

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 228**

51 Int. Cl.:

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/564 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2012** **PCT/US2012/030611**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012** **WO12135142**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2012** **E 12762965 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017** **EP 2689246**

54 Título: **Métodos de diagnóstico de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn**

30 Prioridad:

25.03.2011 US 201161467872 P
25.03.2011 US 201161467893 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
17.01.2018

73 Titular/es:

CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER (100.0%)
8700 Beverly Boulevard
Los Angeles, California 90048, US

72 Inventor/es:

TAYLOR, KENT D.;
MCGOVERN, DERMOT P.;
ROTTER, JEROME I.;
TARGAN, STEPHAN R. y
HARITUNIANS, TALIN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 650 228 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

Métodos de diagnóstico de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

5 Campo de la invención

La invención se relaciona con el campo de la genética y la medicina. Más específicamente, la invención se relaciona con métodos para diagnosticar y pronosticar enfermedad inflamatoria del intestino que incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

10 Antecedentes

La siguiente descripción incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No es una admisión de que ninguna de la información proporcionada aquí sea técnica anterior o relevante para la presente invención reivindicada, o que cualquier publicación referenciada específicamente o implícitamente sea técnica anterior.

La enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (UC), las dos formas más comunes de enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (IBD), son trastornos inflamatorios crónicos, recurrentes del tracto gastrointestinal. Cada uno tiene una edad máxima de inicio en la segunda a cuarta décadas de vida y prevalencias en las poblaciones de ascendencia europea que promedian aproximadamente 100-150 por 100,000 (DK Podolsky, N Engl J Med 347, 417 (2002); EV Loftus, Jr., Gastroenterology 126, 1504 (2004)). Aunque la etiología precisa de la IBD aún no se ha dilucidado, una hipótesis ampliamente aceptada es que las bacterias intestinales comensales ubicuas desencadenan una respuesta inmune mucosal inadecuada, hiperactiva y en curso que media el daño del tejido intestinal en individuos genéticamente susceptibles (DK Podolsky, N Engl J Med 347, 417 (2002)). Los factores genéticos juegan un papel importante en la patogénesis de la IBD, como lo evidencia las mayores tasas de IBD en los judíos Ashkenazi, la agregación familiar de la IBD, y una mayor concordancia para la IBD en pares monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos (S. Vermeire, P. Rutgeerts, Genes Immun 6, 637 (2005)). Además, los análisis genéticos han vinculado la IBD con variantes genéticas específicas, especialmente las variantes CARD15 en el cromosoma 16q12 y el haplotipo IBD5 (que abarca los transportadores de cationes orgánicos, SLC22A4 y SLC22A5 y otros genes) en el cromosoma 5q31 (S. Vermeire, P. Rutgeerts, Genes Immun 6, 637 (2005); JP Hugot et al., Nature 411, 599 (2001); Y. Ogura et al., Nature 411, 603 (2001); JD Rioux et al., Nat Genet 29, 223 (2001); VD Peltekova et al., Nat Genet 36, 471 (2004)). Se cree que los CD y UC son trastornos relacionados que comparten algunos loci de susceptibilidad genética, pero difieren en otros.

El documento US2010/284999 divulga un método para pronosticar IBD en un individuo analizando una muestra obtenida del individuo para determinar la presencia o ausencia de ciertos factores de riesgo en el Cromosoma 4 y ensayando la ausencia o presencia del marcador serológico ANCA. El documento WO 2010/118210 se refiere a métodos de pronóstico de la enfermedad de Crohn mediante el examen de variantes de riesgo genético en varios loci genéticos. El documento US 2010/254971 divulga métodos para pronosticar IBD o la enfermedad de Crohn midiendo los niveles de anticuerpos a glicanos en una muestra biológica. El documento US2011/033486 se refiere al análisis del perfil de expresión génica para evaluar la patogénesis de IBD con el locus AFP citado como uno de los loci afectados en la patogénesis.

45 Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con un método para pronosticar la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) en un individuo, que comprende:

50 analizar una muestra obtenida del individuo para determinar la presencia o ausencia de una o más variantes de riesgo seleccionadas de rs10001225 (SEQ ID No. 2) rs4694164 (SEQ ID No. 3) y rs7668327 (SEQ ID No. 4), analizar la muestra para determinar la presencia o ausencia de marcador serológico ANCA; y el pronóstico de una forma agresiva de enfermedad inflamatoria intestinal en el individuo en base a la presencia de una o más de las variantes de riesgo y la presencia de marcador serológico ANCA.

55 Se describen aquí métodos que incluyen métodos para pronosticar la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) en un individuo, que comprenden obtener una muestra, analizar la muestra para determinar la presencia o ausencia de una o más variantes de riesgo en el Cromosoma 4, analizar la muestra para determinar la presencia o ausencia de marcador serológico ANCA, pronosticar una forma agresiva de enfermedad inflamatoria intestinal en el individuo en base a la presencia de una o más variantes de riesgo en el Cromosoma 4 y la presencia del marcador serológico ANCA. En otra realización, la forma agresiva de la enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por una forma agresiva de colitis ulcerosa. En otra realización, la presencia del marcador serológico ANCA comprende un alto nivel de marcador serológico ANCA en comparación con un sujeto sano. En otra realización, la ausencia de marcador serológico ANCA es indicativa de enfermedad inflamatoria intestinal con condiciones similares a Crohn.

65 Otras características y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos adjuntos, que ilustran, a manera de ejemplo, diversas realizaciones de la invención.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa dos loci Chr.4 asociados con la diferencia fenotípica de los pacientes con UC, uno para la gravedad de la UC como se tipifica por el nivel de ANCA, y el otro para la expresión de anticuerpos más característicos de la CD. Si un alelo SNP listado tiene un $OR > 1$, indica que la presencia de este alelo está asociada con el subtipo UC; si $OR < 1$, indica que la ausencia de este alelo está asociada con el subtipo UC. Como un ejemplo, rs7668327 es un G/C SNP y la tabla muestra el alelo G con $OR < 1$, por lo que la ausencia de G (es decir, la presencia de C) está asociada con el subtipo ANCA UC. La Figura 2 representa valores de $-\log(10)p$ - de análisis CD ANCA. La Figura 2 (a) representa la definición del fenotipo ANCA. La Figura 2 (b) representa la gráfica QQ. El análisis ANCA comparó el tercil más bajo y el más alto con el tercil central eliminado. La Figura 3 representa la distribución de anticuerpos dividida en terciles y luego se suman los puntajes. La Figura 3(a) representa los puntajes de ASCA. La Figura 3(b) representa puntuaciones anti-Cbir1. La Figura 3(c) representa puntuaciones anti-I2. La Figura 3(d) muestra puntuaciones anti-OmpC.

Descripción de la invención

A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Singleton y col., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3ª ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2001); March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 5th ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2001); y Sambrook y Russel, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2001), proporcionan a un experto en la técnica una guía general de muchos de los términos usados en la presente solicitud.

Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. De hecho, la presente invención no se limita en modo alguno a los métodos y materiales descritos.

"IBD" como se usa aquí es una abreviatura de enfermedad inflamatoria intestinal.

"CD" como se usa aquí es una abreviación de la Enfermedad de Crohn.

"SNP" como se usa aquí es una abreviatura de polimorfismo de un solo nucleótido.

Como se usa aquí, el término "muestra biológica" indica cualquier material biológico a partir del cual se pueden preparar moléculas de ácido nucleico. Como ejemplos no limitantes, el término material abarca sangre completa, plasma, saliva, hisopado de mejillas u otro fluido o tejido corporal que contiene ácido nucleico.

Como se divulga aquí, se ha encontrado que la respuesta a ANCA se ha asociado con un comportamiento de enfermedad más agresivo en pacientes con colitis ulcerosa (UC), mientras que la serorreactividad a ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OmpC ha sido particularmente asociada con subtipos de la enfermedad de Crohn. También hay un componente hereditario para la expresión de estos anticuerpos. Los inventores evaluaron la contribución genética a los perfiles serológicos asociados a IBD en los casos de UC, con 1327 casos de UC genotipificados con los Illumina CNV370 u OmniExpress beadchips, y se serotipificaron para ANCA, ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OmpC por ELISA. Los inventores realizaron análisis de regresión, ajustados para la estratificación de la población usando componentes principales como covariables, probando una asociación de UC con respuesta de anticuerpos. Se generó un puntaje Z para ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OmpC en conjunto sumando los cuatro puntajes Z para cada anticuerpo individual para cada sujeto. Los puntajes Z se calcularon solo dentro de la cohorte de UC. La asociación de CU se evaluó con este puntaje combinado y con el estado ANCA solo.

Como se divulga adicionalmente aquí, los resultados demuestran dos asociaciones significativas en todo el genoma con UC y (1) ANCA en chr.4 (rs1919469 $p_{\text{logístico}} = 4.82 \times 10^{-8}$, $OR = 1.90$; rs10001225 $p_{\text{logístico}} = 1.97 \times 10^{-7}$, $OR = 1.77$). También se encontró que tres SNP adicionales dentro de esta región están asociados con la significancia nominal ($p < 10^{-5}$); y (2) en una segunda región en chr.4 ~ 37 Mb de distancia, con el puntaje Z combinado de ASCA, I2, CBir1 y Ompc (rs2995965 $p_{\text{lineal}} = 1.35 \times 10^{-9}$, $\beta = 0.82$; rs1863284 $p_{\text{lineal}} = 1.71 \times 10^{-7}$, $\beta = 0.85$; rs2911920 $p_{\text{lineal}} = 6.29 \times 10^{-6}$, $\beta = 0.61$). RELL1, un homólogo de RELT, el receptor de TNF que induce la apoptosis de células epiteliales se localiza en este locus. En general, estas y otras observaciones divulgadas aquí respaldan dos loci del cromosoma 4 asociados con las diferencias fenotípicas de los pacientes con UC, uno para la gravedad de UC como se tipifica por el nivel de ANCA, y el otro para la expresión de anticuerpos más característicos de CD.

La presente invención proporciona un método para pronosticar la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) en un individuo, obteniendo una muestra del individuo, analizando la muestra para determinar la presencia de una o más variantes de riesgo y marcador serológico de riesgo de acuerdo con el método de la invención, y el pronóstico de una forma grave de IBD en base a la presencia de una o más variantes de riesgo y/o marcadores serológicos de riesgo. En otra realización, la presente invención proporciona un método para pronosticar una forma grave de colitis ulcerosa, determinando la presencia o ausencia de una o más de las variantes de riesgo (encontradas en el Cromosoma 4) y la

expresión de ANCA, donde la presencia de una o más variantes de riesgo y un alto nivel de expresión de ANCA en relación con un sujeto normal son indicativos de la forma grave de colitis ulcerosa.

Un método para tratar IBD en un individuo puede decidirse determinando la presencia de una o más de las variantes de riesgo en el Cromosoma 4.

Como se divulga aquí, los inventores llevaron a cabo un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en 1544 sujetos con CD serotipificados para anticuerpos asociados a CD (ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OMPC). La expresión del anticuerpo en suero se midió por ELISA y los niveles se transformaron logarítmicamente antes de los análisis. Los datos del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) se generaron usando la tecnología Illumina (~550K SNP con MAF > 0.05) en Cedars-Sinai Medical Center. El ajuste para la estratificación de la población se llevó a cabo usando dos componentes principales como covariables en los análisis (Eigensoft). La significancia de la asociación se probó usando la regresión logística para el anticuerpo positivo o negativo y la regresión lineal para el nivel de anticuerpo después de la transformación. Para superar múltiples problemas de prueba, se definió que la significación era $p < 2e-07$.

Como se divulga adicionalmente aquí, al nivel de significancia predefinido, los inventores observaron dos asociaciones significativas: 1) la expresión de anti-I2 se asoció significativamente con tres SNP que abarcaban 90 kb de chr. 15 que incluía la región 3 de EST BF729345 humano, entre otras EST (rs246336, OR para alelo G y positividad de anti-I2, 1.8; p (regresión logística) = $8.6e-08$); y 2) la expresión de anti-OMPC se asoció significativamente con rs6566234 en chr. 18 (el coeficiente beta para el alelo G fue -0.28, p (regresión lineal) = $1.4e-07$), potencialmente en LD con CDH19. Además, 3) positividad de anti-Cbir1 se asoció con el gen AK097193 en chr. 1 (alelo rs1022265 G OR para positividad de anti-CBir 0,68 p (regresión logística) = $7.6e-07$); y 4) la positividad de ASCA se asoció con dos SNP en chr. 3 (rs291528 & rs291523, OR 1.9, p (regresión logística) = $5e-07$).

La presente invención proporciona un método para pronosticar una forma agresiva de la enfermedad de Crohn en un individuo obteniendo una muestra del individuo, analizando la muestra para determinar la presencia de una o más variantes genéticas de riesgo y/o marcadores serológicos de riesgo, y pronosticando una severa forma de enfermedad de Crohn en base a la presencia de una o más variantes genéticas de riesgo y/o marcadores serológicos de riesgo.

Se puede usar una variedad de métodos para determinar la presencia o ausencia de un alelo o haplotipo variante. Como un ejemplo, la amplificación enzimática de ácido nucleico de un individuo puede usarse para obtener ácido nucleico para análisis posterior. La presencia o ausencia de un alelo o haplotipo variante también se puede determinar directamente a partir del ácido nucleico del individuo sin amplificación enzimática.

El análisis del ácido nucleico de un individuo, ya sea amplificado o no, puede realizarse usando cualquiera de las diversas técnicas. Las técnicas útiles incluyen, sin limitación, análisis en base a la reacción en cadena de la polimerasa, análisis de la secuencia y análisis electroforético. Como se usa aquí, el término "ácido nucleico" indica un polinucleótido tal como una molécula de ADN o ARN de cadena simple o doble que incluye, por ejemplo, ADN genómico, ADNc y ARNm. El término ácido nucleico abarca moléculas de ácido nucleico de origen tanto natural como sintético, así como moléculas de configuración lineal, circular o ramificada que representan la cadena sentido o antisentido, o ambas, de una molécula de ácido nucleico natural.

La presencia o ausencia de un alelo o haplotipo variante puede implicar la amplificación del ácido nucleico de un individuo mediante la reacción en cadena de la polimerasa. El uso de la reacción en cadena de la polimerasa para la amplificación de ácidos nucleicos es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Mullis et al. (Eds.), The Polymerase Chain Reaction, Birkhauser, Boston, (1994)).

Un ensayo de discriminación alélica TaqmanB disponible en Applied Biosystems puede ser útil para determinar la presencia o ausencia de un alelo variante. En un ensayo de discriminación alélica TaqmanB, se construye una sonda fluorescente específica marcada con colorante para cada alelo. Las sondas contienen diferentes colorantes indicadores fluorescentes como FAM y VICTM para diferenciar la amplificación de cada alelo. Además, cada sonda tiene un colorante extintor en un extremo que apaga la fluorescencia mediante transferencia de energía resonante de fluorescencia (FRET). Durante la PCR, cada sonda se fusiona específicamente con secuencias complementarias en el ácido nucleico del individuo. La actividad de 5' nucleasa de Taq polimerasa se usa para escindir solo la sonda que se hibrida con el alelo. La escisión separa el colorante indicador del colorante extintor, dando como resultado un aumento de la fluorescencia por el colorante indicador. Por lo tanto, la señal de fluorescencia generada por amplificación por PCR indica qué alelos están presentes en la muestra. Los desajustes entre una sonda y un alelo reducen la eficiencia tanto de la hibridación como de la escisión de la sonda por la polimerasa Taq, que resulta en poca o ninguna señal fluorescente. Se puede lograr una especificidad mejorada en los ensayos de discriminación alélica conjugando un grupo aglutinante minoritario (MGB) de ADN a una sonda de ADN como se describe, por ejemplo, en Kutayin et al., "3'-minor groove binder-ADN probes increase sequence specificity at PCR extension temperature", Nucleic Acids Research 28:655-661 (2000)). Los aglutinantes menores incluyen, pero no se limitan a, compuestos tales como tripéptido de dihidrociclopilroloindol (DPI).

El análisis de secuencia también puede ser útil para determinar la presencia o ausencia de un alelo o haplotipo variante.

El análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción (RFLP) también puede ser útil para determinar la presencia o ausencia de un alelo particular (Jarcho et al. En Dracopoli et al., *Current Protocols in Human Genetics*, páginas 2.7.1-2.7.5, John Wiley & Sons, Nueva York; Innis et al., (Ed.), *PCR Protocols*, San Diego: Academic Press, Inc. (1990)). Como se usa aquí, el análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción es cualquier método para distinguir polimorfismos genéticos que usa una enzima de restricción, que es una endonucleasa que cataliza la degradación de ácido nucleico y reconoce una secuencia base específica, generalmente un palíndromo o repetición invertida. Un experto en la técnica entiende que el uso del análisis de RFLP depende de una enzima que puede diferenciar dos alelos en un sitio polimórfico.

La hibridación de oligonucleótidos específicos de alelos también se puede usar para detectar un alelo predisponente de enfermedad. La hibridación de oligonucleótidos específicos de Alelo EP se basa en el uso de una sonda de oligonucleótidos marcada que tiene una secuencia perfectamente complementaria, por ejemplo, a la secuencia que abarca un alelo predisponente de enfermedad. En condiciones apropiadas, la sonda específica de alelos se hibrida con un ácido nucleico que contiene el alelo predisponente enfermedad, pero no se hibrida con el uno o más otros alelos, que tienen uno o más nucleótidos mal emparejados en comparación con la sonda. Si se desea, también puede usarse una segunda sonda de oligonucleótidos específica de alelo que coincida con un alelo alternativo. De forma similar, la técnica de amplificación de oligonucleótidos específicos de alelo puede usarse para amplificar selectivamente, por ejemplo, un alelo de predisposición a la enfermedad usando un cebador de oligonucleótido específico de alelo que es perfectamente complementario a la secuencia de nucleótidos del alelo predisponente de enfermedad pero que tiene uno o más mal emparejamientos en comparación con otros alelos (Mullis et al., *supra*, (1994)). Un experto en la técnica entiende que el uno o más nucleótidos mal emparejados que distinguen entre el alelo predisponente de enfermedad y uno o más de otros alelos se localizan preferiblemente en el centro de un cebador de oligonucleótido específico de alelo para usar en la hibridación de oligonucleótido específico de alelo. En contraste, un cebador de oligonucleótido específico de alelo que se va a usar en la amplificación por PCR contiene preferiblemente el uno o más nucleótidos mal emparejados que distinguen entre los alelos asociados a la enfermedad y otros alelos en el extremo 3' del cebador.

Un ensayo de movilidad heteroduplex (HMA) es otro ensayo bien conocido que se puede usar para detectar un SNP o un haplotipo. El HMA es útil para detectar la presencia de una secuencia polimórfica ya que un dúplex de ADN que lleva un mal emparejamiento tiene movilidad reducida en un gel de poli(acrilamida) en comparación con la movilidad de un dúplex perfectamente emparejado por bases (Delwart et al., *Science* 262: 1257-1261 (1993)), White et al., *Genomics* 12: 301 - 306 (1992)).

La técnica del polimorfismo conformacional de cadena simple (SSCP) también puede usarse para detectar la presencia o ausencia de un SNP y/o un haplotipo (véase Hayashi, K., *Methods Appl. 1*: 34-38 (1991)). Esta técnica se puede usar para detectar mutaciones en base a diferencias en la estructura secundaria del ADN de cadena individual que produce una movilidad electroforética alterada tras la electroforesis en gel no desnaturizante. Los fragmentos polimórficos se detectan por comparación del patrón electroforético del fragmento de prueba con fragmentos estándar correspondientes que contienen alelos conocidos.

La electroforesis en gel de gradiente desnaturizante (DGGE) también puede usarse para detectar un SNP y/o un haplotipo. En DGGE, el ADN de cadena doble se somete a electroforesis en un gel que contiene una concentración creciente de desnaturizante; los fragmentos de cadena doble formados por alelos mal emparejados tienen segmentos que se funden más rápidamente, haciendo que tales fragmentos migren de forma diferente en comparación con las secuencias perfectamente complementarias (Sheffield y col., "Identifying Polymorphisms by Denaturing Gradient Gel Electrophoresis" en Innis et al., *supra*, 1990).

Otros métodos moleculares útiles para determinar la presencia o ausencia de un SNP y/o un haplotipo son conocidos en la técnica y son útiles en los métodos de la invención. Otros enfoques bien conocidos para determinar la presencia o ausencia de un SNP y/o un haplotipo incluyen la secuenciación automatizada y las técnicas de mal emparejamiento de la ARNasa (Winter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82: 7575 - 7579 (1985)). Además, un experto en la técnica entiende que, cuando se va a determinar la presencia o ausencia de múltiples alelos o haplotipos, los alelos individuales se pueden detectar mediante cualquier combinación de métodos moleculares. Véase, en general, Birren et al. (Eds.) *Genome Analysis: A Laboratory Manual Volume 1 (Analyzing ADN)*, Nueva York, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1997). Además, un experto en la técnica entiende que pueden detectarse múltiples alelos en reacciones individuales o en una única reacción (un ensayo "multiplex"). En vista de lo anterior, un experto en la técnica se da cuenta de que los métodos de la presente invención para diagnosticar o predecir la susceptibilidad o protección contra CD en un individuo pueden practicarse usando una o cualquier combinación de los ensayos bien conocidos descritos anteriormente u otro ensayo genético reconocido en la técnica.

Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. De hecho, la presente invención no se limita en modo alguno a los métodos y materiales descritos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionan materiales específicos, es meramente para propósitos de ilustración y no pretende limitar la invención. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1

La colitis ulcerosa (UC), un subtipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD), es una condición inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal con un complejo componente genético y ambiental. En UC particularmente, los factores ambientales y el papel de las bacterias en la patogénesis de las enfermedades sigue siendo desconocido. La respuesta a ANCA se ha asociado con un comportamiento de enfermedad más agresivo en pacientes con UC, mientras que la serorreactividad a ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OmpC se ha asociado particularmente con subtipos de enfermedad de Crohn. Además, hay un componente hereditario para la expresión de estos anticuerpos.

Los inventores evaluaron la contribución genética a los perfiles serológicos asociados a IBD en los casos de UC. Se genotipificaron 1327 casos de UC con los Illumina CNV370 u OmniExpress beadchips, y se serotipificaron para ANCA, ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OmpC mediante ELISA. Se realizaron análisis de regresión, ajustados para la estratificación de la población usando componentes principales como covariables, probando una asociación de UC con respuesta de anticuerpos. Se generó un puntaje Z para ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OmpC en conjunto, sumando los cuatro puntajes Z para cada anticuerpo individual para cada sujeto. Los puntajes Z se calcularon solo dentro de la cohorte UC. La asociación de UC se evaluó con este puntaje combinado y con el estado ANCA solo.

Los resultados demuestran dos asociaciones significativas en todo el genoma con UC y (1) ANCA en chr.4 (rs1919469 plogística = 4.82×10^{-8} , OR = 1.90; rs10001225 plogística = 1.97×10^{-7} , OR = 1.77). También se encontró que tres SNP adicionales dentro de esta región están asociados con la significancia nominal ($p < 10^{-5}$); y (2) en una segunda región en chr.4 ~ 37 Mb de distancia, con el puntaje Z de ASCA, I2, CBir1 y Ompc combinados (rs2995965 plineal = 1.35×10^{-9} , β = 0.82; rs1863284 plineal = 1.71×10^{-7} , β = 0.85; rs2911920 plineal = 6.29×10^{-6} , β = 0.61). REL1, un homólogo de RELT, el receptor de TNF que induce la apoptosis de células epiteliales se localiza en este locus. Estas observaciones respaldan que estos dos loci contribuyen a la diferencia fenotípica de los pacientes con UC, uno para la gravedad de la UC según se tipifica por el nivel de ANCA, el otro para la expresión de anticuerpos más característicos de la CD.

Ejemplo 2

Se ha informado que los pacientes con CD pueden caracterizarse por la asociación de fenotipos de enfermedad con la expresión de anticuerpos contra antígenos microbianos. Por ejemplo, las serologías asociadas a CD como ASCA, I2, CBir1 y OMPc se asocian con un curso de enfermedad más agresivo y una mayor posibilidad de cirugía. También se ha demostrado previamente la naturaleza hereditaria de estos anticuerpos asociados a IBD.

Los inventores llevaron a cabo un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en 1544 sujetos con CD serotipificados para anticuerpos asociados a CD (ASCA, anti-CBir1, anti-I2 y anti-OMPC). La expresión del anticuerpo en suero se midió por ELISA y los niveles se transformaron logarítmicamente antes de los análisis. Los datos del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) se generaron usando la tecnología Illumina (~550K SNP con MAF > 0.05) en Cedars-Sinai Medical Center. El ajuste para la estratificación de la población se llevó a cabo usando dos componentes principales como covariables en los análisis (Eigensoft). La significancia de la asociación se probó usando la regresión logística para el anticuerpo positivo o negativo y la regresión lineal para el nivel de anticuerpo después de la transformación. Para superar múltiples problemas de prueba, se definió que la significancia era $p < 2e^{-07}$.

En el nivel de significancia predefinido, los inventores observaron dos asociaciones significativas: 1) la expresión de anti-I2 se asoció significativamente con 3 SNP que abarcaban 90 kb de chr. 15 que incluía la región 3 de EST BF729345 humano, entre otras EST (rs246336, OR para alelo G y positividad de anti-I2, 1.8; p (regresión logística) = $8.6e^{-08}$); y 2) la expresión de anti-OMPC se asoció significativamente con rs6566234 en chr. 18 (el coeficiente beta para el alelo G fue -0.28, p (regresión lineal) = $1.4e^{-07}$), potencialmente en LD con CDH19. Además, 3) positividad de anti-Cbir1 se asoció con el gen AK097193 en chr. 1 (alelo rs1022265 G OR para positividad de anti-CBir 0.68 p (regresión logística) = $7.6e^{-07}$); y 4) la positividad de ASCA se asoció con dos SNP en chr. 3 (rs291528 & rs291523, OR 1.9, p (regresión logística) = $5e^{-07}$).

Ejemplos de rs246336, rs6566234, rs291528, y rs291523 se proporcionan aquí como SEQ. ID. NO.: 17, SEQ. ID. NO.: 18, SEQ. ID. NO.: 19, y SEQ. ID. NO.: 20, aquí.

Estos resultados muestran que GWAS de la expresión en suero a anticuerpos microbianos puede conducir al descubrimiento de loci novedosos que afecten el curso de la CD y, por lo tanto, son objetivos de terapias para CD agresiva.

5 Ejemplo 3

La enfermedad de Crohn (EC), un subtipo de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), es una condición inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal con un complejo componente genético y ambiental. Se ha informado que las combinaciones de marcadores genéticos y serológicos, incluidos los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), E.Coli membrana externa porinC (OmpC), proteína de Pseudomonas fluorescens (I2) y anti-flagelina (CBir1), están asociados con complicaciones de la enfermedad de Crohn. La CD grave se asocia con la expresión de más de un anticuerpo, así como con niveles más altos de expresión de anticuerpos.

Los inventores identificaron genes que contribuyen a la gravedad de la CD mediante la realización de un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) de la expresión del anticuerpo en sujetos CD serotipificados. Se genotipificaron 1537 casos de CD con perfil de anticuerpo sérico completo con los Illumina 610quad u OmniExpress beadchips en Cedars-Sinai Medical Center Medical Genetics Institute. El anticuerpo sérico para la expresión de ANCA, ASCA, anti-OmpC, anti-I2 y anti-CBir1 se midió mediante ELISA y se transformó logarítmicamente antes de los análisis. Se incluyeron 303.147 SNP con HWE > 0.001, MAF > 0.02 y GENO > 0.02 (rata de genotipificación = 0.9993) en los análisis. La asociación para cromosomas autosómicos de CD se evaluó con Puntuación de Anticuerpo usando regresión lineal y con estado ANCA usando regresión logística.

Un exceso de significancia en la cola de la distribución sugiere que están presentes verdaderos resultados positivos (abajo).

Tabla 1: SNP asociados con ANCA positivo/negativo

CHR	SNP	Alelo	OR	P	genes eN LD
3	rs1973780 (SEQ. ID. NO.: 21)	A	1.63	3.6x10 ⁻⁷	FHIT Gen de triada de histidina frágil
17	rs1728171 (SEQ. ID. NO.: 22)	A	0.45	3.2x10 ⁻⁶	ETV4 Variante 4 de ETS
6	rs9449593 (SEQ. ID. NO.: 23)	A	2.1	7.7x10 ⁻⁶	ME1 Enzima málica 1
1	rs6690359 (SEQ. ID. NO.: 24)	A	0.65	9.3x10 ⁻⁶	WDR64 WD repite el dominio 4

Tabla 2: SNP asociados con el puntaje de anticuerpos en la enfermedad de Crohn

CHR	SNP	Alelo	OR	P	Genes en LD
16	rs1019257 (SEQ. ID. NO.: 25)	A	-0.60	22x10 ⁻⁶	A2BP1 (alias RBFOX1) Proteína de unión a ataxina 2, red Trans-golgi; asociado con la osteoartritis y la placa aórtica
18	rs766613 (SEQ. ID. NO.: 26)	A	0.37	3.6x10 ⁻⁶	CDH2 Cadherin 2
19	rs10403164 (SEQ. ID. NO.: 27)	A	-0.37	9.8x10 ⁻⁶	HSPBP1, PPP6R1, BRSK1 Proteína de unión de 70 kDa de choque térmico, co-chaperona 1; Subunidad reguladora 1 de la proteína fosfatasa 1; BR serina/treonina quinasa

Estos resultados muestran genes para la expresión de anticuerpos en sujetos con CD. Estos genes son novedosos con respecto a los resultados actuales de GWAS para CD. Debido a que la expresión de anticuerpos se asocia más con la gravedad de la enfermedad, la caracterización de estas asociaciones genéticas puede agregarse a la lista de determinantes genéticos de CD, así como a la caracterización de procesos inmunes que afectan el fenotipo de CD.

Aunque la descripción anterior se refiere a realizaciones particulares de la presente invención, debería ser fácilmente evidente para las personas de habilidad ordinaria en la técnica que se pueden realizar varias modificaciones sin

apartarse del alcance de la misma. Las realizaciones divulgadas en la actualidad, por lo tanto, deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

En algunas realizaciones, los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como concentración, condiciones de reacción, etc., usados para describir y reivindicar ciertas realizaciones de la invención deben entenderse como modificados en algunos casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, en algunas realizaciones, los parámetros numéricos establecidos en la descripción escrita y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener mediante una realización particular. En algunas realizaciones, los parámetros numéricos deben interpretarse a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de algunas realizaciones de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan tan precisamente como sea posible. Los valores numéricos presentados en algunas realizaciones de la invención pueden contener ciertos errores necesariamente que resultan de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba.

En algunas realizaciones, los términos "un/una" y "un/una" y "el/ella" y referencias similares usados en el contexto de descripción de una realización particular de la invención (especialmente en el contexto de ciertas de las siguientes reivindicaciones) pueden interpretarse para abarcar tanto el singular como el plural. La enumeración de los intervalos de valores aquí está simplemente destinada a servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario aquí, cada valor individual se incorpora en la especificación como si se citara aquí individualmente. Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario aquí o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o un lenguaje a manera de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado con respecto a ciertas realizaciones aquí, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos alternativos o realizaciones de la invención divulgadas aquí no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser referido y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran aquí. Uno o más miembros de un grupo pueden ser incluidos en, o eliminados de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera aquí que la especificación contiene el grupo modificado, que cumple así la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

Las realizaciones preferidas de esta invención se describen aquí incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones en esas realizaciones preferidas serán evidentes para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica después de leer la descripción anterior. Se contempla que los expertos en la técnica puedan emplear tales variaciones según sea apropiado, y la invención se puede poner en práctica de otra manera que la específicamente descrita aquí. En consecuencia, muchas realizaciones de esta invención incluyen todas las modificaciones y equivalentes del tema enumerados en las reivindicaciones adjuntas, tal como lo permite la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario aquí o se contradiga claramente por el contexto.

Listado de secuencias

<110> CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER
HARITUNIANS, Talin
ROTTER, Jerome I.
TARGAN, Stephan R.

<120> MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

<130> 67789-309WO0

<150> US 61/467,872
<151> 2011-03-25

<160> 27

<170> Versión 3.5 de PatentIn

<210> 1
<211> 601
<212> ADN
<213> Homo sapiens

ES 2 650 228 T3

<400> 1

<210> 2

```

agaaaaggca aaagtgggga gaaagcacta aaacggggaga caagttaaaa tttcttttta      60

attgataggt cacgttctca ctctatttgc ctttaaggga agaaagcaat caagttaata      120

tgttttcctt cattgtatag tatgtaacta cggacactat tagaggaggg atttgtgtag      180

cacttaggac attatacttg ataatttcca agggctcttc tagatttaaa agtctgattc      240

taacgtagta ataaaaataa agggccaatt ttctctttta tattgcctga agatattact      300

stattattgc attaaaatta aacattcaca cattgtttgc actgctaaat aaaattatgt      360

aatttcttct tctttccttc ctcttcccc catccctctc tatttccctt tccccttcct      420

tctttcctgg ccttttttcc ttctttcttt gtctcccttct cctccctcc cctttcttcc      480

tttttctaaa gctggctttg agatccttta ttaaagaata aatctttaa acttatactt      540

tattttccct gttgcaggaa aaaatcatgt cctacatatg ttctcaacaa gacactctgt      600

                                     c
                                     <211> 874
                                     <212> ADN
                                     <213> Homo sapiens
                                     <400> 2
                                     601

```

5

```

ataatgtata gacaacacaa acttagcaca ttacaaattg aatgtgaatc tactccttgt      180

cccaaatttg tacctccatc ttgtctatct gtctgttttt atgagtcaga cattttggat      240

ttattgatga cccctctctt gcatatcacc cacacattca atctatgagc aaagcttgtc      300

ggctctacct ttaaaaagta tccagaattt gactatttct caatactttg gtaccagtca      360

caatcatatg cctcactggg gttattgcaa tagattccta attggtcttt ttacaagtga      420

ccttgctcca cctcaaccc tattctcaaa agtgaacatt atgtcacttt tccactcaga      480

atcctctagt ggcttccac ytctctcaga gtaaaatgca aagtctgtcc aatgacccta      540

catgataata tctttctgac cttttttgtt actcctctga tcaggtagag aggtctccct      600

gctgctcttc aagttaccaa tcaatgtcct gctcagggtt ttgcctcat gaccctctg      660

gcttagaaga cctcagcta tgtgtgaggc tcacttcac accaacttca agcttctact      720

cgtagttatc tgctaaatga tgatgttttc ctcaactacc ttattttaat tcagaaatgc      780

cattcccagt cccacaaca ctatcacca tctgacaaac actagatttt acttgtttat      840

ttctgtctca cctcactaga gtgtaagctc catg                                     874

```

<210> 3

10

<211> 1001

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15

<400> 3

tctccagtgg tgtgaagtct caggtgocca cagtagtgac ccacctatca gcacactctt	180
aattggcttt cttctcttcc ttgcctcacc ttcttatttc cttactctgc tttcagggat	240
tgccttccaa atagactctt tctacccaat tctggtttta gagttggttt tggaagaaac	300
caaaccaaga caatgggtcaa gcaagtttat ttctccatga gagccttttg aatagaaacc	360
tgaatcttgt gagggagtaa gcctcaggaa tatttgaagg aggagaaact aacaaatcca	420
aagggttga ggtgggaaca tacttggcaa ttttaaagaa tagcaagaag gccatgtggc	480
tggagtgggg catgtgaagg yagagagtta ggagatgcct tcagagagtt aggctggggc	540
tgatccttgt gggcgatgat agagatttag gattttattc tcagtgtcat gtgaaaacat	600
tggatggttg aggtgggcat taatgtaata tgatttaagt tttaaaatat tctggaaatt	660
aagtgtagca tattgagcat acatatttat cttttgtgca ataaacatat aaagacaaag	720
agaactagaa aggaagtcac aacgcggaag aagtattcaa caacattttg aaatctagaa	780
atatagaaaa gacctaacag atttaacaga ctagagaaag ttgaaaccta agagaagtgg	840
gggagagaga ggctgttata ggttgaattg tgtcccctaa aagatgatgt gttgtgggtc	900
taacctctgc tacctcagaa catgacctta tttagaacaa gagtctttgc agatttagtc	960
atgttaacat gaagtcatta ggtgggcctt aatccaatat a	1001

<210> 4
 <211> 601
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

agaaaaggca aaagtgggga gaaagcacta aaacgggaga caagttaaaa tttcttttta	60
attgataggt cacgtttotca ctctatttgc ctttaaggga agaaagcaat caagttaata	120
tgttttcctt cattgtatag tatgtaacta cggacactat tagaggaggg atttgtgtag	180
cacttaggac attatacttg ataatttcca agggctcttc tagatttaaa agtctgattc	240
taacgtagta ataaaaataa aggcccaatt ttctctttta tattgcctga agatattact	300
stattattgc attaaaatta aacattcaca cattgtttgc actgctaaat aaaattatgt	360
aatttcttct tctttccttc ctcttccccc catccctctc tatttccctt tccccttcc	420
tctttcctgg ccttttttcc ttctttcttt gtcccttctt cctccctcc cctttcttcc	480
tttttctaaa gctggctttg agatccttta ttaaagaata aatctttaaa acttatactt	540
tattttccct gttgcaggaa aaaatcatgt cctacatatg ttctcaacaa gacactctgt	600
c	601

<210> 5
 <211> 874
 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 5

ataatgtata gacaacacaa acttagcaca ttacaaattg aatgtgaatc tactccttgt	180
cccaaatttg tacctccatc ttgtctatct gtctgttttt atgagtcaga catTTtTggat	240
ttattgatga cccctctctt gcatatcacc cacacattca atctatgagc aaagcttgtc	300
ggctctacct ttaaaaagta tccagaattt gactattttct caatactttg gtaccagtca	360
caatcatatg cctcaactggg gttattgcaa tagattccta attggtcttt ttacaagtga	420
ccttgtctca cctcaacccc tattctcaaa agtgaacatt atgtcacttt tccactcaga	480
atcctctagt ggcttcccac ytctctcaga gtaaaatgca aagtctgtcc aatgacccta	540
catgataata tctttctgac cttttttgtt actcctctga tcaggtacag aggtctccct	600
gtggtctctc aagttaccaa tcaatgtcct gctcaggggt ttgccctcat gacccttctg	660
gcttagaaga cctcagcta tgtgtgaggc tcacttcate accaacttca agcttctact	720
cgtagttatc tgctaaatga tgatgttttc ctcaactacc ttattttaat tcagaaatgc	780
cattcccagt cccacaaca cttatcacca tctgacaaac actagatttt acttgtttat	840
tttctgtcta cctcactaga gtgtaagctc catg	874

5

<210> 6

<211> 801

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 6

cttcccatct taccctccct tcccttccct tcccttccct tgtctacatt cattgcttcc 120
 tgtttcttcc ctcacccgtc ttctctcttt catttttatt ttttatagct ttttatatga 180
 agttgccaga aggaacccat ttgtcttcgc ccctacactt ctaactgttg ctgttcattt 240
 tgaggagggtg gccaaatcat gttgtgaaga acaaaacaaa gtcaactgcc ttcaaacaag 300
 ggtgggtata gcatttggtc catgaagagg ataagaaatc actcaatacc acagatccag 360
 accctgactt atattatagc aaaaggcttg ctaccatat rtgatgttct cttgtcacat 420
 tcagtgatit tcaaaccatt ggtcaccagg tgctgatcta aatattctct ttacttgaga 480
 ctcttgaatg acagccagtc attttcaggg tctctcttcc agctttgttt tctttgtaaa 540
 ttggaaggaa gccctggtga gtgaatgcc agggtgaatg atgacatttt atcttttata 600
 tttgacaatt tgtagtcttt tgactacaaa caacatggta taatctcagt agggatggcc 660
 aagctcacag catgctgcc caccaaggga gcacttatgc acctttttac caagtgcaat 720
 tcaatcatca gcaagactgg tctaccttt gtgatgtgcc gtaagtgcatt atttctttta 780
 atatgtgtgt ttactgaaat a 801

<210> 7

<211> 605

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 7

tttgccaaga gtgtttatgg attacttaat tataaagttt gcatgttgaa atcttaaaga 60
 aacaagcaga ttgacatgac ttgttttaaa atgcagtatt cattaatgaa ttcaatccat 120
 cagcaatatt tcttcattgt catagatttc ctcagtttta tcagggccat agttgcttgg 180
 aaaaaatatt caccagaaaa aggtttcttt ttaatagtaa ttacttgga agaataataa 240
 gttcttcatt tctctcaaat gatagaacac ttccataaa ggttctcacg aagtaatgaa 300
 gactgctaaa cccacatctt ttcttgtttt cttcagctrc attaaatgac aatctogtta 360
 gagaagttta ctagatgcgg gtggaaaatc ctatttacaa ttacatatt ccaggataa 420
 ggataagata agtaagccac aatgactact acagtgtaca tgagaaggct tatctttttc 480
 agaggtcatt actgtaaata gaatcattga aaattgcaag acattaattt gtggaatgaa 540
 tatacagaga gagctgatat attgaagcaa cacacacagg aatattccac tttagcctca 600

10

<210> 8

<211> 501

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<400> 8

tgattacaac agcctgagtc actaagtaca ttttatagat ggtagagtat tgagtttcaa	60
gagggttcaag tgacttgcct gatgtcacac agtcagtaag gacagggcta agtgtgaaat	120
tcaggccaac tgtttgcaaa aacaataaca attttcccta taacagccac tgctcgttag	180
gataaggtgg actaggtctg actaattaag ctgataacca gcgctcttgc taaacaacta	240
agcctacaag kttattggtg ccttcccact ggaatottat attcatgggt caagaactct	300
gaatttgtct ttctctcgag aatccattta attcacttca atttatattc atggagtatt	360
ttactaaata ctaatatatt actaaataaa agtatatgc ttttattaaa tcatggcttc	420
ttaatatgta tctattacta ttactattac taaatactaa atattttact aaataaaaag	480
tatatgcttt tattaaatca t	501

<210> 9
 <211> 601
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 9

5

gggttccttt tccagtttca agtcagatcc acagagcaaa ttctgcattt tcatcaccaa	60
gaagagagct aaacagatat attagttatt tgctgtggg aacatacacc ctttcttgtg	120
ggcagggagc ctgggaaatc ccctcgtatt tcaaaaattc aattgtcaaa aaacaaaagc	180
caattttgag taatctttga gattttacta taattctgtg tcaaagcaga gtattgagga	240
aaagtttagt ttgctatatt agcctaagat attgagctta aattaaatat ccagaataat	300
rgatccagaa aagctattct tatttttagag agtttttggc gtattacttt tttttttaa	360
gaaatgttgt attcagttgc taatgccag gataaaaatt agatctatgg ttctcaaact	420
ccagggggcc tcaaaatttc ctggaaaact tactaaaacg cacagactcc cccaccccca	480
gtttcagatc cagtaagtct gagatgagc ctgagaatct gcaattctaa caaattacca	540
gtgatgccga tactctggtt cagggttcac actttgagaa ccacttgatt aggttgactg	600
t	601

10 <210> 10
 <211> 601
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 10

15

```

ccaagatggt agacatgcta ctgttattat tatgacttta aattgtgaat tgaattgggt      60
ggtattgtta gtgaaacagg gaaccttatt ttatattaca ttaatggaat tgtaactcac      120
ttacttcatg gttatagaag tgtccattaa tagaggctct atttttctgt ctttcttttc      180
tgtccatcat cagaggcttc atcctttttc tcaccagagc tgcttcactc atggttctat      240
agagcactgg ggagtctggt tcatcctttg catgtggctt caggggtgtg ctgtgataag      300
rtaaatagtc tgggaagaat agattataag ctcatatcat tcagctgcct gtgtcctagc      360
atcctgagtg gatttgtgta tgctttcatt aatttttagga atattgctat tttctggctg      420
tgtaaaagca ttatagtcca ctgcttagct gcatatttac ttattaaatg ttgcctgaga      480
ctgactcagc aaattctgcc agtatctcat ataaaattct tatgtctcat tcttatgttt      540
cataagaaat gatcacaatg atcatgtttg gggtttgggc attcctttaa tcttaattta      600
t                                                                              601

```

<210> 11
 <211> 8812
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 11

tataaaactcc ttctgaacag tttcatccac atgcatgttt aagtcaccag ataagtgctg	60
gttaactccta aatataaagc tcaaggtctt acctttctct ttgtttccaa tcatggattc	120
ttaattgttt cagtttatgg aaccctgtct gctcttcaga atttttgagg accctaaaaa	180
acttttgctt atgtggatta tatttattaa tgtttacat attagaaatt aaaactgaga	240
aaagtttcaa tatttacata ttaatgtatt taaaataata ataaacttgt tacatgttaa	300
tottacaaca tattttgtga aaaaaaaact gttttccaaa acaacaacag agaaaagtgt	360
actaaaaaaaa gaccattgtc ttatggtttg aaaatcttaa tatctagctt aatagaaagt	420
atctagattt tcatatccat tctgcatgc aatctgtaat agtgagaaaa actggcctca	480
tatacatatg tacttggaag gaggaatatt ttaattgttc ctcttttta agattttcag	540
ataattatgg atattctttt ttgatattac accaaaacta aaaagtagta gttccttaag	600
ggttagttgc aatgtgaaac ctgaaaccac atcagtgaac ttttcatact ctattataat	660
aaaatatgct ggtctatttt gaaatttgaa tcgatctttt acccatgcaa gattttgtga	720
catgcattgg tcatttggaag gacattgggt tactgagtta tgcagatgtt ccgaatgttg	780
acagattttt cacatcatat gaaaaaataa catttggtta tatggcgact gatctcacca	840
gacaagtgtt aaagtatagg taaacctttc caaattctat tttttaattg aaaactcaat	900
tttcacatga gcaaaacatg caaaggaaac actgcatgtt tcctttgaag tgacaggttc	960
attttgttca tttttgagaa aatgtcagcc aaagatacaa accatagttt acctgtctgt	1020

ES 2 650 228 T3

tggtcttcca	aataaaaatg	gcattccata	aaaagtcgcc	agctcaaag	gcgattcaaa	1080
caattttcac	aactgttatt	ccttgcgata	agcattatag	actgatatgc	agcataaatg	1140
actcatgaaa	tttctagaaa	tacaatttta	aaagcataaa	catatgaaat	atgagaagat	1200
aaaccagtca	aaagttgtac	ataacttgat	attgaaaact	atgaactatt	attgagagaa	1260
actaaagatt	attttaataa	ataaagagag	aatctatgat	cttaggtcag	aagactaagt	1320
attatttaga	ttttaattct	cccaaaactg	acataataa	ttaactcaaa	ctcaaaatat	1380
cagctagagg	aaagaggtgg	agcaagaagg	ccaaatagat	ggctctacca	attgtttccc	1440
catgtgggaa	taccaagttt	aacaactatc	tacacaaagg	gaacaccttc	ataggaacca	1500
aaaatcgagt	gagcactcac	agcgcttggg	tttgaattcc	tatcactgaa	agaggcacta	1560
aagaggggtg	gaaagacagt	cttgaattcc	tgatgccaca	cctcctctat	tccccagcaa	1620
caaccacttc	tatgcacttg	ggagagggat	ggggtagcga	ttgtgagcct	ttccattgaa	1680
ctcagtgtcg	ccctgtcaca	gtggaaagca	gaacggggct	gtactcagct	tatgcctgca	1740
cgtggagcaa	acattccggg	caggccctcg	ccagagggga	attgccatcc	cagcagtcag	1800
agcttgaatt	ccagtaagtg	acataaacac	aagctggagt	gctctggggc	cctaagtgaa	1860
cttagtgggc	cgtccaggac	ccaaagactg	caattcctag	gcaagttcta	agtgtctctg	1920
ttcctcaggg	aagaacaagc	agccataccc	atatagcatg	ttgtgggctt	ttgagactca	1980
gatgtgcggg	cttgagataa	caaccagcac	attcccagct	atgctggcta	tgagaagtga	2040
ctgctaaagc	ttgaggaaag	cagagggaaa	agtaaaggag	gggacttcgt	cttggacctt	2100
aggtaccagc	tcagccatag	taggatagcg	caccaagtgg	gttcttaggg	gttcctgatt	2160
acaggccttg	gtcttagact	gaatttctgg	acctgtccta	agccagaggg	gagccgactg	2220
ccctaaaggg	tgagtcccag	gcctggcaac	atttaataca	agttaactga	agagcccctt	2280
ccttgggcct	taacggaatg	tgagttagtag	cctggcagta	ctccatgtgg	gtctgtggtg	2340
gtggtggcaa	tggggtgaag	ctccttggcc	tgtgcgaagt	ggagggaaga	gtgggaagga	2400
ccgtggcatg	tgatttgagt	gccagctcag	ctgcagtaga	ataaaacatc	aggtagattt	2460
ctaagcattt	gaatccagtc	cttagctccc	agaaagcatc	tctgtacctc	tctggggtct	2520
tggggaactc	agcaccctga	aaggaaggaa	acgaggatgg	ctggcttcat	cacctgctga	2580
ctctagcgtc	ctgggacctt	gcacaaacat	aggcagtaac	taggagaaag	agagatatgt	2640
gacctttcag	agaattcaaa	atagccattt	tgaggaaact	caaagaaatt	caagacaaca	2700
cagagaagtc	atacagaatt	ctaccagata	aatttaacaa	agagattgaa	ataattgaaa	2760
ataatcaaac	aaattctgga	gttaaaaaat	gcaactgata	tactgaagaa	tgcaccagaa	2820
tctctaaata	gcacaattta	tcaaggagaa	gaaaagatta	gtgacaggcc	atttgaaaat	2880
acagagagga	gacaaaagaa	aaaaaaatag	aaaagaatga	aacatgccta	caagatctag	2940

gaaatagctt	caaaagggca	aatataagag	ttatgggcat	taaggagaag	atagaaaaag	3000
aatagaagt	agaaattttg	tgaaaaggga	aaataacaga	gaattttcaa	aatatagaga	3060
aagataccaa	taagaagggt	acacactacc	aagtggattt	aaccctaaaga	tgactacttc	3120
aaggcattta	atcaaactcc	caaaggccaa	ggataaagaa	aagatcctaa	aagaggatac	3180
acacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	accatataca	atgccgcaga	3240
cagcagactt	ttcagcagaa	accttacagg	ccaggcaaga	gtggcatgac	atattttaaag	3300
tgctaaagaa	aagaaatttt	actctagaat	agtatatcca	gtgaaaatat	ccttaaaaca	3360
tgaaggagaa	ataaagacat	tcccagacaa	acacaagctg	agggatttca	tcaacaccag	3420
acctgtccta	caagaaatgc	taaagagact	actgcaatca	gaaagaaaaa	gatgttaatt	3480
aggaagaaaa	acatcaccct	aaggataaaa	actcactggc	aatagtaagt	atagggaaaa	3540
acttagacta	tcataacact	gtaactgtgg	cgtgtaaacc	actcttaagt	agaaagacta	3600
aaagatgaac	taataaaaaa	taataactac	aaaaactttt	taagacagaa	acagtacaaa	3660
gatcactgaa	acaataaaaat	tttttaaadc	aggtgatgaa	attaaagtgt	agagtttttc	3720
ttagttttact	tcttgcatct	ttgataaatc	gtttacacaa	gtactataaa	gctgttatca	3780
gcttaaaata	ataggaaata	agatagtatt	tgcaagcctc	atggtaacct	tgaatcaaaa	3840
aaacatatag	cagatacaca	aaaaataaaa	agcaagaaat	taaattatac	cactgggaaa	3900
attaccttca	gtaaaaggaa	gacaggaagg	aaagaaagaa	agaagaagag	accgtaacac	3960
catcagaaaa	tgaacaagaa	aattataaga	gtaatacctt	acttatccgt	aataacattg	4020
aatgtaaata	gactaaactc	tccaatcaaa	agacatagag	tggtatgaatg	gatagaaaag	4080
tacgacccaa	tgatttggtg	tctgcaacaa	acacaaacta	taaagataca	aatagactga	4140
aaacaaaagg	atggaaaaag	atattccaca	tcaatgaaaa	ccaaaaaaga	ggagtagcta	4200
tacatacata	tatatgtata	aatatatatg	aaatatatat	akagagagaa	atccactttt	4260
tttttgattt	gggtcttctt	tctttttttc	ttagtctgtc	taatgattcg	ttaattgtgt	4320
ttattttattc	aaaaaaacaa	ctttttctgc	cattaatttt	ttgtattttt	ttcattttaa	4380
atttatttcc	actctgatct	ttattatttc	tcttctatta	gtttatatat	atatatatat	4440
tttatgttta	tatatatata	tatttgatat	atatatatgt	ttcaagacaa	aaactctaag	4500
agccaaaaat	cactatataa	tgataaagga	gtcaattcag	caacgggata	taacaattgt	4560
agatacatgt	gcaccaccca	ctgtagcacc	cagatatagg	aagcaaatat	taatagagct	4620
aatgagagag	accgatcaca	ataaaataat	aggtggatac	ttcaacgctc	tactttgagc	4680
actggaataa	tcttcagac	agtaaatcaa	taaagaaaca	tctgacttaa	tctgcactat	4740
aaaccaaata	gacctaatag	atatttacag	agcatttcat	ccaatggcta	cagaatatac	4800

attcttttcc tcaacacgtg gattatactc aacaatagac catatgttaa gtcacaaaac	4860
aagtcttaaa acattaaaaa atcttgaagt gatattcatc atcttctctg acaacagtgg	4920
aaacaaaccc tagaaacaaa aacaaatgag caattttggg aactgtacaa acacacagaa	4980
attaaatgat atgctcctga ataaccagtg ggtcaatgaa gagattaagg aggaaattta	5040
aaaatgtctt gaaacaaatg acaatggaaa cacaatgtaa caaaactaat gggatacaga	5100
aaaagtaata ctaagagggg agtttatagc tatgagtgcc tacagcaaaa aacaagaaaa	5160
acttcaaata aataacctaa caatacatct taaagaacta caaaaacagg agcaaatcaa	5220
accccaaact agcagaacag aaataataaa gatcagagtg gaaataaatt ttaaatgaaa	5280
aaatacaaaa aattaatgga acaaaaagtt gggtttttga atacataaat gaaattaacg	5340
aatctttaac catactaaga aaaaaagatg gaagacccaa atgaataaaa taagagatta	5400
aaaaaggaga tattacaact gatgctgcag aaatttaaag aatcattagt ggctattatg	5460
agcaactaca tgccaataaa ttagaaaaat cttaaaaata aataaataaa tttctaggta	5520
cataaaatct aacaagtttg aacaatgaag aaatccaaaa cctgaacaga ccaataacaa	5580
acaatgagat caaagccata ataaagtttc ccagcaaaga aaagccaaa actcaaaggc	5640
ctccctgttt aattccaaca tttaaagaaa taataccaat cctactttaa ttactctgaa	5700
aagttgagca ggaggggaata cttccaaact cattctatga ggccagtatt actctgatac	5760
caaaaccaa cacacacaca cacactcaca cacacacaca gagagagaga gagagaaaac	5820
tacaggccaa tatctttggt gaatattgat gcaggatata ctcaacaaaa tactagcaaa	5880
ctgaattcaa caatgcattt aaaagatcat tcatgatggc caagtgggtt ttttccagag	5940
atacaatgat agtttaacat acacaaatca atcgaaatga tacatcatgt caacagaatg	6000
aaagacaaat actatatgac catttcaaat gatactggga aagcatttga taaaattcaa	6060
catccctcgt gataaaaccc tcaaaaaact gaacatagaa ggaacatatc tcaattcaat	6120
aaaagccata ttaaagactc acagctagca tcatactaaa tggggaaaag ctgaaagcct	6180
tttatctgag aactggaaca taacaaggat gcccgctttt accactgtta ttcgacatag	6240
tactgcaagt ccagatgga gtatcagtga tgagaaagaa atgaagagcg tccaaattag	6300
aaagaaagaa gtcaaattat ccctttttta gatgttataa tcttatattt gaagaaaact	6360
aaagactcaa ccaaaaatga ttagaactaa aaaacaaatt cattaaagtt ccaggataca	6420
atattaacat acaaaaatta gtagcatttc tatatgctta cagcacaatc aaaaaaaaag	6480
ctacaaagta atccaattta taatagctac aaataaaata aagtacctag gaattaacca	6540
aataagtga agttatttac aatgaaacta taaaacattg ttgcaaaaga ttgaaatgac	6600
acaaaaaata gaaagtgttc catgttcacg gattagaaga atcaatattg ttaaaatggt	6660
catgctaccc aaagcagtct acagattcaa tacaatcact ttcaaaatac caacaacatt	6720

ctttacagaa atagaaaata cagctctagg acttatatgg aagaatcaca ttatctgact	6780
gtaaattata ctacagtggg gtagtaacca aaatcgaatg gtactggcat aaaaacagac	6840
aaatagacca tagaataaag aatcccaaaa taaactcaga catctacagt gaactccttt	6900
ttgataaggg ttccaagaac atacattggg gaaagaacag tctcttcatt aaatgggtgct	6960
gggaaaattg gatacctata tgcagaagaa agaaactaca ctcttatctc ttaccatata	7020
cacaaatcaa atcaaaatac agatgtaaac taagacctca aactattaaa ctacttaaga	7080
aaacattgga gaaactcttc aggacatggg tttgggcaaa gatttcttga gtaataccct	7140
acaagcatgg acaaccaaaag caaatatgaa caaatggaat aacatctagt taaaatgctt	7200
ctgcacagaa aaaagcaaat caacaaagtg aagagaatgc acagaatggg agaaaatatt	7260
tgtgaactac ccatctgaca agcgattagt aaccaggata tatatggagc tcaaacaact	7320
ccctaggaaa aaagtcagat aatctgtttt aaaaatggga aaaagatgtg aatagatatt	7380
tgtcaaaaga agacatacaa atgtcaaaca agcttaagaa aatgtgctca acatcgttga	7440
tcatcatata aatgcaaadc aaaaccacaa cgagatatca tctaacctca gttaaaatga	7500
tttttatcca aaggataggc aataacaaat gctggcaagg atgtgaagaa aaggaactcc	7560
tcttggtggg aacgtaaatt agtacaacaa caatggagaa cactgttggg gggaatgtaa	7620
attagtacag ccactatgaa gaaaagtttg cagattcctc aaaaaactaa aactagcact	7680
accctatgac ccagcaatcc cacagctagg tatataacca aaaggaagaa aatcagtgtt	7740
agtgttatct gcatgcccat gtttattgca gcactatcca caatagccaa gatttgaatg	7800
caacctaagt gtccatcaac agatgcatgg ataagggaaa tgtggtacat atacacaatg	7860
gaatactatt cagccataaa aaagaatgag atcctgtcat cctgtcattg caataatatg	7920
gatggaactg gaggtcatta tgttatttaa aataagtcag acagggaaag tcaaacttca	7980
cgtgttctca cttatttgtg aaaactaaaa attaaaacaa ttgaactcat ggagatggag	8040
tagaagaagg gatatcagag aataggaagg gtagtcagtg gggttggtgg gaacagagtg	8100
atggttagtg ggtacaaaat aagtcagagg gaatgaataa gacccgatgt ttgctagcac	8160
aacagggtga ctatagtcaa aagttatttt aaaataacta agagagtata attgtatttt	8220
tttaacatag aggataaatg cttgagggaa tggatacccc atttgcccga tgtgattact	8280
gtgtattgca tgcctgtatc aaaatatctc atgtaacccc aaaatatata caccctacta	8340
tgtactcaca aaaaattaaa aattatatat atgttcatat atgacacata tatcagctaa	8400
atttttaagt aaaaaatggc aagctaattc taaaatttat atggaaattc aaagaaccta	8460
gaagagcaaa acaactttgc aaaataataa taatattaga taattaatac aacctgactg	8520
caaggatatat tataaaggaa gcgtaatcaa tgttatgtgg tattgagata atgttaggca	8580

ES 2 650 228 T3

	aatgtatcca tgaaacagga taatctctctg gaaaagatct acatacaaat gaacagatta	8640
	ttttctacaa aagtagcaaa attcagttga gaaagtgtgg tatagtaaata tttattcaca	8700
	caatctaaat taagcctcca taaagtttat ttaaacagaa gaaataggct atagtgtccc	8760
	caaaatttgg gaactactca agattcctgg gattgttggg ccaacatgaa at	8812
5	<210> 12 <211> 1127 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 12	
	agaaagggta gaactgaatg aaggctctact caggctagct ttctcttttc tggcagcatc	60
	atcaggcaca ttgaatttca cttttttttt ttttttttag ttttttgaga cagagccttg	120
	ttctgtcaca caggctggag tgcagtggca tgatcttggc tcaactgcagc ctctgcttcc	180
	tgggttcaag aaattctcct gcctcagcct cttgagtagc tgagattaca gtcgcacgcc	240
	atcatgcctg gctaattttt gtatttttaa tagagagggg gtgtcgccat gttggtcagg	300
	ctggacttga actcttgacc tcaggttaata cacctgcctt ggccctccaa agtgctagga	360
	ttacaggcat gagccaccgt gccagctga acttcacata tttttaaatg taaaaaacat	420
	ttttaaatgg aagtcagtca tgattttctt cacaacatt tcatttcact gcaattctag	480
	cttttctccc cattaagaat agagagtgtg ttagtccatt ttgtgtttct ataaaggaat	540
	accagagact gggtaatttg tttttaaaaa agaagtttat ttgtctcatg gctctgcagg	600
	ctgtagaagc atggcatcag catctgcttt gcttcagggg aggcctcagg aagcttttac	660
	tcatggaaga aggtgaaggg aaagcaagtg tgtcacatga agagagaggg tgcgagagag	720
	agagagagag tggggagatg ccacactctt ttatacaaca agatctcagc tgaacttayt	780
	accactcatt accttgagga aagcaccaag ccattcatga aggatccatc cccatggccc	840
	agcacctccc actaggcccc atcaccaaca ctgggggaatc acatttcaac atgagatttg	900
	gagtgaacaa atatcccagc catatcaaaa gggttatttt caattgttat tgtgaacgtg	960
	ttctcttctg tcttgtcaaa gctcattaac actgcacact caatctgcag acaaaatggg	1020
	ggacaagatt gttgaatggg tcagtgaata tccgtccaag gctgaggcac ttctgtaggg	1080
10	ctcaacaagc tgtggcaatc aacaacagtc caaccgagca acacaca	1127
	<210> 13 <211> 831 <212> ADN <213> Homo sapiens	
15	<400> 13	

tttattatga aacgtcactt tttaaaagat ataatgtttc acatatttta aatcgattta	60
tttggagaca agtcttttgt cgtaggatca agtatgcgtc taagaggaaa atagacggta	120
ggtatatgga aagtgtgttt tctgtggctt ttctgggttg cttacttgct ctgtttgctc	180
taaagactat taggaggaaa rtgataacta agaaaacaga aagtttggtc aaaatggtgt	240
ggaggaaaaa ggaaggaaag aaaattttta tctgaagaat gagagcccct ttaaattatc	300
aggccccaag aggactgaa tgaaacagca gtcacatcac tcccccttga actaaataat	360
tatctcttga agccacttgc catgtgggct ctagactaac tgatgccaaag tagccatcaa	420
atgccatatt ccagacacta taacactata tccctgcagtc ccacagtgc tggccaatca	480
ttaagcaatg ttattctctg aaaaccagtg agaattcctg tcaaagaact ttacatcaga	540
ccattccttg ttccctttgc ctttagaaac ctgcttaca caaaagctaa cagagcactc	600
cccagtcaa ctgggaagag cgtctcaaca gctgtcttcc ctttggctca agtaaattct	660
ttaaattata ttttgtgcct cagcctcctc ctttttaggtc aacaaggaca tcaactaata	720
cctccaggtg tgtgcagctt tagtattcac ataaataaga ttttttaaag ccttaatttt	780
tagcaaccgt cactaatcat taagccatt cacattttct aaatcgagtg t	831

<210> 14
 <211> 601
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 14

tatttatata aataatatac gcttatatat gtatatttga ctaaaaattt aacttaattt	60
ggaacagcgt tgctactgaa aatgaagttg atatagtgtt tttatcccac aggtttgttt	120
acatattagg ggttttagcaa atagattttg gtgttaaagg aaaggggtgcc ctcttcaggc	180
aatatgtctc atattgctaa agattttgac tagaaaaatg tggacttaaa aaaataactaa	240
aaactcatag aatcacacca cgaagaggca ttttgtttgg tgttctgtgt ctattcttac	300
ycagtacaaa gcattttatt tttagaaaac tccaggtaag gattttttaa tttccatttc	360
ataatgtgac ttagtttagt ttttttttaa tctctatttc ctttttatct taatatctat	420
ttcttttcaa catatgagat accttaggct ctttcttgg aagatttaag gtacaactac	480
agaaatgctt gtcattggat acctcttttg gcctgtatta acagcagtga tgggaaagca	540
ttccagaatt cgatttcttt tcaaaaagga aaaacctact aagatctaag atttaatggg	600
g	601

<210> 15
 <211> 3900
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 15

aaacattgaa tgggttaattt tatgtaacat taatggtata totaatacac agatacaaga	60
gattgtaatg aacaagagag gtagaatttt taaaaaggct cagaaaagta aattaacaac	120
cccaaatcac agaatacaatc tgatggataa acattaaata ttagttttat taatggtaaa	180
acctggattg aggcttttgca tcaaaaatar cacattgtcc acatacattg acttccacct	240
cttctaaaac cactactaaa tggaaataaa gggatatatt tggaagacat aaatccacaa	300
ggacaaagag aatgagacga ggtgggaaac cacagcaaat tgtggagggt ggaaagtgg	360
tggaagagtg gggactgtca tggcagcctt gagagaactg aatcccacac tggctgtggg	420
aaagccaaga gcaactagtt caaaggtaga ctccctctac cacacacaga ttcaggaatt	480
gatagacca gatacttctg caagtcaagg tgaaggtggc ttagaccaga aagattgaac	540
aaaaatctgt ttaagaagca gttagatctc tagactcctt gtaccccatg ttagtggtga	600
ttgcccgttt actacacaca ccagcagaag gctggagatt tattctctag catttacatt	660
gaggatttct tgactgagga accctagata tggattaagt tcaggacacc aaagtgaaga	720
taggaggaat aaataaaaat tgatatacta tgaatattga taccaccca tgcttcttgt	780
tgatctattt tcctggaatg ctggtagaac cttatgagat tgtaacctgc ccataaagaa	840
agaacaagaa ctattgatgt tgacagttcc ccagtgaaa tgctcagcca agtcacctaa	900
cagtgaagcc catatagcac gcagaacttc tgatcaactt tttgtcccct acccttaaat	960
acgagatgac agccgaaagt caccacattt tgagcaaacc ctccaatatg aaagacaaag	1020
gccaaaataa agaaaccaca agaagaaaat aatctatatg aaagagagat ttatgcatgg	1080
aaaagataat gtgaaaaaaa cacaaaatta atatcttaag aaagatgagg aaaaattgtg	1140
cttttcttat agttaaatat gagattatat gtatataaga atattattat cttataatta	1200
aaaataagag aagatttagg gaatagaaaa tagttcatga aaattaaaa cataatagta	1260
aaaatgaaaa tttccaaagc atgtttagaa gaagaaaaag cgcaggaagt cttcctaaaa	1320
gcagaacaaa aaaaattaaa aaataaagag aaaatttttt tttgacagga tcttgctctg	1380
ttgcccaggc tggagtgcag tggcataaac acagctcact gcagcctcaa cctcttgacc	1440
tcaagcaatc ctcccacttc agcctcctga gtagctggga gcacagccat ttgccactag	1500
gctcagctaa tttttaaaaa ttctttgtag agatgggggt ccaccatct tgcccaggct	1560
ggtctcaaac tcctgggctc aagcgatcct cctgccctag tctcccgaag tgctgggatt	1620
acaggcatga gccaccacac ccagcctaga aaagtgtttt ataaatgaga aatcaaagga	1680
gtaatttagg aattacagaa aaggagagca gagaaagtgg agggaaagaa tcatcaaaga	1740
aataattcaa gaaaaattcc cagatgtaaa tttccaaatt aaaagggcc tctgagtaca	1800
cagtgaata catctaagac ccatattaag acacatgata gtgaaatttc agagcattct	1860
tgccaaatga gggagtgaac ccaagaagat gacatgggat ctgagaaaca ggtgattcat	1920
aagagaaaaa tgaaaagtat ctctagaacc atgttacagg aagacattga aatgacctct	1980

ES 2 650 228 T3

gcgcagctga	cctatcagtc	aatcccaatg	gagcaggtca	gaaagcacca	ggagagacag	2040
cttcataaag	ttcagaatgg	tagaacacct	aatggatttg	aaagcactga	gaggagattg	2100
actcaactgt	aggaaaagtt	gggaataaat	tagcattagg	tattagaaat	gtaggccgtc	2160
ttttaaaaag	gcaattatat	aagttctaga	gaaataaatt	gtcaggaaaag	gaaaataagt	2220
aatatatgat	ttagctgcc	acagtgtttc	cattttacat	ggccataaaa	tagaaacact	2280
gaatattgat	ctaaccaaac	ttacaacata	gtgggagggg	gagacattgg	gaggagtgtt	2340
tgtgtgtctg	tgtctagacg	tattttttta	aatgtaaaat	caggcctggc	actttgattc	2400
acacctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	gaggtagggg	gaacgctttg	agcccaggag	2460
tttgggacca	gcctgggcaa	gacagggaga	ccccatctct	acaaaatttt	ttgtttgttt	2520
gtttttgaga	tggagtttca	ctcttggtgc	ccaggctgga	gcacaatggc	atgatctcgg	2580
cctattacaa	cctctgcctc	ctgggttcaa	gcgattctcc	tgccctcagcc	tccttagtag	2640
ctgggattac	aggcatgcac	caccacaccc	ggctaatttt	gtatttttag	tagagacgat	2700
gttggtcagg	ctggtcttga	actcctaacc	tcagggtgatc	tgcccacctc	ggcctcccaa	2760
agtgtctgga	ttacaggtgt	gagtccccac	gccccgtcaa	aaaaaatttt	tttttaatta	2820
gctgggcatc	tgggtccccg	tacttgggag	gctgaggtgg	gaggatcact	taaacctggg	2880
aggttgaggc	ttcagtaagg	cgtgattgtg	ccacttcact	ccagcctagg	tgatagagtg	2940
agaccctgtc	tcaaaaaata	aaaataaaaa	gtaaaatcat	ctctacagtg	ggaaataagt	3000
gtttaaaagt	aaaacaaaca	aacaaacaaa	caaacaccaa	ggcatatcta	tataggaatg	3060
ttcttcagaa	ctattgaggg	aaatacaaaa	gaattggttg	aaaagaatga	aatgtagttg	3120
cattattgga	aatggtgaag	ttgtagagct	gccatttttc	ttaacaagcc	ttttagaatt	3180
atgtaactct	ttaaattatg	gacgtgtata	actttcattc	aaaaatataa	aacaaaaaaa	3240
tctgtattga	agaagaggct	gtgaggtgaa	gtcaaatggg	ctgcacatta	atttggccca	3300
cttggtcttt	attcaagagt	tgaagtctgg	ggcaccccaa	agtttagagg	tacctgagaa	3360
ggcacagcca	gaactgtagg	agaaaaacag	agagtgtggt	gtcttggaag	ccaagtgggt	3420
cgagtgtttc	aaggacaaat	tgtcagcttt	ctcaaatgct	tccaagaaga	aagtaagaaa	3480
gttcataaat	tggccaggca	cagtggctca	cgctgtaat	cccagcactt	tgggaggtcc	3540
aggcgggctg	atcacaaggt	caggagattg	agatcatcct	ggccaacgtg	gtgaaaccct	3600
gtctctacta	aaaatacaaa	aattagctgg	gtgtggtggt	gcatgcctgt	agtctcagct	3660
actcaggagg	ctgaggcagg	agaattgctt	gaacctggga	ggtggaggtt	gcgatgagct	3720
gagatcgggc	cactgcgctt	cagcctggag	ataaagcgag	actccatctc	aaaaaaaaaa	3780
caaaaaacaa	gaaacaaaaa	agaaagttca	gaaattacca	taggaatgaa	gaatacacaa	3840

	atcccaggta ttttcttggg atttccagcc gacagaaaaa aagccattgg cttcctagtt	3900
	<210> 16	
	<211> 888	
5	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 16	
	gggtgcgctg caggggggtgg gagtgagcga ggaggaattg cggggctagg gtgggttgct	60
	ggaacctggc acgtgtgaga agggtttgcc atcgtctctg atgcatccag gctacagcca	120
	gccgtgagtt cctgctgcgc gccaggcaca tgtcagatgc tgggatacca ggaagtgcac	180
	ccagataggg gcctgaagac tatgtagaaa ctacagaggt caagaacagc cagaaaaaaa	240
	tcttgaaaaa gaaaagcaaa gtaggaagac cagtggaaaca taagatagag accagaaaca	300
	aaaatacacg tgtatggaca atttatttca gaggcggggc tgcagagcac aggaaggaac	360
	tatttttggg taatgggtgct cgggtcaamgg gatatccacg tagggaaaag aaaaaaggga	420
	acttggcccc ctacctccca tcacacacag ctctgaactc cagatcaatt gtatctctaa	480
	gtgcgaaagg tagtgtagca ggaggagccg cagacaaaac tcctcagaca ccggattaaa	540
	gaaggaagag gtttttattc ggccggggagc gtcggcagac tcgcgtctta agagccgagc	600
	tccctgaaaa agaaattcct agccatttta agggcttaca acgctaaggg gtctgtctac	660
	gtgaaagggg catgatagat caagtaagcg tgaggaacgt gactgggggc tacatacatc	720
	agctaacaga acaagaagtt ttacagtgc ttctcatacg atgtctggaa tttacggata	780
	acgccagtag ttttggtcag ggggttaat atttattatt attttaacca ccagggccag	840
	gtgggtggcgc caaggtcgtc tagctattta tottacttct gttttttt	888
10	<210> 17	
	<211> 4552	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 17	
	ggaacagtaa aataccacg ttaaaagctc tttctctgtg cctccttagc accctctgat	60
	ccttcataga gccagcaaa aatcaaccat actataagca tccttcacct gccttgacgc	120
	taagctgaag gacaatgagg acaatgatgc cgtcctttct accccatgtc ccaagctccc	180
	agagcagtg ttggtaaaaa aaaaagggtc cttactaaaa tgggtggctga ataaaaggaa	240
	gactttgaaa aattaagtta ttttgtacct ctatagtgtg aattcttttt attgaaattt	300
	aatacactta cagaaaaaaa tgtacatatt ataattgttc atagagctca gtgaattttc	360
	acaaactgaa caaatctgta aaccacaccc agattgagaa agggaacatg acaaacaccc	420
	tgcaagtctc ccttgtgcc tgtgctgggg ggtgccaaaca ccaccacctc ctagtctgat	480
	gatgtactag gagattcaca gactcagcct gtagtcatac tcatggctat gttttactac	540

agcgaaaggc taggaagcaa aatcagcaaa ggaaaaaagc gcatggacaa agtccaggga	600
aaccagggtgt aagcctccca cagtcctctc ccagcagagt cacataggac acaattcctc	660
cagcaatcag ttgtgacaac ccatgtgcaa tgttgatac aagggaagct cattacagac	720
tcagtgttca gggttctcat tgggagctgc tcacctcatc ctctgcctaa cacatatgaa	780
aatctgactc ccagaaggaa agcagatgtt gggcataacc cacattgttt gtacgaacag	840
tttaggcaca gtgagccact cttatcattt agggagtaat gagaaccctc ctgaaatcca	900
agctttcaga tgccagccaa gggccagcct tgcaaacagg cctgctttct catctctttt	960
cacacagtcc atctccttat tgaggcttct ttacagcaaa attattatta gtaggaccac	1020
atgcaaaagg gtgagaccaa cctcaaatat ggacctcagt tcttcctggt aggggtcctg	1080
gacttaacca gctaaaataa atcccattaa ccataaagtc tatcttagga agccagggtg	1140
cttcctcctt aattcctttt tgttggtgtt gttgagatgg agtcttgctc tgtcaccag	1200
gctggagtgc agtggcgtga tcttggctca ctgcagcctc cacctcctgg gttcaagcga	1260
ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggt gcacaccacc acaccagct	1320
aattttttta tttttgtagg gactacaggt gcacaccacc acaccagct aattttttta	1380
tttttgtatt ttacttttc accatgtcgg tcaggctggt ctcaaactcc tgacctcagg	1440
tgatctgccc acctcagcct cccaaagtgc cgggattaca ggcattgagcc accgtgcccc	1500
gcccttaatt gctgtctgaa cctttttttt ttttttcaac ctgacctgag gcatcaattc	1560
aggcacagta taactctgac cagtaagcgg aagctaacc aaatgctttc cagggtgag	1620
gggacatcat gagagtgtg gtcattgaca gaagcacagt cccaggggca cagggtgtac	1680
ccctgtaaac aaagaatttg caatattagg gcacctcaag caggacatcc attaggctgt	1740
acaggtgaac agacctccta ccaggggaac tcctgccccaa gtgtttccag tcccatctga	1800
aaagttccca gagtccttgg cttccaaggg actgcctgaa ggcagtgagt cccaaacagt	1860
tttgcttgtt caggatacaa gttgatccat ctcaygagca tggatgacat ttgtgggaga	1920
tcttcatgga aagcatagaa gctagacca ctctgttgct agtctgaact caaagcactc	1980
acagcacatg gaaaggcagc actgggaatt ttccttcagc aagaggaggc ttccagggat	2040
caagcctccc cagggtgccag gctttaatta ttttctccaa tattacaaaa acagtcgtgc	2100
cctgttcagc aatcataaca ttgcattttt tcaaccatct cttactctca gctaggcctt	2160
tcctctggaa gggttgtatg taagaggcac aaaagcattt ttgtagataa actttttttt	2220
tttttttttg agatatggtc tggctctgtt gccaggcta gagtgcggtg gcacgatttt	2280
ggctcactgc aacctccgcc tcctgggctc aagccatcct cctacctcag cctcttaagt	2340
agctggaacc aaaggcacat gccatcatgt ccagctaatt ttttgcatth tttgtagaca	2400

caggatttca ccatgttgcc aggctggtct tgaactcctg aactcaagca atctgcccac	2460
ctcggcctcc caaagtgctg ggatcatatg catccatcac tgcgcctggc caacattttt	2520
ttttttaact atcatcctag agttcaagta gataaacggt tttatgcaac ttaaccagaa	2580
agacattcag aaattggtaa ttatgtgtgg agggttgaat tatgtcccca caaaaattca	2640
tgttaaagcc ctaaccattt acgtgtcctt aaaaatgtga gtatatttga agatagggcc	2700
tgtataggtta attaagttaa aatgggatgt ctaggatggg ccottaatcc aacctgagt	2760
gtatccttat taaaagagaa gattaggaca cagacaccca gacagagga ccatacaagg	2820
acacagtaag aaggcagcca tctgcaagcc aagcagagag gcctcagaag aatctaaagc	2880
tgtcgacacc ttgtcctgga ctttcagcct ccagaactgc aggaaaataa gtttctattg	2940
tgtaatcac tcagtttgtg gtactttgtt atggtatcct tagcaaacta ataaaggatg	3000
aaaccctgaa tttttaaaaa tttcaaatg tgtttacata atcttctacc cttttgtcc	3060
tgattattca atgagcagac tagaaaagcc taataccttt ctggggacag ctacgtttta	3120
ataatccacc taccttacta agctgtgtgt gctgggagaa aagtgagga agtagagtca	3180
ggctgtcagt ccaactgttg aagctgcaac taatcccaa agctgaatgc aacaagtcaa	3240
cagcagttag agaagcccca gagaagggtt gagtctggtc tgtcaaaagc aggaggagag	3300
gtcatagtcc ttgcgatgtg cccttcccca gcttgagcgt tttggcaaat attagaagtt	3360
aggaatgcaa ttagcctctg tattagagac aaagagccta tcagcagctt gatcttagat	3420
gggtccatta gagaataagc ctttttcagc caggttccag gacgttttca tagtttagcg	3480
ctccacggag ggggtcctta atctccaacg gcccacacgt ctgagtcctg gtcattgagc	3540
ctgtgcctgc tttcagttca gcatagctcg tgttgaggct aaaacagctc aaggcagaca	3600
gtagcaagtt tcagcttaga gtcagggccca ggccattagg atctgagaat ttgagattct	3660
caacaagcag ctgctttttt tcagcagcag tgaaagcatg ctgcatggcc agacagctgt	3720
gggtccaagt acatgcaaag ctgccttttt atcttggttg tcttagagtc caattgacct	3780
actcaaaaaa aatgcatatt agactagaca atcatcagcc tctaagggga gacatttgat	3840
tttgacaagg gttcattagc aatttaactg tattttcatt ttccaaacag attgcttctc	3900
tttacatggt gtctccctct ttcccgaggc tccagtaagc acgaatcaca gcaaaaataa	3960
tcagttacag cctgttctgg ttccaatatc cgaagaatth aaattccaac ctatccacta	4020
gtggcaaaaa actagaaagc tgtatcccac taacaccttt catattttat ttttagtag	4080
ctttatttga ttaggggtgat ccctctagca tttatgaaat taacaagcat aaaacttttt	4140
ttttaagaga tgagtagctg ggactacagg cgcacgccac tgcgtccagc taaggtatgt	4200
tttttaagca atgaaatcaa ccagtaaaaa caagttcaaa tatttttcat tcacacactc	4260
aaggcctgct gagcatccac tgcattgtgt ttacttggtc cattagaaag gtttattaaa	4320

ES 2 650 228 T3

	aaatggcgagg gcacagtggc tcatgactgt aatcccagca cttagggagg ccaagatcgc	4380
	ttgagcccag gagttcaaga ctagtctggg caacatggta aaaccctgtc tctattttaa	4440
	aaataaacia atacaagcaa gttttttttt aaaaaatgat atattaaaga aaatcctcct	4500
	aattctctta tgtcttttca tagctgtttc catgtttctca tattcccatc ct	4552
	<210> 18	
	<211> 601	
5	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 18	
	ttgttctaaa aatgtctttt cagtttttca agttgacgaa gcacttaagc cccagggttct	60
	taaaaattat ttgaagtaaa acttaacttt catctattct gtctggagaa tgaattaagg	120
	caatatttcc tttacgtcat gattgaaagt cctatttgca aacttctgct attatgtttt	180
	agtaaaaata ttttatagaa gagtttttagg aactctgatt tagttttcaa aggtaactcc	240
	tagaaaagta cttttgaaaa attataattt ttactctata tttcagaagc agtaaggaga	300
	ygctatagat tgatagctct ttatctccac tgacattcag tgatggagct tctttcttca	360
	tttctagcta tgaagattaa gcacctcata aagttgcagt ataaatacct agaaattcat	420
	ctgtgccttt ttctgcatga tattatgttg acaagctggg atcaagcaac ctaacacact	480
	taaagattaa cattaaaact gatataaggt tttacattta aatctttaat ccatcttgag	540
	ttaatttttt gtatatgggtg atacataggg gtccagtttc agtcctctgc atatgatagc	600
10	c	601
	<210> 19	
	<211> 1416	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 19	
	aatgcataaa aagtattaga actctccaaa agttcctacg ccatttacac ctccagtatt	60
	gaaaatgata caaagatgaa atgcatagta agttgtaaaa aataatacaa tttaaaatag	120
	taaaaaataa aactaagaaa caaaaccaa aataaaattt gacatatgaa aaagtatatt	180
	attacaagga tagattgtgg gcaattgcac agagataatc cctaagaact ggcagacttt	240
	cacggtcatt aactatattt tgaagtcttt catcacaatg aatagttgcg tttttctttt	300
	agggcatgac tctcttcaga taatatgttt agattcattt ccaatgtggc actgctcttt	360
	atgaaattct tctatgattc tatgtatact gatatgagca tttcctatta aagctttcta	420
	ccttctgtgc catgcttctg tgttgttttag gggttacaga aatccatttc acatgccctc	480
	atatacagaa cacaagtttg gcagaaacia tgctgggtgat cgaacagcaa tgccattgtg	540

aacattacat	cttcttatcc	tactgtgcac	atagtaattt	ttgaaacagt	cagtaagctt	600
tactggcttc	ttcaggcaaa	ttcagcttta	attcattaaa	acctcctgaa	atgtcataag	660
taggaaggta	tatgatgcat	ttttaaaactg	aagttttctt	tgttgctgta	tgcagtggct	720
aatccactca	tttgactttt	ccaccaaagt	caaataaaga	caataacaag	ataatagttt	780
tgcctaacat	gacgtaacta	tcctgcatac	aactgaaaat	gcactaatcc	cttccccaga	840
ctttggcttt	ccggatttca	acattcgagg	ttttaatctt	ttggggttgt	gaatttcaca	900
attttagaca	ttaggaattt	tgatctttca	ggattttaa	ttttggaatt	tcattcattca	960
ggattatggc	atgtgaaatt	gtgtcttcca	ggattatgat	ycaaaggcaa	ggcactgatg	1020
taaattcctg	tctagagctg	aagggtgag	aactaggagc	atcaaaggca	ggagaagata	1080
aatgtcgcaa	ctcaagaagt	taggcaaagt	taattcaaac	ttcttccacc	ttcttgctct	1140
attcaggcct	tcaaagggtt	agatgatgcc	cactcaacat	cggagagggc	cgtctgcttt	1200
attagtccac	caattcaaat	gtttatctct	tctagaaaca	ccatcacaga	cacaccacaga	1260
tattttaacc	tggtatttgg	ccccctgggg	cccagacaat	ttggcatata	aaattaagta	1320
tcacagtgcg	gatagtatat	ttacttaaaa	atgttgtgaa	tattagcttg	ttaattaaaa	1380
atctatggat	tttacttttt	aaaaatctgg	atttcc			1416

<210> 20
 <211> 1250
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

agctttggta	atagatccca	gattaatttt	tagcccaagc	aacaggaaat	tcctcttagg	60
ccttagggcc	ttaccctgca	gaaatatttt	tgttggtgcc	tatgttagtc	aggattgtcc	120
agagaaacag	aatcaatagg	agatagatag	atagatagat	agatagatag	atagatagat	180
agatagatag	atgatagata	gatgtttgat	agaaagacag	ataaaagaga	ttactataaa	240
ttattggcty	ctgcagttat	ggaggcagag	aagtcccaca	ttctgccacc	tgaaagctgg	300
agaccaggt	aagctcttga	tgtagttcca	aggcctgaga	gcaagagagc	caatggagag	360
ccaatcataa	tccagaaagg	tacaagccct	atcactagaa	tcctgaatgt	tgaaatccca	420
agagatcaaa	atccccaaaa	tgtaattcta	gaaaaaataa	ttttaaaatt	atctaaaata	480
tttatttaca	tttttaaagg	aggatttatc	taagaaacat	aaaaacatga	atgaatactt	540
cataggccac	tttatacgat	aaaataagca	ataatatata	tatgtttgtg	agtataaaca	600
ctcagatatt	ctaacaacag	tcacatgggt	ataacagtta	tgagcagata	tactgtgttc	660
ataaagaggt	caaaaaggga	aatgtataaa	cacatatcac	tgtggttggg	aattgtgtgc	720
acctagcttt	ataactgagg	tcattctgaa	caccatgaca	aaccaccta	gtcttttgat	780

ES 2 650 228 T3

gggaccaatc aaaaccacca tttaacacat cccccaaaga gctaagatct tgagaaattc 840
 tatctttcac aatgtagatg tacagaaagg atatctcttt atttattgag gaagtttcag 900
 catTTTTatg tatatgcata atgtttaaat acagtccaca ttgtgataat gtacttcatg 960
 gaatcaaatt tgaaaatgca taaaaagtat tagaactctc caaaagtcc tacgccattt 1020
 acacctccag tattgaaaat gatacaaaga tgaaatgcat agtaagttgt aaaaaataat 1080
 acaattttaa atagtaaaaa ataaaactaa gaaacaaaac caaaaataaa atttgacata 1140
 tgaaaaagta tattattaca aggatagatt gtgggcaatt gcacagagat aatccctaag 1200
 aactggcaga ctttcacggg cattaactat attttgaagt ctttcatcac 1250

<210> 21

<211> 1029

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 21

10 <210> 22

<211> 1650

<212> ADN

<213> Homo sapiens

caacaaacag actgccttgg aggggtgggag gtaggaaaca ggaacagcag gagactgagc 60
 tccataaaat gtaattgtat ttctactgct gcagacatag aaaattatgc ctaaagaagc 120
 cccagagtat aaattggcta ggaacattgt gttcttttcta ggcactgttt taagatgggtt 180
 agtgacaaat aagaaggttc ataagaaagg tgggtgggtc tgaaaacaga tttgggagact 240
 aattgatggg gggaaatgttt tgcctggaaa aaggaagact tgtagaggga agatagtaac 300
 agagtcactg tttccaaata tctgaagggc tggcaggtgg aaagatatta aatacattct 360
 atgtggctcc agagggcaga tctgtgagta tcggactaca aagtggcaga tatcattagc 420
 tctccataat aacgggtcaa agtgaaaaaa aatgaacact taaagagtgc cttccaaggg 480
 ggtgagcttc ccatccctgg attcactcaa gcacagagca catggccaca attcttcaag 540
 aggatatcta catttggtca gtgcatgggc cacttggatt tgtgggtgcct ctctttacac 600
 atttgacca tttgatcatt accgccattt tcaggtttta caagttctgt aacaaatagt 660
 ggggggtttt ttgtgatcag tattgcaatg tttgggtgac tgcctagtga aacatattgt 720
 tttcattggt aagttcatgg aaataaaagg taaaaccttt tctttttaac ttagaggaaa 780
 ccacactgta tttatTTTT tctcattccc agcctacttc ctgcttttcc tgcagctcag 840
 cattgcatat tgatggctct tgggctttgc ttgcctcttc acatgtgttt tatttttggc 900
 tgcaaagtat ttttgggtgat ttgctttatt gtgactgtaa agtattkttt aatgagtttg 960
 aatgctgtta ggcattattgc tcattctcta ggcctataca gttgccacga ctgccttcta 1020
 cctaggctt 1029

<400> 22

5 <210> 23
 <211> 1001
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 agttctcaag attattaaga cttaggatgt gtcctcaagg agtttgtagt ttgggcaggg 60
 attgagatct tgccctactg tgtggccaga gcataagatg gcaggaaagg gggctggggg 120
 ccagacctaa ttcaaaggaa aggccggggg tctggtatcc tttcatcact tggcatttcc 180
 aggtttcaga ggaagaaaat yaagttaaaa tcctgattcc ccatttctcc ttctggcatc 240
 tctgattggc atcctttaca aggatggaat ttcattgactt gtgtatttgt gtacttgtga 300
 atcagtgacc ctcttggttt ggactttatg ggagacttgc gtggggagag ggaattgtgc 360
 tcattcacct ggggggggtg ggggtgatccc cacttgtcaa aggtgtttga accagagcaa 420
 cgccatcttg agtagcagct gggcaaaatg aggctgagac ctgctggggt gcattcccag 480
 gaggttaggc attcttagtc acaggatgag acagaagatc agcacaagat acagggtcca 540
 aagaccttgc tgataaaaga gaatgcagta aagaagatgg ccaaaaccca ccaaaccba 600
 gatggccacg aaagtgatct ctggtcgtcc tcaactgttca ttatatgtta attataatac 660
 attagcatgc taaaagacac tcctaccatc accatgacag ttacaaata ccatggcacc 720
 ttccggaagt taccctatat agtctaagaa gggtagggac tttcagttct gggaaatctc 780
 tgcccttttc ccaggaaact catgagtaat ccatcccttt ttagcatata ataaagaaat 840
 aactatagcc ggggtgtggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggctgaggca 900
 ggaggatcac ttgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacatgatg aaaacctgtc 960
 tctactaaaa atataaaaa ttagcctgat gttgtggcgc acagctgtaa tcccaactac 1020
 ttgggagggt gaggcaggag aattgctaga aaccaggagg cggagggttc agtgagctga 1080
 attgcaccac tgcactccag cttggacaac agagcgagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa 1140
 aaaaaaccgg aacaataagc atactcagtc aagcaactca tgccgcccgt ctgcctatgc 1200
 agtatccatt ctttattcat ttagtttctt tttttttttt ttgagacgga gttttgcttt 1260
 tgttgctcag gttggagtgc aatggcgcgga tcttggtcca ctgccacctc cacctcctgg 1320
 gttccagcga ttctcctgcc tcagtctcct gagtagctgg gattacaggc gtgagtcacc 1380
 acgcccgggt aattttgtat ttttagtaga gatgggggtc ctccatattg atcaggctgg 1440
 tctcgaactc ctgacctaa gtgatccgcc tcctcggcct cccaaagtgc tggaattaca 1500
 ggagtgagcc accacgcca gcccggttac tttcttaata aacttgcttt cactttactc 1560
 tataaactcg cccgaattc tttcttctgc aagggtccaag aatcctctct tgggatctgg 1620
 attgggcccc ctttcaggta acatactcat 1650

<400> 23

taatcgtaag	aaaagaaatt	caactcaagtt	tctcatccat	aaatgggttac	ctgttcaa	60
ctgaaacatg	atatcaacct	gatgaacatc	aacctgatga	ttatcaaaaa	gctcatgatt	120
ttataaatat	atgcccaatc	accgtatcat	cctgctgagg	cttgggagga	ggagggaac	180
tgataggaac	atgcagctca	tgatatctct	tgtgccagga	attatcaaag	tcctttgtct	240
ctgacctaa	agtttcatgt	cttctgtcaa	tatctatgaa	attgtggcta	acttgtagc	300
ttgcaagtag	agtaaaatct	cagatctttc	acagtttcat	gacagtacaa	gattccccag	360
tgggcctgct	ttgtgatgtt	ctgagaatct	ttcctcaagg	cccagacaga	gctcacttct	420
cctattcttt	taatgatttt	ataaacaact	aatttctctat	tttgatctaa	tttctgctta	480
aatactaggg	tggtttctgt	ytctgtact	gaacctgaa	taataaacat	gtccactata	540
ccatatcaga	ctttcacttt	aaaccttcaa	aatgccattc	attattaagc	actgttctca	600
acagggaat	atctaccact	taatcatcat	ttggaaacaa	ttttgttttt	gctttttttt	660
aggtaacaat	ctagctctgt	agcccaggat	gcagtgcagt	agtgcaatcg	cagctcactg	720
caacctctgc	ctcctggatt	caagcaattc	tcctgcctca	gcctcttgag	tcagggggga	780
tcacaggcac	acaccaccat	gcccggctaa	tgtttgtatt	tttagtagag	atgaagtttc	840
accatgttgg	ccaagctggc	ctcgaactcc	tgggctcaag	tgatctgcct	gcctcagcct	900
cccaaagtgc	tgggattagg	ggcatgagcc	accacacca	gccctggaaa	caatatTTTT	960
aattgtccca	tcactgtcac	agaacttgat	ctgatgtgtg	a		1001

5

<210> 24

<211> 1262

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

<400> 24

acactaaaac	taaaaacatg	ttacgattga	gacctggagt	ctcctacaga	taatttaaag	60
agaaataaga	tatcttttcta	gcaaaagttg	agatcattca	tgctcagaga	tgaagagaca	120
gaagagagaa	tcttttctat	ttctttttaa	tgtaatgagt	gtattaagat	gatactcatt	180
catgcatctc	agtagcacca	cttgggaaaa	ttacttaata	tctttccatt	tggtttcttc	240
atctgtaaat	gtaggaatgt	ttagcccaga	gggccattat	aaagatgaaa	ggaggtcatt	300
catttggtta	tttaacaaat	acttatttat	ttattgagtg	tctattgtgt	tagatactgt	360
tctgagttct	gagttctagg	gacaaagcat	tgaacaagga	ggaccagggc	cctgcaatga	420
gaaagttgac	atgctagggg	aagagacaga	caaacaagca	aagtaacaag	tacataagaa	480
aacagtatga	taagtatgrt	aagaaatagg	aaacacaggg	ctgggtgtaa	tggctcaa	540
ctgtaatccc	agcacttttg	gaggttgagc	caggaggatt	gcttgaggcc	aggagttcaa	600

ES 2 650 228 T3

aaccagccta ggcaaaatag caagacccca tctctacaaa aacaaagaaa aagaagaaga 660
aaagaaatag aaaacatagt ggtgcagtgt gattgaatct cacctctgag gaggtgacat 720
aaaagctgaa gcctgaatga tcaggggaac cagccccgtg aagatctagg aaaaggaaaa 780
gggcaattta ggcagaaaga agagcaaact gggctgggtg ccgcagttca tgctgtaat 840
cccagcactt tgggaggctg aggtgggtgg attatttgag gttaggagtt cgagatcagc 900
ctggccaaca tgggtggaacc ctgtcactac taaaactaca aaaattagcc tggcatggtg 960
gtaggcacct gtaacccag ctacttggga ggctgaggca ggagaatcgc ttgaacctgg 1020
gaggtggagg ttgcagagag ccgagattgc accactgcac tccagcctgg gcaatagagc 1080
gagactcagt ctcaaaaaag aagaagaaga aaaaaaagc aaactaggca catacatgtt 1140
tttggttttt ttattgaagc tatattatta ttacagaaa agggaacaga caacatccct 1200
tcaaactctt tcatataaat tagctttcat cacattaagc agaaagcata taaatcgcca 1260
tg 1262

<210> 25
<211> 665
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 25

gcaaattatg ttttgatgca ataactcaaa acaatgtgta cctgtccaca aatttaacat 60
tacctttggg cccaaattga aggacttgtg gcagaatagc tacccttagt gccagagccc 120
ctcatttgac acttatctac atacaacat catgagtttt tcttcaccgt gcctgcatgt 180
gttcatgtcc ttatgcctca ttatcccacc ttgatcataa actccttcaa ggcaacggcc 240
atgcctgac attcatttta tgtccttctg tgttaaccca atgccttgtc catcatcaga 300
acagggcagg ggctgggtga cagatgagta ttcatgccaa caaaaacact cttccygtcg 360
tacagtttaa agagcccatt tgtctgttat gacatatcac tcgctttggg gtttgttact 420
ggagtgccca accagtgcgc gttgataggt cactggacac attatataat gtgctgaaat 480
taactgaatt aatattgtca aaatggcttg gcttttaaata gcaggcttct ccttcaaaga 540
cacgcagcat ggtctggact ctgaaagaca ccacttttgc ataaaaata cctgcttatt 600
atgactgtta cagagaacct tatttttagtc actgatcctg aaagtcactt taaaaaaaaa 660

aaaaa 665

<210> 26
<211> 2115
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 26

tattttattta taaagcacac aattgtttta aaagatttat tatgcatatg gattatatat	60
aagtatataa tacactataa agtagagaat ggtgaagcaa tatggaacta tacatttgta	120
agattttcat gtattacatg aagtagaaca atgttaactg taagtggact gtgaagagtt	180
aaggacgcat atgttaattt ttagcacgat tacttaaaaa taatactaaa acagtatagc	240
taaaaagtca ataggaaaat taaaatggaa ttctaaaagg tattcaagtt tataaaaaaa	300
ggcaataaaa aagaaacaca gaaacaacaa acagagaaaa ctaatatata acaaataata	360
aatgggtata ctccacatyca ctcaagcaaa gaattatgtc gcgtagtaat tcattaaata	420
ctctaataca aggcagaggt tgttagaatg aataaaaaga acaaaacca aacatttgct	480
atctataagt catatgttta aaatataaaa acagtgtggc tgggaggctt caagttgatc	540
cccatgattt gcgcctcttc tagtcatgtc cttgcataat cttttcccct tgaatatcag	600
caggatccag ggctttgttc taaccaatag attatggcaa aggtaaccag atggatgtta	660
ttacatgtac atagttactg tacataagat tgtaatgtcc atcttgctag gaaactctct	720
ctccctcctt ggctttgaag acacatgctg ccattgttatg agctgccatg gaaggagtgc	780
catcagcaca ggatgtaggg cagcctgtgg ctgatggcca tcaagaaatg gaggctcaga	840
gtcctacagc ctgaaagaac ccgaattctg ccagcagtca cctaagcttg gaatgagatc	900
cttccccagt ggaacttcta atgagaacac ggcccttgca aacatcctgc ttgcagactt	960
gcagaggact cagtgaggtg tgtttggata acatagaaag tgtagatgat gcatgggttt	1020
tattttaaga ggctaaattt tttatagtaa tgttatacgg taaaagataa ctaatccaga	1080
ttttgatatc tggaagtggg tgtattaatt tgctagggct actgtaacaa aatatcttaa	1140
actagatggc ttaaacaaga gaaattcatc acctcacagt tctgaaggct ggaagtccaa	1200
gaccaaggtg ctggcaatgc tggtttcttc tgagggttgt gagggagagc tgatttcatg	1260
cctttcttct agcttctggt ggtttactgg aaatctttgg cctttcttgg cttatatatg	1320
tatcacctga tctctgcctt cattttctta tggcattctt cctgtgtgca tgtctgcttc	1380
tgtggataaa tttcttcttt ttatgagagc atagtcatat tgcattagag cccaccataa	1440
ggaccttaca ttagcttaac ctaatttgca aagactctat ttctaaataa agtcatactt	1500
acaggatttg ggggttagga ctccaatgtc ttttcagggg aaatgattga aacagtatca	1560
gtggttacta ccgaaacaat acctaagagt gtggaagtga ctttggaaca aggaagtggg	1620
aagactagag gattttgagg actgtgataa agaaagatta agttgccttg aactgactta	1680
gtagaaatct ggaccttgag gaaactctca ttgaggggtga cagagaagggt gaggaacata	1740
ggagtacttg tggaagagag acccatgtta tgcagttgca gaaagcttag tgaaatttct	1800
cccttagtta tgtttaaaga agaacaccta agtaataaac cttattattt aactaaggag	1860
atatccaagt aaagtgttga aggtgctgcc tgttcctttt gctgtgtata gtaaaatgtg	1920

ES 2 650 228 T3

	agaggaaaga gataaattga aagaagaaag attaagacaa aagcaaccag gacttgatga	1980
	tttaaaaaat cttcagcctc tccagatggc aaaagattct acaattaatt aatgactttt	2040
	gagcaaagtc agcaacaatc aggagaaatg ctctttcttt aactgtaagg agtacataag	2100
	cttgaaatta ctggg	2115
	<210> 27	
	<211> 701	
5	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 27	
	gcttggcgct ttgcagtcag gaatgaagcc cacaccacgc cacaggcctg ctccctgagac	60
	acagtgcagc ctccatcaac ggcacctggc tcagacactc ccgccagaat ctctgccagc	120
	cctgtccaga agccaggtgt ggctgctcct gcactagcca gaagggaacc tgggcagggg	180
	cccctccacc gccaaactctt ggcccgcacga ccggcgggct ctgattggta gaggagctag	240
	accaccagcg ggttctgatt ggtgtacaaa acagattccc agagagagtt ctgatttgtg	300
	gagctaattgt cacatgatta ccctacagca aaggatgctg ggaagggaaa tggcggctac	360
	cctagggaaa atttagatgt ctaacctggg aaattcctca aacctagaat tcagggtttgc	420
	caggtggccg aaaaaaggac agatgtccca cacactgttg ctcaggaaag acagggaaga	480
	gtaaatgaca caatggctct rtagatgata aagagcaaca cttttattat tcttccagtg	540
	gctccccaag tcccttaaac ccgtgcccct cctcccgtcc cccatgcacc ctccaaagga	600
	gatgacaaaag gcggcagtga aggaggagaa ggaggaagag aaacaccttt attggaagag	660
10	ctgtgtggac aagagaacgg ggatgagagt gagagcatgg g	701

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para pronosticar la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) en un individuo, que comprende: evaluar una muestra obtenida del individuo para determinar la presencia o ausencia de una o más variantes de riesgo seleccionadas de rs10001225 (SEQ ID No. 2), rs4694164 (SEQ ID No 3) y rs7668327 (SEQ ID No. 4), evaluar la muestra para determinar la presencia o ausencia de marcador serológico ANCA; y pronosticar una forma agresiva de enfermedad inflamatoria intestinal en el individuo en base a la presencia de una o más de las variantes de riesgo y la presencia de marcador serológico ANCA.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en el que la forma agresiva de la enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por una forma agresiva de colitis ulcerosa.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en el que la presencia del marcador serológico ANCA comprende un alto nivel de marcador serológico ANCA en comparación con un sujeto sano.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la ausencia de marcador serológico ANCA es indicativa de enfermedad inflamatoria intestinal con condiciones similares a la de Crohn.

Figura 1.

SNP	ALELO	BETA O OR	STAT	P_VALOR	Ab	DZ	FENOTIPO	dbSNP132 locus
rs7668327 (SEQ. ID. NO.: 1)	G	0.1899	4.116	0.00004235	ANCA	uc	NIVEL	AFP
rs10001225(SEQ. ID. NO.: 2)	G	0.2049	4.409	0.00001174	ANCA	uc	NIVEL	
rs4694164(SEQ. ID. NO.: 3)	G	1.548	4.067	0.00004755	ANCA	uc	pos/neg	
rs7668327(SEQ. ID. NO.: 4)	G	1.684	4.815	0.00000147 ₁	ANCA	uc	pos/neg	AFP
rs10001225(SEQ. ID. NO.: 5)	G	1.768	5.202	1.968E-07	ANCA	uc	pos/neg	
rs2071098(SEQ. ID. NO.: 6)	G	1.689	4.175	0.00002974	ANCA	uc	pos/neg	AFM
rs1358592(SEQ. ID. NO.: 7)	G	1.732	4.386	0.00001152	ANCA	uc	pos/neg	
rs4574378(SEQ. ID. NO.: 8)	C	1.621	5.095	3.482E-07	ANCA	uc	pos/neg	
rs1919469(SEQ. ID. NO.: 9)	G	1.895	5.458	4.822E-08	ANCA	uc	pos/neg	
rs1250775(SEQ. ID. NO.: 10)	G	1.525	4.355	0.00001333	ANCA	uc	pos/neg	RASSF6
rs1271392(SEQ. ID. NO.: 11)	A	1.634	4.452	0.00000851 ₅	ANCA	uc	pos/neg	
rs2995965(SEQ. ID. NO.: 12)	G	0.8159	6.112	1.345E-09	PUNTAJE Z	uc	NIVEL	
rs1863284 (SEQ. ID. NO.: 13)	G	0.848	5.26	1.714E-07	PUNTAJE Z	uc	NIVEL	
rs2911869 (SEQ. ID. NO.: 14)	A	0.5636	4.186	0.00003057	PUNTAJE Z	uc	NIVEL	
rs2911920 (SEQ. ID. NO.: 15)	A	0.6114	4.538	0.00000628 ₆	PUNTAJE Z	uc	NIVEL	
rs1030349 (SEQ. ID. NO.: 16)	A	0.6178	3.977	0.00007584	PUNTAJE Z	uc	NIVEL	PGM2

Figura 2.

(A)

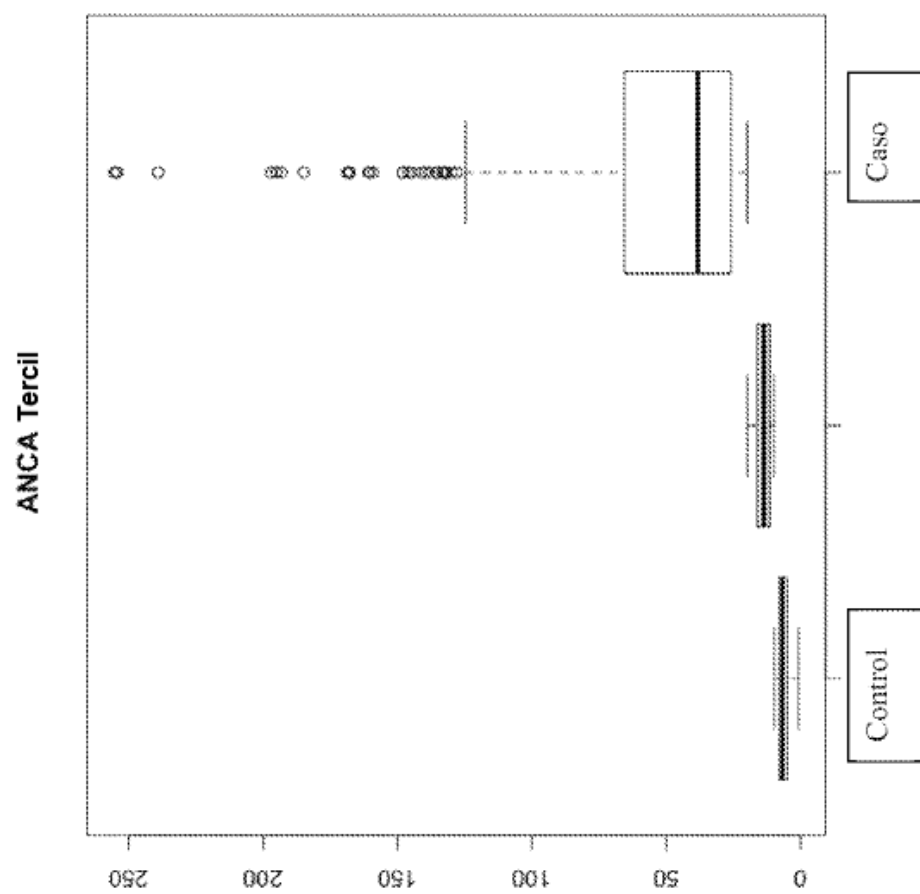
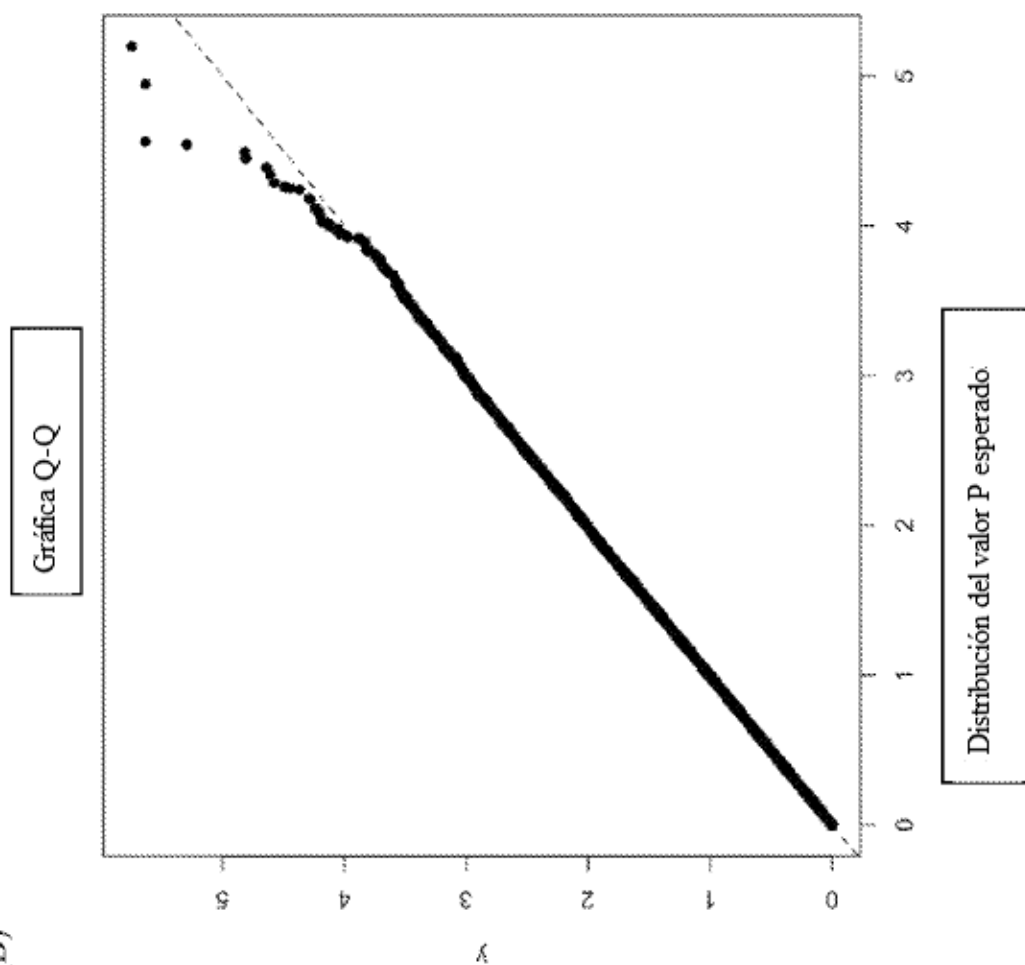


Figura 2. continuación

(B)



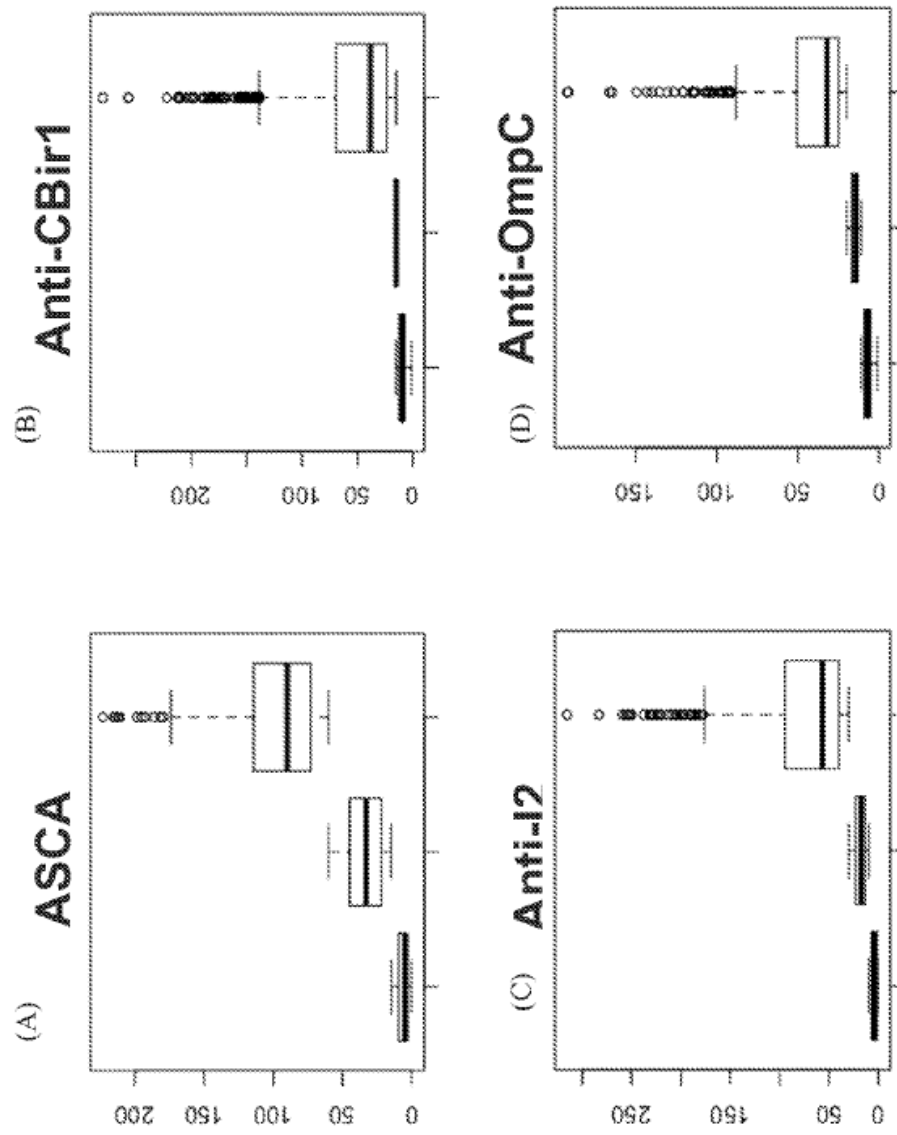


Figura 3.