. Maguire, A.M., Simonelli, F., Pierce, E.A., Pugh, E.N., Jr., Mingozzi, F., Benniselli, J., Banfi, S., Marshall, K.A., Testa, F., Surace, E.M. et al (2008). Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358, 2240-2248.
18. Maguire, A.M., High, K.A., Auricchio, A., Wright, J.F., Pierce, E.A., Testa, F., Mingozzi, F., Benniselli, J.L., Ying, G.S., Rossi, S. et al (2009). Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 374, 1597-1605.
19. den Hollander, A.I., Black, A., Bennett, J., and Cremers, F.P.M. (2010). Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest* 120, 3042-3053.
20. Aartsma-Rus, A., Houlleberghs, H., van Deutekom, J.C., van Ommen, G.J., and 't Hoen, P.A. (2010). Exonic sequences provide better targets for antisense oligonucleotides than splice site sequences in the modulation of Duchenne muscular dystrophy splicing. *Oligonucleotides* 20, 69-77.
21. Aartsma-Rus, A., van, V.L., Hirschi, M., Janson, A.A., Heemskerk, H., de Winter, C.L., de, K.S., van Deutekom, J.C., 't Hoen, P.A., and van Ommen, G.J. (2008). Guidelines for Antisense Oligonucleotide Design and Insight Into Splice-modulating Mechanisms. *Mol Ther*
22. Smith, P.J., Zhang, C., Wang, J., Chew, S.L., Zhang, M.Q., and Krainer, A.R. (2006). An increased specificity score matrix for the prediction of SF2/ASF-specific exonic splicing enhancers. *Hum Mol Genet* 15, 2490-2508.
23. Schmid, C.W. and Jelinek, W.R. (1982). The Alu family of dispersed repetitive sequences. *Science* 216, 1065-1070.

24. Hammond, S.M. and Wood, M.J. (2011). Genetic therapies for RNA mis-splicing diseases. *Trends Genet* 27, 196-205.
25. Kinali, M., rechavala-Gomez, V., Feng, L., Cirak, S., Hunt, D., Adkin, C., Guglieri, M., Ashton, E., Abbs, S., Nihoyannopoulos, P. et al (2009). Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 8, 918-928.
26. van Deutekom, J.C., Janson, A.A., Ginjaar, I.B., Frankhuizen, W.S., Aartsma-Rus, A., Bremmer-Bout, M., Den Dunnen, J.T., Koop, K., van der Kooi, A.J., Goemans, N.M. et al (2007). Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 357, 2677-2686.
27. Coppeters, F., Lefever, S., Leroy, B.P., and De, B.E. (2010). CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat* 31, 1097-1108.
28. Cideciyan, A.V., Aleman, T.S., Jacobson, S.G., Khanna, H., Sumaroka, A., Aguirre, G.K., Schwartz, S.B., Windsor, E.A., He, S., Chang, B. et al (2007). Centrosomal-ciliary gene CEP290/NPHP6 mutations result in blindness with unexpected sparing of photoreceptors and visual brain: implications for therapy of Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat* 28, 1074-1083.
29. Geib, T. and Hertel, K.J. (2009). Restoration of full-length SMN promoted by adenoviral vectors expressing RNA antisense oligonucleotides embedded in U7 snRNAs. *PLoS One* 4, e8204.
30. Goyenvalle, A., Vulin, A., Fougereusse, F., Leturcq, F., Kaplan, J.C., Garcia, L., and Danos, O. (2004). Rescue of dystrophic muscle through U7 snRNA-mediated exon skipping. *Science* 306, 1796-1799.
31. Allocca, M., Mussolino, C., Garcia-Hoyos, M., Sanges, D., Iodice, C., Petrillo, M., Vandenberghe, L.H., Wilson, J.M., Marigo, V., Surace, E.M. et al (2007). Novel adeno-associated virus serotypes efficiently transduce murine photoreceptors. *J Virol* 81, 11372-11380.
32. Leberherz, C., Maguire, A., Tang, W., Bennett, J., and Wilson, J.M. (2008). Novel AAV serotypes for improved ocular gene transfer. *J Gene Med* 10, 375-382.
33. Simonelli, F., Maguire, A.M., Testa, F., Pierce, E.A., Mingozzi, F., Benniselli, J.L., Rossi, S., Marshall, K., Banfi, S., Surace, E.M. et al (2009). Gene Therapy for Leber's Congenital Amaurosis is Safe and Effective Through 1.5 Years After Vector Administration. *Mol Ther*
34. Li, W., Kong, F., Li, X., Dai, X., Liu, X., Zheng, Q., Wu, R., Zhou, X., Lu, F., Chang, B. et al (2009). Gene therapy following subretinal AAV5 vector delivery is not affected by a previous intravitreal AAV5 vector administration in the partner eye. *Mol Vis* 15, 267-275.
35. Vandenberghe, L.H., Bell, P., Maguire, A.M., Cearley, C.N., Xiao, R., Calcedo, R., Wang, L., Castle, M.J., Maguire, A.C., Grant, R. et al (2011). Dosage Thresholds for AAV2 and AAV8 Photoreceptor Gene Therapy in Monkey. *Sci Transl Med* 3, 88ra54.
36. Baye, L.M., Patrinoastro, X., Swaminathan, S., Beck, J.S., Zhang, Y., Stone, E.M., Sheffield, V.C., and Slusarski, D.C. (2011). The N-terminal region of centrosomal protein 290 (CEP290) restores vision in a zebrafish model of human blindness. *Hum Mol Genet* 20, 1467-1477.
37. Dorn and Kippenberger, *Curr Opin Mol Ther* 2008 10(1) 10-20
38. Nielsen, et al. (1991) *Science* 254, 1497-1500
39. Govindaraju and Kumar (2005) *Chem. Commun*, 495-497
40. Egholm et al (1993) *Nature* 365, 566-568
41. Morita et al. 2001. *Nucleic Acid Res Supplement* No. 1: 241-242
42. Gorman L, et al, Stable alteration of pre-mRNA splicing patterns by modified U7 small nuclear RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(9):4929-34
43. Suter D, et al, Double-target antisense U7 snRNAs promote efficient skipping of an aberrant exon in three human beta-thalassemic mutations. *Hum Mol Genet* 1999;8(13):2415-23
44. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

LISTA DE SECUENCIAS

[0084]

<110> Stichting Katholieke Universiteit

<120> Oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de amaurosis congénita de Leber

<130> P6037013PCT

<160> 16

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 93203

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> 5'UTR

	<222> (1)..(909)
	<223> Intrón de 318 a 882
5	<220> <221> exón <222> (910)..(1011)
10	<220> <221> Intrón <222> (1012)..(1183)
15	<220> <221> exón <222> (1184)..(1261)
20	<220> <221> Intrón <222> (1262)..(2652)
25	<220> <221> exón <222> (2653)..(2722)
30	<220> <221> Intrón <222> (2723)..(3025)
35	<220> <221> exón <222> (3026)..(3072)
40	<220> <221> Intrón <222> (3073)..(5430)
45	<220> <221> exón <222> (5431)..(5574)
50	<220> <221> Intrón <222> (5575)..(10998)
55	<220> <221> exón <222> (10999)..(11052)
60	<220> <221> Intrón <222> (11053)..(11651)
65	<220> <221> exón <222> (11652)..(11672)
	<220> <221> Intrón <222> (11673)..(11796)
	<220> <221> exón <222> (11797)..(11949)
	<220> <221> Intrón <222> (11950)..(12340)

	<220>
	<221> exón
	<222> (12341)..(12523)
5	
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (12524)..(13181)
10	
	<220>
	<221> exón
	<222> (13182)..(13271)
15	
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (13272)..(15778)
20	
	<220>
	<221> exón
	<222> (15779)..(15901)
25	
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (15902)..(16847)
	<220>
	<221> exón
	<222> (16848)..(16971)
30	
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (16972)..(21050)
35	
	<220>
	<221> exón
	<222> (21051)..(21220)
40	
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (21221)..(21940)
45	
	<220>
	<221> exón
	<222> (21941)..(22103)
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (22104)..(23473)
50	
	<220>
	<221> exón
	<222> (23474)..(23574)
55	
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (23575)..(23646)
60	
	<220>
	<221> exón
	<222> (23647)..(23734)
65	
	<220>
	<221> Intrón
	<222> (23735)..(25071)
	<220>

<221> exón
 <222> (25072)..(25184)

 <220>
 5 <221> Intrón
 <222> (25185)..(27034)

 <220>
 10 <221> exón
 <222> (27035)..(27119)

 <220>
 15 <221> Intrón
 <222> (27120)..(27654)

 <220>
 <221> exón
 <222> (27655)..(27797)

 20 <220>
 <221> Intrón
 <222> (27798)..(30358)

 <220>
 25 <221> exón
 <222> (30359)..(30523)

 <220>
 30 <221> Intrón
 <222> (30524)..(30865)

 <220>
 <221> exón
 <222> (30866)..(31015)
 35
 <220>
 <221> Intrón
 <222> (31016)..(33035)

 40 <220>
 <221> exón
 <222> (33036)..(33151)

 <220>
 45 <221> Intrón
 <222> (33152)..(35118)

 <220>
 50 <221> exón
 <222> (35119)..(35221)

 <220>
 <221> Intrón
 <222> (35222)..(35311)
 55
 <220>
 <221> exón
 <222> (35312)..(35542)

 60 <220>
 <221> Intrón
 <222> (35543)..(39205)

 <220>
 65 <221> exón
 <222> (39206)..(39379)

<220>
 <221> Intrón
 <222> (39380)..(45217)
 5 <223> Exón aberrante incluido en la posición 40902-41209 de mRNA de CEP290 mutante del nucleótido
 mutado A>G en pacientes de LCA en la posición 41034

 <220>
 <221> exón
 10 <222> (45218)..(45329)

 <220>
 <221> Intrón
 <222> (45330)..(48241)
 15
 <220>
 <221> exón
 <222> (48242)..(48447)

 20 <220>
 <221> Intrón
 <222> (48448)..(49384)

 25 <220>
 <221> exón
 <222> (49385)..(49536)

 <220>
 <221> Intrón
 30 <222> (49537)..(51377)

 <220>
 <221> exón
 <222> (51378)..(51489)
 35
 <220>
 <221> Intrón
 <222> (51490)..(52729)

 40 <220>
 <221> exón
 <222> (52730)..(53185)

 45 <220>
 <221> Intrón
 <222> (53186)..(54272)

 <220>
 <221> exón
 50 <222> (54273)..(54437)

 <220>
 <221> Intrón
 <222> (54438)..(55718)
 55
 <220>
 <221> exón
 <222> (55719)..(55826)

 60 <220>
 <221> Intrón
 <222> (55827)..(56043)

 <220>
 <221> exón
 65 <222> (56044)..(56178)

5 <220>
 <221> Intrón
 <222> (56179)..(57364)

 <220>
 <221> exón
 <222> (57365)..(57631)

 10 <220>
 <221> Intrón
 <222> (57632)..(58262)

 <220>
 15 <221> exón
 <222> (58263)..(58370)

 <220>
 <221> Intrón
 20 <222> (58371)..(58986)

 <220>
 <221> exón
 <222> (58987)..(59186)
 25 <220>
 <221> Intrón
 <222> (59187)..(61821)

 30 <220>
 <221> exón
 <222> (61822)..(62035)

 <220>
 35 <221> Intrón
 <222> (62036)..(62987)

 <220>
 <221> exón
 40 <222> (62988)..(63125)

 <220>
 <221> Intrón
 <222> (63126)..(64298)
 45 <220>
 <221> exón
 <222> (64299)..(64520)

 50 <220>
 <221> Intrón
 <222> (64521)..(64872)

 <220>
 55 <221> exón
 <222> (64873)..(64995)

 <220>
 <221> Intrón
 60 <222> (64996)..(70290)

 <220>
 <221> exón
 <222> (70291)..(70436)
 65 <220>

<221> Intrón
 <222> (70437)..(70767)

 <220>
 5 <221> exón
 <222> (70768)..(70923)

 <220>
 10 <221> Intrón
 <222> (70924)..(73571)

 <220>
 15 <221> exón
 <222> (73572)..(73695)

 <220>
 20 <221> Intrón
 <222> (73696)..(78101)

 <220>
 25 <221> exón
 <222> (78102)..(78236)

 <220>
 30 <221> Intrón
 <222> (78237)..(79438)

 <220>
 35 <221> exón
 <222> (79439)..(79525)

 <220>
 40 <221> Intrón
 <222> (79526)..(81222)

 <220>
 45 <221> exón
 <222> (81223)..(81387)

 <220>
 50 <221> Intrón
 <222> (81388)..(82196)

 <220>
 55 <221> exón
 <222> (82197)..(82319)

 <220>
 60 <221> Intrón
 <222> (82320)..(83196)

 <220>
 65 <221> exón
 <222> (83197)..(83369)

 <220>
 <221> Intrón
 <222> (83370)..(86499)

 <220>
 <221> exón
 <222> (86500)..(86641)

 <220>
 <221> Intrón
 <222> (86642)..(87803)

<220>
 <221> exón
 <222> (87804)..(87877)
 5
 <220>
 <221> Intrón
 <222> (87878)..(88470)
 10
 <220>
 <221> exón
 <222> (88471)..(88565)
 15
 <220>
 <221> Intrón
 <222> (88566)..(91783)
 20
 <220>
 <221> exón
 <222> (91784)..(91863)
 25
 <220>
 <221> Intrón
 <222> (91864)..(92802)
 30
 <220>
 <221> 3'UTR
 <222> (93034)..(93203)
 <400> 1

ES 2 646 716 T3

```

atttgaagtc ctcgttccac gcctttctcat catcctgaac accgagctct gggactccgg      60
cggagaatct aaacgtaaag catcaccacac ggtcgtgaac tgtaggctct cctggcatcc      120
gggatcttat tctggccttg gcggagttgg ggatggtgtc gcctagcagc cgctgccgct      180
ttggcttgct cgggaccatt tggctggacc cagagtccgc gtggaaccgc gatagggatc      240
tgtcagggcc cgcggccggg tccagcttgg tggttgcggt agtgagaggc ctccgctggt      300
tgccaggctt ggtctaggtg ggtggatcct tgtaagcagg attagcgagt cactccacgc      360
tcaggttctt tagcctgagg gcccggtgtgc cacagcatag ctaccccgcc cttccagcct      420
cgggtcccta atactgcctt gcttcggttc cagtttccgc cgcacaactt cactcattcc      480
aaatgttaat ttctgcgttt tttttcagcc ccaattctgt ttctccaaat cagggatgat      540
tgtcggcctt ccacagaccc tcgcgcttgc caggattagg gtgttcgcgc gcattgtggg      600
taggggtgtg gaggaaggga tccagaaatc ttaagtatta acttagatta gtgttagcaa      660
ggaagccgtc acattttatt tagccgggac actctgacag tttgtgccga ctgctathtt      720
tgatcaaggc tattttgccc acttgtctat tttgtggccc aattgtctgt tttgctaaca      780
tcagaaagtt ataatgaaat aatctgcaaa aaatgtaagg tgctagaaaa ccaataatac      840
tgtgtacctt gaaaatgcta atatacacct gttttgttac agaggtggag cacagtgaaa      900
gaattcaag atg cca cct aat ata aac tgg aaa gaa ata atg aaa gtt gac      951
      Met Pro Pro Asn Ile Asn Trp Lys Glu Ile Met Lys Val Asp
      1             5             10

cca gat gac ctg ccc cgt caa gaa gaa ctg gca gat aat tta ttg att      999
Pro Asp Asp Leu Pro Arg Gln Glu Glu Leu Ala Asp Asn Leu Leu Ile
15             20             25             30

tcc tta tcc aag gtgcttaatt ggtcaataat aatagatata tacattaact      1051
Ser Leu Ser Lys

tatgattaat ttattaataa aatatgaatt tatttttttc agggacaact ataattgtca      1111
caatctggaa gtgttcttat attttgcttg aaggttataa aatataaaac agttgctttt      1171
ctgtttactt ag gtg gaa gta aat gag cta aaa agt gaa aag caa gaa aat      1222
      Val Glu Val Asn Glu Leu Lys Ser Glu Lys Gln Glu Asn
      35             40             45

gtg ata cac ctt ttc aga att act cag tca cta atg aag gtttgtatgt      1271
Val Ile His Leu Phe Arg Ile Thr Gln Ser Leu Met Lys

```

ES 2 646 716 T3

50	55	60	
agtaggtttt	aactataggt	ttggctatta	gtggaactat aaaaatctgt tcttatataa 1331
ggtaatcttt	gtgaaaatac	ctggtaatat	ctacatcacc actaaaaaat gcaatatatt 1391
taaatgtgaa	ttaagtattt	tagtgtataa	aacattgcta gtttctactt aaagtttcta 1451
aaaggggtgtg	taggggaaat	agaatgagta	tgttgaaaag taacataagg aaatatatct 1511
tgagggtccaa	atgacaaatg	cagacaatga	ctgctatagg gatttggtta gaggggaaat 1571
gatttaagag	atgtcagaag	acttcacaaa	ggatcaatac tgaggagtag tgtagataa 1631
gtggaaggca	atgcagtgg	aagatagtaa	gggaattcta gagctgttgg ttaccataaa 1691
taaatactga	gaacaggaaa	tatgtttatt	ctttatattt gaggaaacaa ggtgcagcaa 1751
gtttgtagca	gactgtagag	aaaacaaatc	ttgggtaagt actttgagat aggttgttga 1811
gggccttaaa	ggtgtatttt	atgctatcag	caattgagaa ggtagtaaag gttttcgaaa 1871
cacaattgat	aggtacaaaa	atacacctta	agaaggcaaa actgagtata ttatgtagga 1931
caaactgaag	gaaattggag	ctttgtagac	atcacattat agcggagttt aaacctgaaa 1991
ttatggatta	gaataatagc	aattggaaca	gaaaaaaagt agtggaaga cattacaaag 2051
ggagatgttg	cattactgga	tataagactt	gaggacttga ggtaaaaagg agaatacaaaa 2111
atgtttcatg	ctattaataa	tctagaaatt	gtagtcttaa gtaagaaat tgcctggcat 2171
ggtggctcac	gtctgtaatc	ccagcacttt	gggaggccaa ggcaggagga ttgcttgagc 2231
ctgggagttc	aagactagcc	tggtataatat	agtgagtcct tgcctgtacg aaaaaatttg 2291
ccgagcatga	tggcacacca	agcatgatgg	cacgccaagc atgatggcat gcacctgtag 2351
tcccagctac	tcaggagact	gagatgggaa	gattgcttga gccagaggag caggaggttg 2411
cagtgagctg	agattgtgcc	actgcactcc	agcctgggtg acaaagtgag gccctatctc 2471
aaaagcaaaa	aaaacaaaaa	caaaaaccaa	aaactattta ttcagcaa atttactgaa 2531
cgtctccatg	tgccagccat	tgctggcact	aaggatcata acaataaaaa cagaattttt 2591
attttcagt	cttacattcc	agtataaagg	catattgaaa taaccttttt ttaatgttta 2651
g atg aaa gct caa gaa gtg gag ctg gct ttg gaa gaa gta gaa aaa gct			2700
Met Lys Ala Gln Glu Val Glu Leu Ala Leu Glu Glu Val Glu Lys Ala			
65	70	75	
gga gaa gaa caa gca aaa ttt g gtaagcacct tggaaaaagt ttattatggt			2752
Gly Glu Glu Gln Ala Lys Phe			
80			
attaaataat gaattccatt tggtcattaa actgtagaaa attaaattat attctataaa			2812
atatatatat tcagttttatt tttaatatat aacattttaat aataaatatt tctagactcc			2872
tatttttatgg atctgccata taatactttt tgttacctta taatcatgat ggactctttt			2932
aaaagaatta attttgttat tgaaatttat ttaaaagttt gttttgtggg aactaatcaa			2992

ES 2 646 716 T3

ttaaaacggtt tttctttttt tttaaaaaaa tag aa aat caa tta aaa act aaa	3045
Glu Asn Gln Leu Lys Thr Lys	
85 90	
gta atg aaa ctg gaa aat gaa ctg gag gtatgtcttt ttgtattccc	3092
Val Met Lys Leu Glu Asn Glu Leu Glu	
95	
taggatgtaa ttgtcattaa ttttattttg aattgttttc aaatttttaa attattgttg	3152
gctggaaaaa ttataaggat gattgtaatc atggttatctt gtttattctg tatatgttct	3212
acatgcctat tatgtgcctt atatagtact aaggactgag catatgggtg tgaacaaaat	3272
aagaagttaa ctgctggatg gagcttatag tcttgggaaa tatacagaaa gattactagt	3332
aactgaggtg gaggggtgggt ggggatttga ggaatagtga cgaaaggggtg ttatagaagt	3392
aatttttgac aaagctgaag gctaaaatat gaatgtattg ttgaagaaca aaatacattg	3452
agattcctga gaaggtagga atgtgataca aatggatcag cctttgaaag gaggaatacc	3512
cttttccttt gtgttaggag aggaggatga gtggatgagc gtgggaagag tggatgtgta	3572
tagaggcttt tatgtttgta ggcataatgc ttggaagttg aggggttgggt gatgacatct	3632
tctgttaaaa agagtgggaa atgggtgtgggt cacattttta ggaaattagg taaaatttga	3692
aatatattgg agacaggact ggagagttgg ggatctggag tcagacagat ttgagttcta	3752
gtcctgattc ttctactcgt taactctctg aacttggatg acctattgtt tttgattgta	3812
tatccagctc ctgggaaaaat gccaaagcact ttcaataaat actaaatgaa ttatggagtt	3872
ggatcagttc tgtgttagtg tttagctagg tagctgctgt agaatagaag ggtagcacag	3932
ttgaagatat tggtaggaaa gtggttgaag tgatgattat gaagtcttaa ctgaatagat	3992
aaaatcaaga ttgggggttg gtgggcagaa gggtagggat atggagggag aagatgaggg	4052
gttagagtgt cctgtgaggt cgaaggacag gcatagtggg aataattgaa agaattgtct	4112
ggttggacaa ggatctgatg tgggtgtggg agtgagagac tatagtgaat tcaagaaaaa	4172
aatagactag aacaaaagtt atgtggagat tgcttagtggt gcatttgata gacatctgtg	4232
ggccacatgc ttaaattccc agtgcatttt gcggagttac tggaaggttg gtggcttggt	4292
tctacatga gtaggtaaag atggagagca ggatattttg tgagaaagca gctgaagttt	4352
ctataggatg atggaggaat gataggaatg atcacctgaa gttgcagggt ggggtaaacc	4412
tagaagcacc aacaccttct tctgacctc atgtatttgg aatctgaaag aatgagcacc	4472
ttccaattga aagagttcca agggcattag tatactaaag gatccaaatt gcagctaagc	4532
caaggagatg gaaaggagga ttcagtaaag aatctgagga tgtgaaatat taatttatct	4592
tggaagagaa ttttagagag cacaatggaa tgcttttttg aggagagaaa gagtaagaac	4652
aatttggtta aggtagagga ataacagaac tataaggtga agaaatgaat gtgagacaca	4712

ttagatgacc	aaatgatttg	atgttcttgg	ccatgacctg	aattaacaag	actgtgaggt	4772
aaaatggatt	taatcggtta	caaactctta	gataacccaa	acctgagctg	tttaatatgg	4832
tagcactagc	actaaccact	tgtagctatt	tatatattaca	ttgggttaaaa	ttaaaatgaa	4892
aaatttagtt	cttcagttgc	actagccaca	cttcaaagtc	ccgaacatag	ctacatgtag	4952
cgagtggcta	ttgaactgga	cagcactgac	agcatgtcca	ttatgctaga	aagtcctatg	5012
ggacagcact	ggtctaaaca	gtgcatggta	tgagagaaaag	ggcagggttaa	ggcactcagc	5072
ttcactgact	gggggtggaga	ttctgatggg	ttgtactcag	gttccagatc	cctgaggctc	5132
aggaaccttt	gcagtttagt	ctggttacct	gtggcccagt	ggttacaaca	gaatgattaa	5192
cagtcaattc	tttgcattct	tgggtggctc	aggaaaaatt	taaggagtta	ttagctgtga	5252
actaacctta	agtaagttaa	attaaaaaaa	aaaaagttct	taagctaata	tgattttaaa	5312
tatctgcact	gaagtataat	gcaaatttaa	attcagcata	attatttgct	tgttgttgac	5372
tcatttgaac	ctcaaaatat	aatgggatta	atttataact	tgggtttatt	actttaag	5430
atg gct cag cag tct gca ggt gga cga gat act	cggtttt tta cgt aat	5478				
Met Ala Gln Gln Ser Ala Gly Gly Arg Asp Thr Arg Phe Leu Arg Asn						
100	105	110	115			
gaa att tgc caa ctt gaa aaa caa tta gaa caa aaa gat aga gaa ttg						5526
Glu Ile Cys Gln Leu Glu Lys Gln Leu Glu Lys Lys Asp Arg Glu Leu						
	120	125	130			
gag gac atg gaa aag gag ttg gag aaa gag aag aaa gtt aat gag caa						5574
Glu Asp Met Glu Lys Glu Leu Glu Lys Glu Lys Lys Val Asn Glu Gln						
	135	140	145			
gtaaagcact	ttttttttcc	atgaatcttc	actgttcaag	ttacctggct	ttttattatt	5634
attggttaaca	atatcaattt	ttatatgtta	tggttatatt	gaaaaatgat	gtacacttat	5694
ctctaagggt	ttatatcact	gttcattttg	tcatcaccaa	ttttaaaata	taatgggtact	5754
tctagtgaat	atgacttgaa	gattaattct	ttatatgttg	aagtacattt	ttctcaggac	5814
atcaaacttg	ttacctaaaa	ttaatgcttt	tgtctggaag	attggtatca	agtaactaat	5874
agattttcat	aaagaagtga	tctttctagt	gccatagttt	attttgggta	aaagttatat	5934
ttgttcattt	caatgtattt	atatgattag	tagattcgca	aatgaatctt	tcgatataatt	5994
caataatggt	taattaaata	tcttggtttt	ggttgtacct	tattttatgt	gagatatata	6054
tatatatgta	tagtttttga	aaagttgtgt	tcatgtcagc	agtttataaa	tcacatatatt	6114
aaaataacat	ttttaatgca	tagtttttat	tacctcggtta	ttccttggtta	taaactaata	6174
attcttgcag	tggttcacttg	aatttagttt	taggaaaaaa	gttttttgca	gatcaacttg	6234
tatttcctgg	aagaaaattt	cctattttac	ctcagcttcc	tatttaaatgt	attattttatt	6294
tatttactta	acattttattt	gtttttttatt	tcacctgaac	tgtttagtaaa	cttagtaaaaa	6354
tttgggtgcct	acatgtggta	actgtcctgt	cccttataact	cagaaacggt	ttccaccttt	6414

ES 2 646 716 T3

gtgtccttta	ggtcattggt	gtgttatatt	ccatttat	tattttgtcc	attgttctct	6474
cagaaattga	gggtcataca	ttttaagaaa	acaatgat	gctatttaag	agaatgtatc	6534
ataaattgat	ttgtaaggaa	aagtatcccc	attcttcatg	tatgtatttt	actctaaaat	6594
gttgaagaat	catatagaag	ttagctatga	aaacaatgtg	gtagagaaag	tatggatcga	6654
tgccacttaa	atgttaggaa	gaagctctta	gagcattatc	tgttttagcta	actgcaaaac	6714
atagcagaca	tgtggatttt	ttaatagtca	tcaaggatct	aacttataat	atacactggg	6774
agaattgctt	agggggatgt	ctgtggtttt	ctggactttt	gttcttctat	atagacctgt	6834
atcagttgac	ttatcattca	taccacacac	ccttagctaa	tcagaactac	cttgtccatt	6894
tatatcttag	actattgtct	tttttcatag	tcacacacag	agaaaacttg	aatatatggc	6954
ctgtgttcct	ttttggctgc	tcaattcctt	gagatgaaat	atgggtatgg	gttgctttgg	7014
caattacttc	tttgccgtta	accagtcatt	cagttttatt	gagtccttac	agcataccag	7074
aggctgctag	ttactagtga	tatagtgggc	aactatgttc	tggttctcaa	gaatattcat	7134
agtcaataat	aagcataaca	tagtgataat	atgatactta	gggagataca	taaggtcata	7194
ttctggcata	ctctggagag	agataccgta	atcagccttg	aggtgcagga	tgtgatctgt	7254
aaactgagac	ctgaagtata	gttagactgg	taagaggaat	gaggatatat	atgggtggta	7314
ataaaagaac	attctgggta	gaagatatag	catttgctaa	gacctagagg	taagagatgt	7374
tatggagtat	ttaggaaact	acagttattc	attttgactg	aaatataagt	gaaaatagct	7434
ttcatagagt	ccttactatg	tgccaggcac	ttcatatgca	ttaattcatt	attgcttatt	7494
tgatacttgt	catatgagat	agttgtcatt	tctgccatga	tacagatgaa	gaaatggaga	7554
cacagaaaga	gtaattgccc	atggttgcac	agcttataaa	tggtaaagg	aggatttgaa	7614
aacagtctta	ctcaagagtc	tgtgctatct	tgccctccca	gttttatttt	ttatgatcct	7674
ctggagagat	aagcaagggc	cagttcctaa	tgaatttggt	tcttttcctg	aaaggagcca	7734
gtgaagagtt	ttgagcacag	gatatcatga	tcagatctat	actttaaaag	tttactgtac	7794
tttgtagaga	gtggattgaa	aagggccaag	actagtaagg	aaacatttgt	gttaattcag	7854
ggaagtgcta	atgatggcat	ttgcctgaga	aagacaagtg	tgagagaagt	agatgtaatt	7914
ggatgtggtg	aatgtaattg	gttgttggag	gagagggagg	atggagagtc	tgccctaattt	7974
tgtgggttgg	gccactaaat	aggtagatag	tgccattcat	taaggaggaa	cacaagagga	8034
atgttgaaag	cttgagatta	tttcagtttt	gtagatgttg	agtttgaggt	tcttctgggc	8094
atattcaaaa	agggtatctg	tggatatgga	attcacaaga	gaccctgtac	agatgatgag	8154
gatttatgaa	tcatcaatgt	agacattatt	gaagccagag	aagtgattgt	aaggcacgtc	8214
tctgagaaat	gtctaataaa	gcaatgaaat	aggaagagtg	cttcaaggaa	aagctcaaga	8274

ES 2 646 716 T3

aaggagaaac agagtgtgat gtttgagaag acaagggaaa aaaacattaa tagcattaaa 8334
tgcttttagca ttaagttctt ggcttctctt cttgtaaaaaa tttcccaatt cagaacacag 8394
tggtgattatt aactttcaat tgataataat aatgataggc aaacttctaa aatttgtatt 8454
gtagtttgca ttttattata aactttcttt aaatttttat tttgaaaaat gtcataatctt 8514
cataaagatt gtaagaaaca cactgttggg gttaatgtaa attagttcaa ccattgtggg 8574
agacagtgtg gcaattcctc gaagatctag aagcagaaat accacttgac ccagcaatcc 8634
cattactggg tatataccca aaagaatata aatcattttt ttataaagat acttgcacac 8694
atatgttcat tgcagcacta ttcacaatag caaagacatg gaatcaaccc aaatgctcat 8754
caatgataga ctggataatg aaaatgtgga acatatacat catagaatac tatgcagcca 8814
tcaaaagaga atgagaggtc aagcgtgggt actcatgcct acagtcccag cactttggga 8874
ggccgaggca ggcatcac ttgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc cagtatggtg 8934
aaaccccatc tctacaaaaa caaaacaaaa caaacaaaaa ttaactgggtc atggtactgt 8994
atgcctgcag tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatgacttga acccagaagg 9054
cagaggttgc agtgagctga gatcgaccca ctggactcta gccttagcaa caaaactaga 9114
gtttgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ccggaacaag atcatgtcct ttgcagggac 9174
atgggatgga ggtggaagcc attatcctca gcaaactcac acaggaacag aaaaccaaac 9234
actgcatgtt ctacttata agtgggagct gaacaatgag aacacatgga cacatggtgg 9294
ggaacaacac aactgggac ccgtcaaggg gtcgggggtg gagaacatca ggaagaatag 9354
ctaattgatg ctgggcttaa tatctagggt atgggttgat ctgtgcagca agccaccatt 9414
gtacacattt acctaagtaa caaacctgca catcttacac atgtacccca gaacttaaaa 9474
gttgatggga aaaagaaaaa caataaccac ccacataccc ttcatataga ttcaccagtt 9534
cttaatgttg tgccaacttt gctttatctt tttgtcagta tttttacaca cacatgtatt 9594
tctctgtctc ttgtttgttc aatcacattt tttgtctgag catttaagag ctaattgcag 9654
atatgatact ttgcacttaa atatttcagc ttgtctgttt gaaaaagaaa gatgttctcc 9714
tacaatgaac acaatataat tgtcatgctc aggaatttta atattgattc aacaccatta 9774
tctagtccat aatgagattt cttctaattg cccaataata tccttcagtc tccccacctc 9834
caatatccaa agttctgtca aggatcacat actacatttg gttctttatt atagactttt 9894
taaataatcgt tgtataccat tgtgattcta tcgtctcctt taataaagag gagaaccaga 9954
aaaatgaaag gtcataagag gaatgaggtt tggagaatag gtgaaaaaag gcatcataat 10014
gtttataata atgtttgcct gttcagagaa acaagaatca cagataaagt cacttatatg 10074
tagataagag aatgctgtat tactttttgc tattctattc actgatcatt tttctaagaa 10134
ctctgtatgc ttcttgttta actcttatgt cagcatgtat gagaaaactg agttaaagag 10194

ES 2 646 716 T3

```

atgttaagta actcattcat gctttactag aaattgggtg atgagggaca taaacctagg 10254
ccggtgtgat tttagattgc ttcttttaac cattgtgttg tattgcctta ttttctaag 10314
taatttatgt tctactgagag caaataatag tctagctatg acttagaaaa gtaaaataaa 10374
gatgttgggc agaaaacccat tttattaggg gtttttttgg aggagcagat taatttgttt 10434
ctgtattctt tggttagttt gtgtgtgtgt tctttttaat tctttaaaat gaaactgttt 10494
aatccttaaa tccttaagtt ttgaaaattt tggcctatta tttatgtgtt aggttgatat 10554
taaactctta atagctttta ctttttctac tttgttagag aggatttaaa atttaagtag 10614
ataagctgaa tatctggctt tatattaaat tactgctgat ggccaggcac agtggctcat 10674
gtctgaaatc ctagcacttt gggaggttga ggcagatgga tcacttgagg ccaggagttc 10734
aagaccagcc tggctaacac agtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaattagcca 10794
gttatggtaa tgcatgccag taattccagc tactcggtag gctgaggtgg gagaattgct 10854
tgaaccggga ggcagaggtt gcagtgagcc gagatcgcac cactgtactc cagcctaggc 10914
gacaaagact ttgtctcaaa aaaaaaaaaa attactgctg aattttatct tcttcttatt 10974
tatttttttt ttttactatt ttag ttg gct ctt cga aat gag gag gca gaa 11025
                        Leu Ala Leu Arg Asn Glu Glu Ala Glu
                        150                        155

aat gaa aac agc aaa tta aga aga gag gtaaaaaatt ttagtagttg 11072
Asn Glu Asn Ser Lys Leu Arg Arg Glu
                        160                        165

tggtggttca acaaaggtac ttattaaaaat aagtacctaa gtttacataa atttatattt 11132
taaccaggac tggagtcttc taagtaactg atgttttcag actgatttta tggtagtact 11192
ttgtctcagg gaaatagaaa acaaagcaaa atgtgaggcc attaagtatt acattcatct 11252
caggtctatg cgggtaaatc tttttttgtt gttttataag ccattctttg ctagttttct 11312
aattgaatag atgactggat ttctattctt atttctctta ccagaatcc tttaaaattt 11372
tttgttactt gtggaatctt ataaattctg attatcattt ggttctactg agccaaataa 11432
tgtttgtaca ttgtttattc tgatagaagt tcttaagttt ctaacataat tgaaatatta 11492
tttgttttgg tagataatta gtattctttc tttggttatt caagataata tgcatcattt 11552
tcccaaaatt tttttgtttt ctttagtttc tgattattat ttttaattat gtattacctt 11612
tctcatttct aattaccgtt ttctgtctct tttctgtag aac aaa cgt cta aag 11666
                        Asn Lys Arg Leu Lys
                        170

aaa aag gtgaggcttt aagtgtggtg aaatcttggg aatttaaaat atgttgtgag 11722
Lys Lys

agcactattt agaggatatg attttgttat tctgaatagt tttgtaattg aatgttgtgt 11782

```

ttggttacct tcag aat gaa caa ctt tgt cag gat att att gac tac cag	11832
Asn Glu Gln Leu Cys Gln Asp Ile Ile Asp Tyr Gln	
175 180	
aaa caa ata gat tca cag aaa gaa aca ctt tta tca aga aga ggg gaa	11880
Lys Gln Ile Asp Ser Gln Lys Glu Thr Leu Leu Ser Arg Arg Gly Glu	
185 190 195 200	
gac agt gac tac cga tca cag ttg tct aaa aaa aac tat gag ctt atc	11928
Asp Ser Asp Tyr Arg Ser Gln Leu Ser Lys Lys Asn Tyr Glu Leu Ile	
205 210 215	
caa tat ctt gat gaa att cag gtaaaatggc tagaagtcaa ttcagagcaa	11979
Gln Tyr Leu Asp Glu Ile Gln	
220	
tggttcctaa aaactttaat ttcattacaa tgtaaatata atatttagcc ctacatgtaa	12039
attccctggg ataaatctgt cactatgtac ttgtaaaatg tgaaataaat tacatctttg	12099
aagttgcaac ttttttagcca tttttatatt tgcctgtctt ggtcattaag aacaattgag	12159
gtccttatgt actatcttct tgattcaatt tgatttaatt ggtcaatgcc aattagtaaa	12219
ggctctataaa gaattctctt tttttctaga ggacacttat ggctgcgttt aattttaatt	12279
tggttttaaat ttcagttttt ttaaaattac tttttaatta tagtgtcttt aactttttta	12339
g act tta aca gaa gct aat gag aaa att gaa gtt cag aat caa gaa atg	12388
Thr Leu Thr Glu Ala Asn Glu Lys Ile Glu Val Gln Asn Gln Glu Met	
225 230 235	
aga aaa aat tta gaa gag tct gta cag gaa atg gag aag atg act gat	12436
Arg Lys Asn Leu Glu Glu Ser Val Gln Glu Met Glu Lys Met Thr Asp	
240 245 250 255	
gaa tat aat aga atg aaa gct att gtg cat cag aca gat aat gta ata	12484
Glu Tyr Asn Arg Met Lys Ala Ile Val His Gln Thr Asp Asn Val Ile	
260 265 270	
gat cag tta aaa aaa gaa aac gat cat tat caa ctt caa gtaagaatta	12533
Asp Gln Leu Lys Lys Glu Asn Asp His Tyr Gln Leu Gln	
275 280	
cttttagaat aacttattta ttcagacttc atattatctc attactattt atttgacact	12593
agaaagtact ttttctagga tgtgaatttt tgtctgtctt tttaatagtg taatatcttg	12653
tcattgttgg atatttgtcc atatgtgttt ctccaatcac ctcacaaaca ctaatttttg	12713
caatttagga tatataaatg atacttgaat gaatgtgtag atagcagtca ttatgggggt	12773
ttctataaaa gactactgaa aatcctgtgg atcataacat ttcattttat cttaaaaataa	12833
atacattata aatgtattag aaaccaatac attgttcagt atttatgtgg attaaatttg	12893
tttaaaagggt agaataatgt ttaaaaataa aattttctag taatgaaaga taattatgca	12953
attataagat gcagaaacta ttaaatgtca cctataattc caggatgact tcaatgataa	13013
atacacatat gtaatgtaat gtatccgtat gtatgtgtat ataagtatga atacgtatgt	13073
gtgtgtatgt agatatattt atatatataa tgtatatgta aatatgcaca ggtgtaaata	13133

ES 2 646 716 T3

tatgttacat	cagtttgcaa	caactcctga	aataactttg	tcttttag	gtg	cag	gag	13190								
					Val	Gln	Glu									
					285											
ctt	aca	gat	ctt	ctg	aaa	tca	aaa	aat	gaa	gaa	gat	gat	cca	att	atg	13238
Leu	Thr	Asp	Leu	Leu	Lys	Ser	Lys	Asn	Glu	Glu	Asp	Asp	Pro	Ile	Met	
	290						295					300				
gta	gct	gtc	aat	gca	aaa	gta	gaa	gaa	tg	aag	gtattttttt	tcaattgaca	13291			
Val	Ala	Val	Asn	Ala	Lys	Val	Glu	Glu	Trp	Lys						
	305					310										
taataacttt	ttctttttgt	atttttagatt	taaatttttag	tcttattttt	ctttaaatgt	13351										
cttatactgg	tttataacac	gtttattagg	gtttttaaac	ataagtttat	tttattttatt	13411										
ggtagaaaa	gctctagaac	tgctcctttt	gatctctagc	taatttggtta	ttgaatgacc	13471										
tctttcacat	caatgagttt	aactttaaac	tttttgatag	aagtctaact	ccaaaatata	13531										
tttggcatct	aaaatatata	attcgaaata	taattttaaat	ttttttactt	aactcatagt	13591										
taccttatat	acattagtta	aatagttgca	ggtttaattt	tagtttttct	aactaaatgt	13651										
cagggtcatc	agtgggaatg	ggaataagca	aagggatcag	aataacttgg	gaagcctttt	13711										
caaaatacac	ttttcttcct	caccaccact	ctccaacctt	aaccaaattg	tcaggcctta	13771										
ccatattaga	agctgggatt	atgatgggtg	tatacttgaa	aaacatcaga	gattattctg	13831										
aatgaataat	tctaatttta	aaaactatca	cttctagagt	cattgctttc	tagtatgggt	13891										
cacataaatc	ttgtgggcag	tttggaactg	gtagcatct	agggagctca	gataacctat	13951										
attttaaaca	aaagcattag	caatggaaat	aaggcctata	gaatcagtca	tgtctccata	14011										
aactttatat	aaagggccag	acagtgaata	tttttagacca	cctggtctct	gctataacta	14071										
aactctgctt	atagcatgaa	agcagccatt	gacaatacgt	aatgagtgga	gcaagggtgt	14131										
tttccggtaa	aattttattt	acaaaagcag	atgggaggcc	agatttgacc	tttgggccat	14191										
agtctaccaa	cccctggaaa	aaacagttgt	ctttaccaga	ttgaatgttg	gcagggtaaa	14251										
tggtgacatg	ttatatgtat	tctgtacttt	gttttgactt	aataccattt	cataattatt	14311										
ttatatcagt	acgtatagta	ttgctgttct	ttttaaaaggc	tatgtaattt	ttctttttat	14371										
acaggtgtta	atttgataat	ttgtgaagtt	tatgaagttt	ccaatttttg	ggttgtaaac	14431										
tgttttaatg	aatatcctta	tatatgttat	tttgcaaatg	tacaagtata	tctgtggaat	14491										
aaattgctgc	aagtgttgta	attgtcatgt	atgttgcaaa	tacattctaa	cagtttgtca	14551										
ctttttttgc	tttatggcat	tttttgctgt	gaaatatattc	tttttatgct	tagttaaatt	14611										
tattattttt	taatgacttt	tgacatttgt	tataatgaga	aaggcttctg	agtataaact	14671										
tgttttctca	tcttttctcc	taatatcttg	ttttgttttt	gtttttgttt	ttgtttttga	14731										
gacagagtct	cactcagttg	cttaggctgg	agtgcaatgg	tacaatctca	gctcactgca	14791										

aatgccacct cctgggttca ggtgggttctt gtgcctcagc ctccctgagta gctggggatta	14851
caggcatgtg ccgccatgcg cagctaattt ttgtagtttt agtagacatg gggtcacact	14911
gtgttggcca ggctgggtctt gaacccttgg cctcaagtga tcctcctgcc tgggcctccc	14971
aaagtgctgg aattacaggt gtgactctgc ctggcctttt tttacattta aatcttcgaa	15031
acataataatt cattttgatg taaggagtat catgtggatt caacagagct actctgttgt	15091
ccaaacatct tttattgatt atttcatctt ttattgaatt gattgatcta ttttctagca	15151
gtgtatactt gttttaattt gtgtatgttt taatatctaa aaacgttatt atttttctgc	15211
ttttagactt ctttatgaat atttttaatg tgaattatag aactggcttg tccagttctt	15271
aaaaaatatc ttgtggattt ttattgggta tgtgttaaag ttataaattg ttttatagat	15331
tgatttagga taaacctttt tatgttattt ggtccttcta gctaaagaac acaagatacc	15391
ttttctttca ttcattcaag atattttatg cctcttggtt gcattttaat gcatacttca	15451
taaagatcaa ttgtataaaa cttttcacag ttgtatggaa gtacttcttg tttataaatg	15511
agttttgaaa ggttgaaata tttttaaaga ttgaattata aaaaaagaaa attcgggtata	15571
tatttttaaaa tcatttttcta tttgaatttc aggttgtata tacaaaagga acagagatta	15631
tgccagtagt tgctcatact ttctcatttc aaataatttt tattttctgt atcataaatc	15691
tactaacggt gtttattatt tatgataatg aagaatgttt tattaacttt ctttttgc	15751
aacagattct attgtgttta tttctag cta att ttg tct tct aaa gat gat gaa	15805
	Leu Ile Leu Ser Ser Lys Asp Asp Glu
	315 320
att att gag tat cag caa atg tta cat aac cta agg gag aaa ctt aag	15853
Ile Ile Glu Tyr Gln Gln Met Leu His Asn Leu Arg Glu Lys Leu Lys	
	325 330 335
aat gct cag ctt gat gct gat aaa agt aat gtt atg gct cta cag cag	15901
Asn Ala Gln Leu Asp Ala Asp Lys Ser Asn Val Met Ala Leu Gln Gln	
	340 345 350 355
gtaaaatctt aacagaattt tgtttatcaa ccagttttat tacagttgga actctgaacg	15961
atgtctttta tttattatat catcagtgcc tagtgtagcg gctggtacta ccaagtgtat	16021
aataatgtct tttgaaattt cttctaccac ctgggtcccaa taaaaaatta gaattaagtt	16081
tagatcacgg attagactta gaactagagt tactgtgttt atttttctat gtttatgtgg	16141
atagtacaca cattgttttg gttagaaatt atttaacaag aaatgattaa aaacttttag	16201
aaatttaaaa taattttata ctcttttaag gtttatttta ctgtatctta gtcctaacat	16261
accctataca atgtgaaata agctaaaagc atgggtataa tttgactgtg ctacctattt	16321
tatttttagt gaaaataacc caaataaaaag gaagtaatac ttttattatt tgtgctgtag	16381
ttatagtcca caagtaagaa gatgatttga aaagtgtatg ctgaataaga acaattacag	16441
gggacaacat tttttaataa agtacgaaag gggaaaaagc taagttgaat aaaagagaaa	16501

ES 2 646 716 T3

gcacagagca aaacagaaac atacaaaatg gtaaaaaggt ggaattgaat ggaggatgag 16561

gaaagtaaca tataaggaag tatagaagcc ataaacatta gggagttctg gaaatcctat 16621

tttccagagt gttagccatt atatccatct ttcagtattg gagtaacagc agtgtaccta 16681

tcattgtgta ttacagttga agtgtacaaa atggtaaaaag gcatacttgt acccacaaga 16741

aaatatgttc tacagtcttg ttgaaaaaaa tcagacgtac ttttttcctt accttttttag 16801

gttaatatcc atgaagggat atatattggt ttaaaatatt ttatag ggt ata cag 16856
Gly Ile Gln

gaa cga gac agt caa att aag atg ctc acc gaa caa gta gaa caa tat 16904
Glu Arg Asp Ser Gln Ile Lys Met Leu Thr Glu Gln Val Glu Gln Tyr
360 365 370

aca aaa gaa atg gaa aag aat act tgt att att gaa gat ttg aaa aat 16952
Thr Lys Glu Met Glu Lys Asn Thr Cys Ile Ile Glu Asp Leu Lys Asn
375 380 385 390

gag ctc caa aga aac aaa g gtatTTTTat aaatatatag ttatTTTTata 17001
Glu Leu Gln Arg Asn Lys
395

tacaattatg tttttaacga ctttattttt attaaaataa aatgtcaagt caatattgag 17061

ttttctccat ttgaatttta tattttcaaa aaattgtaca agatatttat tattatactt 17121

atattactag tgcttacatt tgtaaagat ggatgcattt tctattattt ttctcctctg 17181

gtgaaaatta cattaacggt tattaccagg tcaactggat gaaagaaatg aaaaattgtg 17241

atacaattat ttttatttta ctttttataa ttaacaaaga atggaagata ataaaatttt 17301

gaccagtgtg acagcattgc agatagtttt cagaggtaat ttcacattaa tcttacccaa 17361

attaatgttt catcatattc tccttaccct gagccatatt accttttttta acacatcaaa 17421

ttctatgaat ataagttctt acaatatctg tgttggtata tttccatagc actacatact 17481

atagttatgc cagggcacac tagtgogaac tgttcatggg aaattcatgg acatgtttat 17541

tataattggg gactatgtat atatgtatac actacattta tacacacgcg catggaatca 17601

ctatttcttc ttcattgtcat atatatac atataacac atataatatac atgtcatatg 17661

tgtgtgtgta tatatatata tttgtatata tgacatgaag aagaaatagt gattccgtgc 17721

acatatgtgt gtgtaagtgt agtgatgtgt ttgcaggtag ggttgtaatt tcaaaaatga 17781

agcaaaagcc ttgctcagga gataattgaa ccaatactta aaggaaagtaa aggagtgaaa 17841

catgcagatg gctctaagca gtgggaataa gttcaaaggc agtaaagcag gagtgtacca 17901

atcatgtctg agaacaacaa agaagtcttt ttggctggag tagagtcagc aagtgaggca 17961

gtgataagac cagagaggta aacagaggcc atatcatatg gggccttata gttcattgtg 18021

cagacttggc ttttaagtga gaaggacac cggggaaagt ttctgaagat agaaatgata 18081

taatttgact taggctgtgt ttgcagtaga ctgtaggagt ggtaaataag aatcagggag 18141
 acctgttaga agactattgc aataatctgg agaaaagtga tgggtggttg gggcatgggtg 18201
 gtagcagtgg agttactgga tgcagcagtt ctggatgtat tttgaaagtg ataaaaatgg 18261
 aatttgctaa cagatcagat gtaggatgtg agagagagag aactcttgggt ctgaacccaaa 18321
 agttttggtc atgggtgggggt tgtgggaaga gcaggttgag agataatcag gtacttaatt 18381
 ttagacatgt taggtttgag atgcttatta gacattcaag tgaaggtgtt aagtaggcac 18441
 ttgtatataa aagtттаagg tttaggacaa caatctaggc taaagatatg tttggtaact 18501
 gtctctgtaa aagtaattga aataatgagg ctggctaaga tcaccaaggg agtaaagtga 18561
 ggtaagaag aaaaatctaa agagcttcta ctttagcagc tggggagata aaaaggagct 18621
 accaaaggag actgaaaagg aaagcccaga gagctaggag gaaaagcagg agtatggaga 18681
 gccctgaaaa ccacatgagg aatgtaacca aggaagaaga aacaactgct ttcagagctg 18741
 tgttcattgc tgctgatagg tcaagatgat cactaaaagt tgactattgg acttagcaat 18801
 ggtcattttt ggttcaagag aaaatgggta gagaggaaat gtaataaaga aatataggaa 18861
 cccttttcca ggactgtttc tataaagaga aggagaaaac aaggtggtag cttgagggga 18921
 aagagggatt aagaaaacat ttttctcttt aagatggaag aaataactca tgatttttagg 18981
 ttaataggag agctccatta aagaagaaac attaatgaat caatgaagtg gagagagaga 19041
 acttctggaa caataatatt tttaagaatg caatgggatg ggatcctagt gtgccagtga 19101
 agaggttggc cttaactagg aacacagagt tcatccataa ttgtagaaaa gaaggtagag 19161
 tgtatagata tcgatgtagg tggcttggtg gacatcctgg taatgggaat ttgtggaagt 19221
 tctaaactgg ttgctgcttt tttctcagt aacaagggag caaggttctt agctgaaggt 19281
 gaggatagga gaagatgttt cataagtttg aggagaaaga agagaagtga aagtataaaa 19341
 tggatcatctg aaagattgaa gacgtggaga atgtggtatg actgttgagt aacttcaaga 19401
 gccacagata tatatatgta tttctattta tgtgtttatt atatttgtat cagaacactt 19461
 tgaaagtagt ttaaactgct ttaaaaggat gactaatagt atggattgtg cgtattctaa 19521
 ttactaggag aaaaagtggc aattgatctc tgctgtcaaa taaggaaaag gacttatctg 19581
 ataacacttt agtcagtccg tagttatata atccctaaag ctcacagaag gtgtgtgtac 19641
 tagactgtac tctacatctt gaacttaact tgtaaaacgt aatggctaatt ggtattcttc 19701
 cttcataaga ttaggattag gtttagttat caggaacaga gagctgaaga ataattggcaa 19761
 aatcaagata gacatttatt tctcatctat gtaatggcct agaattaagc attccaggggt 19821
 gttgccttca tctgccccat ccaaaatgga tggaatgcag ctttatctca tgtctgtgtc 19881
 ccaaacagca agacagagga agaggggcaa gagttaaaag catgtgctga aggataggca 19941
 ggtaaataata gtgtttattg ttagggcca tgtggaagaa tgataggaga atagatatgt 20001

ES 2 646 716 T3

```

ggatggaagg gagaatagat actgggggac aactcagcct gtgtcatgtt ccacagctta 20061
gatgttagct ccagacagct gtgctcattt cttaaaaact tttgtgatct caaacgtact 20121
agttttatgc ctaagtccaa tattaaatat ataacctata tattagtaaa tgcttataat 20181
gaatgagtggt gagaatgatc tgtcaatcaa ttttggaatg atagcaatat tatgttttgg 20241
tcttttaaca atttagtaag atattacaag taggcattta ggaagttttt agcttagttt 20301
ggattaaatt tagctgcaag tgacagaaaa atcaagcata atacaataat ttaaacaaga 20361
tagaaattta tttctctata atatagacaa agttgaagca actagggcag gatttgtgtg 20421
acagatgctc aaatatcccc tatcaggaac cctgtctctt gttgctgtgc ctatctcaac 20481
atgtggtttc taactcatgt gaagttgcc aacctcatatc catgtggatt tcagctagca 20541
ggaaggagga aagagaagag agattactcc tttattttta aaacattttt tttttttttt 20601
ttgaaattca catatgaact ttgcgtttat attccattac tgacatgacc acacatagct 20661
gcttgtgtgt aagtggaaat ttagttcttt atttcaaatg gccacgtgtc aagctaaaaa 20721
tccatagttt tagtacagtg gacaaaaggg aggttaaata ttaggaacag ctagcagtct 20781
gtatcacaat gatcattttt tgtaaagcag tattttgcaa ccttttaaaa tccatacccc 20841
ttcagctaag aagggttttac tgaacttcag ttttttagta aattgtatta gtaaaaccaa 20901
aacaaaactt tcatcttaca aatataaaat gacaacttta aaggattttt ttttaatggc 20961
ataccacttt tcttgccacc atgttgggat cactgatttg aaggaataag tagtcaattc 21021
aattcatgat ttttgttttt actctgtag gt gct tca acc ctt tct caa cag 21073
                                Gly Ala Ser Thr Leu Ser Gln Gln
                                400

act cat atg aaa att cag tca acg tta gac att tta aaa gag aaa act 21121
Thr His Met Lys Ile Gln Ser Thr Leu Asp Ile Leu Lys Glu Lys Thr
405                                410                                415                                420

aaa gag gct gag aga aca gct gaa ctg gct gag gct gat gct agg gaa 21169
Lys Glu Ala Glu Arg Thr Ala Glu Leu Ala Glu Ala Asp Ala Arg Glu
                                425                                430                                435

aag gat aaa gaa tta gtt gag gct ctg aag agg tta aaa gat tat gaa 21217
Lys Asp Lys Glu Leu Val Glu Ala Leu Lys Arg Leu Lys Asp Tyr Glu
                                440                                445                                450

tcg gtatgtattt ttatcttgtc attcaaggag cttagaatta ttcttgccat 21270
Ser

tcacagacta ttctgtgcta tttactgcat accatttaaa aaacattcca taagtatctt 21330
ttgataaaga ttatcctcat taatttatac taaactattg aaacctttga gcatttactt 21390
tttgccagaa ttgttttcaa acttttgatc acagtgattt gtccaaataa tcagttttgg 21450
tgaagcagca ggattacttt tttttattat ctgtgttcat tgggccacca tgtagatgtg 21510

```

acaccactgg ccaatttgac agaatttatg acaggaacat actgtgtcaa tacaacctgc 21570

tctccacttt ttatactttt tcattgggta caactaattc aagcaactaa tgacttactt 21630

attctactgg tattgctgat ttgcttttac taattctttt agtatttttg taagtgtttt 21690

ttatatgtaa tgcattattca gagtcacttt gccttttagga tattatactg gaaagtttta 21750

actgttgcat attacatcat tattattact ggatttgggt tataaaagca caataaaaaa 21810

ccagtgtaat gatataaatt ataggcatat gtacattttc ctttagactt agtaaaaaaa 21870

aaatcatgaa cttgataaat ttattcaagt aaacatggt atatttttaa ttaaattgga 21930

tatttttcag gga gta tat ggt tta gaa gat gct gtc gtt gaa ata aag 21979
 Gly Val Tyr Gly Leu Glu Asp Ala Val Val Glu Ile Lys
 455 460 465

aat tgt aaa aac caa att aaa ata aga gat cga gag att gaa ata tta 22027
 Asn Cys Lys Asn Gln Ile Lys Ile Arg Asp Arg Glu Ile Glu Ile Leu
 470 475 480

aca aag gaa atc aat aaa ctt gaa ttg aag atc agt gat ttc ctt gat 22075
 Thr Lys Glu Ile Asn Lys Leu Glu Leu Lys Ile Ser Asp Phe Leu Asp
 485 490 495

gaa aat gag gca ctt aga gag cgt gtg g gtaagccatg ttttaagtta 22123
 Glu Asn Glu Ala Leu Arg Glu Arg Val
 500 505

catagtttgc gcaacctgat ttacaagtct ttttttttaa tttaaatttt gtttattatt 22183

atttattaag tagtttaatg cttttttcaa atgcttttat aaaacattta atacaaataa 22243

aagtggagct aacctgattg aagtggaatc agattttatg gggttggagt ggtgggtggg 22303

cagggctgga acattgcttt atttggctta gcatctcctc agtaatagct gcttgtttaa 22363

aaagatgaaa gtttattaat accacatatc agagattaac cttttttttt cccaacaaaa 22423

gtagggtctg tattacccat gtttgtttgc aaaatgctct tgtaacagat gagatattta 22483

aacttcttgc tctgtgttgt gattctcctg cctctgcctc ctgagtagct gggattacag 22543

gtgtgcacca ctatgcccg ctaatttttg tattttttgg agagatggga tttcaccatg 22603

ttggctaggc tggctctcaa ctctgacct taagtgatcc accgccttg gcctcccaa 22663

gtgctgggat aataggcatg agccaccg cctggcctgt taaaatcttt taaagatttt 22723

taagtacttg atttttataa tttagactac ttacgtttta ctttgttcga gtattttaag 22783

gagtaattag taatatagct tgagagtta tatatttatt ttaataaata gcctattagt 22843

taatattact aatttgagtg ttatgatagt gcagactaag ttgctgcttt aaaatgaaaa 22903

taaatatcta aatatcaatt tcattattgc taaatttcat ttaatgcttt cttagttaaa 22963

aatgatcatt tgtaaaaact attatctaaa gaaaagacaa atagacaaat aagtatttta 23023

tacagatata tatgtgtgaa aagtatctaa cttggatccg tagttgtgct aggaccccaa 23083

attagacttc tgatcaactt ggactatcag atcacagcct tctgatcaac ttggactatc 23143

ES 2 646 716 T3

agatcacagc	caagaatctg	gaagttccta	aagatgactt	ctggcccgtc	taggtagctg		23203
tcatagacat	catattttct	gtgcttaaaa	agctccaaat	cttggtttat	aatttcattt		23263
aggtttttgt	taggatttcc	attaataatt	gtgataaaat	tttaacttgg	gttacagttn		23323
aaatatctgg	aaaattcttt	cacagaaagt	tacctcattc	ttcagtgata	ctggctaagt		23383
gaattataac	cagttgcttg	atggtatatg	acatttttgc	agcttatttg	aatgttttta		23443
agtttttaat	tatattgctt	tctattgtag	gc ctt gaa cca aag aca atg att Gly Leu Glu Pro Lys Thr Met Ile 510 515				23496
gat tta act gaa ttt aga aat agc aaa cac tta aaa cag cag cag tac Asp Leu Thr Glu Phe Arg Asn Ser Lys His Leu Lys Gln Gln Gln Tyr 520 525 530							23544
aga gct gaa aac cag att ctt ttg aaa gag gcaagtgtgg tagtcagttg Arg Ala Glu Asn Gln Ile Leu Leu Lys Glu 535 540							23594
attattttct	tggctgaact	atagagaaat	actaataatt	tatactttgc	ag att gaa Ile Glu		23652
agt cta gag gaa gaa cga ctt gat ctg aaa aaa aaa att cgt caa atg Ser Leu Glu Glu Glu Arg Leu Asp Leu Lys Lys Lys Ile Arg Gln Met 545 550 555							23700
gct caa gaa aga gga aaa aga agt gca act tca g gtatactcag Ala Gln Glu Arg Gly Lys Arg Ser Ala Thr Ser 560 565 570							23744
ttatttctaaa	cctttaaaaa	gaattattga	taagtgagtt	gtctggatat	gaaattattt		23804
gtgtcttagc	tgtttttgct	gttctattgt	ggatctgcta	caaatttaat	aaatgacaat		23864
aataacctga	aggagataag	tgagtgtcag	tgggttcagt	cctgaatctg	aaatagacaa		23924
aaacaaaaca	aaacaaaata	acaaaaacca	agcaaacaaa	aaagaaaaaa	accttagaat		23984
tatggaattt	ttgaaaagtt	ttatagtata	gtattttaat	ttctagacag	caccaatatg		24044
ttgttattaa	taataataaa	acttagtagt	ttttatgtta	atatatgtta	ctcaacattt		24104
tccctttcct	taaggactat	gcattgaaaa	gcttttcttg	taagttatta	ttattattat		24164
tattattaat	atttgagatg	gagtctgtct	tgttctattg	cccaggctgg	agtgcactgg		24224
tgcgatcttg	ctcattgcaa	cctccgcctc	ccgggttcta	gtgattcttg	tgottcagcc		24284
tcctgagtag	ttgagactac	aggcgtgagc	caccacgcct	gacttatttt	tgtatttttta		24344
gtagaaacag	ggtttcacca	tgttggccca	ggctgggtctt	gaactcctga	cctcaagtga		24404
tccatccact	ttggctcccc	aaagtgctgg	aattataggc	gtgagccacc	atgcctggcc		24464
ttaaattatt	cttttctaag	tgaaagtaat	gttttattga	atataaatta	acatctttct		24524
tgggttttatt	ttacttgagc	taaagagaac	agttggtttaa	gtttttataat	agccattgca		24584

gtgctttttt gtaagaagac cacacagaag gactgtcttt ttcacttgcc ccaaattcccc 24644

aagcacgtat atgagtaata gcagagtggt tcttttttagc attatgattt ctataatata 24704

tccaaaactt tctcaagaaa aaacttcatg atttattagt acaataatca gtttactcat 24764

tactcatcat ttatatattac tttatatgtc ttttaactgg tgcttattaa gtagcacttt 24824

aatatagaat aggcaaagaa tggtagagaa gatgaaattc aaaaattagg ttctcacatt 24884

attaatagtt cattaaaagt gagctaaatg agaagcttgt attggctatg tagaattttg 24944

gagggatttt ggaaacaatt attctacctt tgcattaaaa cttgattgta ggttttaaga 25004

attaaagtgt tggaatagta ggagggttat tttaatgttt ttagtttggt aattctctta 25064

tatatag ga tta acc act gag gac ctg aac cta act gaa aac att tct 25112
 Gly Leu Thr Thr Glu Asp Leu Asn Leu Thr Glu Asn Ile Ser
 575 580

caa gga gat aga ata agt gaa aga aaa ttg gat tta ttg agc ctc aaa 25160
 Gln Gly Asp Arg Ile Ser Glu Arg Lys Leu Asp Leu Leu Ser Leu Lys
 585 590 595 600

aat atg agt gaa gca caa tca aag gtaatagtaa agtattgcaa agagagtaaa 25214
 Asn Met Ser Glu Ala Gln Ser Lys
 605

ggaaaatatt tttttttttt tttttttttg agacggagtc tcgctctgtc tcccaggctg 25274

gagtgcagtg gcgcgatctc ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc atgccattct 25334

cctgcctcag cctcccaagt agctgggact acaggcgccc gccaccacgc ccggctaatt 25394

ttttgtattt ttagtagaga cgggggtttca ccgttttagc cgggatggtc tcgatcttct 25454

gacctcgtga tccgcccgcc tcggcctccc aaagtgctgg gattacaggc gtgagccacc 25514

gcgcccggcc aggaaaatat ttttattgtg ttttcatttc tcccccttt atctcattct 25574

tgaacatcta atcttattat tggtgttaaa taagtagagg gaaatatttg cttatttaac 25634

ctgttgattc aaagattgat taatgagaca ttatttactc tgaatacaga ttaggagttc 25694

agataaagca gagctgctgc ataggagatc atcattcaat accccacagt cagatcagaa 25754

tgagacagaa gagaatatga ccataggatc attatcaaga atgttatctg aaattcacca 25814

tagtgtagaa agtggaatgc atccttttgt ccctttaact agactttctt catccatgca 25874

agttaaagag aattcaactc cagaaactat tacaataaga gagattttta aagcaccatg 25934

tctgcagtct tcaagaaatc tagaatcgtt agtcagcacc tttagtaggg aaagccatga 25994

agaaataaat gacatatgcc ttttttctga tgactgtatg aagaaggtgt caagaagcca 26054

tcaagcacta gagaagacta gttttgtaca aaaaagcaat tcatcttttc atggcttctc 26114

aacagcttca gacataatgc agaagttatc acttaggcaa aaatctgcaa tattttgtca 26174

acaaattcat gaaaatagag ctgacatgga taaatcacia gtagcaacat tagaagaaga 26234

acaggttcat tcccaagtaa agtatgctga tatcaatttg aaagaagata taataaaaag 26294

ES 2 646 716 T3

tgaagtaccc ttacagacag agatattgaa aaataagctt aagggttaatc ttccagaccc 26354

tgtgtctatt actgcacaat caaaattatc tcagataaat tctcttgaaa atcttataga 26414

acagttacgg agagagctag tatttcttag atctcaggtg agtttttctc caaattatat 26474

ttctgtggtt gttcttttat gacgtctcta acaaagttct gtaacaatta tagttagaat 26534

atttttgttt gcactttaac atcagttata cacattgtac tttttaaaat ctaaaatgca 26594

gtacattgat atgaactcat tgacttgtct aatttattaa atttttcttt agaataaat 26654

catagcacag gaattcttga tcaaagaagc agagtgtaga aatgcagata tagagcttga 26714

acatcacaga agccaggcag aacaggtagt gtaaaggcag aacattaaaa gagatgattg 26774

tggtactaaa gacaaaaacc gttatatctt tttgcctctt accatggatg ttgggagagg 26834

gagaaagtgg gattaagatc accatctgct ttactgttta gatttttagtt tatttttatg 26894

attgctgcta tgtcttcata gctcgttttt tttgttttgt tttgttatac ttaattgatc 26954

aaacttttct taacttgaaa attatagact tgtgatattt tgttgaaaaa aatcaatttt 27014

attctctctg cttttttcag aat gaa ttt ctt tca aga gaa cta att gaa aaa 27067
Asn Glu Phe Leu Ser Arg Glu Leu Ile Glu Lys
610 615

gaa aga gat tta gaa agg agt agg aca gtg ata gcc aaa ttt cag aat 27115
Glu Arg Asp Leu Glu Arg Ser Arg Thr Val Ile Ala Lys Phe Gln Asn
620 625 630 635

aaa t gtaagttaca attatctttt acttttctgt tcttattttt cctatactta 27169
Lys

aaatcatggg cctaaaaggg cgtaaacaca ttctctgttt tctaactctgc tttactccta 27229

attacctctg tactgtatat acttcagtct gtcactatcc agttgatttg ccttgctgtt 27289

ttcattgtga gagaatgtta ctaatatgaa ttttttgtga gaatatataa ctcctttttc 27349

ttgtgtgttc ttcaatcaaa atgaagttag aacaccaaatt ttaaaataact ttaatatataa 27409

gcatagttta agttaaggca gaagtatgcc ttatatacgt gtgtatatgc acgtgatata 27469

aataggtctg tcatttaact caactattca cgttggattt atagttgaat ttttttgtat 27529

gtttatttac atttgattt ttccaatgat gtctttggta tatgtgaaat atttgtcatc 27589

tgtatagcat agtgtaaatt gtgaaaaaga tctgatcatc caatgagaaa actgtgtaat 27649

tacag ta aaa gaa tta gtt gaa gaa aat aag caa ctt gaa gaa ggt atg 27698
Leu Lys Glu Leu Val Glu Glu Asn Lys Gln Leu Glu Glu Gly Met
640 645 650

aaa gaa ata ttg caa gca att aag gaa atg cag aaa gat cct gat gtt 27746
Lys Glu Ile Leu Gln Ala Ile Lys Glu Met Gln Lys Asp Pro Asp Val
655 660 665

aaa gga gga gaa aca tct cta att atc cct agc ctt gaa aga cta gtt 27794
Lys Gly Gly Glu Thr Ser Leu Ile Ile Pro Ser Leu Glu Arg Leu Val

ES 2 646 716 T3

670	675	680	
aat gtaagttatt tttttcatgt taatgttttt cccctatcac tttagagaga			27847
Asn			
ttttctgctg tgtacagatc tccatagttt ctgatgagat attttttagtc atttgaatca			27907
ttgtttccct gtatgtaaag tgtagttttt cttgagctgc tttcaatact tttcttctac			27967
caattggata attgttatta atctgtcttc aagttcactg acattttcct ctttatctgt			28027
gttcttttgg ttcaagggtc agcttgagac cttgaggagt tttttacacc gactttggag			28087
ctcgtttttg ctgactcttt tcttattggg attttccttt cacttatccc atggccttgg			28147
gctgtatcct gtgggttttct agatgagaaa gatgatagat ctctgcaatt gcaccctgcc			28207
ctatgactaa atcttttaaaa atggcaaagt caatctttgc tggtcctgtc ttccgtattt			28267
gaggggtttt ttcccaaaat ctgcttgctt ttgttcattt tctagaacat ctaggtagtt			28327
ttttttcatt ctttttttat ttatgggagt gtagatctct taggaactta tgccatcaga			28387
agtattatga aatggcttta ttctaaatgt ttaaagattt actcattgct acaagaaaga			28447
tttagccatc actaatattc tatatatatt taccatatag ggacttgaga atttcacagg			28507
attcagtatc tgtatataaa cttgaataat atacacattt tagattgtta atatttaagt			28567
atatgtcatt tatgttatct gaacatattt agcgtacatt gtcattatatt ttcccaaatt			28627
tgtgcttgat ttcaaatggg aaaaaaattc ttattattta ttgaattggt tttttaaaaa			28687
aatcatgatt aatcagtaat tggatacttt ttaaaataac actataattg ttaacagaga			28747
atgagagtga tactggtagt ttaaaaaactt cctgaggcaa gaaaataatt tgattcccat			28807
tatatctttc tcatactgac tttccttctc tgattggtag ttttgttttg cctctgccac			28867
tttgaatgtc taaaatgatt ctttatgctt tttttatgtg aacatctttt gtccgtgatg			28927
atgcccacta ctgatactgt gtcccagatc aaacttaatt ttccaagggc agctctactt			28987
agtgaccaa tgaaaacaca gtgaatagcc caagaaatcc taacttctat ttatgttgac			29047
aatctctgga ccttcctgaa gccactgttt gcatagactt catttacttt tatccgggat			29107
tgtcattggt ttttcagatt cataggccct atctgaaatt cacaaatcac ctagcaatac			29167
ttctctaaga aatcttcaga atccatgaca atttagacca gacaatgctg gattatgcac			29227
ttcagttcac tttttgttac tacaaggtag ttttcagtgc cccaacagc tatcttaact			29287
cattctcatt ttaccaaagt ccatgtagac acggcactat tcctcaatga gacaactaac			29347
tagaccacct tgttgtcagt cagagtacct tcctctacct acttttatct tccttatatc			29407
ctctttgagt tagtataagt tattactctg catgacctgc tctaactctcc ttcaggggaa			29467
ggcttttaca aatctactac ctagagttaa accccagatc accttcctga gtaggagatt			29527
gcatttggtt ctattcattt taccttattt ggcttctacc ttcacttttt aagacttact			29587

ttgccttttaa cagtttttttc catacagttc atctaaagtc caaatatatt tattagatgt	29647
gtgcattgtg tgtatatact tagatatgcc actgttgagg atttcggggcc agtgatgccca	29707
ctctgataat attttaatat ttgacatatt attttttgctt actcattatt cttagataat	29767
atcatgttat gataccttgc ctttattttt atttatgctt caactatgtg gagaggaagc	29827
actgaaaaat tcacttaatt gaatgttgta ttgatcaatt gttcaatatt gtattccatt	29887
cctttgcgca tgctttgaat gcagggtgcta tataatttca gagaaaaata cctcattttg	29947
actgtacaaa aaccccatgt agggagcaga gctcacattg ttttcccctt ttagagacaa	30007
gaaaactaag atacagagaa ttttaagtcac ttgccagct gttaagtgc tgattaaaat	30067
ttgaaccctg gtcattcttat tcccgctctgg ttgtttttct agtctaccag tctattaaga	30127
ttagctaggt gttttttaat tgttttaatg aagtaattac tatgcttggt aatgtaaagt	30187
aaagttttat agattcataa ataagaattt gaattggcat actttattat catgcttggc	30247
aatgaaaaata ggaaaatgct taaatgtcca ttttatttta agacagactg ttttttacta	30307
tgatttttact gtttttctcc acattttctaa tatataatat aaatttgcta g gct ata	30364
	Ala Ile 685
gaa tca aag aat gca gaa gga atc ttt gat gcg agt ctg cat ttg aaa	30412
Glu Ser Lys Asn Ala Glu Gly Ile Phe Asp Ala Ser Leu His Leu Lys	
690 695 700	
gcc caa gtt gat cag ctt acc gga aga aat gaa gaa tta aga cag gag	30460
Ala Gln Val Asp Gln Leu Thr Gly Arg Asn Glu Glu Leu Arg Gln Glu	
705 710 715	
ctc agg gaa tct cgg aaa gag gct ata aat tat tca cag cag ttg gca	30508
Leu Arg Glu Ser Arg Lys Glu Ala Ile Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Ala	
720 725 730	
aaa gct aat tta aag gtgagaattt tattaaataa aagaaaatgc taaacataag	30563
Lys Ala Asn Leu Lys	
735	
aatgtagatt taataggaaa tttttaattt tttaaaaaga atgctttatg agaaaatgcc	30623
ccttgaatta attctttcaa tattaagaaa ctggatttct cttataaaaat tataagtgga	30683
aaataagtgc cttataagat tgaaaagaat acaaaaattc taaatctcat acctaggcat	30743
ttctaagcag aaactgaagt atgggttgagg taaaattcct ggcaggggcat tcacatatct	30803
gtcaattttgt ctttcttttg gtgtaagagt tgtgattctc attgctggat ttttttttcc	30863
ag ata gac cat ctt gaa aaa gaa act agt ctt tta cga caa tca gaa	30910
Ile Asp His Leu Glu Lys Glu Thr Ser Leu Leu Arg Gln Ser Glu	
740 745 750	
gga tca aat gtt gtt ttt aaa gga att gac tta cct gat ggg ata gca	30958
Gly Ser Asn Val Val Phe Lys Gly Ile Asp Leu Pro Asp Gly Ile Ala	
755 760 765 770	

ES 2 646 716 T3

cca tct agt gcc agt atc att aat tct cag aat gaa tat tta ata cat	31006
Pro Ser Ser Ala Ser Ile Ile Asn Ser Gln Asn Glu Tyr Leu Ile His	
775 780 785	
ttg tta cag gtattgaaaa ttttgtttaca ggtattgaaa attttacatg	31055
Leu Leu Gln	
tgaataacaa aaatcattgg tagtatgttt ctttatgttt ttatTTTTat tttactttat	31115
tttaattttt ccatcaccaa agcatgcaga tagtactttt ctcaatattt agtcttcatg	31175
tattcctgag ttctcaaaat agtaacagtg aaatatattt tttatggatt ttgatgttag	31235
atggattata aataaaaagca atttatacca ttcattccat tcatctgcat gagcagcatg	31295
ttcatacatc ttgttcgcac acctgtcatt catgtgaaat atatggttca caagcagaac	31355
aacaagcagc tattataaag cagtgttaag taaatgagca cttttatttc ttgctgggtg	31415
gaaaacaaaa gaataaagtc tgtcaaggct ttttagtgtc atgatagaat tgttcccctt	31475
tttgcatcca caagtaaaaa ctactttttt tttgagacag agcctcactc tgtcactcag	31535
gctggagtgc agttgcgcta tcttggctca ctgcaacttc cacctcctga gtttaagtga	31595
ttctcatgcc tcagcctcct gagtagctgg gactacaggc atgcatccct ggctaatttt	31655
tgtatttttt tttagtagag atggtgtgtc gtcataattg ccaggctggt ctcaaactcc	31715
tgggtctcaag tgattcgcct gccttggcct cccaagggtg tagggttaca gacgtgagcc	31775
actgcacaca gccataagca aaaacttcta aaccaaaatta ttcttcatct ttgtcttccc	31835
tttacgcaat aaaatgttaa tctaccacca aagaggaaag ggtactctac tatactacct	31895
gccctgggtt tctcagtttt gctgtctata taatggctgt tatgaatgtc ctaatgacag	31955
atccttttca ttattttatt tgaaatttga ctatctataa catcacatac attataaata	32015
taattacaaa tatatgttca gaatcaatga aaatatattt ttgattatat gggccactat	32075
ttctctctgc taggtgatcc atttgtgagt atacttgagt tataattatt aagtactcat	32135
ttttattttg gaaattacag taattcatct ttttctcaat attgggattt ttattattat	32195
tttatgttgt ctaaggacag ccttaactac ttattagaat attgctttgt atgtgatatt	32255
attattttta aatgtataat tttaacatta ttatttctct tatttacctg aggtatagga	32315
acactatcag caaatattgg tagtatggca ttgtcgtatt ttttgagata aaattcatga	32375
tttttaatct ttgtataaga aatatatcag aagttttag tagattagag agtaccaact	32435
gggagtctga aaagctgtcc aaagtggcaa aacaggtact tagactctca atcctaaggc	32495
tgtatagagc tataaacgtg gcaagacctt tggagtcaga cagacccaaa ctcaaagtgt	32555
ggatccatgt atatggaaag cacctgacaa caagcctagc atatgtactt ggtaaaaatg	32615
attgccaagt gtagtgtaa tgagtttttg gatattgagt aagttattta aatttcaatt	32675
tcatctttta aatgaaataa ttggaaagga taatttgagt gagggtatga aattatgtgt	32735

ES 2 646 716 T3

tcataagaga	gggtatgtgg	ccgagtgact	agaggcgagt	ttataactat	tctatctaata	32795
aaaactttgt	aatctggtaa	tttgtgtgct	aaaaataact	ttacctgttg	tatagtactc	32855
tttttttatg	ccttaaaacta	aagtgttcaa	aatatcatgg	aaaaatgatc	tgtgttgctt	32915
acagatttgg	tgacttttaa	ctttcctata	atgttgtcag	aatatgaatt	tataactttca	32975
aattcagcat	ttattctatt	gtgttttttt	ttgcattctt	atttctaaac	cacttttcag	33035
gaa cta gaa aat aaa gaa aaa aag tta aag aat tta gaa gat tct ctt						33083
Glu Leu Glu Asn Lys Glu Lys Lys Leu Lys Asn Leu Glu Asp Ser Leu						
790	795		800		805	
gaa gat tac aac aga aaa ttt gct gta att cgt cat caa caa agt ttg						33131
Glu Asp Tyr Asn Arg Lys Phe Ala Val Ile Arg His Gln Gln Ser Leu						
	810		815		820	
ttg tat aaa gaa tac cta ag gtataggtat tagcaaaaact ataaatataa						33181
Leu Tyr Lys Glu Tyr Leu Ser						
	825					
ttgcagtata	ttcttgtaa	ttgtgaaagt	aacgtaagaa	taatttatgt	tttgttcttc	33241
ccttcttctt	cttcctttgc	aattgtattt	ttttttactc	tggttaactac	tgtaggaac	33301
ttatttatgg	agacagtgt	gcttaatgat	tacattaagc	ctgggattat	cctgcctggg	33361
tttgagtcac	ttaacgtttg	ctttttgtaa	gagcttgagc	aagtcacctt	acctatctgt	33421
gtctcagttt	ccttatctgt	aagttacttt	gtaagtaata	cccttttcat	aggattattg	33481
taaaacgtaa	atgaattatt	agatgaaaat	gctcggacta	gtgtgtggca	catatgaaca	33541
gtttgtaaat	gttagctgtt	gttagcatca	ttcatcatca	tcacaatcat	cattgttcat	33601
atatgtttat	agggaactaa	catatttctc	cttatttctg	tcatctcatc	taaatcaata	33661
gaatgatttc	cttaatagga	attagaatac	ctaataaaag	gtgatttaaa	cactaagaat	33721
aattattatc	tgacctaacc	agaaccacaa	agctagttgt	agggcaggtc	atatttgaag	33781
gttgttgtaa	tcgcctatga	tggttgtaaa	atagctgcat	gaattcaaga	aagatgatgt	33841
gccattgaa	gaagaggagc	atTTTTTct	acatagcttt	tattttttaa	taaacatttt	33901
tttctggtga	tacctggcag	acattgactc	cgatctcatt	tgctagaatt	ggatcacatg	33961
tccaagtctg	aaccattcag	ttgcaaagag	aatgataccg	ctatactggg	tttatgccaa	34021
gaacattaca	catgtttgtg	gaatgctcat	gtgtagacaa	cagtgtctta	cacaacttca	34081
aaaaaataat	ttatatataa	atatgtttta	aattactttt	taaattcaca	agaatttatg	34141
gtatacaaca	tggtgttcta	tatatgtata	tactatgcta	tacaacatgg	tgttctatat	34201
atgtatatac	tatgctatac	aacatgggtg	tctatatatg	tatatactgt	ggaatggcta	34261
aatcaagcta	cttaacatat	gtattacctc	gcatactttt	tttttttttt	ccttgagaca	34321
gagtcttgct	ctgtcaccga	ggctggagtg	cagtggcgct	atcttggctc	actgcaacct	34381

ctgcctcctg ggtccaagtt attttcttgc ctcagcctcc caagtagctg agattacagg 34441

catgtgccac cacgcctggc taatttttgt atttttggta aagacggagt tttgccatat 34501

tgtccacgct agtctcaaaa ttcctagcct caagcaatct gccaccttg gcctcccaaa 34561

gtgctgggat tacagcatac ttcttcttat tttttttttt ttttgacta agaactta 34621

aaatttactc tcttagcaat tttaaagtat ataataact gttattaact ttggtcacta 34681

ttttaattag acttaagatg tgtttgtatt caaattatth tgtaagcatt taacacccaa 34741

atgtgagagt ggggtcagaa tgttggaatt tgatttctag aattagtata ggggtattatt 34801

ttcctacttt ttttctgtgt tcaataaaat gtttataaga ttcagcttca attatattat 34861

aaccatttta gtggtgaatc agggaagaat gaaaataatt tgataacttt gttgccttgc 34921

atattattaa aaaattttta attctaggct aaaccctttt taaatgaaag tttaacttct 34981

tgtgttttca gatactgaat agctatgata cctcttgtgt tgagaaaact ttaaatttgc 35041

ataatctgaa gttatctttt cttataaaca ttttattagg tttacagtat tgtctttttg 35101

ttttgttttg ttttttag t gaa aag gag acc tgg aaa aca gaa tct aaa aca 35152
Glu Lys Glu Thr Trp Lys Thr Glu Ser Lys Thr
830 835

ata aaa gag gaa aag aga aaa ctt gag gat caa gtc caa caa gat gct 35200
Ile Lys Glu Glu Lys Arg Lys Leu Glu Asp Gln Val Gln Gln Asp Ala
840 845 850 855

ata aaa gta aaa gaa tat aat gtaagtaaaa catttttaac attagtatgc 35251
Ile Lys Val Lys Glu Tyr Asn
860

aatattgtac aaagtaggat agctagattc aacaagtaat atggatgtgt ctttgtgcag 35311

aat ttg ctc aat gct ctt cag atg gat tcg gat gaa atg aaa aaa ata 35359
Asn Leu Leu Asn Ala Leu Gln Met Asp Ser Asp Glu Met Lys Lys Ile
865 870 875

ctt gca gaa aat agt agg aaa att act gtt ttg caa gtg aat gaa aaa 35407
Leu Ala Glu Asn Ser Arg Lys Ile Thr Val Leu Gln Val Asn Glu Lys
880 885 890

tca ctt ata agg caa tat aca acc tta gta gaa ttg gag cga caa ctt 35455
Ser Leu Ile Arg Gln Tyr Thr Thr Leu Val Glu Leu Glu Arg Gln Leu
895 900 905 910

aga aaa gaa aat gag aag caa aag aat gaa ttg ttg tca atg gag gct 35503
Arg Lys Glu Asn Glu Lys Gln Lys Asn Glu Leu Leu Ser Met Glu Ala
915 920 925

gaa gtt tgt gaa aaa att ggg tgt ttg caa aga ttt aag gtacatctga 35552
Glu Val Cys Glu Lys Ile Gly Cys Leu Gln Arg Phe Lys
930 935

ttcttatttt gctttttctg actatgaaaa atttcaaata tgcagaagat aggatgggat 35612

caataatgct catcacctga attaatagtt aacatttatt aacattttgt cataattgct 35672

tcttctgatt tttgtgggat gtttgaattg cagacattcc tcccctaaat atttaatgta 35732

ES 2 646 716 T3

cccttttgaa aaaggctttt ttctttaact aaccatagta actttattat acctaacaaa 35792
 atgacagtaa ttttctaata tcgcctaata ccttgattat agtcacattt tttacatttt 35852
 ttgatcaaag aataagcatt tggatgttac atctcataaa tctttttaat atagaatccc 35912
 cttggttttc tttttctcca aaaaatgttt gaagatgtat ctaacttttg tgtgtgtgtc 35972
 attttacttg ttctgtgtc ccttgattta ctaaaagtta ggtcagaacc ctaagttaca 36032
 ttcaggttta aacatttttg gcaagaatac ttcataagta gtgttctata ctttatattg 36092
 catcacttca agagtatctg gttgttccat gttttgtaat tgattactct gttaaggaaa 36152
 agacaagcag accaagtatg gtggctcatg cctataattc caacattttg gaaggcccag 36212
 gcaggaaaat ttcttgagcc cagaccagcc taggcaatat agtgagactc cgtctctaca 36272
 aaaaatgttt ttttttttgt ttgtttgttt ttaattagct tgggtgtagtg gcacatgctt 36332
 gtaatcccag ctacctggga cattgaggtg ggaggatcgc ttgagcccag gaagttgggg 36392
 gctgcagtga gctgtgatca tgtgccactg atctccagcc tatgtgcctg tataacagag 36452
 cgagtctctc tcttaaaaga aaaaaagaag aagaagaaga agaaaagata accatatacc 36512
 tccattatta agcaatttag ctaactggtg atattttggt accatacaaa taacaaatta 36572
 tttgtcagtc ctaatgattt tagcatctgc tgatgattgt tgcctaacc aattattaaa 36632
 agttgcaaac atcataattt tctagttata ttatgcactt acatttatta acagacatgc 36692
 ttttgtaaaa taaatagcgt ttctcatta gccagggcta tttgtttatc ttgaagttta 36752
 gtcctacta caaaggcaag ataaatgctt ttctctttaa ttaccagttt tcagaataca 36812
 cacttgggtg actctgcact acctgctttt tttgtcccct ccgctttctc ttttttaagt 36872
 atcagattag actcacagat ttttaaatat tccatgtgtt ttagttggag tcatattctt 36932
 ttgtctcaac ttttagccaa gagagtcctt taaagttgac tcttatattg tcttgacaaa 36992
 aattcattag tcttttgaac gaagcctcaa agcttgactt gttttctagc ataagatgtc 37052
 ttagacttac ctacatactt catgcccata cttggaataa accatttctt taaagagccc 37112
 aggttccttt tagtggggaa ggcattttaga taccaaaaac tggccactgg gcatcattgc 37172
 tctcagagta tcattgccac tagtctctca gtagacaagt tagaaaaata tgtatatatt 37232
 taaacatga gttcatattg ttatttccag ttttaattata acattatggg gtaagtaaat 37292
 agtatcggat ttttactaag cttctttgat tttgcacttg tatttttttc ttacatagaa 37352
 aacctttatt attaacatta aaatatttgt tttatcctac aatatacata caataatttg 37412
 aaaaataata cttgaattga tattaatagt aacaacaaca gcactgctgc caaacatagt 37472
 ttaaagtttt atttcaggtc ttattttctt cagaatatat cttgctgaga atgtataggc 37532
 aaagtattct acacttactt gaaataattg tcttcatgcg gttatgttat acatttgata 37592

ES 2 646 716 T3

tatagttagg	ctcatttggt	tttcattttt	tttatttttag	ggattttttt	cctttattga	37652
attttaatat	atacaatatt	tatatatgca	aaatatttaa	tcagagaaat	cttaattctg	37712
gtcttacgcc	tttcatatta	ttctgctcca	ccctctgtag	gtaacttatt	atctttctca	37772
tgtttccttt	ttggaaacat	aaacaaagac	aagacagggt	acatgacatg	tatacccttc	37832
tgcacctagt	tttatacctt	accttgtagt	ttatttttaa	gcatgtaaat	gttcaatggt	37892
catgactaaa	tttggacagg	atcataggaa	cacagaattc	aaagtgaaat	taaaatgggc	37952
ttgggttctt	tactttccac	tttaaagggt	gtaatgggtg	atgtcaggct	aataaaccta	38012
ttttcagctt	gatctaaagc	ttaatactga	gcatcaagaa	attctttaat	aaatataagt	38072
gatatttatt	cagacatgta	ataaggaaat	gttcatgtct	tatttttgtg	ttagattttt	38132
ttagaatcta	cttttgtttag	agttttataa	atacagtttag	tgtttgagat	agaaagagaa	38192
aagaattagt	tttcttcctc	ttctacctgc	tcatgaactt	gatttttttc	tcccaacaat	38252
tgaagagcca	agaaaaaggg	agattcttaa	gagatgggaa	atagaatctc	atctaccctt	38312
gtttccccc	gaacagtga	actgaatctt	aagggtga	tagaatagt	tgtacttaac	38372
ttagatggag	aagaaaggct	gccaaaatga	gatctgaagc	gctattacaa	atatttccat	38432
cgttactgta	cttcagaatg	aattacaacc	gtaagttttt	ttacttcctc	attcataaat	38492
ttgattattc	cttataccac	ttctcagctt	tcatcattct	ttattgtact	tttctatgta	38552
atgtttgcct	attatacagc	aacttaagag	aactgtaagt	ttggacattt	cattttgggtg	38612
ttgataatag	aatatctttg	aatagttcta	tagttgatga	gtagaaccat	gaaccaagta	38672
acttaaagtc	cttgatgtta	tttattacag	agaactataa	tagaagctct	cccgctaattg	38732
tttccatcat	gtgtacaaaa	agttttcttg	ttattaaagc	tagtccgttt	aacttacaat	38792
aagcataaat	agctaagctg	tgaaagttac	ctgtgataat	gctaattttc	ccatttatta	38852
aaaggcaagt	tgttttccga	tcataagaaa	tttagaaaag	ccatccaaag	ataaattccg	38912
agtgatatat	tcctgctggt	tgttatgttt	tctcaaatta	attgagtttt	attttacaat	38972
gacaggagtt	attaaagtat	tttattttta	ttatgattaa	gattttcaaa	gtaacatttc	39032
ttatatgaaa	gaaattatgt	taatgcatgt	ttttcttaca	tgggaaatca	tatatatttaa	39092
aaatgatttt	aaaattcggt	ttactttaag	ttgtattatc	tttctcaaaa	gtggctagt	39152
cttgaccaga	aaaaaagaca	ccagcataac	tcagtgtatc	tttatttaca	tag gaa	39208
					Glu	
					940	
atg gcc att ttc aag att gca gct ctc caa aaa gtt gta gat aat agt	39256					
Met Ala Ile Phe Lys Ile Ala Ala Leu Gln Lys Val Val Asp Asn Ser						
		945		950		955
gtt tct ttg tct gaa cta gaa ctg gct aat aaa cag tac aat gaa ctg	39304					
Val Ser Leu Ser Glu Leu Glu Leu Ala Asn Lys Gln Tyr Asn Glu Leu						
		960		965		970

ES 2 646 716 T3

act gct aag tac agg gac atc ttg caa aaa gat aat atg ctt gtt caa	39352
Thr Ala Lys Tyr Arg Asp Ile Leu Gln Lys Asp Asn Met Leu Val Gln	
975 980 985	
aga aca agt aac ttg gaa cac ctg gag gtaagtttgt gtgattcttg	39399
Arg Thr Ser Asn Leu Glu His Leu Glu	
990 995	
aaccttgtga aattagccat ttttcttcaa tatttttgtg tttgggggga tttggcagat	39459
tttaattaaa gtttgccctgc atttatataa atttaacaga gatataatta tccatattat	39519
tcattcagtt tagttataaa tattttgttc ccacataaca cacacacaca cacacaatat	39579
attatctatt tatagtggct gaatgacttc tgaatgatta tctagatcat tctccttagg	39639
tcacttgcac gatttagctg aatcaaacct cttttaacca gacatctaag agaaaaagga	39699
gcatgaaaca ggtagaatat tgtaatcaaa ggaggggaagc actcattaag tgcccatccc	39759
tttctcttac ccctgtaccc agaacaaaact attctcccat ggtccctggc tttgttcct	39819
tggaatggat gtagccaaca gtagctgaaa tattaagggc tcttcctgga ccatggatgc	39879
actctgtaaa ttctcatcat tttttattgt agaataaatg tagaatttta atgtagaata	39939
aatttattta atgtagaata aaaaataaaa aaactagagt agaatatcat aagttacaat	39999
ctgtgaatat ggaccagacc ctttgtagtt atcttacagc cacttgaact ctataccttt	40059
tactgaggac agaacaagct cctgatttgt tcatcttcct catcagaaat agaggcttat	40119
ggattttgga ttattcttat ctaagatcct ttcacaggag tagaataaga tctaattcta	40179
ttagctcaaa agcttttgct ggctcataga gacacattca gtaaatgaaa acgttggtct	40239
gagtagcttt caggattcct actaaattat gagtcatggt tatcaatatt atttagaagt	40299
aatcataatc agtttgcttt ctgctgcttt tgccaaagag aggtgattat gttacttttt	40359
atagaaaatt atgcctatct agtgtggtga taatttatct ttttccattc tccatgtcct	40419
ctgtcctatc ctctccagca ttagaaagtc ctaggcaaga gacatcttgt ggataatgta	40479
tcaatgagtg atgtttaacg ttatcatttt cccaaagagt atttttcatc tttcctaaag	40539
atgttttttt tttttttttg agatggagtt tcattctgtc acccaggctg agtgcagtgg	40599
cacgatctcg gcttaacgct tactgcatcc tctgcctccc agattcaagc agttctcctg	40659
cctcagcctc tgagtagctg ggattacagg tgtgcaccac cacaccagct aatttttttt	40719
tttttttttt tttttttgag gcagagtctc gctctgtcac ccaggctgga gtgcagtggc	40779
gccatcttgg ctcaactgaa gctccacctc ccgggttcag gccgttctcc tgcctcagcc	40839
tcctgagtag ctggtaccac aggcacccac catcatgccc ggctaatttt ttgtattttt	40899
agtagagatg gggtttcacc ttgttagcca ggatgggtgc gatctcctga actcgtgatc	40959
cacccgcctc ggctcctaa agtgctggga ttacagatgt gagccaccgc acctggcccc	41019

agttgtaatt gtgaatatct catacctatc cctattggca gtgtcttagt tttatttttt 41079
 attatcttta ttgtggcagc cattattcct gtctctatct ccagtcttac atcctcctta 41139
 ctgccacaag aatgatcatt ctaaacaatga atcctaccct gtgactccca tgtgactccc 41199
 cgccttaaaa actgtcaaaa gctaccggtt acctgaaggg taaaagtcaa gtcccctact 41259
 tacctcatgt catctagagc aagagatgaa ctagctgagt tttctgacca cagtgttctt 41319
 tcttatgtat gttcttttgt acgtgctctt ttctatatat agggaaccat ttctctcttc 41379
 cagttgtttt gctcagtga tttctattcc tgtttcaaaa cttgttcagg cattaccttt 41439
 tttttcttaa gcatactttt tttaatggaa caaagtcact cctgtctaca ctagttctgc 41499
 atcttataca taggttttgt acatagtaca tatttatatc acatcaaatt atatgtgttt 41559
 acatatctgt cttccttaat ggaatataag tcttttgata taaggaaacta tttaatttgt 41619
 ttctgtgtgt tgagtatctc ctgtttggca cagagttcaa gctaatacat gagagtgatt 41679
 agtgggtggag agccacagtg catgtggtgt caaatatggg gcttaggaaa ttattgttgc 41739
 tttttgagag gtaaaggttc atgagactag aggtcacgaa aatcagattt catgtgtgaa 41799
 gaatggaata gataataagg aaatacaaaa actggatggg taataaagca aaagaaaaac 41859
 ttgaaatttg atagtagaag aaaaaagaaa tagatgtaga ttgaggtaga atcaagaaga 41919
 ggattctttt ttgtttgttt ttttttttga aacagagtct cactgtgttg cccaggctgg 41979
 agtgcagtgg agtgatcttg gcttactgca acctctgcct cccaggttca agcgattctt 42039
 ctgcttcagt ctcccgagta gctggaatta cagggtgcca ccagcacggc cggctaattt 42099
 agtagagaca gggttttgcc atgttggccg ggctggtctc aaactttgga tctcaggtaa 42159
 tccgccagcc tcaacttccc aaagtgtgg gattacaggc atgagccact gtgccagcc 42219
 tgtttttttt tttttaaagg agaccagtga agtttcagga ggagggaaag aaaatttaga 42279
 gttactaggg agagagtgat gaagataaga gatgaaagtg gtaataaggg aaatagcaaa 42339
 atatcagggg aggtgggaga aaaagagatt tgtaacaaac aataggatta tcctgtgaaa 42399
 aaggatgaaa ggaagaaaaa aatggataga aagatattta aaacaccctc agcctcctgt 42459
 tttccctcct gtgtattcat agtatataaa actataatta tgtactttac ttaaaaaata 42519
 tattattatt accttatcgt gcttatttaa tcatagcatg tcctcttttt agtctcatta 42579
 ccctgtttgt attattcttc ataacactta atacctgaca ttgtattata tattggctta 42639
 tttccagggt actccactca aatataagtt ctaggatata atttatttat cactgaaatc 42699
 cattgcttag agtacctggc atgtagtaaa taggcattct gttttttcaa ataaaaaata 42759
 aaggaactta agatatatat ttatgttata tcgccagcct ttttcctcac agctctattc 42819
 tgttgtacag aattacctac tttaacaattc ctgtgtttca aggggatctc aaatttaacg 42879
 tgtccacaat gaactcctga tttctgtttc tctcctagtc attcttattt caatatatgt 42939

tcagttacct aaccagctag tcaaggcaga tacttttagag ttattctgta gtcattcttt 42999
 ttccctacca tttttgtttt ccaaagttaa tttatgtgtg tcttcttcat cctcgcagct 43059
 ctaacccttg tccaaaccag catcatcact catctggagt tccacaatgt ctttctggct 43119
 agtttccctg atttctctat tgaccccttt attctccaca gtgcagccag aatgattgtt 43179
 taaaacttcc tccttaaaat ctttaaattg ttttctttta tacgttaagt taaattccag 43239
 ttccttgtct tggcatgcc a tgcctgcct ggtgtggccc ctgatggtct ctccaacttc 43299
 atgttttact actattgact cttatttttg cttactctgc ttgggtgctc cagtcctcca 43359
 aatcatttcc tgctccaatc atttcaatca ttttttctc tcagatctta tagtattcca 43419
 aatgctttct tcctttggag catctgggtt tactaataaa tacttcgtac ctcacagttc 43479
 agcttaaata tcaattatth ggtgggttaag acatccttca accgctctat ctaaagtthc 43539
 ctttctatta ttcactggct cagtactctg tttttattht ctttctaaat gtcaacttht 43599
 ttttttttga gtcagggctc cactgttgcc caggctcgag tgcagttgca caatcatagc 43659
 tcattgcagc cttgccctcc tgggatcaag taattctccc acctcagcct ccaaaatagc 43719
 tgggattaca ggtatgcac accatgctca gctaatttht tgtgttttht tgtagagatg 43779
 aggtctcact ttgttgccca ggctggctct aaactcctgg actcaagtga ttctcccacc 43839
 tcagcctccc aaagtgctgg ggttacaggt gtgagccact gcacctggc gatactgact 43899
 ttttttttht tttgagatgg agttttgctc tgttgcccag gctagagcgc agtgggtgta 43959
 tctcagctca ctgcaacctc cacctcccag gttaaaggga ttcttctgcc tcagtctcct 44019
 gagtagctgg gattacaggc aagtgccatc atgactggct aatttttgta tttttagcac 44079
 tatgtttagt actgtgttgg ccaggcttgt ctogaactcc tgacctcaag tgatccaccc 44139
 acctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc accgtaatcg gccacactg 44199
 acatttttag tagacttht gtttgtttac ttgcttatta tctgctgcct tccacactct 44259
 ggcgaaatcc tgccaccac ccacacacac ataggcactg aatgggcaga actctgaagg 44319
 ccagaattht atatttctth tcaactgtaaa catcatcatc tgtcactgat ggcacactag 44379
 gatgctcagc aactgtgtgc atgaaggag taagcactag tttgtgaagg ctgcaaaact 44439
 cttgagtatt ctaagagtht tggccaaaat gaatgtacag ctttagtggc agaagctaath 44499
 actcagaaat tgaggccgta tattggataa cacaggatth ggatgattat tttaaaataa 44559
 tattttacat tgtatatatg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtatg tgtgtgtgtg 44619
 tgtatatata tatgtatgta tgtgtattag tccgttctca tgctgctatg aagaaatacc 44679
 tgagactggg taattttataa aggaaagagg ttttaattgac tcacagttcc acagagctgg 44739
 ggaggcctca gaaaacttaa cagttatggc agaaggggaa gcaaacacat ttttcttcac 44799

ES 2 646 716 T3

atggtggccg gaattagaag aatgtgagcc gagcaaaggg gaaagcccct tataaaacca 44859
 tcagacatcg tgagaactta ctattatgag aatagcgtgg gggaaaccac ccccacgatt 44919
 caattacctc ccaccaaatac cctcccatga catatgagga ttatgggaac tatgattcaa 44979
 gatgagattt gggtagggac acagccaaac catatcagta tgtatatgta tacaagtatt 45039
 atatatatat gtatgtgttt gtatgcatac atgtattata tatggaggaa attctaattt 45099
 tgtaaaaaaac tggattgtga gttttaagga gatgttatat aaagttaaga caatgtcatt 45159
 ttgtggtatt ggtctgaatt acaatgtagt ttcttagtga tatttttcct ttattcag 45217
 tgt gaa aac atc tcc tta aaa gaa caa gtg gag tct ata aat aaa 45262
 Cys Glu Asn Ile Ser Leu Lys Glu Gln Val Glu Ser Ile Asn Lys
 1000 1005 1010
 gaa ctg gag att acc aag gaa aaa ctt cac act att gaa caa gcc 45307
 Glu Leu Glu Ile Thr Lys Glu Lys Leu His Thr Ile Glu Gln Ala
 1015 1020 1025
 tgg gaa cag gaa act aaa tta g gtaagtttta tgactctgat aatataaaat 45359
 Trp Glu Gln Glu Thr Lys Leu
 1030
 gattaacatc taataatgaa tatttcttat tttaaagttcc ttttttatgc tagattaaaa 45419
 ggaagtattt tgactaaaaa aagaaagaac tttctgccta ataatttaac ttaggcagat 45479
 gaataatcct gtacttaacc ccaccaaagt ttagttttca gtccttaagt tagatttggt 45539
 tctaatagaaa tcatatatgt taaaaattta tgactaagta ttagctactt tgaaccgttt 45599
 aacaattaaa actgatgata ttttattaat ggtattatga gttctttcac tgagtgaag 45659
 ttatattagt tatatatcac ttgatatttt taaattaaaa gataccagga aacagcaaag 45719
 aaaatgtgaa aagaagttgt atttctcata gttttactac tatattactg tatatttttg 45779
 ctctatatg cttacatatt ttatatattt taaattatta taaacatggt tttatactgt 45839
 atttagatag taatatcaaa aatattttta tggccggcgc agtggctcac acctgtaatt 45899
 ccagcacttg ggaggctgag gagagcagat cccctggggg caggagttcg agaccagcct 45959
 ggccaacatg gcaaaacccc atctctacta aaagtacaaa aattagccag gcgtggtggc 46019
 agttgcctgt aattccatct actcaggagg ctgaggcagg agaattgctt gaacctagga 46079
 gtcagagggt gcagtgagcc aagatcatac cacagcactc cagcctaggc gataagagtg 46139
 agactccgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaattt gttttattca tcatacttat aaatacttat 46199
 acaatagcct aatgtgtttg agtgattaaa tcactagctt tttatatattt tgctattgct 46259
 tatagtcca cagtgaacat tttcatgtat atctaacaga gatattactg tctcagaagg 46319
 tattgaaatc tttgttgctc tcattagagt tttccatatt aatttttcaa acagttatat 46379
 agtttataag attttcataa ttttatctca tatattgtgc ttcataattt tcaaataaat 46439
 ttgctgcttt cgataatgta ttttcatgta tttgtttcct agacgttaga gctattcaag 46499

ES 2 646 716 T3

gtttttatta	ctaaatagag	ctgttctctt	aaattggtaa	tgagatactt	ggtttagaga	46559
agcctaacac	tgggaaatct	tacataagct	acttttagaa	atgtaatttt	tagctcaata	46619
agagattaaa	tatgaattga	cttttgtgta	gtatttgcac	ggaagaaggt	accatttaaa	46679
tgaagacatg	agagtattac	gtacaatttt	agtaggttct	ttttatttta	tcacatcttat	46739
ttttaataaa	tgctgaattc	cctacagaaa	ttctttaatt	tttacatatc	ttgatctctt	46799
tcatatatgg	atttatatca	ccgaagtttt	aagagtgttt	ccctattccc	tggtgccctt	46859
atatctttgt	ttaaaaatgt	cacatcatta	gctttttttc	atctaggaat	ttgttagtgt	46919
tgggctgttg	tgctctaccc	tctctttaag	aaaactccaa	acccaaaaac	atacaagatg	46979
gctagtctgc	ttcagccttt	gtgatgtgct	tttctcttct	aatcagagtt	tagcacaata	47039
cagaatggag	aaggactcct	ttatatattg	gtatttattg	cagtattttt	ctacatgggtg	47099
cctaaggtta	cttgaatgag	tctttattcc	ataatgaact	gatttactaa	tgcttttagc	47159
acctgttagt	gatccattat	tgttagttac	ttgattactg	cttgccacag	ctattctaaa	47219
ataatacatt	ttaaagataa	atacagaaca	taatgaagta	ctttttaaaa	ctgagataga	47279
gaccaatttt	tttttcagga	aatgtatatt	actttgagaa	aactcagtta	taaaacttga	47339
acttatgaag	ctggaaaaac	aggagggggc	attattggta	ttgtaaaagg	ctgtttacaa	47399
agtgaagttgc	tgcttagttc	ctttaagtaa	ttggctaccc	taaacacatc	agttttaagt	47459
tgctgaaaag	caaaacactc	taccaaattt	tgtttttttt	ctagaccatg	tttacaaagc	47519
aaaagtatgt	tttcttcccc	ccccctcaaa	aatgacttaa	tgacactcct	atgcatgccc	47579
tttttatggg	aaattgaggc	ttttagttct	ctttccattt	agccacagac	ttttgtgtcc	47639
aaagacaagc	tgcgtaactg	catatataag	gttaaggcat	aactactaat	aaaagaatgt	47699
aaaatatttg	atattaggtc	tgtacaaaga	ccaaataata	ctcatgatta	gacaagatta	47759
tatttggtag	aatctatcca	tcatatggct	tcagatttta	cttttcagct	tggttttgtg	47819
agactttaaa	aatcaagtca	ttgcacttat	attcacaaaag	tcacattgct	ttactgcatt	47879
gcttctcata	cagtttatct	cctttcagta	aatgttttac	ttgccatttt	taaaatttct	47939
tatatgtgac	acttctacac	taagtccttt	atgttggttag	ttccacaatt	ctgtgaggaa	47999
taggtttttt	tttttaataa	tttgattgat	gaagaacatt	aagttccaca	gagattaaat	48059
ggtacaggca	tcacacaggc	aggaagtaac	agagctaaga	ttagagtcca	ggtctgatgg	48119
aattcagaaa	gctaattgtc	tttccatgga	actataatgc	tttctaatat	acagcatcta	48179
aaatatctga	ggtaatttta	atataaacag	catgagattg	acttaaatat	tattgcatgt	48239
ag gt	aat gaa tct agc atg	gat aag gca aag aaa	tca ata acc aac			48285
	Gly Asn Glu Ser Ser Met	Asp Lys Ala Lys Lys	Ser Ile Thr Asn			
		1040	1045			

ES 2 646 716 T3

agt gac att gtt tcc att tca aaa aaa ata act atg ctg gaa atg	48330
Ser Asp Ile Val Ser Ile Ser Lys Lys Ile Thr Met Leu Glu Met	
1050 1055 1060	
aag gaa tta aat gaa agg cag cgg gct gaa cat tgt caa aaa atg	48375
Lys Glu Leu Asn Glu Arg Gln Arg Ala Glu His Cys Gln Lys Met	
1065 1070 1075	
tat gaa cac tta cgg act tcg tta aag caa atg gag gaa cgt aat	48420
Tyr Glu His Leu Arg Thr Ser Leu Lys Gln Met Glu Glu Arg Asn	
1080 1085 1090	
ttt gaa ttg gaa acc aaa ttt gct gag gtttgatatt ataagtttta	48467
Phe Glu Leu Glu Thr Lys Phe Ala Glu	
1095 1100	
tcatacaatt atagaataaaa gaattagttt tggtagacat tgtattattg ttaagtgggt	48527
tgtctggatc tctgaaatat cttattaata tagtgcctat gttttgtgta ataaataaat	48587
aaaagattta aatctgaatt gtttaaaaagg aaagcagata tttctgtaag tttttctcac	48647
caatgttata ttattagatt taatttatga aatgttatatt actaaacaat ggaattgcct	48707
ttcaccacca tcccttcatt taacaaatat ttattcattg cctattacat gtcagaccct	48767
gtgttgggac tggcagtata gcaagaaaca aaatagacaa taatctctac tttcagggac	48827
tttacattct aattgggtgg tttatatatt tttgatgtgg tcagaatcat taaactgtgt	48887
ggcagtaaat atagtttgca agtatttaac aatttatgat taaacacaac tcttacagt	48947
tttgcttacc ttgagattta atatatattc aaagcattta tatcattttt gttttaacta	49007
tgctactaaa tctatatgag taagatttta ttaactcatt tggatttatt tatagatgat	49067
acaattgaag taaaatataa tgagcagatt gcattctaag caaagtaaga atattgcaag	49127
ttcagatatt attagataat gagttgccta ataaaaatga cttttgggtg attggaatat	49187
aaccagagtt tccatagttt gtttctgatt ctttcatatt tttaccctc cttcagtctg	49247
ttcttaacac ttcacactta atataatatg tgaactaagg ccaagtaaag aggattgcag	49307
tactttaaaa gctaaattac aaagaaaacc tcaccaaaaa ttgatgtatc tgaacatttt	49367
ttgttacatt tccttag ctt acc aaa atc aat ttg gat gca cag aag gtg	49417
Leu Thr Lys Ile Asn Leu Asp Ala Gln Lys Val	
1105 1110	
gaa cag atg tta aga gat gaa tta gct gat agt gtg agc aag gca	49462
Glu Gln Met Leu Arg Asp Glu Leu Ala Asp Ser Val Ser Lys Ala	
1115 1120 1125	
gta agt gat gct gat agg caa cgg att cta gaa tta gag aag aat	49507
Val Ser Asp Ala Asp Arg Gln Arg Ile Leu Glu Leu Glu Lys Asn	
1130 1135 1140	
gaa atg gaa cta aaa gtt gaa gtg tca aa gtaagtgcatt ataagcattt	49556
Glu Met Glu Leu Lys Val Glu Val Ser Lys	
1145 1150	
tagccatttg actagatgta tcttctttaa tttgtcttta agaaacccaa ttacaggtat	49616

ES 2 646 716 T3

acaattctta	gtagtaattg	atactgattt	ctttttataa	gaacaggatt	aagtaatatt	49676
aagatcggtt	ttaacagggt	taaataataa	tattgacgag	aataatattg	ttaaagagga	49736
agtgacctct	caagatttgc	atTTTTttaga	gttcagggaat	attattgcag	aaaggtccag	49796
ttcctccaca	tattgatttt	ttggggaagg	ggtgatggag	gaggaatggt	tgtttattgt	49856
atTTaaactt	aagtttcttc	atTTtaataa	gggagtaata	gtacctcttc	tacctgtttc	49916
ataagggtgc	tgtaagaata	taataaaaaa	ttcagatttt	gatttagttt	acatttatcg	49976
ggcatctact	atgtactagt	cacggtgcaa	ggtattaaac	atatattgac	ttgtacaatt	50036
atacttaacc	ttgaggttat	atTTTTgttt	tcattttaca	tgaagaaata	tgcccagcta	50096
gtttagaaca	caaaatatat	ataaggagta	aatactgcgt	gctggctggg	cgTggtgaca	50156
tgtgcctgta	gccccagcta	ctcgggaggc	agaggcagga	gaatcgcttg	atcccgggag	50216
gtggagggtg	cagtgagccg	agatcgcgcc	actgcactcc	tgcttggtga	cagagcgaga	50276
ctctgtcaaa	caaacaaaca	aacaaagaaa	aacaaaacaa	aaaaaccgtg	tgccagctat	50336
atgctgtatt	ttcattctct	tttghtaatta	ggtgatattt	cagtagaaaa	gtataaggag	50396
cacttagtta	atctgtcaag	cataaatagt	aaaaatattt	tatggcctac	tcataaaaaat	50456
ataaccattc	ctttggagcc	ttgatagttc	tcttgggaat	atcagttttt	gacatctttt	50516
tcactatgaa	agaccctttt	ttttaaaaaa	attgatcctt	tcttctcatg	gacctctttt	50576
gatataaact	aacttataat	agttcatttt	aatcatattt	tgTTaatcat	gcaactggca	50636
atgagagcct	ctcatcagta	tgaggaaacc	tgcttatctt	ataaactga	actaaaatta	50696
ttctaaccce	aagcaaagaa	actttacatt	ttgctttgcc	tgtattagct	tatcacagta	50756
ttcatgaggg	aatttgaagg	acttattacc	attaggctat	ctcttttttt	ttttttttgt	50816
aattttatta	aatgcatgtt	ttgtttcttt	tcacattact	gataacttgt	agattaaaac	50876
aaatcaaaac	atgcattaat	ccatctaagg	atcctagaaa	ttttacattt	ctgtgttctt	50936
aactgtgtga	tggtcttaga	taaatgtact	aaatacctta	tcctagcata	ttccaaatta	50996
tgacaataaa	tgTTTTatgg	aaaaaagtat	gggaacagaa	gttctttggc	tatatacatt	51056
tggaataac	tatatagtaa	gtatgatttg	agataattat	atatgataga	acctctggga	51116
gcactgaata	tatgttagga	atattcaaga	gggaggaggg	atgttgagaa	tgaagtTTTT	51176
tttatatagc	aaacatgata	acctctgatg	gaattatgtt	tcatgaaaca	gtttaggaaa	51236
tcctgtttta	atatttcata	caaagaagag	atagatgctg	aaaacgaatg	gctttttgaa	51296
aaagggtcta	gaaatTTTga	atTTtgcat	ttacttagaa	agtgtactta	attgttcctg	51356
aaatacctta	tcatttccta	g a ctg	aga gag att tct gat	att gcc aga		51405
		Leu Arg Glu Ile Ser Asp	Ile Ala Arg			
		1155	1160			

ES 2 646 716 T3

```

aga caa gtt gaa att ttg aat gca caa caa caa tct agg gac aag 51450
Arg Gln Val Glu Ile Leu Asn Ala Gln Gln Gln Ser Arg Asp Lys
1165 1170 1175

gaa gta gag tcc ctc aga atg caa ctg cta gac tat cag gtatgtgcag 51499
Glu Val Glu Ser Leu Arg Met Gln Leu Leu Asp Tyr Gln
1180 1185 1190

tattggctct tctacataga atccactttt ttccctaaat ttacattaga tgttgggagt 51559

gggatatgtt atacttttttg tttgtttcga gatagggtct cattctgttg cccagggtgg 51619

agtgcagtgg tacattcaag gctcattgca gccttcacca cctgggttca ggtgatcctc 51679

ccacctcagc ctcttagaca gctgggacta caggcacgtg ccaccacacc taattttttt 51739

gcattttttg tagagacagg gtttcaccat gttgcctagg ctgggtcccaa actcctgggt 51799

taaaatgatc tgcccacctt gacttcccag aatgctggga ttacaggtat gagccaccat 51859

gctggggccat tgttacattt ttaatcaaaa gatataccaa ccagaggctg ttattcttgt 51919

tagttggaac ctgattagaa agctctttaa tttgaaatat tgttcagtaa tccagtacag 51979

catttaaatg cctatagatg aattatgctg ctgatcaaaa ttaggacact gagaattgta 52039

gttagtaaat ctttaataac aatattttct cttgtattta tatgtaactt tttacatatt 52099

cttacgttat atatgttggg aattataaaa acatacacat tgtcctgatc agtattatgt 52159

tacttgcaat ggaggttaaa aaaaaactgt aacagtcagg catggtggct cacgcctgta 52219

atcccagcac tctgggaggc cgaggcaggc ggatcacgag gtcaggagtt cgagaccagc 52279

ctgaccaata tgggtgaaacc ccgtccctac taaaaataca aaagttagcc aggcgtgggtg 52339

gcatgtgcct gtaatcccag ctaccagga ggctgaggca ggagaattgc ttgaacccgg 52399

gaggtggagg ttgcagtgag ccaaaatcac gccattgcac tccagcttgg gtgacagagt 52459

gaaactctgt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa acaccagtaa catacccact gttattcagt 52519

tacatttggg ttttaagttt gtttgattct aggttttttc ttttacagtt ctttggtaat 52579

tatttgtatt aaagcaaagt tacatttttg tagatctcat gtgccactgt gttaaaactt 52639

tgcttagtaa attgtgaatt ttaaactctg gataactttc actggaaaaa tttgaaactt 52699

actacaaata tatatttttt ttaatatcag gca cag tct gat gaa aag tcg ctc 52753
Ala Gln Ser Asp Glu Lys Ser Leu
1195

att gcc aag ttg cac caa cat aat gtc tct ctt caa ctg agt gag 52798
Ile Ala Lys Leu His Gln His Asn Val Ser Leu Gln Leu Ser Glu
1200 1205 1210

gct act gct ctt ggt aag ttg gag tca att aca tct aaa ctg cag 52843
Ala Thr Ala Leu Gly Lys Leu Glu Ser Ile Thr Ser Lys Leu Gln
1215 1220 1225

aag atg gag gcc tac aac ttg cgc tta gag cag aaa ctt gat gaa 52888
Lys Met Glu Ala Tyr Asn Leu Arg Leu Glu Gln Lys Leu Asp Glu
1230 1235 1240

```

ES 2 646 716 T3

aaa gaa cag gct ctc tat tat gct cgt ttg gag gga aga aac aga Lys Glu Gln Ala Leu Tyr Tyr Ala Arg Leu Glu Gly Arg Asn Arg 1245 1250 1255	52933
gca aaa cat ctg cgc caa aca att cag tct cta cga cga cag ttt Ala Lys His Leu Arg Gln Thr Ile Gln Ser Leu Arg Arg Gln Phe 1260 1265 1270	52978
agt gga gct tta ccc ttg gca caa cag gaa aag ttc tcc aaa aca Ser Gly Ala Leu Pro Leu Ala Gln Gln Glu Lys Phe Ser Lys Thr 1275 1280 1285	53023
atg att caa cta caa aat gac aaa ctt aag ata atg caa gaa atg Met Ile Gln Leu Gln Asn Asp Lys Leu Lys Ile Met Gln Glu Met 1290 1295 1300	53068
aaa aat tct caa caa gaa cat aga aat atg gag aac aaa aca ttg Lys Asn Ser Gln Gln Glu His Arg Asn Met Glu Asn Lys Thr Leu 1305 1310 1315	53113
gag atg gaa tta aaa tta aag ggc ctg gaa gag tta ata agc act Glu Met Glu Leu Lys Leu Lys Gly Leu Glu Glu Leu Ile Ser Thr 1320 1325 1330	53158
tta aag gat acc aaa gga gcc caa aag gtaaacattt aaacttgatt Leu Lys Asp Thr Lys Gly Ala Gln Lys 1335 1340	53205
tttttttttta agagacagta tcttgatctg tttcccaggc tggagttcag tgggtgcaaac	53265
atagctggaa ctccctgggct caagggactc tctagcctca gcctcctgag tagttgtagc	53325
tggcagtaca ggtgcacacc accataccta cctaattttt taaaattttt aaattttttt	53385
gtagagacaa ggtctcactt tgtcacccag gctggccttg aactcctggc ttcaagtaat	53445
cctcctgctt tgggtctctca aaagtgtga gattacaggc atgagccact gtgcccagcc	53505
aatttttaaat tcattatctt caaaagagtt acatgataat ttcttaatat atgcctatat	53565
gaaaaatgct taagatacaa attccaatta tgattcatta atttagattt tataacttag	53625
cagtgttggc tatttgaatg tctattatac gtaaaaataa aattaggctt ttctaaccaa	53685
agatttttagt gggaatgttc agattgtata atagcaaaga attttaatta ctataggaaa	53745
atztatatta attaaacact aattattata tttaaacatt gtagtagtta tcagttgatt	53805
tctactgttc ataattatct ttgatctaca agtagtgggc ccacatttac ttttaatatg	53865
gtttaatctt catttagaaa gaattaaatg aaaaataatt atcttgcaac tacatcctgt	53925
tctctaggct agaaacattt aggatttctg tttttgaaag taataccaaa gttccaatga	53985
cctgcttata gtcagtgttc aataaacgta taacaaatga aagtgaatat tagtgatgtc	54045
cattccaaca taatttgaag atttttattg taaaatccca catatttgta gaaaagtcta	54105
tggaaatcct aaataagatt ttgtcatgta gtttgacaaa agataacatt gtgtcttatt	54165
ttattttaga atggccatta ctttcaatta aaatcattat catcaatgga ggaatgttat	54225

ttgttaatat agcatttata tttgtgtata taaattgtaa atcttag gta atc aac	54281
Val Ile Asn	
1345	
tggt cat atg aaa ata gaa gaa ctt cgt ctt caa gaa ctt aaa cta	54326
Trp His Met Lys Ile Glu Glu Leu Arg Leu Gln Glu Leu Lys Leu	
1350 1355 1360	
aat cgg gaa tta gtc aag gat aaa gaa gaa ata aaa tat ttg aat	54371
Asn Arg Glu Leu Val Lys Asp Lys Glu Glu Ile Lys Tyr Leu Asn	
1365 1370 1375	
aac ata att tct gaa tat gaa cgt aca atc agc agt ctt gaa gaa	54416
Asn Ile Ile Ser Glu Tyr Glu Arg Thr Ile Ser Ser Leu Glu Glu	
1380 1385 1390	
gaa att gtg caa cag aac aag gttttatattt atatttatattt cattttttttc	54467
Glu Ile Val Gln Gln Asn Lys	
1395	
cctaagttttt tttttttttt tttttttttt gagatggagt ctcaactctgt cgcccagact	54527
ggagtgcagt ggcgtgatct cggctcactg caagctctgc ctcccggtt catgccattc	54587
tcctgcctca gcctcccaag tagctgggac tacaggcacc cgccaccgtg cctggctaatt	54647
tttttgtatt tttagtagag acgggggttt accatattag ccaggatggg cttgatctcc	54707
tgacctcatg atccgcccgc ctccggcctcc caaagtgtg ggattacagg cgtgagcccc	54767
taagatttta aacaagaata ttgcacaaat gactatgtta tccttctaatt taagtgcacc	54827
ttccattact aattgattat ataataattt gttttttatt ttctaaacta ttctaaaaat	54887
tcatatttat ttagctttta taacagtagt cttaattctta aaaacggcaa tacataagca	54947
acctcatttg gtaagttaatt ttttattttg atattgggta ttgactttt cacagttcca	55007
cgtttctact ggctctcact gatagagtaa gaagtcagct tcttatagaa taaagtatat	55067
acttcagaga cagatgaaat tcgtcaaaca tatgactgtc tcagagattg ttccccctgc	55127
ttaaattgtt cttaccctag atacctttgg tatttacact gtcagtgcct gcaggtctta	55187
gctcaaatgt cttaccttat cagtgtatcc ttcaccagcc acctaataa caacagtaaa	55247
tcctactatc cagattccta aatagagatt aattaactta atttttctcc aaagtgcctg	55307
taaccttctg acgtattaca tacttactgg tttattattg actgtctttc cttcgccaga	55367
atgcaagttc cgtggtgaca cggacttggg tttgtttact gccatgtttg tatttcctag	55427
aatgatgctt ggcacataat atatgtcatc aaatatcttt cgtatagctg aacggatgga	55487
tggtatggatg gatggatgga tggatagact gaaatcctta cttcacatct gcctttgtga	55547
tcttacacaa gttacttcac ctctctgagt ttgtattttt ttccataaaa ggaaaataat	55607
tacagtttct tcaatgtgtt gtgaggatta gataagaaaa tatatataaa atgcctgtta	55667
tgtgcctgat gtcttcgtgt atgtgtctga cacaaattgt ctttttttta g ttt cat	55724
Phe His	
1400	

gaa gaa aga caa atg gcc tgg gat caa aga gaa gtt gac ctg gaa	55769
Glu Glu Arg Gln Met Ala Trp Asp Gln Arg Glu Val Asp Leu Glu	
1405 1410 1415	
cgc caa cta gac att ttt gac cgt cag caa aat gaa ata cta aat	55814
Arg Gln Leu Asp Ile Phe Asp Arg Gln Gln Asn Glu Ile Leu Asn	
1420 1425 1430	
gcg gca caa aag gtatgaatga ttaatcttgt ttgttactct gtagcatagt	55866
Ala Ala Gln Lys	
ctagagtgtt aactcacaga aatatttctt gtatcagatg taatttttaat tgatgttata	55926
ttgtatatatt aaaatataag aggggtttta tctatgtttt atcatacagc tgtaaaaatt	55986
aatagttact ctcaatgctg caactgcttt tttaaaaaac atactatttc ttaatag	56043
ttt gaa gaa gct aca gga tca atc cct gac cct agt ttg ccc ctt	56088
Phe Glu Glu Ala Thr Gly Ser Ile Pro Asp Pro Ser Leu Pro Leu	
1435 1440 1445	
cca aat caa ctt gag atc gct cta agg aaa att aag gag aac att	56133
Pro Asn Gln Leu Glu Ile Ala Leu Arg Lys Ile Lys Glu Asn Ile	
1450 1455 1460	
cga ata att cta gaa aca cgg gca act tgc aaa tca cta gaa gag	56178
Arg Ile Ile Leu Glu Thr Arg Ala Thr Cys Lys Ser Leu Glu Glu	
1465 1470 1475	
gtaattagaa gaatttgcat ttgattagtg gtattatttg gtatgtttgg ggggctttct	56238
aaataatatt tctttatgag ggcaatgcat agaattgatga atctattgct aatttcacta	56298
tttttctatt ctctataat gtttctaata gccataatg aacagcagat atagttaatt	56358
tgaattcact atttaattat tagttggtac ctttcggtac actgaatatg aaaggaaata	56418
aaaagcattt aattgtagtt ctatgagcaa tatattctct tatatgatct ctttattctt	56478
acttttttgg ttttattttg aagtgcattg tacataatct atgaatcaat tttcagttca	56538
ttgcctttta tgcattggtta aagggttgaa ggtaaattag aaattacttt ctgttttaac	56598
ctagatcttg aatttgatta gtaggtgatc aaatctgtca tcttcattaa attattcaga	56658
aaataatgta aactgaatgt gttttcattt tagttttcat cttaaataaac tgcaaataca	56718
tttaaaatat acataaagaa gtttttcaag taaaactgta catttttaat catttcagga	56778
aacgtagatt ttcttcagta attttaagat ttgtcattta tgtgaattgc cattgaatta	56838
cttaatttaa aatactcacc ttaatctct tgaagagtaa aaatttttct gtttttttct	56898
ctttgtttta ataagctgcg gattttatat tcgtaattta ttgagttggg cctctaaaat	56958
tccagttttg tacttaactg acttatagat tagtctccta atgctctgct agtcaatgga	57018
ccaaaataaa agaaataatt tattacatat tcttcctaaa tctagtacca ccatacatgt	57078
ataattctaa actgtaatat ctcaataaag taccttaatt aaattttatg ttcatcataa	57138

caatgaagtt tctagcatat gtaatagtct tataaataag catgcaaata actgctgtca	57198
attagaatta gtcagtttaa ccttattaag tatcaaagtg ctattgtaca tatgatgtga	57258
aaaataaagt gaattttttt tggctaataa ctaatctaaa attcagatga agcatttttaa	57318
agggaaaaag atactttaat gatttattat aatttaataca ttgcag aaa cta aaa	57373
	Lys Leu Lys
	1480
gag aaa gaa tct gct tta agg tta gca gaa caa aat ata ctg tca	57418
Glu Lys Glu Ser Ala Leu Arg Leu Ala Glu Gln Asn Ile Leu Ser	
	1485 1490 1495
aga gac aaa gta atc aat gaa ctg agg ctt cga ttg cct gcc act	57463
Arg Asp Lys Val Ile Asn Glu Leu Arg Leu Arg Leu Pro Ala Thr	
	1500 1505 1510
gca gaa aga gaa aag ctc ata gct gag cta ggc aga aaa gag atg	57508
Ala Glu Arg Glu Lys Leu Ile Ala Glu Leu Gly Arg Lys Glu Met	
	1515 1520 1525
gaa cca aaa tct cac cac aca ttg aaa att gct cat caa acc att	57553
Glu Pro Lys Ser His His Thr Leu Lys Ile Ala His Gln Thr Ile	
	1530 1535 1540
gca aac atg caa gca agg tta aat caa aaa gaa gaa gta tta aag	57598
Ala Asn Met Gln Ala Arg Leu Asn Gln Lys Glu Glu Val Leu Lys	
	1545 1550 1555
aag tat caa cgt ctt cta gaa aaa gcc aga gag gtattttatt	57641
Lys Tyr Gln Arg Leu Leu Glu Lys Ala Arg Glu	
	1560 1565
atattatgag ttatgctgtt atccattagt ttttttaagc aaatgctaaa tattatttta	57701
ccctaaagtg gtattttcttt tcttgctttc aaatgattct atttaagaat tgttacttgc	57761
atgtgattgg attacacctc tgtcagtaaa actggaagtt tgtgtacatg tatctttcta	57821
ttatacactg actaaaccac gagtagctat catggtgaaa tcatatgatt ttgaaaaata	57881
ttttaattga gtttataggt gaggattgag gcaatagggt ggaatgaaat atatcacacc	57941
ggtaatcagt agaaatcaga tttgtagaa cttcgtgggg gaaagctaac atttaatttt	58001
ttctagaagt aagttaaaag atgatagata catgtcattc taatgttaag aataaattat	58061
gaactgaggc tgggcttgtc aacttgaaca ttgtctgagg ggacatgcat accagtctag	58121
atacatatcat atatggagat actgtttctt cctcatctca aaggaatttt agaagattga	58181
agagaaaata tataagggtct tcaaaatgtg aatttgtttt aatcacaatt taagatatag	58241
tttcgatttt ctgtaaaaca g gag caa aga gaa att gtg aag aaa cat gag	58292
	Glu Gln Arg Glu Ile Val Lys Lys His Glu
	1570 1575
gaa gac ctt cat att ctt cat cac aga tta gaa cta cag gct gat	58337
Glu Asp Leu His Ile Leu His His Arg Leu Glu Leu Gln Ala Asp	
	1580 1585 1590
agt tca cta aat aaa ttc aaa caa acg gct tgg gtaagattct	58380

ES 2 646 716 T3

Ser Ser	Leu Asn Lys Phe Lys	Gln Thr Ala Trp	
1595	1600		
aagaactttg	ttccattctt	tattgatttt	tgtgaccatg taaattaaaa ttcagctctc 58440
ttcttttttg	gaatggaagt	tacccttttt	gttgccaaaa taatcttctg aaaacatagc 58500
tctgatcatt	cttcctcctg	tagctcaccg	ctgttcacaa aattatattt ataattctta 58560
gccatgtact	caatctgcta	tgaacctacc	tgccctttctt ttcaaattct actcactgtg 58620
agtttagcta	tatctaactt	ccagaattca	gctcatattt gcctcttttg accattctgt 58680
tccatatgta	tgaaatgaca	tgtctttcat	cttttaatgt gtaaccttag catatttgag 58740
cattacctcg	ttaattcggt	caacacttat	tgatctcctg ctacgtgcag acattttgct 58800
agctattgta	aatacaaata	ataaagtctg	catttcctgt cttctttaag ccttcattgc 58860
ctattaaatc	attacatttt	agattagata	ttataatttg atcatttgag gaaccaaatt 58920
aaaaatatgg	aataagtatg	gcattgaatt	atacatgcct attgctaata tattcatatt 58980
ttatag gat	tta atg aaa cag tct	ccc act cca gtt cct	acc aac aag 59028
Asp	Leu Met Lys Gln Ser	Pro Thr Pro Val Pro	Thr Asn Lys
1605	1610	1615	
cat ttt	att cgt ctg gct gag	atg gaa cag aca gta	gca gaa caa 59073
His Phe	Ile Arg Leu Ala Glu	Met Glu Gln Thr Val	Ala Glu Gln
1620	1625	1630	
gat gac	tct ctt tcc tca ctc	ttg gtc aaa cta aag	aaa gta tca 59118
Asp Asp	Ser Leu Ser Ser Leu	Leu Val Lys Leu Lys	Lys Val Ser
1635	1640	1645	
caa gat	ttg gag aga caa aga	gaa atc act gaa tta	aaa gta aaa 59163
Gln Asp	Leu Glu Arg Gln Arg	Glu Ile Thr Glu Leu	Lys Val Lys
1650	1655	1660	
gaa ttt	gaa aat atc aaa tta	ca gtaagtcttc	gaaatgtatt 59206
Glu Phe	Glu Asn Ile Lys Leu	Gln	
1665	1670		
gtaaaaatag	gcaaagata	agtgatataa	tgaagataaa cataagtgtt tgctatgcca 59266
ggcactgttc	taagactttt	aagtatattg	tctcattttt atcctcagga ctgctggtta 59326
catatgttat	cattttcccc	atttttaaaga	gaggatatgg cctcaggaat gcttaatagc 59386
atgtctgggg	gtagatggga	aagccataat	ttgaaactag tcagtctgac tcaaaagcca 59446
atacaaattc	ttttccagaa	tctcattttt	accttctttg agcctcagtt tcatcttatt 59506
tatttatttt	tatttttgag	acaaggtctg	gctctattttc ctaggctgga gtgcagtgac 59566
ataatctcag	ctcactgcaa	ccttgacctt	ccaggctcaa accatcttcc cacctcagcc 59626
tgacagagtag	ctggcactac	aggcaggtgc	caccacacct gggtagtttt tttgtatttt 59686
tgtagagaca	aggtttctcc	atgttgccca	ggctgggtctt gaactcgtga gctcaagtga 59746
tccgcccact	tcggcctccc	aaagtgtctg	gattacaggc ctgagccatt gcaccagcc 59806

ES 2 646 716 T3

tcatcatctt taaaatggaa ataataatac ttaccctggc cctttcaggg tggttatatg 59866
 aaggtcaaat tataccgtgt atgaaagtaa tttgaaaact gtaaaataac atacagatag 59926
 aaaacttttg attacacact tataagagtg tctgtcatat aatagagatt ctaaacattg 59986
 ttcaaccact ttatcagaac gtagatttta aactcaaaat aggtttatag ttaggtagtt 60046
 tctaatacatt ataataattat ctctatgggc ctaaatttta ttatctgaaa aaacatgaga 60106
 aaattgaact gcttgactta taattccatt tcagctctca agcccctgct agagtctttg 60166
 attctttact cacttattca aatgcctctg acagaattaa cactattttt gctttgctaa 60226
 ggagctgcca ctgttaagaa attactctct aaaagaaaga aaattggcaa cagcatatgt 60286
 gtattttcag tctcttttcc tcactctatt aaattttgta caagagatgt tatttttggt 60346
 ctagtaaatt tctgtcatgt tttggagtat aaaattactt gtgcttttgc atctaatttg 60406
 tgggtgtaga aaatcataat cttttgaaat accttatata atacattttt ttgccacagg 60466
 aaatacttga agttattgtt gtgtacctta cgtcatttta gtccaaaatt atacttgtgt 60526
 tctctgtgtg catattttga tatgtattag gagattatgg atctgtgtga tttcttaagt 60586
 aaatcctgat attttcacaa tttgatgatg actctttaaa gttagactta agttttgcca 60646
 aaagcaagaa gcctcaaaga gtaacatttg ttcattgtctt aacactatct ccctcttatt 60706
 ggtcagaatc tcagtatgga tgcagtgtcc atatgcacaa caatatatta attcagttta 60766
 acagacttaa tgctgaataa gcaataagat taattgaatt aactaaatct tttgatagta 60826
 tccacttcca tatatatagt tatagatata atgctagtga atttgaacca taaacaaatt 60886
 aataatacat gtgatttctg tgaaaattta tattagtctt ttcaatatgt caatataggg 60946
 cagtatttct caaatataga ggatcagttt ttcaccattg tccctcttgg ggacatttgg 61006
 cgatgtctgg agacattttt gattgtcatg gctcgggggt gctactggta tccagtgggt 61066
 agaatcaaaa gatgctgcta aacatcctat catgcacaag gcagccccac caccaacaaa 61126
 gaattatcca gtcaaaaatg ttactagtag tatggtagg aaactatcat atagaggaag 61186
 caatcacatt ttacaagagc cataaatattt aaaatgcctt tttgttcatt ctctgtatat 61246
 ttgactagag tcacaaaata acttgataag attgttgcca aaaatattag aaactagaag 61306
 aaaaatgtgt tgtaagtct aagagtagtt aaatgaaata aagaattatt cttctttgga 61366
 tttggatgcc tgcatacaaga tttagattgt aaggatactt aggactgaac atttgctcta 61426
 tatgaaattt gtattaatca aggtatgaat tgcagcaacc actctattaa ttacatatgt 61486
 ttggccagggt gtggtggctc acacctgtaa tcccagcaat ttgggatgcc aaagcgggct 61546
 tatcacctga ggtcatgcgt tcaaactggc ctggccaaca tggtgaaacc ccatctctac 61606
 taaaaataca aaaattagct gggcctgatg gtgcacgccc gtagtcccag ctactcagga 61666
 agttgaggca aaaaaatcac ttgaatctgg gaggcagagg ttgcagtcag ccgagattgc 61726

ES 2 646 716 T3

gctgctgcac tccagcctgg gtgacagagt gagactgggt ctcaaaaaaa ttaaaaatta 61786
aaaaacacac acacacatat gtttattttac atcag g ctt caa gaa aac cat gaa 61840
Leu Gln Glu Asn His Glu
1675
gat gaa gtg aaa aaa gta aaa gcg gaa gta gag gat tta aag tat 61885
Asp Glu Val Lys Lys Val Lys Ala Glu Val Glu Asp Leu Lys Tyr
1680 1685 1690
ctt ctg gac cag tca caa aag gag tca cag tgt tta aaa tct gaa 61930
Leu Leu Asp Gln Ser Gln Lys Glu Ser Gln Cys Leu Lys Ser Glu
1695 1700 1705
ctt cag gct caa aaa gaa gca aat tca aga gct cca aca act aca 61975
Leu Gln Ala Gln Lys Glu Ala Asn Ser Arg Ala Pro Thr Thr Thr
1710 1715 1720
atg aga aat cta gta gaa cgg cta aag agc caa tta gcc ttg aag 62020
Met Arg Asn Leu Val Glu Arg Leu Lys Ser Gln Leu Ala Leu Lys
1725 1730 1735
gag aaa caa cag aaa gtaagtaaca acagaaaatt atcaacattt aggaaaaata 62075
Glu Lys Gln Gln Lys
1740
tgtggtagat tgctttttaga gaagattttgt aaattttataa aagatggtag tataaatctc 62135
cgtgtttgtaa taaaaagtat gagcttttatc ttatgctgtt aaacaaggta ttttagacaa 62195
tgctgttttt gtgggcagat atagtccaat ttatcttttt atgttttcgt caatctgatt 62255
tgtgaattat ctatatgaag ttaggaaaaa tcttaatgta cattacaaaa atataatata 62315
tattacattg ttttttcttt ttttctactg gaatttttatg ctactgaggc tttttttaac 62375
aaatgaacaa ttttgaacaa tttgagggat tgagggaagt atgataatga caaaaaggga 62435
tgaaaaaagg gggcatataga gatgtttttg tgagaaggag ttggtcagt ttttctgatt 62495
tattagggtt ttttttagtt tatctcagat ttgatctatt taaattgttt tagaagatgc 62555
tggtgttttt ctgtgctagc tatgaaattt atgggtaaac tttaagcctt tcctagtcct 62615
tttgttgtct acctaaattc aattaatttc atatggaagg atgtagtaag tgagtaatat 62675
aaatatctaa aattggatgt ttgaaaacaa aacatacctg ttttttgtaa tagcttgatt 62735
taatgctgag ttctcaaaat cattattaag attttgaact ttcacattca atgtggaaag 62795
aattgagtgt aattacaaaa gatttatttg aaaaagttga gttgttaatt tgtgaaatat 62855
gttccattaa actcataata ttttagaaaa atagtaggaa gtaataaagc ttgtttattt 62915
tttatatcat atattcatat aaaatgtcag ttttccttta aaaattacat tttttttttg 62975
gttaattttt ag gca ctt agt cgg gca ctt tta gaa ctc cgg gca gaa 63023
Ala Leu Ser Arg Ala Leu Leu Glu Leu Arg Ala Glu
1745 1750
atg aca gca gct gct gaa gaa cgt att att tct gca act tct caa 63068
Met Thr Ala Ala Ala Glu Glu Arg Ile Ile Ser Ala Thr Ser Gln

ES 2 646 716 T3

1755	1760	1765	
aaa gag gcc cat ctc aat gtt caa caa atc gtt gat cga cat act			63113
Lys Glu Ala His Leu Asn Val Gln Gln Ile Val Asp Arg His Thr			
1770	1775	1780	
aga gag cta aag gtgaacatca acacgtgtta atgtaacaaa atttctgata			63165
Arg Glu Leu Lys			
1785			
attcctattg gaagagaatt cactatgata tataagtaatt ttgttgatga ataggggaatt			63225
tataatgcac tgttggtggc tagacataga cacacacatg cattttttcaa caataagtct			63285
ctttatgata ctcatcttact gattatcatc ttgggggatta ggaaaggata ggccattatg			63345
aactactgtt tctaataaaa ttaaatttaa gaaatatttt acttaggatt ttttttaaga			63405
ctttattatt ttttttagagc aatttttaggt tcacagcaaa attgagagga aggtacagag			63465
atttcctgta tatctcctac cctgaaagtg gtacatttgt taaaattgat gaacctatat			63525
tgatacatca taatcaccca aagtccaagt ttacctctat tttagctctt ggtatttttac			63585
actctgtgtg tttagacaaa tgtataatga tatgtatcca tcattatagt attatacagg			63645
gtattttcac tgccctaaaa atcttctgtg cctctcttct tcattccttc ctctgcacct			63705
caccaaacc ctggcaacca gtgatctttt tactgtctcc atagtttcac cttttccaga			63765
atatgttata gatggaaaca tacagtgtgt ccccatcatt ctaccatag gacagctagg			63825
aactcctttc tagtggcata catattgtct agtattgtaa gttacccttt tataatcttat			63885
ctttgtaaac taggttagaa attacttcaa gtcagagatt tgttctgtac tactcttatg			63945
cttcatagtg tttaaaacgt tgtcatatat attgttatat acttgtttgt ttaattaatt			64005
cagccaaaat gaaacgtgca tatttgataa aattttgttt gtgggtgttt gttgaagatg			64065
aattgcttta cactagtttt tttttttttt ctcaaagtcg acttttttcc tcaaggtaga			64125
cttgacatga atatggaaaa atatatgtag tttgtggtta ttttttttct cttgtgtact			64185
taaaaattca gactgaattt ttcttataat ggtatatttt ctgttttatg ttccttttat			64245
cattgatact tcttgaagag tcatgaataa tacctttctt tttctcttat tag aca			64301
			Thr
caa gtt gaa gat tta aat gaa aat ctt tta aaa ttg aaa gaa gca			64346
Gln Val Glu Asp Leu Asn Glu Asn Leu Leu Lys Leu Lys Glu Ala			
1790	1795	1800	
ctt aaa aca agt aaa aac aga gaa aac tca cta act gat aat ttg			64391
Leu Lys Thr Ser Lys Asn Arg Glu Asn Ser Leu Thr Asp Asn Leu			
1805	1810	1815	
aat gac tta aat aat gaa ctg caa aag aaa caa aaa gcc tat aat			64436
Asn Asp Leu Asn Asn Glu Leu Gln Lys Lys Gln Lys Ala Tyr Asn			
1820	1825	1830	
aaa ata ctt aga gag aaa gag gaa att gat caa gag aat gat gaa			64481

ES 2 646 716 T3

Lys 1835	Ile	Leu	Arg	Glu	Lys 1840	Glu	Glu	Ile	Asp	Gln 1845	Glu	Asn	Asp	Glu		
ctg	aaa	agg	caa	att	aaa	aga	cta	acc	agt	gga	tta	cag	gtaattttat		64530	
Leu	Lys	Arg	Gln	Ile	Lys	Arg	Leu	Thr	Ser	Gly	Leu	Gln				
1850					1855					1860						
atttaactct gataatgtct gatttacaat atagaggtag tagtttattt ctactttatc															64590	
attttatcta tggatatttgt taaaactgac tttcaaatca ctttgattaa tgtaattaat															64650	
ttcttttgtg acttctattg tgtttatagt tctagagtag catattagta tgttgattata															64710	
aaatgcagaa gcagctacca gattatctta tgtattaagt gtcatttaga aagtatggtc															64770	
agtgatagct tcagaaagtt gctattatat aattgaaata tttactgtct attttgtttt															64830	
acatttattt gtaaaaaatat aaagttacat tttatttttt ag ggc aaa ccc ctg															64884	
Gly Lys Pro Leu															1865	
aca	gat	aat	aaa	caa	agt	cta	att	gaa	gaa	ctc	caa	agg	aaa	gtt	64929	
Thr	Asp	Asn	Lys	Gln	Ser	Leu	Ile	Glu	Glu	Leu	Gln	Arg	Lys	Val		
1870															1875	1880
aaa	aaa	cta	gag	aac	caa	tta	gag	gga	aag	gtg	gag	gaa	gta	gac	64974	
Lys	Lys	Leu	Glu	Asn	Gln	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Glu	Glu	Val	Asp		
1885															1890	1895
cta aaa cct atg aaa gaa aag gtatgtgaag aaacatactg acttatatgc															65025	
Leu Lys Pro Met Lys Glu Lys															1900	
ttaaggtagt gacagagtaa gttaaataca tagctgatta acagttaata tactgcctta															65085	
atttgatgac ctggctgtat taattctgta ttaattttga ggactataag cagtattgaa															65145	
taacgtagaa aagtctaagt ttctgttctg taggaattta gagtctactt gaggagatac															65205	
ctataatgta actcttattt ggaaattact acatcaattt cattcatctt tctgacatta															65265	
gagtacctct gaagttcctt cacaccttaa catattcaac tgtgtatcat ttctctccaa															65325	
agtaatcatt tacacaggtt ggtgcttttg acttttgggg cagaaagata gacattttaa															65385	
gataccccac tttgacccaa ataggtcctt tttaatcctt caggagacta ggctgttatt															65445	
tcagatagca aagttatttg gaatatcttc agtatttgca gtaataatca gtaaccaatc															65505	
tgctcataga ttaattctgt gggagaaatt gcttaaaatt ttatagttca tagtaaactg															65565	
ttttgtaata aaaattactg attgaaataa ccccaaaaaa aactaaaatt ggctaaaatg															65625	
cgtgtaatta aatttgttat ggacaataaa ttggagataa cttgttggta acattcaaaa															65685	
tatcgaaagt gaactgggaa atgttgatgt tagcagtaat atttgccatt gaagaaaatc															65745	
agtatggagg agctatggtt aggaaaattt ttattataaa atttaccag aaaatattta															65805	
atgtctataa aataatttca atcacatgaa aatggaaaag aaaattctgt ctttaaaggc															65865	
attgaataga aaataggtaa tggaattcaa atttcttaat agagtatgct cccaaaatta															65925	

ttttctatga aaattcatta atgtcagtggt aattttattga cactattttgc gtggagtcac 65985
 aacatgcttg ctgtcagaag ctttgctgggt gaaaactgta agatcaaagt gtccttaatc 66045
 ttttggattt ccatcttttct aactccctaa ttgggggatag gcctgatctt atccctaaat 66105
 ggggataggt tagaaactgg tatgtttgtt cctaactgggt gtgtttctat accagtttct 66165
 aacctgattc ctatcagaat gttttaagag ccttggtggct ttgcctggac tcttctatgc 66225
 tacagtttat ttagtttatt tattcagttt attcctcctt aaagtgggaa taatactatc 66285
 tgtattgccg gtttctcagg attatttttac ataaaatgat atgatatgcg gaagtctttt 66345
 gtaagccatc acatccatag cagtataaga tattactact aactagaaag agaaaacagg 66405
 ggtctatgcc cagtattaaa attggcattc aggaatctag tgagaatatt ttttcaggtt 66465
 cattgcttgg gcattttctaa tttatactca agaaatgctt tcatattgtt tggaaatttt 66525
 agtacccttt tctctgtaaa cagaatttgt agtctaccta tgtaacaaaa cccacccttg 66585
 tgccttgcat ttcattctcc ttagcattta ttactatctt aacatactag acatgtactt 66645
 gtcttttgtt catctttttt ttttcttttt ttattagacc ataaactttg atggcaggaa 66705
 ctttgcctat tttatttatt attgtattcc cagcacctag aacaatcgct ggcacatagt 66765
 agatgctcag tatttggtga atgaatataa attttttaa atgtataataa tattattctg 66825
 aaatctatgc atacgaagct tttggtacag aaaacatgaa aagagaacta ctgccttatc 66885
 atccagtctt cttccctctt ctcatcaggt ctagaacata acctgttttg gaaaaagttc 66945
 tcaaaccata tgtttatctt gccctcaaac cataacaaca atcaatgcaa aagacttctg 67005
 tgacccccag aatatgtggg gatttctcca catcagcaag caagcagttg gttttgtagc 67065
 agacaccaac tgggtgtcgt ccaattcaat tcatcatcta cctggagata gtgtcagatc 67125
 ccacagatat cttacttcga tcaaatacaca agtccaggcc tccgtgactt ccgaagtcc 67185
 cacatcccca gccccagct ttgggtttga ttaatttcct ggagtggctc acagaactca 67245
 gggaaacatt tacttacatt taccagttta taataaagggt tattacaaag gatacaggtt 67305
 aagagatgtg taagaagaga tatgggggaa ggggtgtgga ccttccatgc ctttctgggg 67365
 tgccaccttc ctctagaaac ctccacatgt tcagttctcc agaacctctc tgaacctcgt 67425
 cctcttggtt tttagggaag cttcatgaca tcagtatttc ttctcctagg gtatggggca 67485
 ggacccccctc gtattaggggt ttttaagacc acagtcagaa aggcagggga agattacagt 67545
 cctgccttag ggcaggtgaa aggaggatgg gagaagggtca gagagactct tttctgaggt 67605
 gtgctcgaa ggcctaacac actcaatatt ataactaaag atgaggacaa gggctatgag 67665
 agttataagc caggaaccat ggaaaaaagc ctatatgtaa taacaccaca atacccatgg 67725
 taccattcac gtttggtgtt tttctgtttt tcaattgttc tttcagttt ggttccctta 67785
 atcttaattt agcaagtaat gccagggtggg ataaaattgc ccaaaccxaa caaagtactg 67845

ES 2 646 716 T3

tgtgctgcag	gattatthta	tgacatacct	tatgtcccc	actagtatth	acatthctgg	67905
gagtacagaa	aaatthctgt	acataatthca	gaaaaaatga	aattaataac	tatcaaccac	67965
ttagtgaagt	thththctth	thththtgaga	tggagtthta	thcttgthca	ccaggctgga	68025
gtgcaatggc	gcaatctcag	ctcactgcaa	cctccgcctc	ctgggttcaa	gtgattctcc	68085
tgcatcaacc	tcccaagtag	ctgggattac	aggtgcctgg	caccacgact	ggctaathth	68145
tgaaththta	gtaaagatgg	ggththacca	tgttggccag	gctagtctca	aactcctgac	68205
ctcaggatgat	ctgcccgcct	tggcccccca	aagtgcctgga	ttacaggat	gagccaccac	68265
accagactg	aagthththac	aththththaa	gggcacttat	tagctgaath	aaataaggta	68325
aaaaattgac	tagtattaga	gacaagaath	ggagaatata	gttctctagt	attcgagaaa	68385
gtcgththga	taggacaact	aatcttagtg	agaaththggc	ththththcat	aththththaa	68445
thththtgaga	tgacgtctta	ctatgttgcc	ctggctgggc	thtgaaactct	gggctcaaac	68505
aatctthctg	cctcggcctc	ccaaagtgt	gagattataa	gcatgagcca	tctccccagg	68565
aaththgactt	taaaccatgg	thctcaacc	ththcagattc	aacattccct	thtaataaaaa	68625
atataatgtt	tcataathth	ccctththacta	thataaattga	aatgcatagt	taacataaac	68685
tctacctact	tacataathth	caaaaatgtc	attatgaatg	tcctaaatga	aatatatagg	68745
gggaacataa	aaggaatath	cataththcaa	catgtaaatg	ctthggcatg	actccattgg	68805
aaaatataat	gaactagtca	tgtgcttgca	cctthcattaa	tgtgagttca	aagctacgat	68865
tgcagactga	cacaaatgtg	thctattggc	aactgatggg	tcatgatgg	attgccathth	68925
gtaaththgat	thccaaaatg	gtaaacaaat	tgttggtgca	gttctcagca	aaacaatgtc	68985
tataatctta	cctthththataa	gactgttgta	thcttagaaa	acttagtgta	tagtaaaacc	69045
aththththth	tacttagtgt	gaatatgtta	gttgagata	aathththtagc	tcagaccagt	69105
gtaagcagaa	ththththctg	tattaatath	cagtagaaca	thtgaaagt	gttcagtgca	69165
tgagactath	ctgcattgga	taggctththct	thggctcctt	tatcatagtt	ataataaacc	69225
atgacaccta	cccctgaaat	gccctaathth	cctthcgtth	ctthththctth	thththththth	69285
gcactththth	ctagctaact	tactacaaa	tagathththga	ththththctth	gtththththth	69345
ctgtatcgth	tgctccctth	thcccaatct	atctaaccac	ctagtataaa	ctagatagta	69405
agattcatga	agatacactth	ththththctga	thththththcat	thgtthththth	cctattgctc	69465
ctagagtagt	acttggcaca	tggthththth	thaaataagta	cctgtcaaat	gagtgaagta	69525
atgtgcattg	aagactthga	ggggtctctga	tgctaggaaa	thgtcatggg	ataatagatg	69585
aggthththth	thththththth	ggattctthth	tagaagctth	ctctagthth	gattththth	69645
gaatctthth	thaaaggctc	ctgaagggtg	thggcattag	tcagaactgt	ctcccagaat	69705

tttattttgtc ttgtgataga ataaagcata gtttagcctaa agagcagttt tcctaatagc	69765
tcggcatgcc caaagattct aggagttata caggttgaac atctaatacca aaaatctgaa	69825
atgctccaag atacaaaatt ttttgagcac caatatgatg ccacaagtgg aaaattctga	69885
tgtgacctca tatgatgagt cacagtcaaa acacagtcaa aactttgttt catgtacaaa	69945
attattaaaa aatattgtat aatactacct ccaagctatg tgtagaaggt gtatgtgaaa	70005
cataagtcaa ttttgtgttt ggacttggga cccatcccta agatatctca ttatgtatat	70065
gcaaataattc caaaaatatt ttttaaaaa atccaaattc taaaacacgg ctggttccaa	70125
gcgtttcgta agggatactc aacctgtata gcaaaatgaa catatttaca tattctctag	70185
gaaatattag tttaacaattt ttctaggcaa attataattg ataaatcata aagaaaattt	70245
aaaataacac tggtaatattt cctacctcct tcgttattgt tacag aat gct aaa	70299
	Asn Ala Lys
	1905
gaa gaa tta att agg tgg gaa gaa ggt aaa aag tgg caa gcc aaa	70344
Glu Glu Leu Ile Arg Trp Glu Glu Gly Lys Lys Trp Gln Ala Lys	
	1910 1915 1920
ata gaa gga att cga aac aag tta aaa gag aaa gag ggg gaa gtc	70389
Ile Glu Gly Ile Arg Asn Lys Leu Lys Glu Lys Glu Gly Glu Val	
	1925 1930 1935
ttt act tta aca aag cag ttg aat act ttg aag gat ctt ttt gcc	70434
Phe Thr Leu Thr Lys Gln Leu Asn Thr Leu Lys Asp Leu Phe Ala	
	1940 1945 1950
aa gtgagtttaa atatcattat aaaactaatt atgtgtaaaa tccttttagtg	70486
Lys	
acctggaaat tatatagctt tatcatagtt gataatatga gaaatggtct agttttaaattg	70546
atcatttatt atctatgatt tacttacttt ttattttctt taaaatctgt tttaaataata	70606
ttgtaacaat tatagatgga ttttcctgtg atctcgttgt aaattagctt atgacaaata	70666
taggggtgta caattattgt aatttggttt ggtaatgagt atgcaattga aaagccaaac	70726
actgaatggt atatttcatg attctatatt aaattccaca g a gcc gat aaa gag	70780
	Ala Asp Lys Glu
	1955
aaa ctt act ttg cag agg aaa cta aaa aca act ggc atg act gtt	70825
Lys Leu Thr Leu Gln Arg Lys Leu Lys Thr Thr Gly Met Thr Val	
	1960 1965 1970
gat cag gtt ttg gga ata cga gct ttg gag tca gaa aaa gaa ttg	70870
Asp Gln Val Leu Gly Ile Arg Ala Leu Glu Ser Glu Lys Glu Leu	
	1975 1980 1985
gaa gaa tta aaa aag aga aat ctt gac tta gaa aat gat ata ttg	70915
Glu Glu Leu Lys Lys Arg Asn Leu Asp Leu Glu Asn Asp Ile Leu	
	1990 1995 2000
tat atg ag gtaagctatt atgtggaaat gtgccacca ttgtaatgaa	70963

Tyr Met Arg

aaactgggtg acccctagaa attgaaataa taaatgtgtg ttgtcttaag cttggggttat 71023
 gttttctttt cccatgtgaa ttgagatatt cctgggttctt catatgccac ataatttttg 71083
 tgtatttttg atcttttgaa tattatattg tgagactctg gttcttggtt aaattctatg 71143
 ggaaaatgta gatacttttg ttttagcatg caatcgggtct aattagggttc aggccacaag 71203
 ttccaacctc atttcttggg ctgtgggtcc atttttcaaa gccttttcaa tactcttcag 71263
 atctgtcctg cctgtgtacc tcacaatagg tgatctggta tgtgagctat gtaccattag 71323
 ttcagttctt agaaactttg gtattctgat taggatcgat ccatacattht gcagctcaag 71383
 agtgagccca gaagttcata aacaacttta taggggtccct ttcttgagct cctccctctt 71443
 tgccatctct ctgatacttt gtttccctag ggatttccat ttggggcttt agttaccag 71503
 tgatgccatg tacttcagga attgcacact tctgcagcca agcaagcaag aggagagtag 71563
 aaagaggaag aaaaaaacga cttttacctt accctcttag tatcatagct ctaccaattg 71623
 gagatttccc tcccaaaaaa tattagcttc tgtgagttcc cattgcagcc tctattacca 71683
 ctgctatggg atggcttaag ggttggggca tgaaagaaca gatagaagaa aaaaaagtg 71743
 aggtgttttc atattgtctc ttgagtgtta aaagattccc tttctcttta ctcgagctag 71803
 aattagaagg tttacctgga gctctctctg tcagtgcaga caccatctt caggtttcaa 71863
 ataatgttgt cttcagggca ggcagtaaca gaataaaaga aaaggtaaatt tcatcacctg 71923
 tttgctgcta ctttaagtcc tggatttcta ttgtaatctg ctttctactc ctttgcaaag 71983
 tcctcaaagtg gttgctccat gcatttagga gagagaagat tgaatgtatt tactccattg 72043
 tacttggaac cagatgccct tgccctgcat caccatctt catttcttag cagagccttt 72103
 gagatttttg tgtgtgtgtg ctttacaatc tctttccaag ttatatcttc tgatacagtc 72163
 atgggtcgtg aaagcaaaat aaaatcatgt gttaacattt aaaacttttt aattttattc 72223
 tgacaacagc taaaactatt taatcttctg tttcgtcat ttcttccaag gtaaaactca 72283
 gttggtttta cgtgatttgc tatttcttct tctttgcatt taaaaatgat ctgtgatcat 72343
 attactgatc tttgtaaagg gctaatatct acctgcaaca tttggatatg acagtattta 72403
 ccctttgtaa atacacattt tctattttatc ttcaaaaatt accattcatt agtctgtgtt 72463
 aatgtctgtt tactattgtg tcattatgaa tgtgatgtga acatacgaag ttgaacttat 72523
 ttaaacgaac actctcatga gcttctaate cacattcctt ccttttcctt ctaagttacc 72583
 atttcttaaa aatcttttag aagtttcctt gatagggaaa acacaaatta ttgaggaatt 72643
 tttctttctc ttgacatctg tttatagtta ctctcttggt ccagcagtggt atatttcccc 72703
 tccatgtttt tctttgtcta aacatatgtt caaaacaaaa cacttttatt cttctttgca 72763

gggttttaciaa ggatcaactt ttagtttttga aacctgctat tactttttaga ggccattttt 72823
 tttttctctta ataatgtgag ttcatgctgg ctgaagtaat tggaatactt tatagaaaag 72883
 attgaatttg tcttctctct gaactctagt ttgaatttct aaattttatg aatcatctag 72943
 atattaaaga ggaggggcat atcaaagagg agaaccctag cagagataag aggcaagagt 73003
 aaatgtttca tgtatgggta agagtggatt tgtattttacc taagtaaagg tagaccctgg 73063
 acaataagggt tggatagatg tggagggtgg aaaccatgga gggctttgta ggtcaagtgg 73123
 atgttttttag acttgaagtg ttaaattatt atctgaaatc attaagagtc ttttttagatc 73183
 cttgagcttc ttgagaagac catggatatt atgcagttat tatataatgt tttaaaatag 73243
 taagtatttt agtttaactg tcttatgtaa ttccatataa atggatgcat gttcttttaa 73303
 aatgttaatg tatttcagta aatcaaaaata tactttttga ctcatcattt aaaggaggcc 73363
 ttcagtgaat gctctgtaga ggattatttt ataatactaa ttttgatatc ctaatttatt 73423
 tgttataaag tttagaagggt ttgaagaatt taaaatatag tgtaataaaa cacactgaac 73483
 ttttcttttt ttatcttgta tttttatata gtacaacaga aaaaagatga aatgtgaata 73543
 gtaaagagtc tgtgattgtt gttcatag g gcc cac caa gct ctt cct cga 73593
 Ala His Gln Ala Leu Pro Arg
 2005 2010
 gat tct gtt gta gaa gat tta cat tta caa aat aga tac ctc caa 73638
 Asp Ser Val Val Glu Asp Leu His Leu Gln Asn Arg Tyr Leu Gln
 2015 2020 2025
 gaa aaa ctt cat gct tta gaa aaa cag ttt tca aag gat aca tat 73683
 Glu Lys Leu His Ala Leu Glu Lys Gln Phe Ser Lys Asp Thr Tyr
 2030 2035 2040
 tct aag cct tca gtaagtgtat atctttttatt attttttttct tttttccatg 73735
 Ser Lys Pro Ser
 2045
 ttaaaaatgca tgaaagtga atcaacttct ttcttaaatct ggccaaaagc attacatctt 73795
 tctcattaat agtaatacag taaattcaac ttttattttt aacaggtagt gatgtgtaat 73855
 aattttattta atcctttttta acataataac agtaaaactta agattcttaa gcttttcata 73915
 aagctcataa atgatttcta gaaattttta atatgtagtt atcattatgt attttgctgt 73975
 agcagcagta tacagttaaa taaaatagga aaacatgttc caagactgtt ttcattcaaa 74035
 tatttatgct atatttttag cttataaaaa ctcatataatc attaatgtaa aattatttgt 74095
 tggatttttt aaatatttag tgtattattt ttgtttcttt tttctttcca tgtttcttca 74155
 ttcttccacc ttaagcagaa tcagggtgtgt gacacaacta tgttttctat ccttgttacc 74215
 attattaata aatacaaggg catgatattt ttcacaaaag aaacactttg ttcagaacca 74275
 aaaaagatca tggcaacagt cagaattaaa aatggtaaaa gactaggtgc caaagatgac 74335
 ttacataatt gggtacctag aaatattcta tgggtattaca gtaatgatga aaaatacaaa 74395

ES 2 646 716 T3

ttagaacaca	ttttagatcc	tattgagtta	aataaatcag	agtcaagacc	aaacaataaa	74455
taaagtcaat	ttacgtcaac	aaatggtaag	ttggcagatt	ttaactccct	ttttgaaaat	74515
gaaccatgat	cctaaggttg	gtaaaattaa	tcaagaatgt	tgtcaaaatg	ataaagataa	74575
aaatgaggaa	gagaataaga	taggcaagag	tgagaaagga	aagagacaca	tagctgaaaa	74635
tgtgagtcac	aacaactaca	tagatccgta	gaatctgcta	tggaggactg	tgattatgtg	74695
acagttgctg	atgccgtggc	ttagtgagct	gaggggtgatg	cacaggcagg	cgatgtaact	74755
gatgcgtcag	tccagccaag	aaaggacgcg	tccctgggtt	ggctacgtgg	ccgtccttta	74815
tttctttggt	aactgaattt	tcttatagta	agtagcttac	gtacatatat	agtgcaaagt	74875
ggaaagtgtg	taagatttag	aaaaagcatt	aactattagt	aaactttatc	ttaagctcta	74935
acttttgatt	agttcctaca	aaaattagtg	aatatgcatt	ttctaattta	gtgctttttt	74995
tttttttaca	attgggtgtc	acttaatggt	atattagata	aatgaatagc	aaaaataagg	75055
tacttttagag	ttgattgttt	tgcccttaca	acttctaata	catccagctg	tatttagaag	75115
taagatctca	ctacagcgaa	ttatatcagt	aaaattttgt	tacagtgttg	tgcagtgtcc	75175
taagatgtat	actaagttcc	ttcagtggct	ttttttgcc	tgttttataa	cagataattt	75235
tgttataatg	agaaaaggaa	acttggatgt	gttgctgtct	atattgtgtt	aggctcaggc	75295
aggatgctgt	ggcttactca	tttaatcact	ttgggaggca	ggggcaggaa	gattgcttga	75355
ggccaagagt	ttgagatcag	cttgggcagc	atagccagac	cctgtctcta	caaaaaattt	75415
agacagatgt	ggtggaacac	atgtgtagtc	ctagctatta	gggaggctgt	ggtgggagga	75475
tcatttgagc	ccaggagttt	gatgttacat	tgccctattg	cactccagac	tgggcaacag	75535
agtgagacct	gtctctaaaa	taataataat	gataatgata	aatggtgtta	ggctctgtgc	75595
ctaagtatat	ttttcacata	ggctgggtta	agtggctcat	gcctgcaatc	ccagcacttt	75655
gggaggccaa	ggcagcagga	gcatttgagg	ccaggagtca	aagaccagcc	ttgagagacc	75715
ccatctctac	cagaaaaaaa	aaaaaaaaga	aacaattagc	tgggtgtgat	tgtgcacacc	75775
tgtagtccta	gctactcggg	aggcagaggt	gggcagatca	cttgagccca	ggagtttgag	75835
gttatagtga	gctaagattg	tgccactgca	ctccagactg	ggcaacagag	caagactgtc	75895
tcaaacaaaa	acaaacaaac	aaaaagcact	ttgcagaata	tcagtctaac	tctacagttt	75955
atggactttt	tatgtacgta	ctacttttgg	ctagcttaca	ttgagatata	gaataaaaagt	76015
ttgttcatag	catttatcgt	ttttttcttt	atactgtcca	cctgagatat	tccagtcacc	76075
taagtcatgg	aaacatcaac	taaaattaaa	tatctatggt	aagagaaaat	ggctgaaagt	76135
gatttaattc	ataacacttt	ttttcacatg	ctaataaata	agagtttgag	acttccacta	76195
ggcattatct	ctaactccta	tccactaaga	atgtgatttt	aagtagttga	tggcttttaa	76255

ES 2 646 716 T3

ccggattatt	cttctgtaag	agtttggaag	tctcgtgaag	ttcgttatac	aagaattctg	76315
tttacaagag	agcattacat	tagaatttgt	ttttcagaaa	tttggactat	ctcaacgaat	76375
accttttagtt	ttattatttc	aaaatgcaag	ggaaaaaatg	agccataatc	actaatagta	76435
actgcatcat	attttagtga	gaaatgtggt	aaaaatatcc	tcatgtgaga	tcttccttag	76495
atagaattac	cctctactct	aatattttaat	atattttata	tctaccaatc	agtgatatta	76555
ataggtgttt	atcatttgct	gaatcaaata	ggtacaacag	aagacaggaa	gtttgggaga	76615
tagaagagct	cagggacagg	aatcacaga	tgtccatata	tgaaataacc	ttaaaagtta	76675
tcctgtctaa	tgcccttact	tataaactgt	agtggtagaa	tttgcctagt	attaacctaa	76735
tagtggtaga	tttgaatgta	tacttgggct	ttcttattaa	gtggaaatgt	attcctgtga	76795
tttacaatata	tcaacaaaaa	tgtttgtctt	cttttttttg	ctacgacata	tgtgcatgtg	76855
cacacacatc	tcctcaaaca	aaaatcagat	ggacacatgc	agtcattgga	tctaaaagat	76915
gttataaagt	tgtgtataat	aggtatttta	taataatata	ttttaagacc	cataatgtcg	76975
gtggagtaac	tgactttaca	gcccatacaag	ccaatagaga	gagaaaggag	aaaaaaatga	77035
aagttgtgct	gaataattaa	aaaaaattat	ttcctatgat	gcttataaca	gtcctatgag	77095
gtaggtggtta	ttctaattta	tagaaaaaat	gcatagaaaa	atataattaa	gcacagttaa	77155
aaaaaataaa	gtttagaatg	agaagtaaca	acataaataa	tgacccaatg	tagattcagg	77215
tcaaaagaaa	tgaaaatata	atattaatgg	ttttcaaaga	gggaaccatt	actttagctc	77275
aaagaatgaa	ggagggcctt	ccgaaggagt	aaagaattat	ggcagttcct	ttgtagccta	77335
gtgtattcat	ttgctaagg	ggctgtaaca	gactactaca	gatttggtgg	cttaaacaat	77395
agaaatttat	ggtcttagtt	ctggagacct	agaagtccaa	aatcaagaca	tcagcagggt	77455
tgatttcctc	tgcacaatca	gagggaaaga	tctttcccaa	tcctctctcc	ttggcttata	77515
aatgtccatg	ttttccctgt	ttctttttat	catcttcctt	ctgtacatgt	ctctgtgtct	77575
aaatcccaa	attttctctt	ttcataagga	taccagtcac	agtcgaatag	ggtttaccct	77635
gaaatctcat	tttaacttga	atacctctgt	aaagaccag	tctccaaata	aagtcacatt	77695
ctgaggtact	ggaaattatg	actttaatat	ataaatgtgg	agggttaagg	gaacacagtt	77755
caaccataa	cggttagata	acaatcgtgc	tttatatttg	actagtataa	ccaccataga	77815
tcagtttaac	cattatgaaa	ttatacatga	aggcattata	tgtatggaca	ttattaagtc	77875
atacttgctt	tgcttccatt	gtaattaaaa	caaaccatac	tacctttggt	ctgcaagttt	77935
tgtattctaa	cttattttatt	tttggctttc	accagaacac	tccgattttc	tcatattcct	77995
ttgaggaaaa	aaagttacct	tttgacagta	ttttcttata	cagtatgtct	tttatggctt	78055
ttatttatta	aactttaaaa	atattcctaa	tttcatttcc	ctgaag att	tca gga	78110
				Ile	Ser Gly	

ES 2 646 716 T3

ata gag tca gat gat cat tgt cag aga gaa cag gag ctt cag aag	78155
Ile Glu Ser Asp Asp His Cys Gln Arg Glu Gln Glu Leu Gln Lys	
2050 2055 2060	
gaa aac ttg aag ttg tca tct gaa aat att gaa ctg aaa ttt cag	78200
Glu Asn Leu Lys Leu Ser Ser Glu Asn Ile Glu Leu Lys Phe Gln	
2065 2070 2075	
ctt gaa caa gca aat aaa gat ttg cca aga tta aag gtgaatttaa	78246
Leu Glu Gln Ala Asn Lys Asp Leu Pro Arg Leu Lys	
2080 2085 2090	
tgtttttttat taggaaatct aatgcctaaa actccttcct tagttgttat gtttactttt	78306
attagcttat taagaagtca aaaatgcata ttcctaatat atcatggtga tggataactt	78366
tatacatttg ctcttttagca tttatttggt gaaggcctac tttatattaa acactcctcc	78426
agatgctggg aacagcagc caaaaaattc cttataactca taggacttac gttctagtgg	78486
agaagactga caataaacia gtcactaaat agtatgtcat ctgatgttag tgctaaggag	78546
agaaataaag catgattggt gtaaagagta tggggagaga gaaggggtgt aactgaaaat	78606
agagtagtaa gggagggtctt ccttaataag atgatatatg aacagagagc taaggagggg	78666
taaaggaagt gagtcataca gatactagaa aaataattac agacaacaga aatagcaagt	78726
tcagatgtcc taagggtggga ggatgcgtgg tatatttcat taaaaattat cacactgtaa	78786
aatataagaa taatttggtt cttttagaaa ttttacttta ttctgatatt aataatgatt	78846
ttttaatctt tgggtttcca agtccttacc tatattatggg aatctttttt ttcttttggc	78906
tagctaattg cttcagtttt gttttctaata ctagaatggt agcaatctgt taattccact	78966
ggtaatgata tagttaagct atgtcttgct tctcacactt tatttattta tttactcagg	79026
gcactaatct gccatttttt cgcacttttt ttcctttttt ttttttttgg tactgcttct	79086
tattctgggt tttacattga tagaaccaat gttagacgtt catttgcctt ttgctgtgta	79146
tatttgggta aggatctata tgtgcaatat atgggacagt taaaatcaga attctaaatt	79206
tgtattattg catcaggcaa taatgtggga aataccttga catttcatat acacaatatt	79266
cttgtattaa tttaacgtct tagttcaaaa tcttccttgt taatatagag accctattat	79326
ttgggttggc aatacagttg aagagattga tggttccttat gaattgtttg ctttttcttt	79386
tcaatggctg tagctatggt aaattattac atgtttgctt gttatctttc ag aat caa	79444
Asn Gln	
gtc aga gat ttg aag gaa atg tgt gaa ttt ctt aag aaa gaa aaa	79489
Val Arg Asp Leu Lys Glu Met Cys Glu Phe Leu Lys Lys Glu Lys	
2095 2100 2105	
gca gaa gtt cag cgg aaa ctt ggc cat gtt aga ggg gtatgtgaga	79535
Ala Glu Val Gln Arg Lys Leu Gly His Val Arg Gly	
2110 2115	

atttaccata	catttgTTTT	ggtttcagca	gtgataagcc	agaaatgaaa	agtttagata	79595									
tgTTgtaaaa	gtactgatat	gcctctacaa	gtgccctgta	gtttcagtgt	ttattctgca	79655									
tctgtaatat	aaaacagtaa	gcattttctat	gtgtctcaaa	gtattttatc	atctgttata	79715									
ccttacatac	tttcatctct	ctttttattg	aatatgcctc	cataccttga	aaacatttaa	79775									
cttccaggaa	tccttttgTT	tatggaggta	actgctaact	ggtccttggt	ccaatgctgc	79835									
cattttgtaa	ccatttgTTa	tgatatcttc	ccagcttggt	ataatgtttt	ataattacat	79895									
tgttcctccc	cctctttttt	tgtgttcttg	taattttctc	cctatgttat	tttgatttca	79955									
ttttatataa	tgaataaatg	ttgcttatga	ggTcaaggcc	aaagacttaa	gctcctgttg	80015									
atttcatgtt	gctgagtgtc	ataaatggaa	gcaatcataa	tgCagagtca	ttctggtagt	80075									
aatattaaat	atatgatgga	ttcagtgaaa	atattatgtg	ttattagaaa	aatattcaga	80135									
acaggccggg	ggcagtggct	cacacctgta	atcccagcaa	tttgggaggc	cgaggcgggc	80195									
agatcactgg	aagtcaggag	ttcaagacca	gcctggccga	catggtgaaa	ccccatctct	80255									
actaaaaata	tgaaaattag	ctgggcatgg	tggctcatgc	ctgtaatcct	agctactcag	80315									
gaggTtgagg	caggagaatt	gcttgaacct	ggcaggcgga	ggttacagtg	agccatggtc	80375									
acacaactgt	actccagcct	gggcgacaga	gcgagactcc	atcttttaaa	acaaaaaaaa	80435									
aaaaggaaaa	atattcagaa	cagtatcttg	ctggcagcaa	catttgTttc	atcaatgaaa	80495									
atatgtgtta	atttgacctt	ttctatctaa	gttaattatg	aaagtgcata	ctaaaatgat	80555									
gtaaaagtTt	atatttcagg	attattctta	ttcatggatg	attaactaaa	atgcaaaaag	80615									
aaattaagca	tactgtttgg	ctaaactgtt	aaaaattatt	tttattttaa	atgataagca	80675									
gttaaactta	ttaagtgatg	actcatctct	gctgatatat	ttatgcaagg	ttttttattt	80735									
cagataactc	ttctattttat	attaaacaga	aactgtattt	ctaagcaata	gcatttctta	80795									
gagaaaattg	cctctattat	gttgcaatta	aaatttaatt	actcatgagc	tctttaaaga	80855									
cacaatttct	cttgtgtggT	tttatttcat	ataaagaaaa	actctgatat	actggagaga	80915									
acattagcta	aatagactat	ttagacttaa	tcattttgat	cagacatcaa	ggctagacta	80975									
tttaagctgt	tacttattag	ctgcatgatt	ttaggaatgt	caaatttcct	aagtcttggt	81035									
tttcttgtat	ttaaaatgga	aattataatt	cctatctcat	agaattgttt	taaggatgaa	81095									
ttgaattaat	acagttttga	cttcaaatat	taggaattat	tgagtataat	aagcctgttg	81155									
tattgttggt	acttcgtatt	atacttacta	aaatatttga	ttaaagattt	aacatattct	81215									
ttcgtag	tct	ggt	aga	agt	gga	aag	aca	atc	cca	gaa	ctg	gaa	aaa	81261	
	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Lys	Thr	Ile	Pro	Glu	Leu	Glu	Lys		
	2120					2125						2130			
acc	att	ggt	tta	atg	aaa	aaa	gta	gtt	gaa	aaa	gtc	cag	aga	gaa	81306
Thr	Ile	Gly	Leu	Met	Lys	Lys	Val	Val	Glu	Lys	Val	Gln	Arg	Glu	
		2135					2140					2145			

ES 2 646 716 T3

aat gaa cag	ttg aaa aaa gca tca	gga ata ttg act agt	gaa aaa	81351		
Asn Glu Gln	Leu Lys Lys Ala Ser	Gly Ile Leu Thr Ser	Glu Lys			
2150	2155	2160				
atg gct aat	att gag cag gaa aat	gaa aaa ttg aag gtaatttttt	81397			
Met Ala Asn	Ile Glu Gln Glu Asn	Glu Lys Leu Lys				
2165	2170					
ttaatgtgat	catttttagg	ggaatatattt	acgttttggt	actatttagg	aaaatttcaa	81457
atatgctcat	tactatataa	aatggcttta	atgaatacaa	tacatatattt	ataaatatag	81517
aaaaaaactt	atgagaggca	aggctaaggg	ttatagagta	ggtctacctg	atctttcttg	81577
ttattttcaag	accaataactt	ttcacttttc	tctctgacag	catagattaa	ttacctgtgt	81637
ctctcttttt	tttttctttt	gagatggagt	actgctttgt	caccagggt	ggaatgcagt	81697
ggtgcaatct	tgactcactg	caagctctgc	ctcccggtt	catgccattc	tcctgcctca	81757
gcctccccc	gtagctggga	ctacaggtgc	ccaccaccac	gcctggctaa	cttttcgtat	81817
ttttagtaga	gatgggggtt	caccatgtta	accaggactg	tctcgatctc	ctgacctcgt	81877
gatccgccc	ctgcggcctc	tgtgtctctt	tgtgaaaata	cagatgccc	agctcccatc	81937
cctgaaattg	atttaattat	tttaggggtg	gtcctgacac	agatatgtat	gttggtgtta	81997
ttttaagtca	tcaattttatt	ctaatatgta	gccaacgttg	ggaacttcgt	tctcactaat	82057
attcaaatga	agactttaat	tctaatacata	tcaaataatgg	tttctaaaac	tactttgaag	82117
atttatgagt	ttataagatt	atctttttatt	tccttggttt	gataatgtat	actttttatt	82177
ttgtttgttt	ttttactag	gct	gaa tta	gaa aaa ctt	aaa gct cat ctt	82226
	Ala	Glu Leu Glu Lys Leu	Lys Ala His Leu			
	2175		2180			
ggg	cat cag ttg agc atg	cac tat gaa tcc aag	acc aaa ggc aca	82271		
Gly	His Gln Leu Ser Met	His Tyr Glu Ser Lys	Thr Lys Gly Thr			
2185	2190	2195				
gaa	aaa att att gct gaa aat	gaa agg ctt cgt	aaa gaa ctt aaa	82316		
Glu	Lys Ile Ile Ala Glu Asn	Glu Arg Leu Arg	Lys Glu Leu Lys			
2200	2205	2210				
aaa	gtatgacttt	tatgactgat	tataactttt	gattttttatt	ttacttaata	82369
Lys						
2215						
cctcttgga	aaactggaag	tagatccttg	atgagagtgt	ctgtaaagg	agatattaag	82429
agattgagga	attgtgtttc	tatgcctgct	gtcatcacat	tccaccatga	aaaacattga	82489
taataaaaagt	taatacattt	aggctgggca	cggtggctca	cgctgtaat	cccagcactt	82549
tgggaggcca	aggcgggtgg	atcacgaggt	caggagatcg	agaccatcct	ggctaacacg	82609
gtgaaacccc	gtctctacta	aaaatacaaa	aaattagccg	ggcgtggtgg	cgggcgctg	82669
tagtcccagc	tactcgggaa	gctgaggcag	gagaatcgct	tgaacccggg	aggcagaggt	82729

tg	cagt	gagc	cg	agat	cgca	cc	acta	ca	ct	gagc	cc	agc	ct	ggg	ca	ac	ag	agc	g	ag	act	cc	atc	82789														
tcaa	acaa	aac	aaaa	aaaa	aaga	aat	gat	ct	tac	gtt	gctt	taca	cat	ac	ctt	t	gctt	at	ag	ct				82849														
agg	tct	cgta	ag	catt	tagga	agt	caaaa	aca	aaga	aat	ctt	t	tac	at	gt	gt	a	aag	gt	ata	aaa			82909														
ct	at	ccc	att	ttt	ct	aaaa	tata	gag	gaa	caa	agt	gt	ca	aatt	t	aa	agt	aat	cact	ag	t			82969														
aact	aa	atat	att	cct	ct	ga	cct	cat	t	t	t	t	gt	gat	ct	gt	t	gtt	ct	a	atta	tt	att	gg	cca	83029												
tatt	gct	gct	tt	aa	agg	aga	gat	gtt	ga	at	tt	gtt	gaa	at	tt	aat	cag	c	att	tag	ag	cc			83089													
cc	agg	t	att	ttt	gt	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	83149													
ac	agt	att	at	gtt	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	83205														
gct	gca	gag	aaa	tta	cg	ata	gca	aag	aat	aat	tta	gag	ata	tta										83250														
Ala	Ala	Glu	Lys	Leu	Arg	Ile	Ala	Lys	Asn	Asn	Leu	Glu	Ile	Leu																								
2220						2225					2230																											
aat	gag	aag	atg	aca	gtt	caa	cta	gaa	gag	act	ggt	aag	aga	ttg										83295														
Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Thr	Gly	Lys	Arg	Leu																								
2235						2240					2245																											
cag	ttt	gca	gaa	agc	aga	ggt	cca	cag	ctt	gaa	ggt	gct	gac	agt										83340														
Gln	Phe	Ala	Glu	Ser	Arg	Gly	Pro	Gln	Leu	Glu	Gly	Ala	Asp	Ser																								
2250						2255					2260																											
aag	agc	tgg	aaa	tcc	att	gtg	gtt	aca	ag	gtag	ga	acag	ag	ttt	t	aa	ac							83389														
Lys	Ser	Trp	Lys	Ser	Ile	Val	Val	Thr	Arg																													
2265						2270																																
tt	gt	acaa	ag	tt	aat	catt	tcaa	att	ttg	gc	att	gt	t	t	t	aaa	ag	aca	ac	act	att	ct	gtg	83449														
ata	ac	ct	ggt	tt	ct	t	ct	ga	tga	ac	ag	t	t	t	g	gt	t	g	t	t	t	t	a	ta	act	t	t	t	t	t	83509							
ttt	ct	gt	t	gt	ag	t	att	gt	t	g	ag	act	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	83569							
tg	t	t	t	g	g	gt	g	cag	g	c	at	g	ga	cag	t	g	a	g	g	g	c	a	a	g	g	g	g	g	g	g	g	83629						
gt	gt	gt	gc	gt	cat	ga	ag	ct	g	t	a	cag	ct	a	tg	ag	c	ct	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	83689						
ct	g	g	gt	g	ct	a	tt	t	t	t	t	ct	cca	act	gc	cag	ct	t	ct	t	g	att	gt	ata	at	tg	ct	t	c	ct	c	83749						
aag	ta	t	gag	c	ag	ga	ata	at	tg	ag	ct	gt	ct	t	gt	caca	at	g	tg	gg	cata	c	tg	gat	ct	ag	g					83809						
ct	gt	g	ct	g	ca	at	g	ct	t	t	t	t	tag	ag	t	t	ata	t	cc	tg	g	g	ca	act	t	t	c	t	t	c	a	g	83869					
ag	at	ga	att	c	ag	cacc	ag	ct	tt	gat	gt	t	t	t	t	t	act	ag	ct	t	c	t	g	ct	t	g	gt	act	t	g	att	t	83929					
ct	ccc	ac	cccc	ga	ac	ac	at	gg	gatt	cca	aacc	tgt	gaa	act	a	tt	t	t	t	t	t	t	g	ct	at	gaa	aga					83989						
gg	tag	t	gg	ta	g	gt	at	g	ag	t	cag	t	c	t	gt	t	g	cca	ct	at	cat	cat	gt	gt	g	gt	t	ca					84049					
t	cat	g	act	gt	gat	g	ag	tag	g	ta	aa	agg	ct	c	tt	gt	gt	cat	t	c	t	cat	t	t	c	a	att	t	t	t	t	a	ag	84109				
ag	ct	g	ct	t	ca	agg	ag	t	ct	g	g	a	ag	t	c	ag	t	g	g	g	g	at	c	ct	g	c	ct	gt	g	t	c	t	t	t	t	c	ca	84169
tt	aa	ag	cc	at	c	ct	g	ta	t	gaa																							84229					
tcaa	aa	ag	g	ca	tact	cat	ctt	tat	ct	ca	aca	tt	ct	ca	taca	gtt	c	ct	t	at	g	t	ccat	g	cacc									84289				

tccaatgtcc	cctttgatgt	ctttgagggt	ttcatcttcc	atgtctgcta	tttggaatgg	84349
tcttgatggg	aggcaagata	gtgatcacta	caactaggat	gggagtccta	gtaccgtgag	84409
gctacagcaa	gtcccacaga	gggcctgctg	cactgtactt	gcctctgtca	accaagtcta	84469
aggagaaaga	ttaagcaggc	atattaaagg	acagcccaga	tggacatgaa	gtcctggagg	84529
aggccttggg	tcctgtccta	atactaaacc	tagagtaccc	agaatccaca	cttctccact	84589
ctagctctca	cttttcccat	ctacacactg	ggaaaaatta	ttctgtcaga	aagccagtgt	84649
caagggtgaga	acaaataaca	aatgtgatga	tatggagtgg	gagaaggggt	ctcttctact	84709
gtcttattgg	accctagcag	tggctctgag	ccagcagtc	tgtcagttga	tttcttggtc	84769
gttcctttgt	tttcttctat	aatcacatgt	ggactcagaa	tgaattttga	gttactctga	84829
aatctattta	ttcaacagat	atttacttag	tacctcctat	tgccagactc	tgctttatgt	84889
tggatattat	tttttaaaag	cccaccttgc	ctagatttcc	tcaaaggacc	aggtggcttc	84949
cctggttttg	aaagacccta	attcttacta	tgatcttaag	taaattatat	cctttctgtg	85009
ggctcaagtt	ctttctaaga	gggctctttg	gggctacaaa	agaaattgtt	agtgcacaaa	85069
gagtttataa	ggtttataaa	tggttagtag	aggtgatgat	gatatttaac	cataattgaa	85129
gatgactttg	catttttagat	catatacgtg	tttttcgtct	gagaacgata	caggtcactg	85189
agcataccat	aagccttcag	taaatcattt	gcagaagaca	ttgcagaaga	cataagtcta	85249
agtagaaatc	tcttgacaga	gagaaggctc	gttttgatcc	ttgacctcaa	atttaggttc	85309
cctaaatcca	ttaaaaaaga	gaaagaaaaa	gaaaaaaagt	tactaaagtt	taaatctggg	85369
aggattatat	acccttctca	ataaagcagt	ttagagagat	ctcttttggg	acccatgaca	85429
caggtccttg	tcatgctgac	atctttatag	ttgctttatt	atttattcaa	caaacttagt	85489
aacacgtatt	ctatgtcagg	ccttttcctg	actactggga	caaaccaggg	tgatgtgggg	85549
gctgttttag	atagggtgat	cagaggaggc	ctctctgttt	gggtggcttt	tgaatagaaa	85609
attagatgaa	gtgaaggagt	aagcttctga	tatttcactg	tttacttgtg	gtagatctgt	85669
gataatctct	gtcagggttaa	aaacattccc	ttctaatacta	agtttctaag	atctatcaaa	85729
agctgtttga	atatatttag	acaatcataa	ttttcctttc	ttgtattatc	ctagcagatt	85789
ttgttgccaa	agctatactg	gccattttta	cttagaatgc	agtctttcta	ttcatttctc	85849
tggaaaagtt	tggatattgt	aagcattatt	tttctttagg	tatgatgaac	ctgcagaact	85909
gtttggttca	attatgaatt	ttttttttct	ggagtctgta	tttttttgaa	ctattaatca	85969
tttctttaat	gattataaat	ctattcagat	ttttacaagc	tttatccctc	tcccatcata	86029
cactattttt	cttaccatg	cttttgacaa	attttttcc	ctcccttagt	gttttcctac	86089
ctagatacct	cctatgtgtg	tctgtgtatg	tgagaaaagc	tttttatttg	ccatctttat	86149

atttctaaga atatctagta atacagaatt ttatatcttg aagaatttta ctttgcattt 86209
 tcttatttttg tgattgaaaa aaggtattaa ttttaaaatg gtcaaatacag gctccatcct 86269
 tggaaaatac ccaaatacctt tatttttgatt gggccatctg ttaattaggg ataccttatc 86329
 tcttgccacc actttttaat gctaaataaa tatgtagcta aaactttgac tagaagaaac 86389
 agtaaaataa gatattcttg cttattttta gtacagttat ttgaactgac ttttaaatca 86449
 gtgacataaa ttatttgcca tgtctatact ttttttcctt atacttttag a atg tat 86506
 Met Tyr
 2275
 gaa acc aag tta aaa gaa ttg gaa act gat att gcc aaa aaa aat 86551
 Glu Thr Lys Leu Lys Glu Leu Glu Thr Asp Ile Ala Lys Lys Asn
 2280 2285 2290
 caa agc att act gac ctt aaa cag ctt gta aaa gaa gca aca gag 86596
 Gln Ser Ile Thr Asp Leu Lys Gln Leu Val Lys Glu Ala Thr Glu
 2295 2300 2305
 aga gaa caa aaa gtt aac aaa tac aat gaa gac ctt gaa caa cag 86641
 Arg Glu Gln Lys Val Asn Lys Tyr Asn Glu Asp Leu Glu Gln Gln
 2310 2315 2320
 gtaagtaacg taatttttct ttacatgata aaataatgca taatatcgca agatgttcct 86701
 tgcattgtct tatatagata aaaatggact ctattaagaa gacccatcta actgaagggc 86761
 accccattca cccatttgct taagccagaa actttggatc atcaacgact tcattctttt 86821
 cattctccac attttctatc attaaatcat gtcagctcta ttttcaaact atatcctaaa 86881
 tatgaccact tcttggtatc ttgagacatc actaccagtc ttgtccaagc tattgtttta 86941
 tacctgaata actgcaataa tttccaagct ggtatctcag cttccactct tggattattt 87001
 caccctattt ctatttctgg gctgtctcca cacagttgcc aggtaacctt tttaaaacat 87061
 aaagcacatc acaaagcaca aagtcctatc ctcagaatct tccagtgggt ctccatcacc 87121
 ctaaaaataaa acttaaaagt tcttttcata tcccaaaaca acatatgagg tctggcaccc 87181
 agttttcttc ccaatctcat cttctactac ttttcccttc atttcattca caatgtttta 87241
 accacagtaa ccttctttca gtactttaaa caatccaaac tcgtttaagc gtcaagtcct 87301
 tataactgtt tcctttgttt agaatactgt tcacccaaat attctcatag cttgctccca 87361
 gacttcatgt ctctgctgaa atagaggctc cttagagaga ccttccctaa ccctaaccct 87421
 aaccctatac tacttgccat cactctttat cctcttaccg tggattattt tttcttgata 87481
 gctcttccta ccatctggca ctatattaca tcatatcata ttaaacacac attctttgtg 87541
 cttccccact aaacaaggac catgcaagat ggaacattgc cattttgttc actgctgtta 87601
 gcctctgtgc ctaggacaat gccagttatg cagtagttac tcaatacttg ttgaatgaat 87661
 ggtgaataga acatagaaat ttgcctatgc gtgcttttga aaaccatatt ttaatattac 87721
 gctttgttaa aaatgtgtat ctttataaat cctcatattt ccatggcaaa ccttatcttc 87781

ES 2 646 716 T3

taacttttca ttgtcctcaa ag att aag att ctt aaa cat gtt cct gaa	87830
Ile Lys Ile Leu Lys His Val Pro Glu	
2325	
ggt gct gag aca gag caa ggc ctt aaa cgg gag ctt caa gtt ctt	87875
Gly Ala Glu Thr Glu Gln Gly Leu Lys Arg Glu Leu Gln Val Leu	
2330 2335 2340	
ag gtacatcatg tattcatatg actactttgt ttttttcttt aaaaaaaaaa	87927
Arg	
ttattagttt ttatatactc cgaattgcta caactagaga caagcatttt tcgactttac	87987
tgccctaacag gcttattagg tccttatttc ttccctctaa tgctaatacac tctttttcat	88047
aatacacact agaaaaaaaa gataaaccca actctaagtt tccagtttgt aatttagttt	88107
aaacttttct aagagcatag aatgagttaa accttagctt cccagaggaa aataactaatg	88167
aaagagaaca agtaattttt ttactttcag ggggtctctgt agcctgcttt cattaagctc	88227
ctcttataac gaaaccacac ttgcaaatgc catcagggtca gatattaaga aaaacgtgaa	88287
ggcttttgta ttccaggctt tttgtttgag aatgggtgaca ttgtagcatt gagagtaaat	88347
gtttacttcg ataaaggcta gcttggtctg attactgtac atcactagtt cataagaaat	88407
gcccatatat tttatgaagc aatatctgct ttattttttt aacacattat cattgtgttc	88467
tag a tta gct aat cat cag ctg gat aaa gag aaa gca gaa tta atc	88513
Leu Ala Asn His Gln Leu Asp Lys Glu Lys Ala Glu Leu Ile	
2350 2355	
cat cag ata gaa gct aac aag gac caa agt gga gct gaa agc acc	88558
His Gln Ile Glu Ala Asn Lys Asp Gln Ser Gly Ala Glu Ser Thr	
2360 2365 2370	
ata cct g gtaatgtatt ttaaaaaaca tgtagctac cccaagttt ttgaatttgg	88615
Ile Pro	
2375	
gtttgccttt tttttttttt tttggctcag atttctgatc attgtctccc tgtaaaatcg	88675
aattcctgat aagctttggg tcttttgtct ctctgtgcta ttaatataaa aatattccca	88735
tttttctctt tgtgttggtt atactataga gtagcaagta cccaagtgtt cttctctttg	88795
ttctccatct ggggtgttaca gatttaataca caatacagtg ctaagcaatg aatactaaat	88855
ctgttgcttc cagtttctaa gtataggctc tttcaagtcc tctgaacatt tttaaaaact	88915
gcaataagt aaatactgcc tatatttttt tccgtttaca aagtaaaaag aaaatctttc	88975
tgctcccttc cattcccat caaaagtgat tactaatcat tcctcattcc tgcataata	89035
tacacacata ttttgtatac atatatatca cacatatgca tacatgtgtt tgtatgttca	89095
tatgtacaat gtacatatcc tcattatttg tggattctgt attttctaaa tcacctctc	89155
actaaagtgt gtatgtaatc ccaaatcaac actcgcagca catttgcaaa catccacaga	89215

ES 2 646 716 T3

gccttgga aa gtttgaataa tccaacctac atgtccccag cagaagtcca acaaggcagt 89275
gctcagatc ctcatctcag ttttcataga gaaatgagca gaggatggag acagtagagg 89335
gcagcacagc atagtgaag aagctgtggc tctggggcct ggtggaaggg atttgaatcc 89395
caattctgag gcttgttact gctctagcct taggagagtc atgtaacact tctgaatctt 89455
gttttcttat gtaaataaat agaatttacc aggatgagtt atcttttagga ttttaagatta 89515
tcatctgtgt gagatatgta ggtgtatgta tatatatgcy tgtatgtata tatatgcgtg 89575
tatgtatata tatgcatgtc tgtacatatt tcccgtagca gcagtgggtt gatattcact 89635
aattgggcta actttataga ccaaaactac tatggataga gaatactttg tttgcattta 89695
cgtatatata ttttcttggc aagtaacata aaattgaact aatactatac acatttctag 89755
catatttgcc ttttaacagtt tatcatggac atcttttgag gtctgttcat aaattatctc 89815
atccatttaa taattccata gtgtattatt gcatgtataa gcacatcgaa ccatttatgt 89875
tttgatggat atttagtttg cttccaagtt tctgcttcta taaaatatga ttaatctatt 89935
gacctaatta tgccattgtg ataggatgat agagatgcca ttctctcaa aggattatac 89995
caatttatat ctgaactatc tttgactatc tcttgtagct ttttcagtat gctatgtagt 90055
cctattacta atttgaata aaagccatca tgtgtgagtt gtactagaca ctatgctaatt 90115
tgccttacia gcattctata tttacaacca tatatgatag gtattactgt ctccatttta 90175
tgtgataaac aaattcaaag tggtaagta accattccct aagccagcta ggaaatagag 90235
gcaggattaa aatctaaatg tatgaaactc cacagctcct tggcattcct agtccttaac 90295
ccgctatgct atgctacgtc ttggtaacta aaagtacata ttaaatactc tcaaaatatg 90355
tctcatagca gccagcttgg tatgtacact agacacagta ttaatgctgt tgatgtgagg 90415
aaaattttat aattttcctt ccatccatat actaaccagg cccaacagtg cttagcttct 90475
gagatcagag atcagggtgca tgtgcattaa gggcatatg gccatagata gttctctaatt 90535
ctttccattc ctcatgttct taagggaatt tctgaaccct caaaattcct tatttcctaa 90595
gtagacagat tacctgtcat ttttcaaaga ttaaggctta agatcaaacc agaactgttt 90655
tggaatttct aaatcactgt ctatataaat ggcaagataa cttttaagat atttatacca 90715
agcccagtac agtagcacac cacacctgta atcccagcac tttgggaggc tgaagtgggt 90775
ggatcacatg aggtcaggag ttcgagacca ctctggccaa catggtgaaa ccctgtctct 90835
actaaaaata taaaaattag ccaggcatgg tggcacttgc ctgttatccc agctacaagg 90895
gaggctaagg caggagaatc gctttaacct gggaggcagt ggtgtgtgca gtgagccaag 90955
attgcaccac tgcactctag cctgggagac agagtgagac tgtctcaaaa aaaaaaaaaa 91015
aaaaaaaaag acttgtccca gccatgaaaa tgtttgctgc cccttacttt cgcaaaacttt 91075
tagtatttta ttatttttca atggctgtaa aatatgactt attaaatgta gtataatata 91135

ES 2 646 716 T3

aagaaaagag	atatctagca	aagatagcat	taaagcaaaa	atcctatTTTg	cctgctgata	91195
aagtttagagg	tgttaacttg	gagggTgaat	ccaataaatt	agaactTTTg	tgctatatTTt	91255
ggagactTTTt	gttttcctac	caaagtatca	gggctatgTc	ttacttatct	ttgtattaca	91315
cagcctgcat	gacacgTTTT	gcacatagta	attgcacagt	aaatgtgtaa	taacctacat	91375
ggaatagcca	gtgttgTgtt	ggatagcggg	agcattTggc	tagcttatgg	ttatagtccc	91435
ttaccaaca	gtctgctTTTt	cttctgtTgt	actTTTtagta	cctaacaagt	ttccctggct	91495
ttaggatTTTt	ttccatgtaa	aatttctatc	atgtgaagaa	aaaataactt	ggcctacact	91555
tctaatacct	agcacatacc	tctttctgcc	tgctatgaaa	ttataatact	tgatggaggg	91615
aggcagcatt	aagtgtttac	atcctgaagt	atttcagcca	taacatccag	tgTTTTccag	91675
gttctaggTt	tcataaaatg	tatctctgtt	ctctagaaca	aatccattac	cttgaactca	91735
ttcgtagtgg	gaaaaagctg	agtctaattt	gtatgactTTt	ttcaacag	at gct gat	91791
					Asp Ala Asp	
caa cta aag gaa aaa ata	aaa gat cta gag aca	cag ctc aaa atg				91836
Gln Leu Lys Glu Lys Ile	Lys Asp Leu Glu Thr	Gln Leu Lys Met				
2380	2385	2390				
tca gat cta gaa aag cag	cat ttg aag gtaatatTTa	attatatTTTt				91883
Ser Asp Leu Glu Lys Gln	His Leu Lys					
2395	2400					
agtatcgTTt	tgtgaaaaca	gctgttgaaa	actatTTTtca	ttaccatctt	taactacgta	91943
tcctaaaaaa	ttcagtaata	acatcttata	tttgacctTTt	atattgcaaa	gttaattatg	92003
ttcatctgac	tattcctaac	atattagagt	taacaaaaaa	ttcagactca	acataggatt	92063
aagtagtaaa	tttatTTTTt	aattgtaaca	aatatatgcc	attagtatgt	tcttaagtTTt	92123
tgggtcacat	tggcaacagt	gtctttatTTt	tttttttgaa	attctTTTtca	ggaatcctaa	92183
ggttatagTt	cccttaaaaa	aatattTgct	gttttacctc	ttttaagact	gtaaacagga	92243
caaaaaggca	tggatatgag	aattagctag	tgatcactgg	ctattctaaa	tagtcactaa	92303
ggcttgaatt	gtctcttcac	cagatgcctg	tcagaagtcc	caaaggtTtc	cctgatcata	92363
ttaataactt	tataaaaaat	tgatcattat	tcattaaata	ttagatatta	gtaaggaaaa	92423
tataaatgaa	gtctaaccac	aaactcttaa	ccagactaac	ttcaatgtta	tgaatcacia	92483
aatctTTTTg	attgattgct	ctattgacaa	gctcttatat	gctTTTtagag	aaagattaag	92543
tcccattata	agagatgata	aattTTtagTc	aaagactaga	acacaactta	cagaatacat	92603
aactggactt	gacagttaac	aacttagTta	tttactactgt	acaatggaac	aaagaaaaat	92663
cttaattctt	ctgcctTTtat	tgctgtatTTt	gaccattcag	gaatactTTg	gctTTcatat	92723
ttacaattaa	atctcctTgt	tcaaacgtaa	aatatgtata	tttcctatat	gcaactTTtta	92783

ES 2 646 716 T3

aagataatgt ttccattag gag gaa ata aag aag ctg aaa aaa gaa ctg 92832
 Glu Glu Ile Lys Lys Leu Lys Lys Glu Leu
 2405 2410

gaa aat ttt gat cct tca ttt ttt gaa gaa att gaa gat ctt aag 92877
 Glu Asn Phe Asp Pro Ser Phe Phe Glu Glu Ile Glu Asp Leu Lys
 2415 2420 2425

tat aat tac aag gaa gaa gtg aag aag aat att ctc tta gaa gag 92922
 Tyr Asn Tyr Lys Glu Glu Val Lys Lys Asn Ile Leu Leu Glu Glu
 2430 2435 2440

aag gta aaa aaa ctt tca gaa caa ttg gga gtt gaa tta act agc 92967
 Lys Val Lys Lys Leu Ser Glu Gln Leu Gly Val Glu Leu Thr Ser
 2445 2450 2455

cct gtt gct gct tct gaa gag ttt gaa gat gaa gaa gaa agt cct 93012
 Pro Val Ala Ala Ser Glu Glu Phe Glu Asp Glu Glu Glu Ser Pro
 2460 2465 2470

gtt aat ttc ccc att tac taa aggtcaccta taaactttgt ttcatttaac 93063
 Val Asn Phe Pro Ile Tyr
 2475

tatttattaa ctttataagt taaatatact tggaaataag cagttctccg aactgtagta 93123

tttccttctc actaccttgt acctttatac ttagattgga attcttaata aataaaatta 93183

tatgaaatTTt tcaacttatt 93203

<210> 2

<211> 7972

<212> DNA

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (345)..(7784)

10

<400> 2

atttgaagtc ctcgttccac gccttctcat catcctgaac accgagctct gggactccgg 60

cggagaatct aaacgtaaag catcaccac ggtcgtgaac tgtaggctct cctggcatcc 120

gggatcttat tctggccttg gcggagttgg ggatggtgtc gcctagcagc cgctgccgct 180

ttggcttgct cgggaccatt tggctggacc cagagtccgc gtggaaccgc gatagggatc 240

tgtcagggcc cgcggccggg tccagcttgg tggttgcggt agtgagaggc ctccgctggt 300

tgccaggctt ggtctagagg tggagcacag tgaaagaatt caag atg cca cct aat 356
 Met Pro Pro Asn
 1

ata aac tgg aaa gaa ata atg aaa gtt gac cca gat gac ctg ccc cgt 404
 Ile Asn Trp Lys Glu Ile Met Lys Val Asp Pro Asp Asp Leu Pro Arg
 5 10 15 20

caa gaa gaa ctg gca gat aat tta ttg att tcc tta tcc aag gtg gaa 452
 Gln Glu Glu Leu Ala Asp Asn Leu Leu Ile Ser Leu Ser Lys Val Glu
 25 30 35

gta aat gag cta aaa agt gaa aag caa gaa aat gtg ata cac ctt ttc	500
Val Asn Glu Leu Lys Ser Glu Lys Gln Glu Asn Val Ile His Leu Phe	
40 45 50	
aga att act cag tca cta atg aag atg aaa gct caa gaa gtg gag ctg	548
Arg Ile Thr Gln Ser Leu Met Lys Met Lys Ala Gln Glu Val Glu Leu	
55 60 65	
gct ttg gaa gaa gta gaa aaa gct gga gaa gaa caa gca aaa ttt gaa	596
Ala Leu Glu Glu Val Glu Lys Ala Gly Glu Glu Gln Ala Lys Phe Glu	
70 75 80	
aat caa tta aaa act aaa gta atg aaa ctg gaa aat gaa ctg gag atg	644
Asn Gln Leu Lys Thr Lys Val Met Lys Leu Glu Asn Glu Leu Glu Met	
85 90 95 100	
gct cag cag tct gca ggt gga cga gat act cgg ttt tta cgt aat gaa	692
Ala Gln Gln Ser Ala Gly Gly Arg Asp Thr Arg Phe Leu Arg Asn Glu	
105 110 115	
att tgc caa ctt gaa aaa caa tta gaa caa aaa gat aga gaa ttg gag	740
Ile Cys Gln Leu Glu Lys Gln Leu Glu Gln Lys Asp Arg Glu Leu Glu	
120 125 130	
gac atg gaa aag gag ttg gag aaa gag aag aaa gtt aat gag caa ttg	788
Asp Met Glu Lys Glu Leu Glu Lys Glu Lys Lys Val Asn Glu Gln Leu	
135 140 145	
gct ctt cga aat gag gag gca gaa aat gaa aac agc aaa tta aga aga	836
Ala Leu Arg Asn Glu Glu Ala Glu Asn Glu Asn Ser Lys Leu Arg Arg	
150 155 160	
gag aac aaa cgt cta aag aaa aag aat gaa caa ctt tgt cag gat att	884
Glu Asn Lys Arg Leu Lys Lys Lys Asn Glu Gln Leu Cys Gln Asp Ile	
165 170 175 180	
att gac tac cag aaa caa ata gat tca cag aaa gaa aca ctt tta tca	932
Ile Asp Tyr Gln Lys Gln Ile Asp Ser Gln Lys Glu Thr Leu Leu Ser	
185 190 195	
aga aga ggg gaa gac agt gac tac cga tca cag ttg tct aaa aaa aac	980
Arg Arg Gly Glu Asp Ser Asp Tyr Arg Ser Gln Leu Ser Lys Lys Asn	
200 205 210	
tat gag ctt atc caa tat ctt gat gaa att cag act tta aca gaa gct	1028
Tyr Glu Leu Ile Gln Tyr Leu Asp Glu Ile Gln Thr Leu Thr Glu Ala	
215 220 225	
aat gag aaa att gaa gtt cag aat caa gaa atg aga aaa aat tta gaa	1076
Asn Glu Lys Ile Glu Val Gln Asn Gln Glu Met Arg Lys Asn Leu Glu	
230 235 240	
gag tct gta cag gaa atg gag aag atg act gat gaa tat aat aga atg	1124
Glu Ser Val Gln Glu Met Glu Lys Met Thr Asp Glu Tyr Asn Arg Met	
245 250 255 260	
aaa gct att gtg cat cag aca gat aat gta ata gat cag tta aaa aaa	1172
Lys Ala Ile Val His Gln Thr Asp Asn Val Ile Asp Gln Leu Lys Lys	
265 270 275	
gaa aac gat cat tat caa ctt caa gtg cag gag ctt aca gat ctt ctg	1220
Glu Asn Asp His Tyr Gln Leu Gln Val Glu Glu Leu Thr Asp Leu Leu	

ES 2 646 716 T3

280				285				290								
aaa	tca	aaa	aat	gaa	gaa	gat	gat	cca	att	atg	gta	gct	gtc	aat	gca	1268
Lys	Ser	Lys	Asn	Glu	Glu	Asp	Asp	Pro	Ile	Met	Val	Ala	Val	Asn	Ala	
		295					300					305				
aaa	gta	gaa	gaa	tg	aag	cta	att	ttg	tct	tct	aaa	gat	gat	gaa	att	1316
Lys	Val	Glu	Glu	Trp	Lys	Leu	Ile	Leu	Ser	Ser	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	
	310					315					320					
att	gag	tat	cag	caa	atg	tta	cat	aac	cta	agg	gag	aaa	ctt	aag	aat	1364
Ile	Glu	Tyr	Gln	Gln	Met	Leu	His	Asn	Leu	Arg	Glu	Lys	Leu	Lys	Asn	
325					330					335					340	
gct	cag	ctt	gat	gct	gat	aaa	agt	aat	gtt	atg	gct	cta	cag	cag	gg	1412
Ala	Gln	Leu	Asp	Ala	Asp	Lys	Ser	Asn	Val	Met	Ala	Leu	Gln	Gln	Gly	
				345					350					355		
ata	cag	gaa	cga	gac	agt	caa	att	aag	atg	ctc	acc	gaa	caa	gta	gaa	1460
Ile	Gln	Glu	Arg	Asp	Ser	Gln	Ile	Lys	Met	Leu	Thr	Glu	Gln	Val	Glu	
			360					365					370			
caa	tat	aca	aaa	gaa	atg	gaa	aag	aat	act	tgt	att	att	gaa	gat	ttg	1508
Gln	Tyr	Thr	Lys	Glu	Met	Glu	Lys	Asn	Thr	Cys	Ile	Ile	Glu	Asp	Leu	
		375					380					385				
aaa	aat	gag	ctc	caa	aga	aac	aaa	ggt	gct	tca	acc	ctt	tct	caa	cag	1556
Lys	Asn	Glu	Leu	Gln	Arg	Asn	Lys	Gly	Ala	Ser	Thr	Leu	Ser	Gln	Gln	
	390					395				400						
act	cat	atg	aaa	att	cag	tca	acg	tta	gac	att	tta	aaa	gag	aaa	act	1604
Thr	His	Met	Lys	Ile	Gln	Ser	Thr	Leu	Asp	Ile	Leu	Lys	Glu	Lys	Thr	
405					410					415					420	
aaa	gag	gct	gag	aga	aca	gct	gaa	ctg	gct	gag	gct	gat	gct	agg	gaa	1652
Lys	Glu	Ala	Glu	Arg	Thr	Ala	Glu	Leu	Ala	Glu	Ala	Asp	Ala	Arg	Glu	
				425				430					435			
aag	gat	aaa	gaa	tta	gtt	gag	gct	ctg	aag	agg	tta	aaa	gat	tat	gaa	1700
Lys	Asp	Lys	Glu	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Arg	Leu	Lys	Asp	Tyr	Glu	
			440					445					450			
tcg	gga	gta	tat	ggt	tta	gaa	gat	gct	gtc	gtt	gaa	ata	aag	aat	tgt	1748
Ser	Gly	Val	Tyr	Gly	Leu	Glu	Asp	Ala	Val	Val	Glu	Ile	Lys	Asn	Cys	
		455					460					465				
aaa	aac	caa	att	aaa	ata	aga	gat	cga	gag	att	gaa	ata	tta	aca	aag	1796
Lys	Asn	Gln	Ile	Lys	Ile	Arg	Asp	Arg	Glu	Ile	Glu	Ile	Leu	Thr	Lys	
	470					475					480					
gaa	atc	aat	aaa	ctt	gaa	ttg	aag	atc	agt	gat	ttc	ctt	gat	gaa	aat	1844
Glu	Ile	Asn	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Ile	Ser	Asp	Phe	Leu	Asp	Glu	Asn	
485					490				495						500	
gag	gca	ctt	aga	gag	cgt	gtg	ggc	ctt	gaa	cca	aag	aca	atg	att	gat	1892
Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Pro	Lys	Thr	Met	Ile	Asp	
				505					510					515		
tta	act	gaa	ttt	aga	aat	agc	aaa	cac	tta	aaa	cag	cag	cag	tac	aga	1940
Leu	Thr	Glu	Phe	Arg	Asn	Ser	Lys	His	Leu	Lys	Gln	Gln	Gln	Tyr	Arg	
			520					525					530			
gct	gaa	aac	cag	att	ctt	ttg	aaa	gag	att	gaa	agt	cta	gag	gaa	gaa	1988

ES 2 646 716 T3

Ala	Glu	Asn	Gln	Ile	Leu	Leu	Lys	Glu	Ile	Glu	Ser	Leu	Glu	Glu	Glu	
		535					540					545				
cga	ctt	gat	ctg	aaa	aaa	aaa	att	cgt	caa	atg	gct	caa	gaa	aga	gga	2036
Arg	Leu	Asp	Leu	Lys	Lys	Lys	Ile	Arg	Gln	Met	Ala	Gln	Glu	Arg	Gly	
	550					555				560						
aaa	aga	agt	gca	act	tca	gga	tta	acc	act	gag	gac	ctg	aac	cta	act	2084
Lys	Arg	Ser	Ala	Thr	Ser	Gly	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Leu	Asn	Leu	Thr	
565					570					575					580	
gaa	aac	att	tct	caa	gga	gat	aga	ata	agt	gaa	aga	aaa	ttg	gat	tta	2132
Glu	Asn	Ile	Ser	Gln	Gly	Asp	Arg	Ile	Ser	Glu	Arg	Lys	Leu	Asp	Leu	
				585					590					595		
ttg	agc	ctc	aaa	aat	atg	agt	gaa	gca	caa	tca	aag	aat	gaa	ttt	ctt	2180
Leu	Ser	Leu	Lys	Asn	Met	Ser	Glu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Glu	Phe	Leu	
			600					605					610			
tca	aga	gaa	cta	att	gaa	aaa	gaa	aga	gat	tta	gaa	agg	agt	agg	aca	2228
Ser	Arg	Glu	Leu	Ile	Glu	Lys	Glu	Arg	Asp	Leu	Glu	Arg	Ser	Arg	Thr	
		615					620					625				
gtg	ata	gcc	aaa	ttt	cag	aat	aaa	tta	aaa	gaa	tta	gtt	gaa	gaa	aat	2276
Val	Ile	Ala	Lys	Phe	Gln	Asn	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu	Val	Glu	Glu	Asn	
	630					635					640					
aag	caa	ctt	gaa	gaa	ggt	atg	aaa	gaa	ata	ttg	caa	gca	att	aag	gaa	2324
Lys	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Met	Lys	Glu	Ile	Leu	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	
645					650					655					660	
atg	cag	aaa	gat	cct	gat	gtt	aaa	gga	gga	gaa	aca	tct	cta	att	atc	2372
Met	Gln	Lys	Asp	Pro	Asp	Val	Lys	Gly	Gly	Glu	Thr	Ser	Leu	Ile	Ile	
				665					670					675		
cct	agc	ctt	gaa	aga	cta	gtt	aat	gct	ata	gaa	tca	aag	aat	gca	gaa	2420
Pro	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser	Lys	Asn	Ala	Glu	
			680					685					690			
gga	atc	ttt	gat	gcg	agt	ctg	cat	ttg	aaa	gcc	caa	gtt	gat	cag	ctt	2468
Gly	Ile	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	His	Leu	Lys	Ala	Gln	Val	Asp	Gln	Leu	
		695				700					705					
acc	gga	aga	aat	gaa	gaa	tta	aga	cag	gag	ctc	agg	gaa	tct	cgg	aaa	2516
Thr	Gly	Arg	Asn	Glu	Glu	Leu	Arg	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Ser	Arg	Lys	
	710					715					720					
gag	gct	ata	aat	tat	tca	cag	cag	ttg	gca	aaa	gct	aat	tta	aag	ata	2564
Glu	Ala	Ile	Asn	Tyr	Ser	Gln	Gln	Leu	Ala	Lys	Ala	Asn	Leu	Lys	Ile	
725					730					735					740	
gac	cat	ctt	gaa	aaa	gaa	act	agt	ctt	tta	cga	caa	tca	gaa	gga	tcg	2612
Asp	His	Leu	Glu	Lys	Glu	Thr	Ser	Leu	Leu	Arg	Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	
				745					750					755		
aat	gtt	gtt	ttt	aaa	gga	att	gac	tta	cct	gat	ggg	ata	gca	cca	tct	2660
Asn	Val	Val	Phe	Lys	Gly	Ile	Asp	Leu	Pro	Asp	Gly	Ile	Ala	Pro	Ser	
			760					765					770			
agt	gcc	agt	atc	att	aat	tct	cag	aat	gaa	tat	tta	ata	cat	ttg	tta	2708
Ser	Ala	Ser	Ile	Ile	Asn	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Leu	Ile	His	Leu	Leu	
		775					780					785				

ES 2 646 716 T3

cag gaa cta gaa aat aaa gaa aaa aag tta aag aat tta gaa gat tct Gln Glu Leu Glu Asn Lys Glu Lys Lys Leu Lys Asn Leu Glu Asp Ser 790 795 800	2756
ctt gaa gat tac aac aga aaa ttt gct gta att cgt cat caa caa agt Leu Glu Asp Tyr Asn Arg Lys Phe Ala Val Ile Arg His Gln Gln Ser 805 810 815 820	2804
ttg ttg tat aaa gaa tac cta agt gaa aag gag acc tgg aaa aca gaa Leu Leu Tyr Lys Glu Tyr Leu Ser Glu Lys Glu Thr Trp Lys Thr Glu 825 830 835	2852
tct aaa aca ata aaa gag gaa aag aga aaa ctt gag gat caa gtc caa Ser Lys Thr Ile Lys Glu Glu Lys Arg Lys Leu Glu Asp Gln Val Gln 840 845 850	2900
caa gat gct ata aaa gta aaa gaa tat aat aat ttg ctc aat gct ctt Gln Asp Ala Ile Lys Val Lys Glu Tyr Asn Asn Leu Leu Asn Ala Leu 855 860 865	2948
cag atg gat tcg gat gaa atg aaa aaa ata ctt gca gaa aat agt agg Gln Met Asp Ser Asp Glu Met Lys Lys Ile Leu Ala Glu Asn Ser Arg 870 875 880	2996
aaa att act gtt ttg caa gtg aat gaa aaa tca ctt ata agg caa tat Lys Ile Thr Val Leu Gln Val Asn Glu Lys Ser Leu Ile Arg Gln Tyr 885 890 895 900	3044
aca acc tta gta gaa ttg gag cga caa ctt aga aaa gaa aat gag aag Thr Thr Leu Val Glu Leu Glu Arg Gln Leu Arg Lys Glu Asn Glu Lys 905 910 915	3092
caa aag aat gaa ttg ttg tca atg gag gct gaa gtt tgt gaa aaa att Gln Lys Asn Glu Leu Leu Ser Met Glu Ala Glu Val Cys Glu Lys Ile 920 925 930	3140
ggg tgt ttg caa aga ttt aag gaa atg gcc att ttc aag att gca gct Gly Cys Leu Gln Arg Phe Lys Glu Met Ala Ile Phe Lys Ile Ala Ala 935 940 945	3188
ctc caa aaa gtt gta gat aat agt gtt tct ttg tct gaa cta gaa ctg Leu Gln Lys Val Val Asp Asn Ser Val Ser Leu Ser Glu Leu Glu Leu 950 955 960	3236
gct aat aaa cag tac aat gaa ctg act gct aag tac agg gac atc ttg Ala Asn Lys Gln Tyr Asn Glu Leu Thr Ala Lys Tyr Arg Asp Ile Leu 965 970 975 980	3284
caa aaa gat aat atg ctt gtt caa aga aca agt aac ttg gaa cac ctg Gln Lys Asp Asn Met Leu Val Gln Arg Thr Ser Asn Leu Glu His Leu 985 990 995	3332
gag tgt gaa aac atc tcc tta aaa gaa caa gtg gag tct ata aat Glu Cys Glu Asn Ile Ser Leu Lys Glu Gln Val Glu Ser Ile Asn 1000 1005 1010	3377
aaa gaa ctg gag att acc aag gaa aaa ctt cac act att gaa caa Lys Glu Leu Glu Ile Thr Lys Glu Lys Leu His Thr Ile Glu Gln 1015 1020 1025	3422
gcc tgg gaa cag gaa act aaa tta ggt aat gaa tct agc atg gat Ala Trp Glu Gln Glu Thr Lys Leu Gly Asn Glu Ser Ser Met Asp 1030 1035 1040	3467

ES 2 646 716 T3

aag gca aag aaa tca ata acc aac agt gac att gtt tcc att tca	3512
Lys Ala Lys Lys Ser Ile Thr Asn Ser Asp Ile Val Ser Ile Ser	
1045 1050 1055	
aaa aaa ata act atg ctg gaa atg aag gaa tta aat gaa agg cag	3557
Lys Lys Ile Thr Met Leu Glu Met Lys Glu Leu Asn Glu Arg Gln	
1060 1065 1070	
cgg gct gaa cat tgt caa aaa atg tat gaa cac tta cgg act tcg	3602
Arg Ala Glu His Cys Gln Lys Met Tyr Glu His Leu Arg Thr Ser	
1075 1080 1085	
tta aag caa atg gag gaa cgt aat ttt gaa ttg gaa acc aaa ttt	3647
Leu Lys Gln Met Glu Glu Arg Asn Phe Glu Leu Glu Thr Lys Phe	
1090 1095 1100	
gct gag ctt acc aaa atc aat ttg gat gca cag aag gtg gaa cag	3692
Ala Glu Leu Thr Lys Ile Asn Leu Asp Ala Gln Lys Val Glu Gln	
1105 1110 1115	
atg tta aga gat gaa tta gct gat agt gtg agc aag gca gta agt	3737
Met Leu Arg Asp Glu Leu Ala Asp Ser Val Ser Lys Ala Val Ser	
1120 1125 1130	
gat gct gat agg caa cgg att cta gaa tta gag aag aat gaa atg	3782
Asp Ala Asp Arg Gln Arg Ile Leu Glu Leu Glu Lys Asn Glu Met	
1135 1140 1145	
gaa cta aaa gtt gaa gtg tca aaa ctg aga gag att tct gat att	3827
Glu Leu Lys Val Glu Val Ser Lys Leu Arg Glu Ile Ser Asp Ile	
1150 1155 1160	
gcc aga aga caa gtt gaa att ttg aat gca caa caa caa tct agg	3872
Ala Arg Arg Gln Val Glu Ile Leu Asn Ala Gln Gln Gln Ser Arg	
1165 1170 1175	
gac aag gaa gta gag tcc ctc aga atg caa ctg cta gac tat cag	3917
Asp Lys Glu Val Glu Ser Leu Arg Met Gln Leu Leu Asp Tyr Gln	
1180 1185 1190	
gca cag tct gat gaa aag tcg ctc att gcc aag ttg cac caa cat	3962
Ala Gln Ser Asp Glu Lys Ser Leu Ile Ala Lys Leu His Gln His	
1195 1200 1205	
aat gtc tct ctt caa ctg agt gag gct act gct ctt ggt aag ttg	4007
Asn Val Ser Leu Gln Leu Ser Glu Ala Thr Ala Leu Gly Lys Leu	
1210 1215 1220	
gag tca att aca tct aaa ctg cag aag atg gag gcc tac aac ttg	4052
Glu Ser Ile Thr Ser Lys Leu Gln Lys Met Glu Ala Tyr Asn Leu	
1225 1230 1235	
cgc tta gag cag aaa ctt gat gaa aaa gaa cag gct ctc tat tat	4097
Arg Leu Glu Gln Lys Leu Asp Glu Lys Glu Gln Ala Leu Tyr Tyr	
1240 1245 1250	
gct cgt ttg gag gga aga aac aga gca aaa cat ctg cgc caa aca	4142
Ala Arg Leu Glu Gly Arg Asn Arg Ala Lys His Leu Arg Gln Thr	
1255 1260 1265	
att cag tct cta cga cga cag ttt agt gga gct tta ccc ttg gca	4187
Ile Gln Ser Leu Arg Arg Gln Phe Ser Gly Ala Leu Pro Leu Ala	

ES 2 646 716 T3

1270	1275	1280	
caa cag gaa aag ttc tcc aaa aca atg att caa cta caa aat gac Gln Gln Glu Lys Phe Ser Lys Thr Met Ile Gln Leu Gln Asn Asp 1285 1290 1295			4232
aaa ctt aag ata atg caa gaa atg aaa aat tct caa caa gaa cat Lys Leu Lys Ile Met Gln Glu Met Lys Asn Ser Gln Gln Glu His 1300 1305 1310			4277
aga aat atg gag aac aaa aca ttg gag atg gaa tta aaa tta aag Arg Asn Met Glu Asn Lys Thr Leu Glu Met Glu Leu Lys Leu Lys 1315 1320 1325			4322
ggc ctg gaa gag tta ata agc act tta aag gat acc aaa gga gcc Gly Leu Glu Glu Leu Ile Ser Thr Leu Lys Asp Thr Lys Gly Ala 1330 1335 1340			4367
caa aag gta atc aac tgg cat atg aaa ata gaa gaa ctt cgt ctt Gln Lys Val Ile Asn Trp His Met Lys Ile Glu Glu Leu Arg Leu 1345 1350 1355			4412
caa gaa ctt aaa cta aat cgg gaa tta gtc aag gat aaa gaa gaa Gln Glu Leu Lys Leu Asn Arg Glu Leu Val Lys Asp Lys Glu Glu 1360 1365 1370			4457
ata aaa tat ttg aat aac ata att tct gaa tat gaa cgt aca atc Ile Lys Tyr Leu Asn Asn Ile Ile Ser Glu Tyr Glu Arg Thr Ile 1375 1380 1385			4502
agc agt ctt gaa gaa gaa att gtg caa cag aac aag ttt cat gaa Ser Ser Leu Glu Glu Glu Ile Val Gln Gln Asn Lys Phe His Glu 1390 1395 1400			4547
gaa aga caa atg gcc tgg gat caa aga gaa gtt gac ctg gaa cgc Glu Arg Gln Met Ala Trp Asp Gln Arg Glu Val Asp Leu Glu Arg 1405 1410 1415			4592
caa cta gac att ttt gac cgt cag caa aat gaa ata cta aat gcg Gln Leu Asp Ile Phe Asp Arg Gln Gln Asn Glu Ile Leu Asn Ala 1420 1425 1430			4637
gca caa aag ttt gaa gaa gct aca gga tca atc cct gac cct agt Ala Gln Lys Phe Glu Glu Ala Thr Gly Ser Ile Pro Asp Pro Ser 1435 1440 1445			4682
ttg ccc ctt cca aat caa ctt gag atc gct cta agg aaa att aag Leu Pro Leu Pro Asn Gln Leu Glu Ile Ala Leu Arg Lys Ile Lys 1450 1455 1460			4727
gag aac att cga ata att cta gaa aca cgg gca act tgc aaa tca Glu Asn Ile Arg Ile Ile Leu Glu Thr Arg Ala Thr Cys Lys Ser 1465 1470 1475			4772
cta gaa gag aaa cta aaa gag aaa gaa tct gct tta agg tta gca Leu Glu Glu Lys Leu Lys Glu Lys Glu Ser Ala Leu Arg Leu Ala 1480 1485 1490			4817
gaa caa aat ata ctg tca aga gac aaa gta atc aat gaa ctg agg Glu Gln Asn Ile Leu Ser Arg Asp Lys Val Ile Asn Glu Leu Arg 1495 1500 1505			4862
ctt cga ttg cct gcc act gca gaa aga gaa aag ctc ata gct gag 1510 1515 1520			4907

ES 2 646 716 T3

Leu	Arg	Leu	Pro	Ala	Thr	Ala	Glu	Arg	Glu	Lys	Leu	Ile	Ala	Glu	
			1510					1515					1520		
cta	ggc	aga	aaa	gag	atg	gaa	cca	aaa	tct	cac	cac	aca	ttg	aaa	4952
Leu	Gly	Arg	Lys	Glu	Met	Glu	Pro	Lys	Ser	His	His	Thr	Leu	Lys	
			1525					1530					1535		
att	gct	cat	caa	acc	att	gca	aac	atg	caa	gca	agg	tta	aat	caa	4997
Ile	Ala	His	Gln	Thr	Ile	Ala	Asn	Met	Gln	Ala	Arg	Leu	Asn	Gln	
			1540					1545					1550		
aaa	gaa	gaa	gta	tta	aag	aag	tat	caa	cgt	ctt	cta	gaa	aaa	gcc	5042
Lys	Glu	Glu	Val	Leu	Lys	Lys	Tyr	Gln	Arg	Leu	Leu	Glu	Lys	Ala	
			1555					1560					1565		
aga	gag	gag	caa	aga	gaa	att	gtg	aag	aaa	cat	gag	gaa	gac	ctt	5087
Arg	Glu	Glu	Gln	Arg	Glu	Ile	Val	Lys	Lys	His	Glu	Glu	Asp	Leu	
			1570					1575					1580		
cat	att	ctt	cat	cac	aga	tta	gaa	cta	cag	gct	gat	agt	tca	cta	5132
His	Ile	Leu	His	His	Arg	Leu	Glu	Leu	Gln	Ala	Asp	Ser	Ser	Leu	
			1585					1590					1595		
aat	aaa	ttc	aaa	caa	acg	gct	tgg	gat	tta	atg	aaa	cag	tct	ccc	5177
Asn	Lys	Phe	Lys	Gln	Thr	Ala	Trp	Asp	Leu	Met	Lys	Gln	Ser	Pro	
			1600					1605					1610		
act	cca	gtt	cct	acc	aac	aag	cat	ttt	att	cgt	ctg	gct	gag	atg	5222
Thr	Pro	Val	Pro	Thr	Asn	Lys	His	Phe	Ile	Arg	Leu	Ala	Glu	Met	
			1615					1620					1625		
gaa	cag	aca	gta	gca	gaa	caa	gat	gac	tct	ctt	tcc	tca	ctc	ttg	5267
Glu	Gln	Thr	Val	Ala	Glu	Gln	Asp	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Leu	Leu	
			1630					1635					1640		
gtc	aaa	cta	aag	aaa	gta	tca	caa	gat	ttg	gag	aga	caa	aga	gaa	5312
Val	Lys	Leu	Lys	Lys	Val	Ser	Gln	Asp	Leu	Glu	Arg	Gln	Arg	Glu	
			1645					1650					1655		
atc	act	gaa	tta	aaa	gta	aaa	gaa	ttt	gaa	aat	atc	aaa	tta	cag	5357
Ile	Thr	Glu	Leu	Lys	Val	Lys	Glu	Phe	Glu	Asn	Ile	Lys	Leu	Gln	
			1660					1665					1670		
ctt	caa	gaa	aac	cat	gaa	gat	gaa	gtg	aaa	aaa	gta	aaa	gcg	gaa	5402
Leu	Gln	Glu	Asn	His	Glu	Asp	Glu	Val	Lys	Lys	Val	Lys	Ala	Glu	
			1675					1680					1685		
gta	gag	gat	tta	aag	tat	ctt	ctg	gac	cag	tca	caa	aag	gag	tca	5447
Val	Glu	Asp	Leu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Asp	Gln	Ser	Gln	Lys	Glu	Ser	
			1690					1695					1700		
cag	tgt	tta	aaa	tct	gaa	ctt	cag	gct	caa	aaa	gaa	gca	aat	tca	5492
Gln	Cys	Leu	Lys	Ser	Glu	Leu	Gln	Ala	Gln	Lys	Glu	Ala	Asn	Ser	
			1705					1710					1715		
aga	gct	cca	aca	act	aca	atg	aga	aat	cta	gta	gaa	cgg	cta	aag	5537
Arg	Ala	Pro	Thr	Thr	Thr	Met	Arg	Asn	Leu	Val	Glu	Arg	Leu	Lys	
			1720					1725					1730		
agc	caa	tta	gcc	ttg	aag	gag	aaa	caa	cag	aaa	gca	ctt	agt	cgg	5582
Ser	Gln	Leu	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	Gln	Lys	Ala	Leu	Ser	Arg	
			1735					1740					1745		

ES 2 646 716 T3

gca ctt tta gaa ctc cgg gca gaa atg	aca gca gct gct gaa gaa	5627
Ala Leu Leu Glu Leu Arg Ala Glu Met	Thr Ala Ala Ala Glu Glu	
1750	1755 1760	
cgt att att tct gca act tct caa aaa	gag gcc cat ctc aat gtt	5672
Arg Ile Ile Ser Ala Thr Ser Gln Lys	Glu Ala His Leu Asn Val	
1765	1770 1775	
caa caa atc gtt gat cga cat act aga	gag cta aag aca caa gtt	5717
Gln Gln Ile Val Asp Arg His Thr Arg	Glu Leu Lys Thr Gln Val	
1780	1785 1790	
gaa gat tta aat gaa aat ctt tta aaa	ttg aaa gaa gca ctt aaa	5762
Glu Asp Leu Asn Glu Asn Leu Leu Lys	Leu Lys Glu Ala Leu Lys	
1795	1800 1805	
aca agt aaa aac aga gaa aac tca cta	act gat aat ttg aat gac	5807
Thr Ser Lys Asn Arg Glu Asn Ser Leu	Thr Asp Asn Leu Asn Asp	
1810	1815 1820	
tta aat aat gaa ctg caa aag aaa caa	aaa gcc tat aat aaa ata	5852
Leu Asn Asn Glu Leu Gln Lys Lys Gln	Lys Ala Tyr Asn Lys Ile	
1825	1830 1835	
ctt aga gag aaa gag gaa att gat caa	gag aat gat gaa ctg aaa	5897
Leu Arg Glu Lys Glu Glu Ile Asp Gln	Glu Asn Asp Glu Leu Lys	
1840	1845 1850	
agg caa att aaa aga cta acc agt gga	tta cag ggc aaa ccc ctg	5942
Arg Gln Ile Lys Arg Leu Thr Ser Gly	Leu Gln Gly Lys Pro Leu	
1855	1860 1865	
aca gat aat aaa caa agt cta att gaa	gaa ctc caa agg aaa gtt	5987
Thr Asp Asn Lys Gln Ser Leu Ile Glu	Glu Leu Gln Arg Lys Val	
1870	1875 1880	
aaa aaa cta gag aac caa tta gag gga	aag gtg gag gaa gta gac	6032
Lys Lys Leu Glu Asn Gln Leu Glu Gly	Lys Val Glu Glu Val Asp	
1885	1890 1895	
cta aaa cct atg aaa gaa aag aat gct	aaa gaa gaa tta att agg	6077
Leu Lys Pro Met Lys Glu Lys Asn Ala	Lys Glu Glu Leu Ile Arg	
1900	1905 1910	
tggt gaa gaa ggt aaa aag tgg caa gcc	aaa ata gaa gga att cga	6122
Trp Glu Glu Gly Lys Lys Trp Gln Ala	Lys Ile Glu Gly Ile Arg	
1915	1920 1925	
aac aag tta aaa gag aaa gag ggg gaa	gtc ttt act tta aca aag	6167
Asn Lys Leu Lys Glu Lys Glu Gly Glu	Val Phe Thr Leu Thr Lys	
1930	1935 1940	
cag ttg aat act ttg aag gat ctt ttt	gcc aaa gcc gat aaa gag	6212
Gln Leu Asn Thr Leu Lys Asp Leu Phe	Ala Lys Ala Asp Lys Glu	
1945	1950 1955	
aaa ctt act ttg cag agg aaa cta aaa	aca act ggc atg act gtt	6257
Lys Leu Thr Leu Gln Arg Lys Leu Lys	Thr Thr Gly Met Thr Val	
1960	1965 1970	
gat cag gtt ttg gga ata cga gct ttg	gag tca gaa aaa gaa ttg	6302
Asp Gln Val Leu Gly Ile Arg Ala Leu	Glu Ser Glu Lys Glu Leu	
1975	1980 1985	

ES 2 646 716 T3

gaa gaa tta aaa aag aga aat ctt gac tta gaa aat gat ata ttg Glu Glu Leu Lys Lys Arg Asn Leu Asp Leu Glu Asn Asp Ile Leu 1990 1995 2000	6347
tat atg agg gcc cac caa gct ctt cct cga gat tct gtt gta gaa Tyr Met Arg Ala His Gln Ala Leu Pro Arg Asp Ser Val Val Glu 2005 2010 2015	6392
gat tta cat tta caa aat aga tac ctc caa gaa aaa ctt cat gct Asp Leu His Leu Gln Asn Arg Tyr Leu Gln Glu Lys Leu His Ala 2020 2025 2030	6437
tta gaa aaa cag ttt tca aag gat aca tat tct aag cct tca att Leu Glu Lys Gln Phe Ser Lys Asp Thr Tyr Ser Lys Pro Ser Ile 2035 2040 2045	6482
tca gga ata gag tca gat gat cat tgt cag aga gaa cag gag ctt Ser Gly Ile Glu Ser Asp Asp His Cys Gln Arg Glu Gln Glu Leu 2050 2055 2060	6527
cag aag gaa aac ttg aag ttg tca tct gaa aat att gaa ctg aaa Gln Lys Glu Asn Leu Lys Leu Ser Ser Glu Asn Ile Glu Leu Lys 2065 2070 2075	6572
ttt cag ctt gaa caa gca aat aaa gat ttg cca aga tta aag aat Phe Gln Leu Glu Gln Ala Asn Lys Asp Leu Pro Arg Leu Lys Asn 2080 2085 2090	6617
caa gtc aga gat ttg aag gaa atg tgt gaa ttt ctt aag aaa gaa Gln Val Arg Asp Leu Lys Glu Met Cys Glu Phe Leu Lys Lys Glu 2095 2100 2105	6662
aaa gca gaa gtt cag cgg aaa ctt ggc cat gtt aga ggg tct ggt Lys Ala Glu Val Gln Arg Lys Leu Gly His Val Arg Gly Ser Gly 2110 2115 2120	6707
aga agt gga aag aca atc cca gaa ctg gaa aaa acc att ggt tta Arg Ser Gly Lys Thr Ile Pro Glu Leu Glu Lys Thr Ile Gly Leu 2125 2130 2135	6752
atg aaa aaa gta gtt gaa aaa gtc cag aga gaa aat gaa cag ttg Met Lys Lys Val Val Glu Lys Val Gln Arg Glu Asn Glu Gln Leu 2140 2145 2150	6797
aaa aaa gca tca gga ata ttg act agt gaa aaa atg gct aat att Lys Lys Ala Ser Gly Ile Leu Thr Ser Glu Lys Met Ala Asn Ile 2155 2160 2165	6842
gag cag gaa aat gaa aaa ttg aag gct gaa tta gaa aaa ctt aaa Glu Gln Glu Asn Glu Lys Leu Lys Ala Glu Leu Glu Lys Leu Lys 2170 2175 2180	6887
gct cat ctt ggg cat cag ttg agc atg cac tat gaa tcc aag acc Ala His Leu Gly His Gln Leu Ser Met His Tyr Glu Ser Lys Thr 2185 2190 2195	6932
aaa ggc aca gaa aaa att att gct gaa aat gaa agg ctt cgt aaa Lys Gly Thr Glu Lys Ile Ile Ala Glu Asn Glu Arg Leu Arg Lys 2200 2205 2210	6977
gaa ctt aaa aaa gaa act gat gct gca gag aaa tta cgg ata gca Glu Leu Lys Lys Glu Thr Asp Ala Ala Glu Lys Leu Arg Ile Ala 7022	7022

ES 2 646 716 T3

2215	2220	2225	
aag aat aat tta Lys Asn Asn Leu 2230	gag ata tta aat Glu Ile Leu Asn 2235	gag aag atg aca gtt Glu Lys Met Thr Val 2240	caa cta Gln Leu 7067
gaa gag act ggt Glu Glu Thr Gly 2245	aag aga ttg cag Lys Arg Leu Gln 2250	gca gaa agc aga Ala Glu Ser Arg 2255	ggt cca Gly Pro 7112
cag ctt gaa ggt Gln Leu Glu Gly 2260	gct gac agt aag Ala Asp Ser Lys 2265	agg aaa tcc att Trp Lys Ser Ile 2270	gtg gtt Val Val 7157
aca aga atg tat Thr Arg Met Tyr 2275	gaa acc aag tta Glu Thr Lys Leu 2280	aaa gaa ttg gaa act Glu Leu Glu Thr 2285	gat att Asp Ile 7202
gcc aaa aaa aat Ala Lys Lys Asn 2290	caa agc att act Gln Ser Ile Thr 2295	gac ctt aaa cag ctt Asp Leu Lys Gln Leu 2300	gta aaa Val Lys 7247
gaa gca aca gag Glu Ala Thr Glu 2305	aga gaa caa aaa Arg Glu Gln Lys 2310	gtt aac aaa tac aat Val Asn Lys Tyr Asn 2315	gaa gac Glu Asp 7292
ctt gaa caa cag Leu Glu Gln Gln 2320	att aag att ctt Ile Lys Ile Leu 2325	aaa cat gtt cct gaa Lys His Val Pro Glu 2330	ggt gct Gly Ala 7337
gag aca gag caa Glu Thr Glu Gln 2335	ggc ctt aaa cgg Gly Leu Lys Arg 2340	gag ctt caa gtt ctt Glu Leu Gln Val Leu 2345	aga tta Arg Leu 7382
gct aat cat cag Ala Asn His Gln 2350	ctg gat aaa gag Leu Asp Lys Glu 2355	aaa gca gaa tta atc Lys Ala Glu Leu Ile 2360	cat cag His Gln 7427
ata gaa gct aac Ile Glu Ala Asn 2365	aag gac caa agt Lys Asp Gln Ser 2370	gga gct gaa agc acc Gly Ala Glu Ser Thr 2375	ata cct Ile Pro 7472
gat gct gat caa Asp Ala Asp Gln 2380	cta aag gaa aaa Leu Lys Glu Lys 2385	ata aaa gat cta gag Ile Lys Asp Leu Glu 2390	aca cag Thr Gln 7517
ctc aaa atg tca Leu Lys Met Ser 2395	gat cta gaa aag Asp Leu Glu Lys 2400	cag cat ttg aag gag Gln His Leu Lys Glu 2405	gaa ata Glu Ile 7562
aag aag ctg aaa Lys Lys Leu Lys 2410	aaa gaa ctg gaa Lys Glu Leu Glu 2415	aat ttt gat cct tca Asn Phe Asp Pro Ser 2420	ttt ttt Phe Phe 7607
gaa gaa att gaa Glu Glu Ile Glu 2425	gat ctt aag tat Asp Leu Lys Tyr 2430	tac aag gaa gaa Tyr Lys Glu Glu 2435	gtg aag Val Lys 7652
aag aat att ctc Lys Asn Ile Leu 2440	tta gaa gag aag Leu Glu Glu Lys 2445	gta aaa aaa ctt tca Val Lys Lys Leu Ser 2450	gaa caa Glu Gln 7697
ttg gga gtt gaa tta act agc cct 2440	ggt gct gct tct 2445	gaa gag 2450	ttt 7742

ES 2 646 716 T3

Leu Gly Val Glu	Leu Thr Ser Pro Val	Ala Ala Ser Glu Glu Phe	
2455	2460	2465	
gaa gat gaa gaa gaa agt cct gtt aat ttc ccc att tac taa			7784
Glu Asp Glu Glu	Glu Ser Pro Val Asn	Phe Pro Ile Tyr	
2470	2475		
aggcaccta taaactttgt ttcatttaac tatattattaa ctttataagt taaatatact			7844
tggaataag cagttctccg aactgtagta tttccttctc actaccttgt acctttatac			7904
ttagattgga attcttaata aataaaatta tatgaaattt tcaacttatt aaaaaaaaaa			7964
aaaaaaaaa			7972
<210> 3			
<211> 2479			
<212> PRT			
5	<213> Homo sapiens		
<400> 3			

ES 2 646 716 T3

Met 1	Pro	Pro	Asn	Ile 5	Asn	Trp	Lys	Glu	Ile 10	Met	Lys	Val	Asp	Pro 15	Asp
Asp	Leu	Pro	Arg 20	Gln	Glu	Glu	Leu	Ala 25	Asp	Asn	Leu	Leu	Ile 30	Ser	Leu
Ser	Lys	Val 35	Glu	Val	Asn	Glu	Leu 40	Lys	Ser	Glu	Lys	Gln 45	Glu	Asn	Val
Ile	His 50	Leu	Phe	Arg	Ile	Thr 55	Gln	Ser	Leu	Met	Lys 60	Met	Lys	Ala	Gln
Glu 65	Val	Glu	Leu	Ala	Leu 70	Glu	Glu	Val	Glu	Lys 75	Ala	Gly	Glu	Glu	Gln 80
Ala	Lys	Phe	Glu	Asn 85	Gln	Leu	Lys	Thr	Lys 90	Val	Met	Lys	Leu	Glu 95	Asn
Glu	Leu	Glu	Met 100	Ala	Gln	Gln	Ser	Ala 105	Gly	Gly	Arg	Asp	Thr 110	Arg	Phe
Leu	Arg	Asn 115	Glu	Ile	Cys	Gln	Leu 120	Glu	Lys	Gln	Leu	Glu 125	Gln	Lys	Asp
Arg	Glu 130	Leu	Glu	Asp	Met	Glu 135	Lys	Glu	Leu	Glu	Lys 140	Glu	Lys	Lys	Val
Asn 145	Glu	Gln	Leu	Ala	Leu 150	Arg	Asn	Glu	Glu	Ala 155	Glu	Asn	Glu	Asn	Ser 160

ES 2 646 716 T3

Lys Leu Arg Arg Glu Asn Lys Arg Leu Lys Lys Lys Asn Glu Gln Leu
165 170 175

Cys Gln Asp Ile Ile Asp Tyr Gln Lys Gln Ile Asp Ser Gln Lys Glu
180 185 190

Thr Leu Leu Ser Arg Arg Gly Glu Asp Ser Asp Tyr Arg Ser Gln Leu
195 200 205

Ser Lys Lys Asn Tyr Glu Leu Ile Gln Tyr Leu Asp Glu Ile Gln Thr
210 215 220

Leu Thr Glu Ala Asn Glu Lys Ile Glu Val Gln Asn Gln Glu Met Arg
225 230 235 240

Lys Asn Leu Glu Glu Ser Val Gln Glu Met Glu Lys Met Thr Asp Glu
245 250 255

Tyr Asn Arg Met Lys Ala Ile Val His Gln Thr Asp Asn Val Ile Asp
260 265 270

Gln Leu Lys Lys Glu Asn Asp His Tyr Gln Leu Gln Val Gln Glu Leu
275 280 285

Thr Asp Leu Leu Lys Ser Lys Asn Glu Glu Asp Asp Pro Ile Met Val
290 295 300

Ala Val Asn Ala Lys Val Glu Glu Trp Lys Leu Ile Leu Ser Ser Lys
305 310 315 320

Asp Asp Glu Ile Ile Glu Tyr Gln Gln Met Leu His Asn Leu Arg Glu
325 330 335

Lys Leu Lys Asn Ala Gln Leu Asp Ala Asp Lys Ser Asn Val Met Ala
340 345 350

Leu Gln Gln Gly Ile Gln Glu Arg Asp Ser Gln Ile Lys Met Leu Thr
355 360 365

Glu Gln Val Glu Gln Tyr Thr Lys Glu Met Glu Lys Asn Thr Cys Ile
370 375 380

Ile Glu Asp Leu Lys Asn Glu Leu Gln Arg Asn Lys Gly Ala Ser Thr
385 390 395 400

Leu Ser Gln Gln Thr His Met Lys Ile Gln Ser Thr Leu Asp Ile Leu
405 410 415

ES 2 646 716 T3

Lys Glu Lys Thr Lys Glu Ala Glu Arg Thr Ala Glu Leu Ala Glu Ala
420 425 430

Asp Ala Arg Glu Lys Asp Lys Glu Leu Val Glu Ala Leu Lys Arg Leu
435 440 445

Lys Asp Tyr Glu Ser Gly Val Tyr Gly Leu Glu Asp Ala Val Val Glu
450 455 460

Ile Lys Asn Cys Lys Asn Gln Ile Lys Ile Arg Asp Arg Glu Ile Glu
465 470 475 480

Ile Leu Thr Lys Glu Ile Asn Lys Leu Glu Leu Lys Ile Ser Asp Phe
485 490 495

Leu Asp Glu Asn Glu Ala Leu Arg Glu Arg Val Gly Leu Glu Pro Lys
500 505 510

Thr Met Ile Asp Leu Thr Glu Phe Arg Asn Ser Lys His Leu Lys Gln
515 520 525

Gln Gln Tyr Arg Ala Glu Asn Gln Ile Leu Leu Lys Glu Ile Glu Ser
530 535 540

Leu Glu Glu Glu Arg Leu Asp Leu Lys Lys Lys Ile Arg Gln Met Ala
545 550 555 560

Gln Glu Arg Gly Lys Arg Ser Ala Thr Ser Gly Leu Thr Thr Glu Asp
565 570 575

Leu Asn Leu Thr Glu Asn Ile Ser Gln Gly Asp Arg Ile Ser Glu Arg
580 585 590

Lys Leu Asp Leu Leu Ser Leu Lys Asn Met Ser Glu Ala Gln Ser Lys
595 600 605

Asn Glu Phe Leu Ser Arg Glu Leu Ile Glu Lys Glu Arg Asp Leu Glu
610 615 620

Arg Ser Arg Thr Val Ile Ala Lys Phe Gln Asn Lys Leu Lys Glu Leu
625 630 635 640

Val Glu Glu Asn Lys Gln Leu Glu Glu Gly Met Lys Glu Ile Leu Gln
645 650 655

Ala Ile Lys Glu Met Gln Lys Asp Pro Asp Val Lys Gly Gly Glu Thr
660 665 670

ES 2 646 716 T3

Ser Leu Ile Ile Pro Ser Leu Glu Arg Leu Val Asn Ala Ile Glu Ser
 675 680 685

Lys Asn Ala Glu Gly Ile Phe Asp Ala Ser Leu His Leu Lys Ala Gln
 690 695 700

Val Asp Gln Leu Thr Gly Arg Asn Glu Glu Leu Arg Gln Glu Leu Arg
 705 710 715 720

Glu Ser Arg Lys Glu Ala Ile Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Ala Lys Ala
 725 730 735

Asn Leu Lys Ile Asp His Leu Glu Lys Glu Thr Ser Leu Leu Arg Gln
 740 745 750

Ser Glu Gly Ser Asn Val Val Phe Lys Gly Ile Asp Leu Pro Asp Gly
 755 760 765

Ile Ala Pro Ser Ser Ala Ser Ile Ile Asn Ser Gln Asn Glu Tyr Leu
 770 775 780

Ile His Leu Leu Gln Glu Leu Glu Asn Lys Glu Lys Lys Leu Lys Asn
 785 790 795 800

Leu Glu Asp Ser Leu Glu Asp Tyr Asn Arg Lys Phe Ala Val Ile Arg
 805 810 815

His Gln Gln Ser Leu Leu Tyr Lys Glu Tyr Leu Ser Glu Lys Glu Thr
 820 825 830

Trp Lys Thr Glu Ser Lys Thr Ile Lys Glu Glu Lys Arg Lys Leu Glu
 835 840 845

Asp Gln Val Gln Gln Asp Ala Ile Lys Val Lys Glu Tyr Asn Asn Leu
 850 855 860

Leu Asn Ala Leu Gln Met Asp Ser Asp Glu Met Lys Lys Ile Leu Ala
 865 870 875 880

Glu Asn Ser Arg Lys Ile Thr Val Leu Gln Val Asn Glu Lys Ser Leu
 885 890 895

Ile Arg Gln Tyr Thr Thr Leu Val Glu Leu Glu Arg Gln Leu Arg Lys
 900 905 910

Glu Asn Glu Lys Gln Lys Asn Glu Leu Leu Ser Met Glu Ala Glu Val

ES 2 646 716 T3

915		920		925
Cys Glu Lys Ile Gly Cys Leu Gln Arg Phe Lys Glu Met Ala Ile Phe				
930		935		940
Lys Ile Ala Ala Leu Gln Lys Val Val Asp Asn Ser Val Ser Leu Ser				
945		950		955
				960
Glu Leu Glu Leu Ala Asn Lys Gln Tyr Asn Glu Leu Thr Ala Lys Tyr				
	965		970	975
Arg Asp Ile Leu Gln Lys Asp Asn Met Leu Val Gln Arg Thr Ser Asn				
	980		985	990
Leu Glu His Leu Glu Cys Glu Asn Ile Ser Leu Lys Glu Gln Val Glu				
	995		1000	1005
Ser Ile Asn Lys Glu Leu Glu Ile Thr Lys Glu Lys Leu His Thr				
1010		1015		1020
Ile Glu Gln Ala Trp Glu Gln Glu Thr Lys Leu Gly Asn Glu Ser				
1025		1030		1035
Ser Met Asp Lys Ala Lys Lys Ser Ile Thr Asn Ser Asp Ile Val				
1040		1045		1050
Ser Ile Ser Lys Lys Ile Thr Met Leu Glu Met Lys Glu Leu Asn				
1055		1060		1065
Glu Arg Gln Arg Ala Glu His Cys Gln Lys Met Tyr Glu His Leu				
1070		1075		1080
Arg Thr Ser Leu Lys Gln Met Glu Glu Arg Asn Phe Glu Leu Glu				
1085		1090		1095
Thr Lys Phe Ala Glu Leu Thr Lys Ile Asn Leu Asp Ala Gln Lys				
1100		1105		1110
Val Glu Gln Met Leu Arg Asp Glu Leu Ala Asp Ser Val Ser Lys				
1115		1120		1125
Ala Val Ser Asp Ala Asp Arg Gln Arg Ile Leu Glu Leu Glu Lys				
1130		1135		1140
Asn Glu Met Glu Leu Lys Val Glu Val Ser Lys Leu Arg Glu Ile				
1145		1150		1155

ES 2 646 716 T3

Ser	Asp	Ile	Ala	Arg	Arg	Gln	Val	Glu	Ile	Leu	Asn	Ala	Gln	Gln
1160						1165					1170			
Gln	Ser	Arg	Asp	Lys	Glu	Val	Glu	Ser	Leu	Arg	Met	Gln	Leu	Leu
1175						1180					1185			
Asp	Tyr	Gln	Ala	Gln	Ser	Asp	Glu	Lys	Ser	Leu	Ile	Ala	Lys	Leu
1190						1195					1200			
His	Gln	His	Asn	Val	Ser	Leu	Gln	Leu	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	Leu
1205						1210					1215			
Gly	Lys	Leu	Glu	Ser	Ile	Thr	Ser	Lys	Leu	Gln	Lys	Met	Glu	Ala
1220						1225					1230			
Tyr	Asn	Leu	Arg	Leu	Glu	Gln	Lys	Leu	Asp	Glu	Lys	Glu	Gln	Ala
1235						1240					1245			
Leu	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Leu	Glu	Gly	Arg	Asn	Arg	Ala	Lys	His	Leu
1250						1255					1260			
Arg	Gln	Thr	Ile	Gln	Ser	Leu	Arg	Arg	Gln	Phe	Ser	Gly	Ala	Leu
1265						1270					1275			
Pro	Leu	Ala	Gln	Gln	Glu	Lys	Phe	Ser	Lys	Thr	Met	Ile	Gln	Leu
1280						1285					1290			
Gln	Asn	Asp	Lys	Leu	Lys	Ile	Met	Gln	Glu	Met	Lys	Asn	Ser	Gln
1295						1300					1305			
Gln	Glu	His	Arg	Asn	Met	Glu	Asn	Lys	Thr	Leu	Glu	Met	Glu	Leu
1310						1315					1320			
Lys	Leu	Lys	Gly	Leu	Glu	Glu	Leu	Ile	Ser	Thr	Leu	Lys	Asp	Thr
1325						1330					1335			
Lys	Gly	Ala	Gln	Lys	Val	Ile	Asn	Trp	His	Met	Lys	Ile	Glu	Glu
1340						1345					1350			
Leu	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Leu	Val	Lys	Asp
1355						1360					1365			
Lys	Glu	Glu	Ile	Lys	Tyr	Leu	Asn	Asn	Ile	Ile	Ser	Glu	Tyr	Glu
1370						1375					1380			
Arg	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Glu	Glu	Ile	Val	Gln	Gln	Asn	Lys
1385						1390					1395			

ES 2 646 716 T3

Phe	His	Glu	Glu	Arg	Gln	Met	Ala	Trp	Asp	Gln	Arg	Glu	Val	Asp
1400						1405					1410			
Leu	Glu	Arg	Gln	Leu	Asp	Ile	Phe	Asp	Arg	Gln	Gln	Asn	Glu	Ile
1415						1420					1425			
Leu	Asn	Ala	Ala	Gln	Lys	Phe	Glu	Glu	Ala	Thr	Gly	Ser	Ile	Pro
1430						1435					1440			
Asp	Pro	Ser	Leu	Pro	Leu	Pro	Asn	Gln	Leu	Glu	Ile	Ala	Leu	Arg
1445						1450					1455			
Lys	Ile	Lys	Glu	Asn	Ile	Arg	Ile	Ile	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	Thr
1460						1465					1470			
Cys	Lys	Ser	Leu	Glu	Glu	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Ser	Ala	Leu
1475						1480					1485			
Arg	Leu	Ala	Glu	Gln	Asn	Ile	Leu	Ser	Arg	Asp	Lys	Val	Ile	Asn
1490						1495					1500			
Glu	Leu	Arg	Leu	Arg	Leu	Pro	Ala	Thr	Ala	Glu	Arg	Glu	Lys	Leu
1505						1510					1515			
Ile	Ala	Glu	Leu	Gly	Arg	Lys	Glu	Met	Glu	Pro	Lys	Ser	His	His
1520						1525					1530			
Thr	Leu	Lys	Ile	Ala	His	Gln	Thr	Ile	Ala	Asn	Met	Gln	Ala	Arg
1535						1540					1545			
Leu	Asn	Gln	Lys	Glu	Glu	Val	Leu	Lys	Lys	Tyr	Gln	Arg	Leu	Leu
1550						1555					1560			
Glu	Lys	Ala	Arg	Glu	Glu	Gln	Arg	Glu	Ile	Val	Lys	Lys	His	Glu
1565						1570					1575			
Glu	Asp	Leu	His	Ile	Leu	His	His	Arg	Leu	Glu	Leu	Gln	Ala	Asp
1580						1585					1590			
Ser	Ser	Leu	Asn	Lys	Phe	Lys	Gln	Thr	Ala	Trp	Asp	Leu	Met	Lys
1595						1600					1605			
Gln	Ser	Pro	Thr	Pro	Val	Pro	Thr	Asn	Lys	His	Phe	Ile	Arg	Leu
1610						1615					1620			
Ala	Glu	Met	Glu	Gln	Thr	Val	Ala	Glu	Gln	Asp	Asp	Ser	Leu	Ser
1625						1630					1635			

ES 2 646 716 T3

Ser	Leu	Leu	Val	Lys	Leu	Lys	Lys	Val	Ser	Gln	Asp	Leu	Glu	Arg
1640						1645					1650			
Gln	Arg	Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Lys	Val	Lys	Glu	Phe	Glu	Asn	Ile
1655						1660					1665			
Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Asn	His	Glu	Asp	Glu	Val	Lys	Lys	Val
1670						1675					1680			
Lys	Ala	Glu	Val	Glu	Asp	Leu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Asp	Gln	Ser	Gln
1685						1690					1695			
Lys	Glu	Ser	Gln	Cys	Leu	Lys	Ser	Glu	Leu	Gln	Ala	Gln	Lys	Glu
1700						1705					1710			
Ala	Asn	Ser	Arg	Ala	Pro	Thr	Thr	Thr	Met	Arg	Asn	Leu	Val	Glu
1715						1720					1725			
Arg	Leu	Lys	Ser	Gln	Leu	Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	Gln	Lys	Ala
1730						1735					1740			
Leu	Ser	Arg	Ala	Leu	Leu	Glu	Leu	Arg	Ala	Glu	Met	Thr	Ala	Ala
1745						1750					1755			
Ala	Glu	Glu	Arg	Ile	Ile	Ser	Ala	Thr	Ser	Gln	Lys	Glu	Ala	His
1760						1765					1770			
Leu	Asn	Val	Gln	Gln	Ile	Val	Asp	Arg	His	Thr	Arg	Glu	Leu	Lys
1775						1780					1785			
Thr	Gln	Val	Glu	Asp	Leu	Asn	Glu	Asn	Leu	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu
1790						1795					1800			
Ala	Leu	Lys	Thr	Ser	Lys	Asn	Arg	Glu	Asn	Ser	Leu	Thr	Asp	Asn
1805						1810					1815			
Leu	Asn	Asp	Leu	Asn	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Lys	Gln	Lys	Ala	Tyr
1820						1825					1830			
Asn	Lys	Ile	Leu	Arg	Glu	Lys	Glu	Glu	Ile	Asp	Gln	Glu	Asn	Asp
1835						1840					1845			
Glu	Leu	Lys	Arg	Gln	Ile	Lys	Arg	Leu	Thr	Ser	Gly	Leu	Gln	Gly
1850						1855					1860			
Lys	Pro	Leu	Thr	Asp	Asn	Lys	Gln	Ser	Leu	Ile	Glu	Glu	Leu	Gln

ES 2 646 716 T3

1865							1870								1875
Arg	Lys	Val	Lys	Lys	Leu	Glu	Asn	Gln	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Glu	
1880						1885					1890				
Glu	Val	Asp	Leu	Lys	Pro	Met	Lys	Glu	Lys	Asn	Ala	Lys	Glu	Glu	
1895						1900					1905				
Leu	Ile	Arg	Trp	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Trp	Gln	Ala	Lys	Ile	Glu	
1910						1915					1920				
Gly	Ile	Arg	Asn	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Gly	Glu	Val	Phe	Thr	
1925						1930					1935				
Leu	Thr	Lys	Gln	Leu	Asn	Thr	Leu	Lys	Asp	Leu	Phe	Ala	Lys	Ala	
1940						1945					1950				
Asp	Lys	Glu	Lys	Leu	Thr	Leu	Gln	Arg	Lys	Leu	Lys	Thr	Thr	Gly	
1955						1960					1965				
Met	Thr	Val	Asp	Gln	Val	Leu	Gly	Ile	Arg	Ala	Leu	Glu	Ser	Glu	
1970						1975					1980				
Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Leu	Lys	Lys	Arg	Asn	Leu	Asp	Leu	Glu	Asn	
1985						1990					1995				
Asp	Ile	Leu	Tyr	Met	Arg	Ala	His	Gln	Ala	Leu	Pro	Arg	Asp	Ser	
2000						2005					2010				
Val	Val	Glu	Asp	Leu	His	Leu	Gln	Asn	Arg	Tyr	Leu	Gln	Glu	Lys	
2015						2020					2025				
Leu	His	Ala	Leu	Glu	Lys	Gln	Phe	Ser	Lys	Asp	Thr	Tyr	Ser	Lys	
2030						2035					2040				
Pro	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Glu	Ser	Asp	Asp	His	Cys	Gln	Arg	Glu	
2045						2050					2055				
Gln	Glu	Leu	Gln	Lys	Glu	Asn	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Glu	Asn	Ile	
2060						2065					2070				
Glu	Leu	Lys	Phe	Gln	Leu	Glu	Gln	Ala	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Arg	
2075						2080					2085				
Leu	Lys	Asn	Gln	Val	Arg	Asp	Leu	Lys	Glu	Met	Cys	Glu	Phe	Leu	
2090						2095					2100				

ES 2 646 716 T3

Lys 2105	Lys	Glu	Lys	Ala	Glu	Val 2110	Gln	Arg	Lys	Leu	Gly 2115	His	Val	Arg
Gly 2120	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Lys 2125	Thr	Ile	Pro	Glu	Leu 2130	Glu	Lys	Thr
Ile 2135	Gly	Leu	Met	Lys	Lys	Val 2140	Val	Glu	Lys	Val	Gln 2145	Arg	Glu	Asn
Glu 2150	Gln	Leu	Lys	Lys	Ala	Ser 2155	Gly	Ile	Leu	Thr	Ser 2160	Glu	Lys	Met
Ala 2165	Asn	Ile	Glu	Gln	Glu	Asn 2170	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala 2175	Glu	Leu	Glu
Lys 2180	Leu	Lys	Ala	His	Leu	Gly 2185	His	Gln	Leu	Ser	Met 2190	His	Tyr	Glu
Ser 2195	Lys	Thr	Lys	Gly	Thr	Glu 2200	Lys	Ile	Ile	Ala	Glu 2205	Asn	Glu	Arg
Leu 2210	Arg	Lys	Glu	Leu	Lys	Lys 2215	Glu	Thr	Asp	Ala	Ala 2220	Glu	Lys	Leu
Arg 2225	Ile	Ala	Lys	Asn	Asn	Leu 2230	Glu	Ile	Leu	Asn	Glu 2235	Lys	Met	Thr
Val 2240	Gln	Leu	Glu	Glu	Thr	Gly 2245	Lys	Arg	Leu	Gln	Phe 2250	Ala	Glu	Ser
Arg 2255	Gly	Pro	Gln	Leu	Glu	Gly 2260	Ala	Asp	Ser	Lys	Ser 2265	Trp	Lys	Ser
Ile 2270	Val	Val	Thr	Arg	Met	Tyr 2275	Glu	Thr	Lys	Leu	Lys 2280	Glu	Leu	Glu
Thr 2285	Asp	Ile	Ala	Lys	Lys	Asn 2290	Gln	Ser	Ile	Thr	Asp 2295	Leu	Lys	Gln
Leu 2300	Val	Lys	Glu	Ala	Thr	Glu 2305	Arg	Glu	Gln	Lys	Val 2310	Asn	Lys	Tyr
Asn 2315	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Gln 2320	Ile	Lys	Ile	Leu	Lys 2325	His	Val	Pro
Glu 2330	Gly	Ala	Glu	Thr	Glu	Gln 2335	Gly	Leu	Lys	Arg	Glu 2340	Leu	Gln	Val

Leu Arg Leu Ala Asn His Gln Leu Asp Lys Glu Lys Ala Glu Leu
2345 2350 2355

Ile His Gln Ile Glu Ala Asn Lys Asp Gln Ser Gly Ala Glu Ser
2360 2365 2370

Thr Ile Pro Asp Ala Asp Gln Leu Lys Glu Lys Ile Lys Asp Leu
2375 2380 2385

Glu Thr Gln Leu Lys Met Ser Asp Leu Glu Lys Gln His Leu Lys
2390 2395 2400

Glu Glu Ile Lys Lys Leu Lys Lys Glu Leu Glu Asn Phe Asp Pro
2405 2410 2415

Ser Phe Phe Glu Glu Ile Glu Asp Leu Lys Tyr Asn Tyr Lys Glu
2420 2425 2430

Glu Val Lys Lys Asn Ile Leu Leu Glu Glu Lys Val Lys Lys Leu
2435 2440 2445

Ser Glu Gln Leu Gly Val Glu Leu Thr Ser Pro Val Ala Ala Ser
2450 2455 2460

Glu Glu Phe Glu Asp Glu Glu Glu Ser Pro Val Asn Phe Pro Ile
2465 2470 2475

Tyr

<210> 4
<211> 128
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
10 <223> exón de CEP290 aberrante de 128 nucleótidos

<220>
<221> misc_feature
15 <223> exón de CEP290 aberrante de 128 nucleótidos

<400> 4
tagagatggg gtttcacctt gttagccagg atggtgtcga tctcctgaac tcgtgatcca 60
cccgccctcgg cctcctaaag tgctgggatt acagatgtga gccaccgcac ctggccccag 120
ttgtaatt 128

<210> 5
<211> 997
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5
<220>
<221> característica de VARIOS
<222> (1)..(997)
<223> aberrante CEP290 polipéptido
10
<400> 5

ES 2 646 716 T3

Met 1	Pro	Pro	Asn 5	Ile	Asn	Trp	Lys	Glu	Ile 10	Met	Lys	Val	Asp	Pro 15	Asp
Asp	Leu	Pro	Arg 20	Gln	Glu	Glu	Leu	Ala 25	Asp	Asn	Leu	Leu	Ile 30	Ser	Leu
Ser	Lys	Val 35	Glu	Val	Asn	Glu	Leu 40	Lys	Ser	Glu	Lys	Gln 45	Glu	Asn	Val
Ile	His 50	Leu	Phe	Arg	Ile	Thr 55	Gln	Ser	Leu	Met	Lys 60	Met	Lys	Ala	Gln
Glu 65	Val	Glu	Leu	Ala	Leu 70	Glu	Glu	Val	Glu	Lys 75	Ala	Gly	Glu	Glu	Gln 80
Ala	Lys	Phe	Glu	Asn 85	Gln	Leu	Lys	Thr	Lys 90	Val	Met	Lys	Leu	Glu 95	Asn
Glu	Leu	Glu	Met 100	Ala	Gln	Gln	Ser	Ala 105	Gly	Gly	Arg	Asp	Thr 110	Arg	Phe
Leu	Arg	Asn 115	Glu	Ile	Cys	Gln	Leu 120	Glu	Lys	Gln	Leu	Glu 125	Gln	Lys	Asp
Arg	Glu 130	Leu	Glu	Asp	Met	Glu 135	Lys	Glu	Leu	Glu	Lys 140	Glu	Lys	Lys	Val
Asn 145	Glu	Gln	Leu	Ala	Leu 150	Arg	Asn	Glu	Glu	Ala 155	Glu	Asn	Glu	Asn	Ser 160
Lys	Leu	Arg	Arg	Glu 165	Asn	Lys	Arg	Leu	Lys 170	Lys	Lys	Asn	Glu	Gln 175	Leu
Cys	Gln	Asp	Ile 180	Ile	Asp	Tyr	Gln	Lys 185	Gln	Ile	Asp	Ser	Gln 190	Lys	Glu
Thr	Leu	Leu 195	Ser	Arg	Arg	Gly	Glu 200	Asp	Ser	Asp	Tyr	Arg 205	Ser	Gln	Leu

ES 2 646 716 T3

Ser Lys Lys Asn Tyr Glu Leu Ile Gln Tyr Leu Asp Glu Ile Gln Thr
 210 215 220
 Leu Thr Glu Ala Asn Glu Lys Ile Glu Val Gln Asn Gln Glu Met Arg
 225 230 235 240
 Lys Asn Leu Glu Glu Ser Val Gln Glu Met Glu Lys Met Thr Asp Glu
 245 250 255
 Tyr Asn Arg Met Lys Ala Ile Val His Gln Thr Asp Asn Val Ile Asp
 260 265 270
 Gln Leu Lys Lys Glu Asn Asp His Tyr Gln Leu Gln Val Gln Glu Leu
 275 280 285
 Thr Asp Leu Leu Lys Ser Lys Asn Glu Glu Asp Asp Pro Ile Met Val
 290 295 300
 Ala Val Asn Ala Lys Val Glu Glu Trp Lys Leu Ile Leu Ser Ser Lys
 305 310 315 320
 Asp Asp Glu Ile Ile Glu Tyr Gln Gln Met Leu His Asn Leu Arg Glu
 325 330 335
 Lys Leu Lys Asn Ala Gln Leu Asp Ala Asp Lys Ser Asn Val Met Ala
 340 345 350
 Leu Gln Gln Gly Ile Gln Glu Arg Asp Ser Gln Ile Lys Met Leu Thr
 355 360 365
 Glu Gln Val Glu Gln Tyr Thr Lys Glu Met Glu Lys Asn Thr Cys Ile
 370 375 380
 Ile Glu Asp Leu Lys Asn Glu Leu Gln Arg Asn Lys Gly Ala Ser Thr
 385 390 395 400
 Leu Ser Gln Gln Thr His Met Lys Ile Gln Ser Thr Leu Asp Ile Leu
 405 410 415
 Lys Glu Lys Thr Lys Glu Ala Glu Arg Thr Ala Glu Leu Ala Glu Ala
 420 425 430
 Asp Ala Arg Glu Lys Asp Lys Glu Leu Val Glu Ala Leu Lys Arg Leu
 435 440 445
 Lys Asp Tyr Glu Ser Gly Val Tyr Gly Leu Glu Asp Ala Val Val Glu

ES 2 646 716 T3

450					455					460					
Ile	Lys	Asn	Cys	Lys	Asn	Gln	Ile	Lys	Ile	Arg	Asp	Arg	Glu	Ile	Glu
465					470					475					480
Ile	Leu	Thr	Lys	Glu	Ile	Asn	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Ile	Ser	Asp	Phe
				485					490					495	
Leu	Asp	Glu	Asn	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Pro	Lys
			500					505					510		
Thr	Met	Ile	Asp	Leu	Thr	Glu	Phe	Arg	Asn	Ser	Lys	His	Leu	Lys	Gln
		515					520					525			
Gln	Gln	Tyr	Arg	Ala	Glu	Asn	Gln	Ile	Leu	Leu	Lys	Glu	Ile	Glu	Ser
	530					535					540				
Leu	Glu	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Leu	Lys	Lys	Lys	Ile	Arg	Gln	Met	Ala
545					550					555					560
Gln	Glu	Arg	Gly	Lys	Arg	Ser	Ala	Thr	Ser	Gly	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp
				565					570					575	
Leu	Asn	Leu	Thr	Glu	Asn	Ile	Ser	Gln	Gly	Asp	Arg	Ile	Ser	Glu	Arg
			580					585					590		
Lys	Leu	Asp	Leu	Leu	Ser	Leu	Lys	Asn	Met	Ser	Glu	Ala	Gln	Ser	Lys
		595					600					605			
Asn	Glu	Phe	Leu	Ser	Arg	Glu	Leu	Ile	Glu	Lys	Glu	Arg	Asp	Leu	Glu
	610					615					620				
Arg	Ser	Arg	Thr	Val	Ile	Ala	Lys	Phe	Gln	Asn	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu
625					630					635					640
Val	Glu	Glu	Asn	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Met	Lys	Glu	Ile	Leu	Gln
				645					650					655	
Ala	Ile	Lys	Glu	Met	Gln	Lys	Asp	Pro	Asp	Val	Lys	Gly	Gly	Glu	Thr
			660					665					670		
Ser	Leu	Ile	Ile	Pro	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser
		675					680					685			
Lys	Asn	Ala	Glu	Gly	Ile	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	His	Leu	Lys	Ala	Gln
	690					695					700				

ES 2 646 716 T3

Val	Asp	Gln	Leu	Thr	Gly	Arg	Asn	Glu	Glu	Leu	Arg	Gln	Glu	Leu	Arg	
705					710					715					720	
Glu	Ser	Arg	Lys	Glu	Ala	Ile	Asn	Tyr	Ser	Gln	Gln	Leu	Ala	Lys	Ala	
				725					730					735		
Asn	Leu	Lys	Ile	Asp	His	Leu	Glu	Lys	Glu	Thr	Ser	Leu	Leu	Arg	Gln	
			740					745					750			
Ser	Glu	Gly	Ser	Asn	Val	Val	Phe	Lys	Gly	Ile	Asp	Leu	Pro	Asp	Gly	
		755					760					765				
Ile	Ala	Pro	Ser	Ser	Ala	Ser	Ile	Ile	Asn	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Leu	
	770					775					780					
Ile	His	Leu	Leu	Gln	Glu	Leu	Glu	Asn	Lys	Glu	Lys	Lys	Leu	Lys	Asn	
785				790						795					800	
Leu	Glu	Asp	Ser	Leu	Glu	Asp	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Ala	Val	Ile	Arg	
				805					810					815		
His	Gln	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Lys	Glu	Tyr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Thr	
			820					825					830			
Trp	Lys	Thr	Glu	Ser	Lys	Thr	Ile	Lys	Glu	Glu	Lys	Arg	Lys	Leu	Glu	
		835					840					845				
Asp	Gln	Val	Gln	Gln	Asp	Ala	Ile	Lys	Val	Lys	Glu	Tyr	Asn	Asn	Leu	
	850					855					860					
Leu	Asn	Ala	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Asp	Glu	Met	Lys	Lys	Ile	Leu	Ala	
865					870					875					880	
Glu	Asn	Ser	Arg	Lys	Ile	Thr	Val	Leu	Gln	Val	Asn	Glu	Lys	Ser	Leu	
				885					890					895		
Ile	Arg	Gln	Tyr	Thr	Thr	Leu	Val	Glu	Leu	Glu	Arg	Gln	Leu	Arg	Lys	
			900					905					910			
Glu	Asn	Glu	Lys	Gln	Lys	Asn	Glu	Leu	Leu	Ser	Met	Glu	Ala	Glu	Val	
		915					920					925				
Cys	Glu	Lys	Ile	Gly	Cys	Leu	Gln	Arg	Phe	Lys	Glu	Met	Ala	Ile	Phe	
	930					935					940					
Lys	Ile	Ala	Ala	Leu	Gln	Lys	Val	Val	Asp	Asn	Ser	Val	Ser	Leu	Ser	
945					950					955					960	

ES 2 646 716 T3

Glu Leu Glu Leu Ala Asn Lys Gln Tyr Asn Glu Leu Thr Ala Lys Tyr
965 970 975

Arg Asp Ile Leu Gln Lys Asp Asn Met Leu Val Gln Arg Thr Ser Asn
980 985 990

Leu Glu His Leu Glu
995

<210> 6
<211> 143
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(143)
<223> motivo de 143 nucleótido

<400> 6
tagagatggg gtttcacctt gttagccagg atggtgtcga tctcctgaac tcgtgatcca 60
cccgccctcgg cctcctaaag tgctgggatt acagatgtga gccaccgcac ctggccccag 120
ttgtaattgt gaatatctca tac 143

<210> 7
<211> 42
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(42)
<223> motivo de 42 nucleótidos

<400> 7
acagatgtga gccaccgcac ctggccccag ttgtaattgt ga 42

<210> 8
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(24)
<223> motivo de 24 nucleótidos

<400> 8
ccaccgcacc tggccccagt tgta 4

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> AON-1

<400> 9
taatcccagc acttaggag 20

	<210> 10	
	<211> 16	
	<212> DNA	
	<213> Artificial	
5	<220>	
	<223> AON-2	
	<400> 10	
10	gggccagggtg cggtgg	16
	<210> 11	
	<211> 17	
	<212> DNA	
15	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> AON-3	
	<400> 11	
20	aactggggcc aggtgcg	17
	<210> 12	
	<211> 18	
25	<212> DNA	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> AON-4	
30	<400> 12	
	tacaactggg gccagggtg	18
	<210> 13	
35	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> Artificial	
	<220>	
40	<223> AON-5	
	<400> 13	
	actcacaatt acaactgggg	20
45	<210> 14	
	<211> 17	
	<212> DNA	
	<213> Artificial	
50	<220>	
	<223> SON-3	
	<400> 14	
55	cgcacctggc cccagtt	17
	<210> 15	
	<211> 23	
	<212> DNA	
	<213> Artificial	
60	<220>	
	<223> cebador PCR	
	<400> 15	
65	tgctaagtac agggacatct tgc	23

ES 2 646 716 T3

<210> 16
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial
5
<220>
<223> cebador PCR

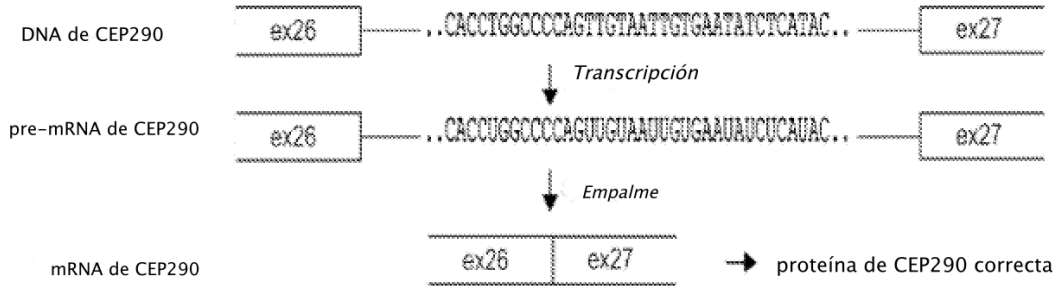
<400> 16
10 agactccact tgttcttta aggag 25

REIVINDICACIONES

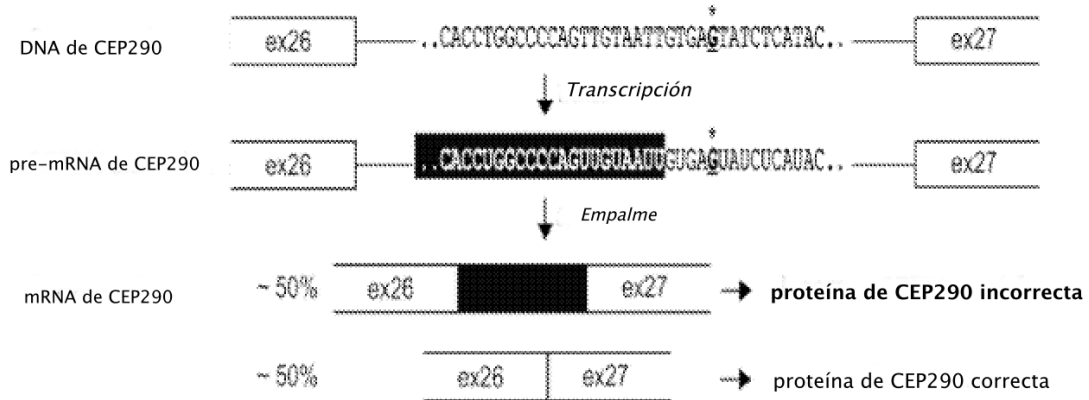
1. Oligonucleótido antisentido de salto del exón que se enlaza y/o es complementario a un polinucleótido con la secuencia de nucleótidos como se muestra en SEQ ID N.º: 8, en el que dicho oligonucleótido comprende o
5 consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID N.º: 10, SEQ ID N.º: 11 y SEQ ID N.º: 12, y en el que un nucleótido en el oligonucleótido antisentido puede ser un residuo de RNA, un residuo de DNA, o un análogo de nucleótido o equivalente.
2. Oligonucleótido antisentido de salto del exón según la reivindicación 1, que comprende un oligonucleótido antisentido de 2'-O alquilo fosforotioato, tal como ribosa modificada por 2'-O-metilo (RNA), ribosa modificada por 2'-O-etilo, ribosa modificada por 2'-O-propilo, y/o derivados sustituidos de estas modificaciones tales como derivados halogenados.
10
3. Vector vírico que expresa un oligonucleótido antisentido de salto del exón tal y como se define en la reivindicación 1 cuando se coloca bajo las condiciones propicias para la expresión del oligonucleótido antisentido.
15
4. Composición farmacéutica que incluye un oligonucleótido antisentido de salto del exón según la reivindicación 1 o 2 o un vector vírico según la reivindicación 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20
5. Oligonucleótido antisentido de salto del exón según la reivindicación 1 o 2, el vector según la reivindicación 3 o la composición según la reivindicación 4 para uso como un medicamento.
6. Oligonucleótido antisentido de salto del exón según la reivindicación 1 o 2, el vector según la reivindicación 3 o la composición según la reivindicación 4 para usar en el tratamiento de la amaurosis congénita de Leber.
25
7. Método *in vitro* y/o *ex vivo* para modular el empalme de *CEP290* en una célula, dicho método comprendiendo el contacto de dicha célula con un oligonucleótido antisentido de salto del exón tal y como se define en la reivindicación 1 o 2, el vector según la reivindicación 3 o la composición según la reivindicación
30 4.

Fig. 1

A CEP290 tipo salvaje



B CEP290 mutante de LCA



C CEP290 mutante de LCA + AON

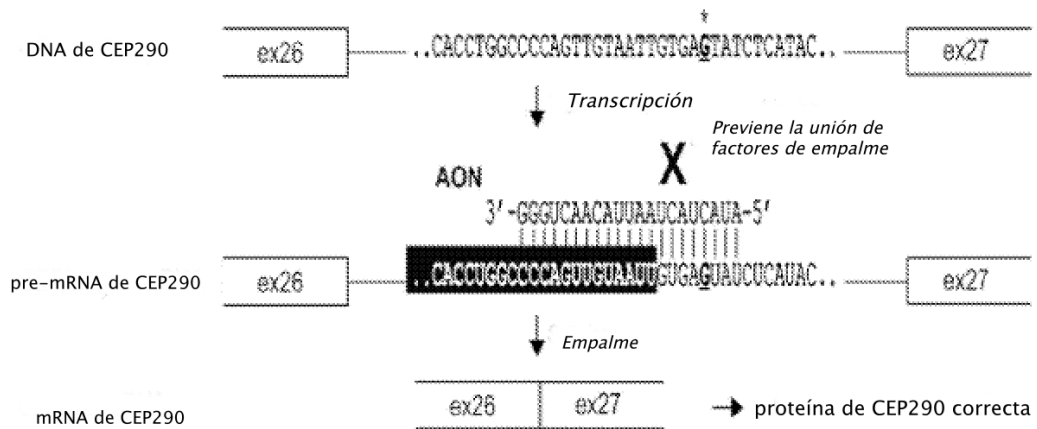


Fig 2a

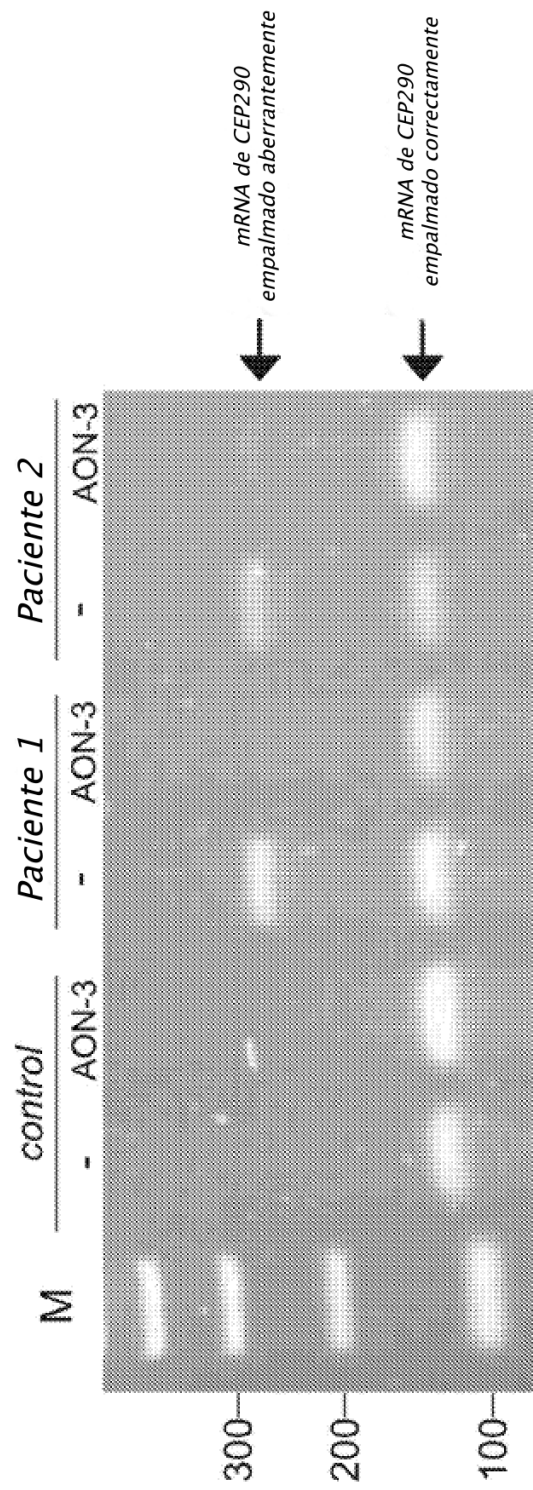


Fig 2b

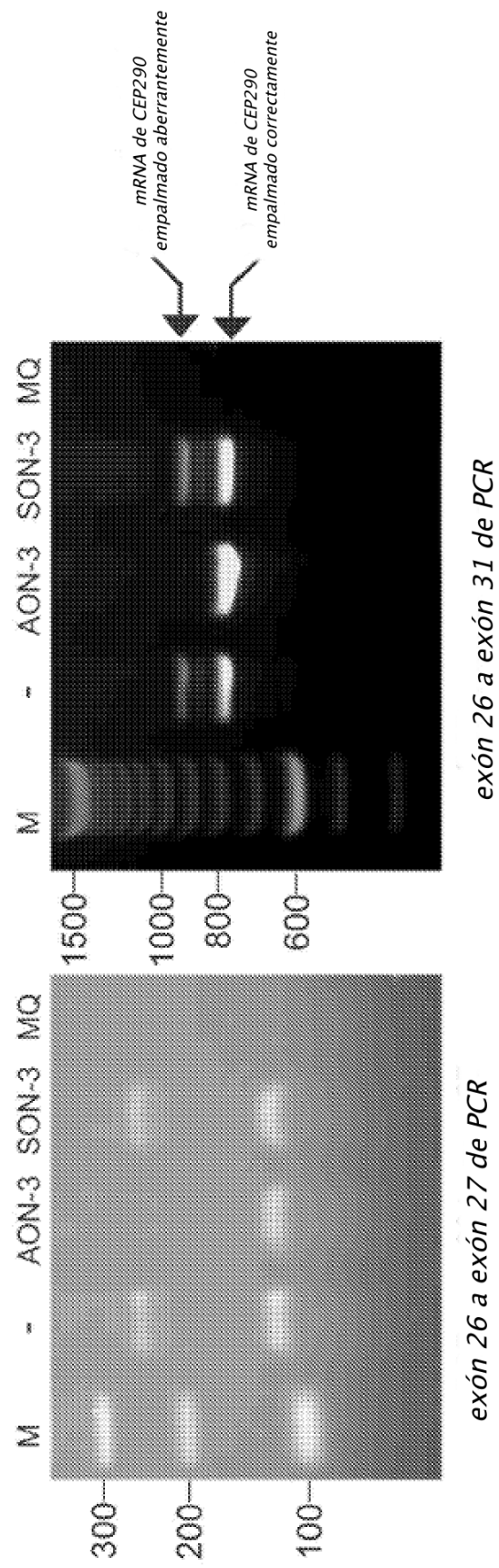


Fig 2c

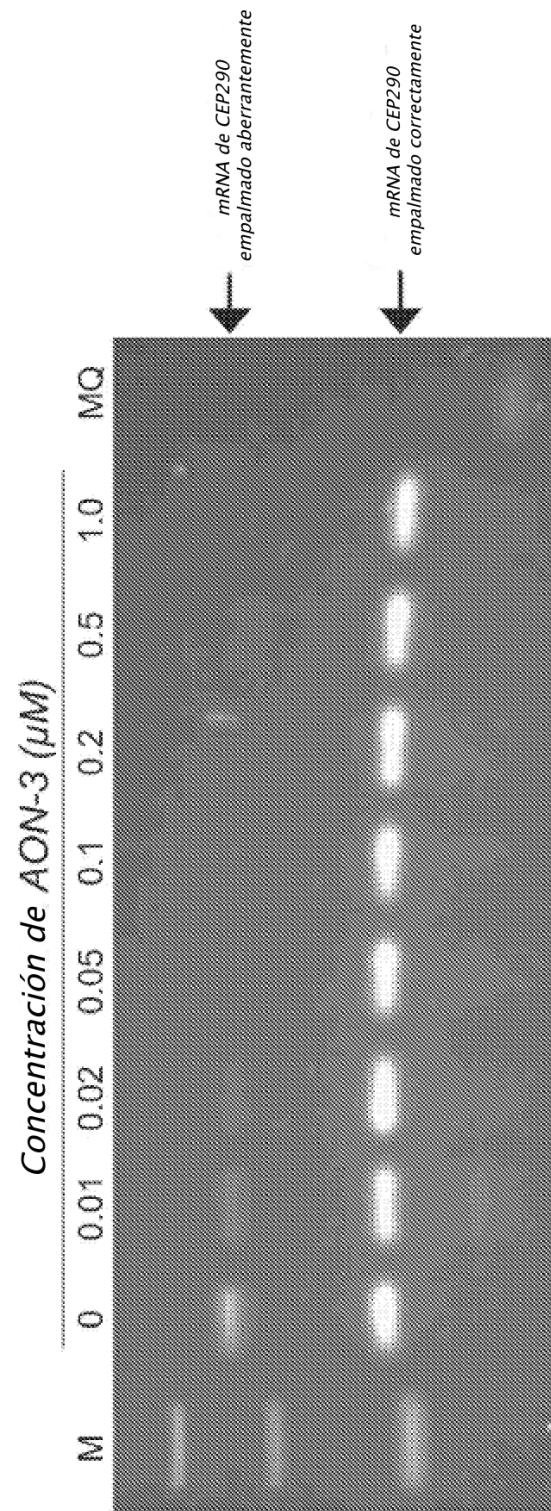


Fig. 3a

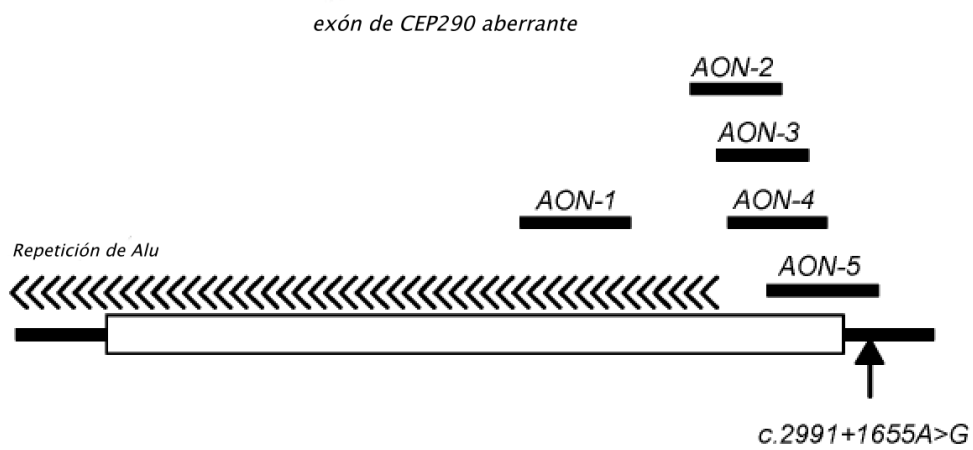


Fig. 3b

