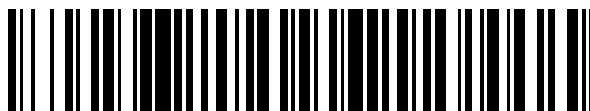


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 556**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2012** **PCT/FR2012/052970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13093324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2012** **E 12819084 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017** **EP 2794923**

54 Título: **Procedimiento para el diagnóstico, in vitro, del cáncer de próstata**

30 Prioridad:

20.12.2011 FR 1162027

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

16.03.2018

73 Titular/es:

**BIOMÉRIEUX (50.0%)
69280 Marcy l'Étoile, FR y
HOSPICES CIVILS DE LYON (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PEROT, PHILIPPE;
MALLET, FRANÇOIS y
MUGNIER, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 659 556 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

Procedimiento para el diagnóstico, *in vitro*, del cáncer de próstata.

- 5 Los retrovirus endógenos constituyen la descendencia de retrovirus infecciosos que se han integrado en su forma proviral en unas células de la línea germinal y que han sido transmitidos por esta vía en el genoma de la descendencia del hospedante.
- 10 La secuenciación del genoma humano ha permitido revelar la extrema abundancia de los elementos transposables o de sus derivados. De hecho, las secuencias repetidas representan cerca de la mitad del genoma humano y los retrovirus endógenos y los retrotransposones componen el 8% con un número que se eleva, en la actualidad, a más de 400000 elementos.
- 15 La abundancia de los elementos retrovirales endógenos (ERV) presentes actualmente en el genoma humano es el resultado de un centenar de endogenizaciones conseguidas durante la evolución de la línea humana. Las diferentes oleadas de endogenización se extienden durante un periodo que va de 2 a 90 millones de años antes de nuestra era y han ido seguidas de la expansión del número de copias por unos fenómenos de tipo "copiar/pegar" con posibilidad de aparición de errores, llevando a partir de un provirus ancestral a la formación de una familia de HERV, es decir un conjunto de elementos que presentan unas homologías de secuencias. Los
- 20 elementos más antiguos, los de la familia HERV-L, se habrían integrado antes de la aparición de los mamíferos. Dos familias HERV-F y HERV-H aparecieron en el periodo en el que los primeros primates hacían su aparición. Las familias HERV-FRD y HERV-K (HML-5) integradas hace 40 a 55 millones de años, son específicas de los primates superiores. Por el contrario, las familias HERV-W y HERV-E, por ejemplo, se han integrado 5 a 10 millones de años más tarde, después de la separación con los monos del nuevo mundo, y son específicas de
- 25 Catarrhini (humanoides y cercopitecos).
- Las secuencias ERV están representadas en el conjunto de los cromosomas, con una densidad que varía según las familias y no existe correlación entre la proximidad física de ERV y su proximidad filogenética.
- 30 Los ERV se han considerado durante mucho tiempo como unos parásitos o como simples restos del ADN. Sin embargo, el impacto de ERV sobre el organismo no se limita únicamente a su participación anterior en el molde del genoma o a recombinaciones perjudiciales que aún pueden aparecer.
- 35 La abundancia y la complejidad estructural de ERV hacen los análisis de su expresión muy complicados y de manera frecuente difícilmente interpretables. La detección de la expresión de HERV puede reflejar la activación transcripcional de uno o varios locus dentro de una misma familia. El o los locus activados pueden además variar en función del tejido y/o del contexto.
- 40 Los presentes inventores han descubierto y demostrado ahora que unas secuencias de ácidos nucleicos que corresponden a unos locus precisamente identificados de elementos retrovirales endógenos, están asociadas al cáncer de próstata y que estas secuencias son unos marcadores moleculares de la patología. Las secuencias identificadas son unos provirus, es decir unas secuencias que contienen la totalidad o parte de los genes *gag*, *pol* y *env* flanqueados en 5' y 3' por largas repeticiones terminales (LTR o "Long Terminal Repeat" según la terminología anglosajona), o la totalidad o parte de LTR o de los genes aislados. Las secuencias ADN
- 45 identificadas se referencian respectivamente como SEC ID: 1 a 75 en el listado de secuencias, su localización cromosómica se identifica en la tabla siguiente (NCBI 36/hg18), así como su expresión, sobreexpresión o subexpresión representadas por la "relación de expresión" entre muestra cancerosa y muestra normal. Cuando la expresión del ácido nucleico o el cambio de expresión del ácido nucleico son específicos del tejido de la próstata se indica esta información mediante el símbolo "x" en la columna de tejido diana. Esto significa que, si se determina una expresión o un cambio de expresión del ácido nucleico en cuestión en un compartimiento biológico diferente del tejido de la próstata, esto representa, de forma remota, una firma de un cáncer de próstata. Las secuencias ADN identificadas como específicas del tejido de la próstata se referencian respectivamente como SEC ID nº: 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32. Las secuencias ADN identificadas como no
- 50 específicas del tejido de la próstata se referencian respectivamente como SEC ID nº: 2, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 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, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 y 75

Tabla

SEC ID nº	Localización cromosómica	Tejido diana	Relación de expresión cáncer/normal
1	(-) chr 8: 125981185-125988649	x	6,5
2	(-) chr 11: 60237235-60238528		5,1
3	(-) chr 19: 20721466-20730278	x	3,5
4	(-) chr 1: 46569499-46569788	x	2,7
5	(-) chr 2: 165222667-165224367		2,4

ES 2 659 556 T3

SEC ID nº	Localización cromosómica	Tejido diana	Relación de expresión cáncer/normal
6	(-) chr 5: 146727162-146727562		2,4
7	(-) chr 7: 79651365-79652053		2,3
8	(-) chr 3: 75004674-75009922	x	2,2
9	(+) chr 19: 60146916-60147844		2,1
10	(+) chr 3: 74957891-74960634	x	2,1
11	(-) chr 19: 58096473-58098768	x	2,1
12	(+) chr 1: 46568022-46568774		2,1
13	(+) chr 6: 142192789-142193227		2,1
14	(+) chr 8: 8063655-8067207		-2,0
15	(+) chr 19: 15807768-15807978	x	2,0
16	(-) chr 13: 94759022-94759378	x	2,0
17	(+) chr 12: 31851416-31851846		-2,0
18	(-) chr 4: 92495874-92498563		2,0
19	(+) chr 4: 69952306-69955060		1,9
20	(-) chr 2: 157905798-157908183		-1,9
21	(+) chr 1: 46558555-46559522	x	1,9
22	(-) chr 10: 20449793-20453869		-1,9
23	(-) chr X: 135840667-135841473		1,9
24	(+) chr 20: 24856581-24861663		1,9
25	(+) chr 4: 153982431-153982932		1,9
26	(-) chr 1: 144779633-144780605		1,9
27	(-) chr X: 153489882-153497212		-1,9
28	(+) chr 11: 117186039-117190257		-1,8
29	(-) chr 3: 117306894-117312765		1,8
30	(+) chr 8: 8094180-8100651		-1,8
31	(+) chr 2: 188084458-188084785		1,8
32	(-) chr 10: 93051085-93057066	x	1,7
33	(-) chr 2: 54587807-54590183		1,7
34	(-) chr 2: 188741658-188747663		1,7
35	(+) chr X: 92571323-92580146		1,7
36	(-) chr 4: 92408723-92409131		1,6
37	(+) chr 8: 90837193-90837630		1,6
38	(+) chr 2: 201711970-201712935		-1,6
39	(-) chr 1: 154420719-154426128		1,6
40	(+) chr 6: 152853219-152859441		-1,6
41	(-) chr 7: 139899253-139900211		-1,6
42	(+) chr 1: 146832410-146833382		1,6
43	(-) chr 1: 144779633-144780605		1,6
44	(+) chr 1: 148879269-148880889		-1,6
45	(-) chr 5: 34514678-34514916		1,6
46	(-) chr 3: 176879333-176879730		1,6
47	(+) chr 8: 74896654-74897392		1,5
48	(-) chr 20: 15911118-15913833		1,5
49	(-) chr 6: 14405150-14411033		1,5
50	(-) chr 5: 92818136-92819135		-1,5
51	(-) chr 8: 54598330-54600779		1,5
52	(-) chr X: 78969339-78970117		1,5
53	(+) chr 3: 147554294-147559942		1,5
54	(-) chr 1: 15334421-15335379		1,5
55	(-) chr 8: 12395268-12398823		-1,5
56	(-) chr 3: 171872658-171878745		-1,5
57	(-) chr 2: 207379807-207385596		1,5
58	(+) chr 6: 131686129-131689771		-1,4
59	(-) chr 4: 47707230-47708025		1,4
60	(-) chr 2: 142963716-142969364		1,4
61	(+) chr 5: 130936343-130941430		-1,4
62	(-) chr 3: 186574589-186580188		1,4
63	(+) chr 18: 70111304-70117249		-1,4
64	(-) chr 8: 56851123-56851350		1,4
65	(+) chr 19: 63013510-63014746		1,3
66	(+) chr 3: 75269085-75276706		1,3
67	(-) chr 19: 58067390-58068685		1,3

SEC ID nº	Localización cromosómica	Tejido diana	Relación de expresión cáncer/normal
68	(+) chr 8: 91057690-91058157		1,3
69	(+) chr 7: 35702274-35703153		1,3
70	(-) chr 13: 90298826-90304533		-1,2
71	(-) chr 13: 40347160-40352498		1,2
72	(-) chr 7: 130691523-130692332		1,2
73	(+) chr X: 9597773-9597824		-1,2
74	(+) chr 10: 92557026-92562997		1,2
75	(+) chr 5: 43015565-43018176		1,2

La presente invención tiene por lo tanto por objeto un procedimiento para el diagnóstico, *in vitro*, del cáncer de próstata, *in vitro*, del cáncer de próstata en una muestra biológica extraída de un paciente, que comprende una etapa de detección de por lo menos un producto de expresión de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, siendo dicha secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº: 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con una de las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32.

El diagnóstico permite establecer si un individuo está enfermo o no. El pronóstico permite establecer un grado de gravedad de la enfermedad (grados y/o fases) que tiene una incidencia sobre la supervivencia y/o la calidad de vida del individuo. En el marco de la presente invención, el diagnóstico puede ser muy precoz.

El porcentaje de identidad descrito anteriormente se ha determinado tomando en consideración la diversidad nucleotídica en el genoma. Se sabe que la diversidad nucleotídica es más elevada en las regiones del genoma ricas en secuencias repetidas que en las regiones que no contienen secuencias repetidas. A título de ejemplo, Nickerson D. A. *et al.* (1) han mostrado una diversidad de aproximadamente el 0,3% (0,32%) en unas regiones que contienen unas secuencias repetidas.

La capacidad de discriminación de un estado canceroso de cada una de las secuencias identificadas anteriormente se ha demostrado con la ayuda de un análisis estadístico que utiliza el procedimiento SAM (5) seguido de una correlación por el porcentaje de falso positivo (6) y de una sobreexpresión de los valores inferiores a 2^o. En consecuencia, cada una de las secuencias identificadas anteriormente presenta una diferencia de expresión significativa entre un estado tumoral y un estado normal. Como resultado de esto, una diferencia de expresión observada para una de las secuencias antes citadas constituye una firma de la patología. Por supuesto, es posible combinar las diferencias de expresión mostradas para varias de las secuencias referenciadas anteriormente, por ejemplo por una o más asociaciones de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y más, incluso hasta 75 de las secuencias enumeradas, preferentemente por una o más asociaciones de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de las secuencias respectivamente identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32. En particular, las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10, consideradas solas o en combinación (2 en 2 o 3) constituyen una o más firmas preferidas.

En un modo de realización del procedimiento según la invención, se detecta el producto de expresión de por lo menos dos secuencias de ácido nucleico, siendo dichas por lo menos dos secuencias de ácido nucleico seleccionadas de entre las secuencias identificadas como específicas del tejido de la próstata, es decir seleccionadas de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con una de las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32.

En otro modo de realización del procedimiento de la invención, se detecta el producto de expresión de por lo menos una secuencia seleccionada de entre las secuencias identificadas como específicas del tejido de la próstata, es decir seleccionadas de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 y el producto de expresión de por lo menos una secuencia seleccionada de entre las secuencias identificadas como no específicas del tejido de la próstata, es decir seleccionadas de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 2, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 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, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 y 75 o el producto de expresión de por lo menos una secuencia seleccionada de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con una de las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 y el producto de expresión de por lo menos una secuencia seleccionada de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con una de las secuencias identificadas en las SEC ID nº 2, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 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, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72,

73, 74 y 75.

Preferentemente, en el procedimiento de la invención, se detecta el producto de expresión de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, preferentemente de por lo menos dos secuencias de ácido nucleico o de tres secuencias de ácido nucleico, siendo dichas secuencias de ácido nucleico seleccionadas de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10, o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10.

El producto de expresión detectado es por lo menos un transcrito ARN, en particular por lo menos un ARNm o por lo menos un polipéptido.

Cuando el producto de expresión es un transcrito ARNm, éste se detecta mediante cualquier método apropiado, tal como la hibridación, la secuenciación o la amplificación. El ARNm se puede detectar directamente poniéndolo en contacto con por lo menos una sonda y/o por lo menos un cebador que están diseñados para hibridarse en condiciones experimentales predeterminadas con los transcritos ARNm, demostrando la presencia o la ausencia de hibridación al ARNm y eventualmente cuantificando el ARNm. Entre los métodos preferidos, se puede citar la amplificación (por ejemplo la RT-PCR, la NSABA, etc.), la hibridación sobre chip o también la secuenciación. El ARNm también se puede detectar indirectamente a partir de ácidos nucleicos derivados de dichos transcritos, como las copias ADNc, etc.

Generalmente, el procedimiento de la invención comprende una etapa inicial de extracción de ARNm de la muestra a analizar.

Así, el procedimiento puede comprender:

- (i) una etapa de extracción del ARNm de la muestra a analizar,
- (ii) una etapa de detección y de cuantificación del ARNm de la muestra a analizar,
- (iii) una etapa de extracción del ARNm en una muestra de referencia, que puede ser una muestra sana o que proviene del mismo individuo, o
- (iv) una etapa de detección y de cuantificación del ARNm de la muestra sana,
- (v) una etapa de comparación de la cantidad de ARNm expresado en la muestra a analizar y en la muestra de referencia; la determinación de una cantidad de ARNm expresado en la muestra a analizar diferente de la cantidad de ARNm expresado en la muestra de referencia sana se puede correlacionar con el diagnóstico de un cáncer de próstata (siendo la diferencia de la cantidad de ARNm en el tejido de próstata cancerosa con respecto a la cantidad de ARNm expresado en el tejido de próstata sana indiferentemente una expresión, una sobreexpresión o una sub-expresión);

y en particular:

- (i) una extracción del ARNm a analizar de la muestra,
- (ii) una determinación, en el ARN a analizar, de un nivel de expresión de por lo menos una secuencia ARN en la muestra, preferentemente de por lo menos dos secuencias ARN en la muestra, siendo la secuencia ARN y las secuencias ARN, respectivamente, el producto de transcripción de por lo menos una secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre las secuencias identificadas anteriormente, y
- (iii) una comparación del nivel de expresión de la o de las secuencias ARN definidas en (ii) con un nivel de expresión de referencia; pudiendo la determinación de un nivel de expresión del ARN a analizar que presenta una diferencia con respecto al nivel de expresión de referencia correlacionarse con el diagnóstico de un cáncer de próstata (como se ha determinado anteriormente); o
- (i) una etapa de extracción del ARNm de la muestra a analizar,
- (ii) una etapa de detección y de cuantificación del ARNm de la muestra a analizar,
- (iii) una etapa de comparación de la cantidad de ARNm expresado en la muestra a analizar con respecto a una cantidad de ARNm de referencia, pudiendo la determinación de una cantidad de ARNm expresado en la muestra a analizar diferente de la cantidad de ARNm de referencia correlacionarse con el diagnóstico de un cáncer de próstata (siendo la diferencia de la cantidad de ARNm en la muestra a analizar con respecto a la cantidad de ARNm de referencia indiferentemente una expresión, una sobreexpresión o una subexpresión).

En un modo de realización del procedimiento de la invención, se preparan unas copias ADN del ARNm, se ponen en contacto las copias ADN con por lo menos una sonda y/o por lo menos un cebador en unas condiciones predeterminadas que permiten la hibridación y se detecta la presencia o la ausencia de hibridación a dichas copias ADN.

El producto de expresión detectado puede también ser un polipéptido que es el producto de la traducción de por lo menos uno de los transcritos descritos anteriormente. En tal caso, se detecta el polipéptido expresado por la puesta en contacto con por lo menos una pareja de unión específica de dicho polipéptido, en particular un anticuerpo o un análogo de anticuerpo o un aptámero. La pareja de unión es preferentemente un anticuerpo, por ejemplo un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal altamente purificado o un análogo de un anticuerpo, por ejemplo una proteína de afinidad a las propiedades competitivas (nanofitineTM).

Los anticuerpos policlonales se pueden obtener por inmunización de un animal con el inmunógeno apropiado, seguida de la recuperación de los anticuerpos buscados en forma purificada, por extracción del suero de dicho animal, y separación de dichos anticuerpos de los otros constituyentes del suero, en particular por cromatografía de afinidad sobre una columna sobre la cual se fija un antígeno específicamente reconocido por los anticuerpos.

Los anticuerpos monoclonales se pueden obtener mediante la técnica de los hibridomas cuyo principio general se recuerda a continuación.

En un primer tiempo, se inmuniza un animal, generalmente un ratón con el inmunógeno apropiado, cuyos linfocitos B son entonces capaces de producir unos anticuerpos contra este antígeno. Se fusionan después estos linfocitos productores de anticuerpos con unas células mielomatosas "inmortales" (murinas en el ejemplo) para dar lugar a unos hibridomas. A partir de la mezcla heterogénea de las células así obtenida, se efectúa entonces una selección de las células capaces de producir un anticuerpo particular y de multiplicarse indefinidamente. Cada hibridoma se multiplica en forma de clon, conduciendo cada uno a la producción de un anticuerpo monoclonal cuyas propiedades de reconocimiento frente a la proteína se podrán ensayar, por ejemplo, en ELISA, por inmunotransferencia (transferencia Western) en una o dos dimensiones, en inmunofluorescencia, o con la ayuda de un biosensor. A continuación, se purifican los anticuerpos monoclonales así seleccionados, en particular según la técnica de cromatografía de afinidad descrita anteriormente.

Los anticuerpos monoclonales pueden ser también unos anticuerpos recombinantes obtenidos por ingeniería genética, mediante unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

Las nanofitinesTM son pequeñas moléculas que, como los anticuerpos, son capaces de unirse a una diana biológica que permiten así detectarla, capturarla o simplemente determinarla dentro de un organismo. Se les presenta, entre otros, como unos análogos de anticuerpos.

Los aptámeros son unos oligonucleótidos sintéticos capaces de fijar un ligando específico.

La invención se refiere también a la utilización de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, aislada, como marcador molecular para el diagnóstico *in vitro* del cáncer de próstata, caracterizada por que dicha secuencia de ácido nucleico consiste en:

- (i) por lo menos una secuencia ADN seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 y en particular las secuencias SEC ID nº 1, 4 y 10, o
- (ii) por lo menos una secuencia ADN seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 y en particular seleccionadas de entre las secuencias SEC ID nº 1, 4 y 10, o
- (iii) por lo menos una secuencia ADN que presenta respectivamente por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con dos secuencias tales como se definen en (i) y (ii), o
- (iv) por lo menos una secuencia ARN, que es el producto de transcripción de una secuencia seleccionada de entre las secuencias tales como se definen en (i), o
- (v) por lo menos una secuencia ARN que es el producto de transcripción de una secuencia seleccionada de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con las secuencias tales como se definen en (i).

La invención se refiere también a un procedimiento para evaluar la eficacia de un tratamiento del cáncer de próstata que comprende una etapa de obtención de una serie de muestras biológicas, una etapa de detección de

por lo menos un producto de expresión de por lo menos una secuencia de ácido nucleico en dicha serie de muestras biológicas, siendo dicha secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32.

En otro modo de realización del procedimiento, se detecta el producto de expresión de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, preferentemente de por lo menos dos secuencias de ácidos nucleicos o de tres secuencias de ácido nucleico, siendo dichas secuencias de ácido nucleico seleccionadas de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad respectivamente, preferentemente por lo menos el 99,5% de identidad y ventajosamente por lo menos el 99,6% o por lo menos el 99,7% de identidad con las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10.

Por muestra biológica, se entiende un tejido, un fluido, unos componentes de dichos tejido y fluido, tales como unas células o unos cuerpos apoptóticos, unas vesículas excretadas, que comprenden en particular unos exosomas y unas microvesículas. A título de ejemplo, la muestra biológica puede proceder de una biopsia de próstata realizada previamente en un paciente sospechoso de padecer un cáncer de próstata o proceder de una biopsia practicada sobre un órgano diferente de la próstata en un paciente que presenta metástasis. En este segundo caso, cuando el cambio de expresión del ácido nucleico (marcador molecular) es específico del órgano próstata, es posible remontarse al cáncer primario, es decir al cáncer de próstata. La muestra biológica puede también ser un fluido biológico, tal como sangre o una fracción sanguínea (suero, plasma), orina, saliva, líquido cefalorraquídeo, linfa, leche materna, esperma, así como unos componentes de dichos fluidos, en particular unas vesículas excretadas tales como se han definido anteriormente. Por ejemplo, la detección de un transcrito específico del tejido próstata en un exosoma o una microvesícula, originaria de una célula epitelial, es signo o bien de la presencia de un cáncer primario, o bien de unas metástasis, sin que sea necesario realizar una extracción a nivel del órgano.

Figuras

Las figuras 1 y 2 representan el diferencial de expresión observado en el cáncer de próstata para un conjunto de secuencias HERV. Más precisamente, la figura 1 (clustering) reagrupa de manera exploratoria los elementos HERV que tienen un tropismo de expresión asociado al cáncer de próstata con respecto al conjunto de los tejidos controles, y la figura 2 muestra las diferencias estadísticas de expresión de elementos HERV entre la próstata normal y la próstata tumoral.

Las figuras 3 y 4 muestran la detección de secuencias HERV en dos fluidos biológicos: las orinas y los sueros.

Las figuras 5 a 7 muestran tres ejemplos de secuencias HERV que presentan un diferencial de expresión en las orinas en asociación con el estatuto clínico canceroso de los pacientes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Identificación de secuencias HERV que presentan un diferencial de expresión en el cáncer de próstata

Método

La identificación de secuencias HERV que presentan un diferencial de expresión en el cáncer de próstata se basa en la concepción y la utilización de un chip de ADN de alta densidad en formato GeneChip, denominado HERV-V2, diseñado por los inventores y cuya fabricación se ha subcontratado a la compañía Affymetrix. Este chip contiene unas sondas que corresponden a unas secuencias HERV distintas dentro del genoma humano. Estas secuencias se han identificado a partir de un conjunto de referencias prototípicas recortadas en regiones funcionales (LTR, *gag*, *pol* y *env*) y después, mediante una búsqueda de similitud a escala del genoma humano entero (NCBI 36/hg18), se han identificado, anotado y finalmente reagrupado 10035 locus distintos en un banco de datos denominado HERVgDB3.

Las sondas que entran en la composición del chip se han definido a partir de HERVgDB3 y seleccionadas aplicando un criterio de especificidad de hibridación, cuyo objetivo es excluir del procedimiento de creación las sondas que presentan un riesgo de hibridación elevado con un objetivo no buscado. Para ello, las secuencias de HERVgDB3 se segmentaron en primer lugar mediante un conjunto de 25 nucleótidos (25-meros) solapantes, que conduce a un conjunto de sondas candidatas. El riesgo de hibridación inespecífica se evaluó después para cada sonda candidata realizando unas alineaciones sobre el conjunto del genoma humano con la ayuda del algoritmo KASH (2). Una puntuación experimental sanciona el resultado de la hibridación, adición del impacto del número,

del tipo y de la posición de los errores en la alineación. El valor de esta puntuación se correlaciona con el potencial de hibridación diana/sonda. El conocimiento de todos los potenciales de hibridación de una sonda candidata sobre el conjunto del genoma humano permite evaluar su especificidad de captura. Las sondas candidatas que presentan una buena afinidad de captura se conservan y después se agrupan en "probesets" y finalmente se sintetizan sobre el chip HERV-V2.

Las muestras analizadas con la ayuda del chip de alta densidad HERV-V2 corresponden a unos ARN extraídos de tumores y a los ARN extraídos de los tejidos sanos adyacentes de estos tumores. Los tejidos analizados son la próstata, con controles en el pecho, el ovario, el útero, el colon, el pulmón, el testículo y la placenta. En el caso de la placenta, se utilizaron sólo unos tejidos sanos. Para cada muestra, 50 ng de ARN han servido para la síntesis de ADNc utilizando el protocolo de amplificación conocido bajo el nombre de WTO. El principio de la amplificación WTO es el siguiente: se añaden unos cebadores aleatorios, así como unos cebadores que tienen como diana el extremo 3' del transcrito ARN, antes de una etapa de transcripción inversa seguida de una amplificación lineal y monocatenaria designada como SPIA. Los ADNc se determinan después, se caracterizan y se purifican, y después se fragmentan 2 µg, y se marcan con biotina en el extremo 3' por la acción de la enzima *terminal transferasa*. El producto diana así preparado se mezcla con oligonucleótidos de control, después se realiza la hibridación según el protocolo recomendado por la compañía Affymetrix. Se muestran entonces los chips y se leen para adquirir la imagen de su fluorescencia. Se realiza un control calidad que se basa en los controles estándar, y un conjunto de indicadores (MAD, MAD-Med plots, RLE) sirven para excluir los chips no conformes a un análisis estadístico.

El análisis de los chips consiste en primer lugar en un pretratamiento de los datos por la aplicación de una corrección del ruido de fondo basada sobre la intensidad de las señales de las sondas triptófanos, seguida de una normalización RMA (3) basada en el método de los cuantiles. A continuación, se realiza una doble corrección de los efectos relacionados con los lotes de experimentos aplicando el método COMBAT (4) con el fin de garantizar que las diferencias de expresión observadas son de origen biológico, y no técnico. En esta etapa, se lleva a cabo un análisis exploratorio de los datos con la ayuda de herramientas de reagrupamiento de datos por partición euclidiana (*clustering*), y finalmente se aplica un análisis estadístico, que utiliza el procedimiento SAM (5) seguido de una corrección por el porcentaje de falsos positivos (6) y de una supresión de los valores inferiores a 2^6 , para la búsqueda de secuencias que presentan un diferencial de expresión entre el estado normal y el estado tumoral de un tejido.

Resultados

El tratamiento de los datos generados por el análisis de los chips a ADN HERV-V2 con la ayuda de este método ha permitido identificar un conjunto de "probesets" que presentan una diferencia de expresión estadísticamente significativa entre la próstata normal y la próstata tumoral. Los resultados del "clustering" así como la búsqueda de expresión diferencial dentro de las muestras controles ha demostrado, por otro lado, unos elementos HERV cuya expresión diferencial se asocia específicamente con la próstata tumoral.

Las secuencias nucleotídicas de los elementos HERV que presentan un diferencial de expresión en la próstata tumoral se identifican mediante las SEC ID nº 1 a 75, la localización cromosómica de cada secuencia se da en el referencial NCBI 36/hg18, y la mención "tejido diana" (una cruz) apunta a los elementos cuya expresión diferencial se ha observado sólo en la comparación entre próstata normal y próstata tumoral (con respecto a las comparaciones dentro de los tejidos controles). También se comunica un valor indicativo de la relación de expresión entre estado normal y estado tumoral, y sirve para ordenar las secuencias únicamente en interés de la presentación.

Ejemplo 2: Detección de secuencias HERV en los fluidos biológicos

Principio

Los inventores han demostrado que se detectan unas secuencias HERV en los fluidos biológicos, lo cual permite, entre otros, caracterizar un cáncer de próstata recurriendo a una detección a distancia del órgano primario. Se ha llevado a cabo un estudio sobre 20 muestras de orina y 38 muestras de suero que provienen de individuos diferentes.

Los sueros y las orinas se han centrifugado en las condiciones siguientes:

Sueros: 500 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se ha recuperado y centrifugado de nuevo a 16500 g durante 20 minutos a 4°C. El sobrenadante de esta segunda centrifugación, desprovisto de células, pero que comprende también unos exosomas, unas microvesículas, unos ácidos nucleicos, unas proteínas, se analizó sobre unos chips. El chip es el chip HERV-V2 utilizado según las modalidades descritas anteriormente.

Orinas: después de recogerla, se centrifuga a 800 g durante 4 minutos a 4°C. El pelete se recuperó con RNA

protect cell reagent™. Después, se centrifuga a 5000 g durante 5 minutos antes de la adición del tampón de lisis sobre el residuo. El chip es el chip HERV-V2 utilizado según las modalidades descritas anteriormente.

Resultados

Un número importante de señales positivas, que incluyen las señales de expresión que corresponden a las secuencias listadas en la tabla anterior, se ha detectado al mismo tiempo en los sobrenadantes de sueros y en los residuos celulares que provienen de orinas, como se ilustra en las figuras 3 y 4. Esto confirma que los fluidos biológicos, en particular el suero y la orina, son una fuente utilizable de material biológico para la detección de secuencias HERV. Está comúnmente aceptado que el límite de positividad es del orden de 2^6 , es decir 64.

Ejemplo 3: Puesta en evidencia de una expresión diferencial de secuencias HERV en unos fluidos biológicos en el caso del cáncer de próstata

Principio

Se han definido dos clases clínicas: (PBPNeg) ausencia de cáncer de próstata establecida por referencias de biopsias; (CAPR) cáncer de próstata establecido después del análisis anatomopatológico de las piezas de prostatectomías del paciente. Las orinas de los pacientes se recogieron y se trataron según el protocolo descrito anteriormente. El chip HERV-V2 se ha utilizado según las modalidades descritas anteriormente con el fin de poner en evidencia las secuencias HERV que presentan un diferencial de expresión entre las dos clases clínicas en un estudio que incluye 20 pacientes.

Resultados

Se ha identificado un conjunto de secuencias HERV que presentan un diferencial de expresión estadísticamente significativo entre las clases clínicas. En las figuras 5 a 7 se muestran tres ejemplos entre estas secuencias HERV. Cada punto representa el valor de expresión de la secuencia considerada en un individuo. La barra horizontal indica la media de los valores. Los tres ejemplos muestran el carácter discriminante del nivel de expresión de las secuencias consideradas en la medida en la que las varianzas de los grupos PBPNeg y CAPR son significativamente diferentes (ensayo de Fisher, pvalue inferior a 0,05).

Referencias bibliográficas

1. Nickerson, D.A., Taylor, S.L., Weiss, K.M., Clark, A.G., Hutchinson, R.G., Stengard, J., Salomaa, V., Vartiainen, E., Boerwinkle, E. y Sing, C.F. (1998) DNA sequence diversity in a 9.7-kb region of the human lipoprotein lipase gene. *Nat. Genet.*, 19, 233-240.
2. Navarro, G. y Raffinot, M. (2002) Flexible Pattern Matching in Strings: Practical On-Line Search Algorithms for Texts and Biological Sequences. Cambridge University Press.
3. Irizarry, R.A., Hobbs, B., Collin, F., Beazer-Barclay, Y.D., Antonellis, K.J., Scherf, U. y Speed, T.P. (2003) Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics* (Oxford, England), 4, 249-264.
4. Johnson, W.E., Li, C. y Rabinovic, A. (2007) Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics* (Oxford, England), 8, 118-127.
5. Tusher, V.G., Tibshirani, R. y Chu, G. (2001) Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 5116-5121.
6. Storey, J.D. y Tibshirani, R. (2003) Statistical significance for genomewide studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 9440-9445.

Listado de secuencias

<110> bioMérieux

<120> Procedimiento para el diagnóstico o el pronóstico *in vitro* del cáncer de pecho.

<130> ENDOBREAST

<150> FR1162095

<151> 2011-12-20

<160> 31

<170> PatentIn versión 3.5

5 <210> 1
<211> 3135
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <400> 1

tgactctctt	tttggactca	gcccacctgc	accaggtga	aataaacagc	catgttggtc	60
acacaaagcc	tgtgtggtgg	tctcttctca	tggacgcgca	tgaaattcgg	tgccgtgact	120
cggatcgggg	gacctccctt	gggagatcaa	tcccctgtcc	tactgctctt	tgctctgtga	180
gaaagatcca	cctaccacct	caggctccta	gacagacaag	cccaagaaac	atctcaccaa	240
tttcaaatcc	ggtaagtggc	cactttttac	tctcttttcc	aatctccctc	actatccctc	300
aacctctttc	tcctttcaat	cttggcgtea	cacttcaatc	tctcccttct	cttaatttca	360
attcctttca	ttttctggga	gagacaaagc	agacacgttt	tatcgggtga	cccaaaactc	420
cagcgcctgt	cacggactgg	gaaggcagcc	ttcccttggg	gtttaatcat	tgccgggaca	480
cctctctgat	tattcaccca	cgtttcaaag	gtgtcagacc	acgcagggat	gcctgccttg	540
gtccttcacc	cttagcagca	agtcccgttt	ttctggggga	ggggcaagtt	ccccaaactc	600
ttctctccct	ctctaccctt	tctctgcttt	tctggggaag	gggcaagtac	ccctcaaccc	660
cttctccctc	gcccttagcg	gcaagtcccg	cttttctagg	gggcaagaac	ccccaatccc	720
ttatttccgc	accccaacct	cttatttctg	tgccccaatc	ccttatttcc	atgccccgac	780
cccccttccc	acttttctgg	agggttaagaa	ccccgaacc	ccttccctcc	atatctctat	840
gctctctttt	ctctgggttt	gcctccttca	ctatgggcaa	ccttccacca	tccattcctc	900
cttctccctt	agcctgactt	ctcacgaact	taaaacctct	tcaactcaca	cctgacctaa	960
aacctaaacg	ccttattttc	ttctgcaatg	ctgcttgacc	ccaatacaaa	ctcaacagta	1020
gttccaaata	gccccaaaat	ggcactttga	atttttccat	cctgcaaaaat	ctaaataatt	1080
cttgctgtaa	aatagacaaa	tgggtctgagg	tgccctgatgt	ccaggcatto	ttttacacat	1140
cagtcctctc	ctagtctctg	tgcccaatgc	aactcgtacc	aaatcttccct	tctttccctc	1200
ccgcctgtcc	cctcagtcct	aaccccaagc	gtcactgagt	ctttctaata	ttccttttct	1260

ES 2 659 556 T3

acagacccat ctgacctctc cctcctctc caggccaagc taggtccaa ttcttctca 1320
gcctccctc ctccacccta taatcctttt atcacctccc ctctcacac cctgtctggc 1380
ttatagtttc gttcagtgac tagcccttcc ccacctgtcc agcaatttat tcttaaaaag 1440
gtggctgaag ctaaaggcat agtcaagggtg aatgctcctt tttctttatc ccaaatacaga 1500
tagcgttttag gctctttttc atcaaatata aaaatccagc ccagttcatg acttgtttgg 1560
ctgcaacctt gagacgcttt acagccctag accctaaaag gtcaaaaggc catcttattc 1620
tcaaaataca ttttattacc caatgtgctc ccgacattaa ataaaattcc aaaaattgga 1680
atctggccct caaaccctac aacaggattt aattaacctc accttcaagg tgtacagtaa 1740
cagaaaaaaa gttgcaattc cttgcctcca ctgtgagaca aaccccagcc acatctccag 1800
cacacaagaa cttccaaatg cctgaaccac agcagccagg tattcctcca gaacctcctt 1860
ccccaggagc ttgctacacg tgccggaaat ctggccactg ggccaaggaa tgccggcagc 1920
ccgggatttc tctaagccg cgtcccatct gtgtgggacc ccactgaaaa toggactgtt 1980
caactcacct ggcagccact ccagagccc ctggaactct ggccaaggc tctctgactg 2040
actccttctc ggcttagcgg ctgaagactg acgtgcctg atcacctcga aagccccgta 2100
gaccatcaca gacgccgagc ttcgagtaac tctcacagtg gaaggtaagt ccgtcgcctt 2160
aatcaatacg gaggtaccc actccacatt accttctttt caagggctg tttcccttgc 2220
ctccataact gttgtgagta ttgacggcca ggcttctaaa cctcttagaa ctccccaact 2280
ctggtgccaa cttagatgat actcttttaa gcactcctt tagttatccc cacctgccc 2340
gttcccttat taggccgaga cactttaact aaattatctg ctccctgac tattcctgga 2400
ctacagctac atctcattgc cacccttctt cccaatccaa agcctcctt gcacctcct 2460
cttgatttcc ccaccttaa ccacaaagta taagatacct ctactccctc cttggcgact 2520
gatcatgcac cccttaccat ctcatataaa ccttatcacc cttaccctgt tcaatgcaa 2580
tatcccatcc cacagcatgc tttgaaagga ttaaagcctg ttatcactcg cctgctacag 2640
catggccttt taaagcctat aaactctcct tacaattccc ccattttgcc tgtcctaaa 2700
ccagacaagc cttacaagtt agttcaggat ctgtgcctta tcaaccaaatt tgttttgcct 2760
atccacccta tgggtgcaaa ccataatact ctctatcct ccataacctc ctccacaatc 2820
cattattatg ttctggatct caagcatgct ttctttacta ttcctttgct cccatcatcc 2880
cagcctctct tcgctttcac ttggactgac cctgacacc attaggtca gcaaattacc 2940
tgggctgtac tgctgcaagg cgtcacagac agccccatt acttcaatca agcccaaatt 3000
tcacctcat ctgttaccta tctcagcata attcttcata aaaacacagg tgctccctc 3060
gctgctogtg tccgattaat ccccaaac tcaatccctt acaaaacaac tcttttctt 3120
cctaggtatg gttag 3135

5 <210> 2
<211> 5682
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <400> 2

ES 2 659 556 T3

atatccctg tgacctgcac gtatacatcc agatggctga ttctgatga cattccacca	60
caaaagaagt gaaaatggcc tcttcctgcc ttaactgatg acattatctt gtgaaattcc	120
ttctctgggc tcatcctggc tcaaaagctc ccctactgag caccttgtga cctctactcc	180
tgcccgccag agaacaacct tcttttctcc tttaacctacc taaatcctat aaaacggccc	240
caccccatct cctttcgtcg actcttttcg gactcagccg gcctgcaccc aggtgaaata	300
aacagcttta ttgctcacac aaagcctgtt tgggtgtctc ttcacatgga cgcgagtga	360
atttagtgcc gtgactccga tcgggggacc tcccttgggg gatcaatccc ctgtcctcct	420
gctctttgct ccgtgagaaa gatccaccta tgcctcagg tctcagacc aaccagacca	480
agaaacatct caccaatttc aaatccgaaa agcggcctct ttttactctc ttctccaacc	540
tccctcacta tccctcaacc tctttctcgt ttcaatcttg gtgtcacact tcaatctctc	600
ccttctctta atttcaattc ttttcatttt ctggtagaga caaaggagac acgttttacc	660
cgtggaccca aaactccggc gccggtcatg gactagggaa ggcagccttc ccttgggtgt	720
taatcactgc aaggacacct ctctgattat tcaccaggt ttcagacgtg tcagaccacg	780
caggacacc tgccctcgtc cttcacctt agcggcaagt cccacttttc tgggggaggg	840
acaggaaccc cgacctctta tctctgcgcc ccacctta tttccgtgcc ccgacctctt	900
atctctgtgc cacaacccct tatttccatg cccaacccc ttctctgctt ttctggagga	960
caagaacccc ccaccccttc tccgtgtctc tactctcttt tctctgggct tgcctccttc	1020
actataggca agcttccacc ttccattcct ccttcttctc tagcctgtgt tcttaagaac	1080
ttaaaacctc ttcaactctc acctgacctt aaatctaagc gtcttatttt cttctgcaat	1140
gccgcttgac cccaatacaa actcgacagt aattccaaat agccggaaaa cggcactttc	1200
aatttttcca tcttacaaga tctaaataat tcttgttgta aaataggcaa acggtttgag	1260
gtgcctgacg tccaggcatt cttttacaca ttggtccctc cctagtccct gttcccaatg	1320
tgactcgtcc caaatcttcc atctttccct cccacctgtc cctcagtc caacccaag	1380
catcgtgag tctttgtaat cttccttttc tgcagacca tctaacctgt cccctcctcg	1440
ccaggccgag ctagggtccca attcttctc agcctctgct cctccacct ataatccttt	1500
tatcacctcc ctctctcaca cccggtccgg cttacagttt cgttccgtga ctagcccttc	1560
cccacctgcc cagcaattta ctcttaaaaa ggtgactgga gctaaaggca tagtcaaggt	1620

ES 2 659 556 T3

taatgctcct	ttttctttat	cccaaatcag	atagcgttta	ggctcttttt	catcaaatat	1680
aaaaatccag	cccagttcat	ggcttgtttg	gcagcaaccc	tgagacgctt	tacagcccta	1740
gacctaataa	ggtaaaaagg	ccgtcttatt	ctcaatatac	atctttattac	ccaatctgct	1800
cccgacatta	aatgaaactc	caaaaattaa	attccagccc	tcaaaccoca	caacaggact	1860
taattaacct	cgccttcaag	gtgtacaata	atagagtaga	ggcagccaag	tagcaacata	1920
tttctgagtt	gcaattcctt	gcctccactg	tgagacaaac	cccagccaca	tctccagcac	1980
acaagaactt	ccaaacacct	aaaccgcagt	ggccaggcgt	tcctccagaa	ctgcctcccc	2040
caggagcttg	ctacaagtgc	cagaaatctg	gccaccaggc	caaggaatgc	ccgcagccca	2100
ggattcctcc	taagcctgtg	cccatctgtg	caggacccca	ctggaaatcg	gactgttcaa	2160
ctcacctggc	agccactccc	agagccctg	gaactctggc	ccaaggctct	ctgactgact	2220
ccttccaga	tcttctggc	ttagcggctg	aaggctgatg	ctgcccgatc	gcctcggaag	2280
ccccgtagac	catcacggat	gccgagcttt	aggtaactct	cacagtggaa	ggtaaattcca	2340
tcctcttctt	aatcaatatg	gaggctatgc	actccacatt	acottctttt	taagggcctg	2400
tttcccttgc	ctccataact	gttgtgggta	ttgacagcca	ggcttctaaa	cctcttaaaa	2460
ctccccaact	ctggtgccaa	attagacaat	actcttttaa	gcaactcctt	ttagttatcc	2520
ccacctgccc	agttccctta	ttaggcggag	acactttaac	taaattatct	gcttccctga	2580
ctattcctgg	actacagcta	catctcattg	ccgcccttct	tcccaatcca	aagcctcctt	2640
tgctgctccc	tcttgatatc	ccccaacctt	aaaccacaag	tataagatac	ctctactccc	2700
tccttgggca	ccgatcatgc	acccttacc	atctcattaa	aacctaatca	cccttaccct	2760
gctcaatgcc	aatatcccat	tccacagcat	gctttgaaag	gattaaagcc	tgttatcaact	2820
cgcctgctac	agcatggcct	tttaaagcct	ataaactctc	cttacaattc	ccccatttta	2880
cctgtcctaa	aaccagacaa	gccttacaag	ttagttcagg	atttatgcct	tatcaaccaa	2940
attgttttgc	ctatccgccc	catggtgcca	aaacctata	ctctcctatc	ctcaatacct	3000
ccctccacaa	tccattattg	tgttctggat	ctcaaacatg	ctttccttac	tattcctttg	3060
caccttcat	cccagcctct	ctttgctttc	acttggaactg	accctgacac	ccatcaggct	3120
cagcaaatta	cctaggctgt	actgccacaa	acttcagaca	gccccatta	cttcagtcaa	3180
gccccaaatt	cttcccttacc	tgttaccctg	ctgggcataa	ttctcataaa	aacacacgtg	3240
ctctccctgc	tgatcgtgtc	tgactaatct	ctcaaaccoc	aacctcttct	acaaaacaac	3300
aactcctttc	tttccggggc	atggttggat	actttgcct	ttggatacct	ggttttgcca	3360
tcctaacaaa	accattatat	acactcacia	aaggaaacct	agctgacccc	atagatccta	3420
aatcctttcc	ccactcctct	tccgttctct	tgaagacagc	tttaaagact	gccccacccc	3480
tagctttccc	tgattcatcc	caacctttt	cattacacac	agctgaagtg	cagggttgtg	3540

ES 2 659 556 T3

cagtcggaat tcttacacaa ggaccgggat cgcgtcctgt agcctttttg tccaaacaac 3600
 ttgaccttac tgttttaggc tggccatcat gtctccatgc agcggctgct gcctccctaa 3660
 tacttttaga ggcccttaaa atcacaaact atgtctcaact cactctctac agctctcata 3720
 atttccaaaa tctattttct tctcacacc tgttgcatat actttctgct ccccggtcc 3780
 ttcagctgta ctcaactctt gttagtctc ccgcaattac cattgttcct ggcccggtc 3840
 tcaatctggc ctcccacatt attcctgata ccacacctga cctcatgac tgcctctctc 3900
 tgatccacct gatgttcacc ccatttcccc acatttcctt ctccctgtt tctaccctg 3960
 atcacacttg gtttattgat ggcagttcca caggcgtaat cgccaaacac cagcaaaggc 4020
 aggctatgct atagtacaag ccactagccc acctcttaga acctctcatt tcttttccat 4080
 catggaaata tatcctcaag gaaataactt ctcaagtgtc catgtgctat tctactactc 4140
 ctcaaggatt attcaggccc cctcccttcc ctacacatca agctcaggga tttgccccca 4200
 cccaggactg gcaaatggc ttcactcaac atgccccgag tcaggaaact aaaatacctc 4260
 ttggtctagg tagacacttt cactggatag gtagaggcct tctccacagg gtctaagaag 4320
 gccaccacgg tcatttcttc ccttctgtca gacataattc ctcggtttgg ccttcccacc 4380
 tctatacagt ccaatagcag accggccttt attagtcaaa tcagctaagc attttttcag 4440
 gctcttagta ttcagtgaac cctttatata ccttacagtc ctcagttttc aggaaaggta 4500
 gaacagacta atgggtcttt aaaaacacac ctaccaagc tcagccacca acttaaaaag 4560
 gactggacga tacttttacc acttcccctt ctcaaatatt aggcctgtcc tcagaaagct 4620
 acagggtaca gccatttga gctcctgtat agaggctcct ttttattagg cccagctctc 4680
 attccagaca ccagaccaac ttggactgtg ccccaaaaaa cttgtcatcc ctactatctt 4740
 ctgtctaata atactcctat caccgttctc aactactcac acatgcctg ctcttgttta 4800
 cactgccagt ttacactgtt tctccaagcc atcacagctg atatctcctg gtgctatccc 4860
 caaaccacca ctcttaactc ttgaagtaaa taaataattt ttgctggcaa ggctatgctg 4920
 aacctcctta ggcactctct aattagatgt ccaggtcct cccaattctt agtcctttaa 4980
 tactgttttc tctccttctc ttattccgtt tagtttttca attcatacaa aaccgtatcc 5040
 aggccatcac caataattct aatgacaaa tgtttcttct aacaacccca caatatcacc 5100
 ccttaccaca aaatcttctc tcagcttaat ctctccact ctaggttccc acgctgcccc 5160
 aatcccgtc gaagcagccc tgagaaacat cgctcattct ctctccatac catccccaaa 5220
 aaattttcac tgtcctaaca ctttaccact atttcgtttt atttttctta ttaatataag 5280
 aagacaggaa tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gtgacctgca 5340
 cgtacacatc cagatggctg gttcctgcct taactgatga cattccacca caaaagaagt 5400
 gaaaaatggc tgttctgccc ttaactgatg acaatatctt gtgaaattcc ttctcctggc 5460
 tcaaaagctc cctactgag cacttgtga ccccaactcc tgctgcccag agaacaaccc 5520
 ccttttttcc ttacctacc caaatcctat aaaacagccc cactcctatc tcccttgcct 5580
 gactcttttc ggactcagcc cgctgcacc caggtgaaat aaacggcttt attgctcaca 5640
 caacgcctgt ttggtggtct cttcacacgg acgcaagtga aa 5682

<210> 3

<211> 486

ES 2 659 556 T3

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3

5 agaccactac tactcctgct gccctcctcc cccacacctg cctagtttac aagacaggag 60
gaaagagaga aagcaaaaag ttagaaaaca aaacaaaaca gaagtaagat aaatagccag 120
aagaccttgg cgacaccacc cggccctggt agttaaaaaa aagtaacaat aataataata 180
tcaacccctg acctaaacta cttgtgttat ctgtaaattc cagacattgt atgaaaaagc 240
attgcaaaac tttctgctct gttagctgat gcgtgtagcc ccagtcacg tccccgctt 300
gcttgagata tcatgaccct ttcacgtgga ccccttagag ttgtaagcct ttaaaaaggc 360
caagaatttc tttttcaggg atctcagcta ttaagatgca agtctgcaa tgctcctggc 420
caaataaacc tcttccttct ttaatccggt gcctgaggag ttttgtctgt ggctcgtcct 480
gctaca 486

<210> 4
<211> 327
10 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4

tgggctcaggc acaaagtaag cccacccac caggaactat gttgaaaaat ttcaagaaag 60
gatttaaggg agattatggt gttactctga caccaggaaa agttagaact ttatgtgaaa 120
tagactggcc agcattagag gtggatttcc catcagaagt aagccttgac gggtccttg 180
tttcaaagg atggcacaag gtaacctgta agccagggca cgcaaaccag ttctgtaca 240
tagacacttg gttacagctg gttttagatc cgcctcacag tggttgagag aacagcagca 300
15 taagcagctg acagaggcaa ggaaaga 327

<210> 5
<211> 6146
20 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5

25 gtcaggcctc tgagcccaag ctaagccatc atatcccctg tgacctgcac gtacacaccc 60

ES 2 659 556 T3

agatggccag	ttcctgcctt	aactgatgac	attccaccac	agaagaagt	aaaatggcct	120
gttcctgcct	taactgatga	caactgtctt	tgaaattcct	tctcctggct	catcctggct	180
cagaagctcc	cctactgagc	accttgtgac	ccccactctg	cctgccagag	aacccccatt	240
tgactgtaat	tttcctttat	ctacccaaat	cctataaaac	ggccccaccc	ctatctccct	300
tctctgactc	tcttttcaga	ctcagccagc	ctgcaccacg	gtgattaaaa	gctttattgc	360
tcacacaaag	cctgttttgt	gatttcttca	cacagactca	catgaaattt	ggtgccatga	420
ctcggatcgg	gggacctccc	ttgggagatc	aatccctgt	cctcctgttc	tttgcctcgt	480
gaaaaagatc	cacctacgac	ctcaggtcct	cagaccaccc	agcccaagga	acatctcacc	540
aattttaaat	caggtaagt	gcctcttctt	actctctctt	ccaacctctc	tcactatccc	600
tcaaccactt	tctcctttcc	actcttcagt	ctctcccttc	tcttaatttc	aattcctttc	660
atttctcgtt	agagacaaag	gagacacgtt	ttgtctgtgg	acccaaaact	ccggcgccgg	720
tcacggactg	ggaaggcagc	cttcccttgg	tgtttaatca	ttgcagggac	acctctctga	780
ttattcacc	acgtttcaga	ggtgtcagac	cacgcaagga	tgctgcctt	ggtccttcac	840
ccttagcggc	aagtcccgct	tttctagggg	aggggcaagt	accccaaccc	cttctctcca	900
tgtctctacc	ccttctctgc	ctttctgggg	ggcaagaaac	ccccaatccc	ttctccttca	960
cccttagtgg	caagtccgc	ttttctgggt	gagaggcaag	taccccaacc	tcatatctct	1020
gtgccccgat	cccttatttc	tgtgccccga	cctcttatat	ctctgcgccc	tgatccctta	1080
tttctcgggc	cgcacctctt	atatctctgt	gcctgatcc	cttatttccg	ctccccaccc	1140
tcttatatct	ctgtctcctg	atcccttatt	tccatgctcc	gacctcatat	ctctgcgccc	1200
tgaccccttt	cctgcttttc	tggagggtaa	gaacccccga	accccttccc	tccatgtctc	1260
cactctctct	tttctctggg	cttgccttct	tcactatggg	caaccttcca	ccttccttcc	1320
ctccttcttc	tcccttagcc	tgtgtttctc	aaaacttaaa	acctcttcaa	ctcacacctg	1380
acctaaaacc	taaatgcctt	attttcttct	gcaatgccac	ttgaccccaa	tacaaactcg	1440
acagtagttc	caaatagcca	gaaaacagca	ctttcaattt	ttccatcctg	caagatctaa	1500
ataattcttg	tcctaaaatg	ggcaaacggt	ctgagggtgc	tgatgtccag	gcattctttt	1560
acacatcggg	cccttcctag	tctctgtgcc	cagtgaacct	catcccaaat	cttccttctt	1620
tcctctctgc	ctgtcccttc	agtcaccaac	ccaagcgtcg	ctgagtcttt	ctaactcttc	1680
ttttctacag	acccatctga	cctctccctt	cctccccagg	ctgctcctcg	ccaggccgag	1740
ctaggtecca	attcttcttc	agcctccgct	cctccacctt	ataatctttt	tatcacctcc	1800
cctcctcata	cccggtccgg	tttacagttt	cattccgtga	gtagccctcc	cccacctgcc	1860
cagcaatttc	ctcttaaaaa	ggtggctgaa	gctaaaggca	tagtcaaggt	taatgctcct	1920
ttttcttcat	cagacctctc	ccaaatcctg	agcatttagg	ctctttcatc	aaatatgaaa	1980

ES 2 659 556 T3

aaccagccc agttcatggc ttgttcagca gcaaccctga gacgctttac agccctagac	2040
cctgaaaggt caaaaggccg tcttattctc aatatacatt ttattacca atctgtcct	2100
gacattaaat aaaactccaa aaattaaatt ccggccctga aacccacaa cagggttaa	2160
ttaacctcac cttcaagggt tacaataata gagacagcca agtagcaaca tatttctgag	2220
ttgcaattcc ttgcctccac tgtgagacaa acccagcca catctccagc acacaagaac	2280
ttccaaacac ctaaactgca gtggccaggt gttcctccag aaccgccttc ccaggagct	2340
tgctataagt gccagaaatc tggacaccag gccaaaggaat gccacagcc cgggattcct	2400
cctaagccat gtcccatctg tgcgggaccc cactggaaat tggactgttc aactcacctg	2460
gcagccactc ccagagcccc tggaactctg gccaaaggct ctttgactga ctgcttccca	2520
gatctcggt tagcagctga agactgccac tgccagatcg cctcgaagcc tacaagacca	2580
ttacagacac tctgggtaac tctcacagtg gaaagtaagt ccgtccctt cttaatcaat	2640
acggaggcta cccacccac attaccttat tttcaaaggc ctgtttccct tgcttcata	2700
actgttgtgg gtattgatgg ccaggctttt aaacctgtta aaactccca actctggtgc	2760
caacttagac aatattcttt taagcactcc ttttcagtta tccccacctg ccagttccc	2820
ttattaggcc gagatatttt aaccaaatta tctgcttccc tgactattcc tggactacag	2880
ccgcatctca ctgctgccct tctccccaac ccaaagcctc cttcgggtct tctctcata	2940
tccccccacc ttaaccaca agtatgggac atctctactc cttccctggc aacagatcac	3000
atgccatta ccatccatt ataacctaat cacccttacc ccgtcaaca ccaatatccc	3060
atcccatagc acgcttttaa aggattaaag cctgttatca ctgcctgct acagcatggg	3120
cttctaaaac ctataaactc tccttacaat tccccattt tacctgtcct aaaaccgcac	3180
aagtcttaca ggttagttca ggatctgcgc cttatcaccc aaattgtttt gcctatccac	3240
cctgcggtgc ccaaccgta cactcttttg tcctcaatac cttcctccac aactcactat	3300
tccattcttg atcttaaaga tgcttttttc actattcccc ttcacccctc gtcccagcct	3360
ctctttgctt tcacctggac tgacctgac acccatcagt ccagcagct tacctgggct	3420
gtgctgccgc aaggtttcag ggacagccct cattacttca gccaaagtct ttctcatgat	3480
ttactttctt tctacccctc cgcttctcac cttattcaat atattgatga ccttcttctt	3540
tgtagccct cctttgaatc ttctcaacaa gacacacttc tgctccttca gcatttatc	3600
tccaaaggat atcgggtatc cctctccaaa gctcaaattt cttctccatc cgttacctac	3660
cttggcataa ttcttcataa aaatacacgt gctctccctg ctgatcgtgt tggactaatc	3720
tctcaaaccc caacccttc taaaaataa caactcctt cttcctggg catggttgga	3780
tattttogcc tttagatacc tggttttgcc atcctaacaa aaccattata taaactcaca	3840

ES 2 659 556 T3

aaaggaaacc	tagctgaccc	catagatcct	aaatcctttc	cccactcctc	tttctgttcc	3900
ttgaagacag	ctttagagac	tgcccccact	ctagctctcc	ctgactcato	ccaacccttt	3960
tcattacaca	cagccgaagt	gaagggccgt	gcagtcagaa	ttcttacaca	aggaccggga	4020
tcacgtcctg	tagccttttt	gctcaaaaca	cttgacttta	ctgttttagg	ctggccatca	4080
tgtctccgtg	cagcggctgc	tgccggccta	atacttttag	aggcccttaa	aatcacaaac	4140
tatgctcaac	tcactctcta	cagctctcat	aatttcocaa	atctattttc	ttcctcacac	4200
ctgacacata	cactttctgc	tcccagctc	cttcagcagt	actcactctt	tgttgagtct	4260
cccacaatta	ccattgttcc	tggcccgga	ttcaatccag	cctcccacag	tattgctgat	4320
accacacctg	accctcatga	ctgcatctct	ctgatccacc	tgaogttcac	cccatttccc	4380
cacatttcct	tcttccctgt	ttctcaccct	gatcacagtt	ggtttattga	tggcagttcc	4440
accaggccta	atcgccactc	accagcaaag	gcaggctatg	ctatagtaca	agccactagc	4500
ctgcctotta	aaacctctca	tttccctttc	attgtggaaa	tctatcctca	aggaaataac	4560
ttctcaatgt	tccatctgct	attctactac	tcctcaggga	ttattcaggc	cccctccctt	4620
ccctacacat	caagctcgag	gatttgcccc	caccaggac	tggcaaatta	gctttactca	4680
acatgccccg	agtcagataa	ctaaaatacc	tottagtcta	ggtagatact	ttcactggat	4740
aggtagacgc	ctttcctaca	gggtctgaga	aggccactgc	agtcatttct	tccttctctg	4800
cagacataat	tcctcagttt	agccttccca	cctctataca	gtctgacaac	ggaccagcct	4860
ttattagtca	aatcagacaa	gcagtttttc	aggctcttag	tattcagtga	aacotttata	4920
tcctttacgg	tcctccgtct	tcaagaaaag	tagaacggac	taaaggctct	ttaaaaacac	4980
acctcaccaa	gctcagccac	caacttaaaa	aggactggac	aatactttta	ccaatttccc	5040
ttctcagaag	tcagacctgt	cctcagaatg	ccacaaggta	cagtccattt	gagctcctgt	5100
atggacactc	ctttttatta	ggccccagtc	tcattccaga	caccagacca	acttagactg	5160
tgccccaaaa	aaacttgtca	tcctactat	cttctgtcta	gtcatactcc	tattcactgt	5220
tctcaactac	tcatacatgc	cctgctcttg	tttacactgc	cggttttacac	tgtttctcca	5280
agccatcaca	gctgatatct	cctggtaactg	tcocaaaact	gccactgtaa	actcttgaag	5340
taaataaata	atctttgctg	gcaggactat	gctgaatctc	cttaggcact	ctctaatacag	5400
atgtcctggg	tcctcccaat	tcttagacct	tttatactcg	tttttctcct	tctcttattc	5460
catttagttt	ttcaattcat	acaaaactgt	atccaggcca	tctccaataa	ttctacacga	5520
caaatgtttc	ttctaacaac	cccacgacat	cacctcttac	cacaaaatct	tccttcagct	5580
taatctctcc	cactctaggt	tcccacgctg	cctctaatac	cgtttgcagc	agccctgaga	5640
aacatgccc	attatctctc	cacaccaccc	ccaaaaatct	tcaccatccc	aacactttac	5700
cactatttca	ttttattttt	cttattaaca	taagaagaca	ggaatgtcag	gcctctgagc	5760

ES 2 659 556 T3

```

ccaagctaag ccatcatatc cctgtgacc tgcaggtaga caccagatg gctgggttcct 5820
gccttaactg atgacattcc accacaaaag aagtgaaaat ggctgttcc tgccttaact 5880
gatgacattg tcttgtgaaa ttccttctcc tggctcatcc tggctcaaaa gctccctac 5940
tgagcacctt gtgaccccca ctttggccgc cagagaacaa cccctcttg actgtaattt 6000
tcctttatct acccaaatcc tataaaatgg ctataccctt atctccttcc tctgactctc 6060
ttttcgaaat cagcctgcct gcaccaggt gaaataaaca gccatgttgc tcacacaaag 6120
cctgtttggt ggtctcttca cactga 6146

```

<210> 6

<211> 3184

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

```

gtcaggcctc tgagcccagg ccaggccatc gcatccctg tgacttgac gcatacatcc 60
agatggcctg aagtaactga agatccacaa aagaagtaaa aacagcctta actgatgaca 120
ttccaccatt gtgatttgtt cctgccccac cctagctgat caatgtactt tgtaatctcc 180
cccaccctta agaaggttct ttgtaattct cccaccctt gagaatgtac tttgtgagat 240
ccaccctgc ccagcagaga acaaccctt ttgactgtaa ttttccatta ccttccaaa 300
tcctataaaa cggccccacc cctatctccc ttccctgact ctcttttcgg acgcagcccg 360
cctgcgcccc ggtgaaatac acagccatgt tgctcacaca aagcctgtt ggtgggctct 420
tcacacggac acgtatgcaa tttggtgccg tgactcggat cgggggacct cccttgggag 480
atcaatcccc tgtcctcctg ctctttgtc cgtgggaaag atccacctat gacctcaggt 540
cctcagaccg accagcccaa gaaacatct accaatttca aatccggtaa gcggcctctt 600
tttactctct tctccaacct ccctcactat acccttagcg gcaagtccg ctttctggg 660
gcaggggcag gtaccctca accccttctc cttcaccctc agcggaagt cccgctttcc 720
tggggcaggg gcagggtgcc ctgcaccct tctccttcac cctcagcggc aagtccgct 780
ttcctggggc aggggcaggt gccctcaac cccttctcct tcaccctcag cggcaagtcc 840
cgctttcctg gggcaggggc aggtgcccct cgacccttc tccttcaccc tcagcggcaa 900
gtcccgttt cctggggcag gggcaggtac ccctgaccc tttctcctc accctcagcg 960
gcaagtcccg ctttctggg gcaggacttg ccgtttcct ggggtaggga caagtacccc 1020
tgaaccctt ctccacatta cctgcttttc aagggcctgt ttcccttgcc tcataactg 1080
ttgtgggtat tgacagccag gcttctaaac ctcttaaaac tccccactc tggtgccaac 1140
ttggacgaca ctcttttatg cactctttt tagttatccc cacctgccca gttcccttat 1200
taggccgaga tattttaacc aaattatctg cttccctgac tattcctgga ctacagctgc 1260

```

ES 2 659 556 T3

```

aactcattgc tgcctttctc gctaaccctaa agcctccttc gcgtctttct ttcatatccc 1320
cccaccttaa cccacaagta tgggacatct ctactccttc cctggcaact gatcacatgc 1380
ccattacatc cccgttaaaa cctaatacacc cttaccccac tcaacgccag tatcccatcc 1440
cacagcatgc tttaaaagga ttaaagcctg ttatcactcg cctgctacag catgggcttc 1500
taaaacctat aaactctcct taccattccc ccattttacc tgtcctaaaa ccagacaggg 1560
cttacagggt agttcagaat ctgtgcctta tcaaccaaatt tgttttgctt atccaccccg 1620
tggtgcaaaa cccatatact ctctatcct caatacctgc ctctacaacc cattattctg 1680
ttctggatct caaacatgct ttctttacta ttcttttgca ccttccatcc cagcctctct 1740
ttgctttcac ttggactgac cctgacaccc attaggctca gcaaattacc taggctgtac 1800
tgccgcaagg cttcacagac agccccatt acttcaatca agcccaaatt tcttctcat 1860
ctgttaccta tctcggcata attctcataa aaacacacgt gctctccctg ccaatcgtgt 1920
ccgactgata tctcaaacc cggcaccttt ctacaaaaca ataactcctt tcttccctag 1980
gcatggttag cgtggtcgta attcttacac aagagccagg accacaccct gtagcctttc 2040
tgtccaaaca acttgacctt actgttttaa cctagccctc atgtctgcgt gcagcggtg 2100
ccgctgcttt aatactttta gaggcctca aaatcacaaa ctttatcagt cctccaggcc 2160
caagtgact cttcagctgc agttgtctc caaaaccgcc aaggccttga ctgacttact 2220
gctgaaaaag gaggactctg catattctta aatgaggagt gttgttttta cctaaatgca 2280
tctggcctgg tgtatgacaa cataaaaaaa ctcaaggata gagcccaaaa acttgccaac 2340
caagcaagta attacgctga acccccttgg gcactctcta attggatgtc ctgggtctc 2400
ccaattctta gtcccttaat acccattttt ctctccttt tattcggacc ttgtatcttc 2460
cgttttagct ctcaattcat ccaaaaccgt atccaggcca tcaccaatca ttctatacga 2520
caaattgttc ttctaacatc cccacaatat cacccttac cacaagacct cccttcagct 2580
taatctctcc cactctaggt tcccacgccg cccctaatac cgctogaagc agccctgaga 2640
aacatcacc gttctctctc cataccaccc ccaaaaatt tccgcgctc caacacttca 2700
acgctatttt gttttatttg tcttattaat ataagaaggc aggaatgtca ggcctctgag 2760
cccaggccag gccatcacat cccgtgactt gcacgcatac atccagatgg cctgaagtaa 2820
ctgaagatcc acaaaagaag taaaacagc cttaactgat gacattccac cattgtgatt 2880
tgttctgccc ccaccctaac tgatcaatgt actttgtaat ctccccacc cttaagaagg 2940
ttctttgtaa ttctccccac ccttgagaat gtactttgtg agatccacc ctgcccagca 3000
gagaacaacc cccttgact gtaattttcc attaccttc caaatcctat aaaacgcccc 3060
aaccctatc tcccttcct gactctctt tggacgcag cccgcctgcg ccaggtgaa 3120
ataaacagcc atgttgctca cacaagcct gtttggtggg ctcttcacac ggacgcgcat 3180
gaaa 3184

```

5 <210> 7
 <211> 1847
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <400> 7

ES 2 659 556 T3

```

actttcttgc tcagcccca cctcttccca gacaccagcc ctctaggcga ctatcttcca 60
gtcctccagc aggctagata ggaaattcgc taggttgcta atcttctctt gcctactcca 120
gattccagc catataaaga cagcctagtg ggaatcagtt cttgttaaga atccgatccc 180
tcaaactota caacctcatt ggaccagacc ctacttagtc atctataata ccccaactgc 240
ctccacctgc aggaccctcc ccaactgggtt taccattcca gaataaagct gtgtccatca 300
gacagccagc ttgatctctc ctcttctctc tagaagtcgc aagtacttat ccctacttcc 360
cttaaagtca cccacatttc taaagaacag tagtgaccct tatgagccta atacatcctt 420
tcattttgtt aggtctattc atccttacct tactctttgc aatagtgtt tatgcagtca 480
cccctactac ttaaactgca tccataaaac ttttcatcct tgctgtcttc tgtctagtca 540
tactcttatt ctctgttctc acttatccat gagtgccac ccttgtctac actactggct 600
tatatttttt ctccaaacca tcatagctgg tcctggctct atcccctaac caccactctt 660
aactccctct tacagtggat aaatgacctt tgctgaaaaa acacactcca attctttccc 720
ctactttaca tttctagttt tgccttacac aaggtctctt ctctctctgt ggctcctcta 780
cctacatgtg tctacctgtt aattagacag gcacatgtac actagttttc cttaccctta 840
aaaatcagtt tgcaaatatt accgaacagc ttctgttcc cctcatgaca ccaatacttc 900
accactatct tgttttgttt ttcttattat taatacaata agacgggaat aggtcttgac 960
ttactgtctga aaaaggagga ctctgtatat ttttaaataa aaagtgttgt ttttacctaa 1020
atcaatctgg catggtacat ggcaacataa aaaaaaactc aaagataggg cccaaaaact 1080
caccaacca gcaataatc atgctgaacc tccttgggca ctctctaatt ggatgtcctg 1140
ggctcctcca actcttagtc ctctaatacc tgtttttctc ctctcttat tcagtcttg 1200
tgtcttccgt ttagtttctc aattcataca aaaccgtatc gaggccatca cctatcatte 1260
tacacaacaa atgctctttc taacaacccc acaatatcac cccttaccac aaaatctttc 1320
ttcagcttaa tctctcccac tctaggttcc cataccgcc ctaatccac tcaaagcagc 1380
cctgagaaac atcgcccat atctcttcat accacctcca aaaattttca ccaccctaac 1440
acttcaccac tatctggttt tgcttttctt attaataata gacaggaatg tcaggccttt 1500
gagccaagc ctgcacgtat acatccagat ggctgaagc aactgaagaa tcacaaaaga 1560
agtgaatatg gccgattcct gccttaactg atgatattac cttgtgaaat tccttctcct 1620
ggctcagaag ctccccgact aagcaccttg tgacccccac ccctgcctac aggagaacaa 1680
ctccctttga ctgtaatttt ccactaccta cccaaatcct ataaaactgc cccaccctta 1740
actccctttg ctgactctcc tttcagactc acctgcaccc aggtgattaa aaagctttat 1800
tactcacaca aagcctgttg gtggtctctt cacacggatg cgcaaga 1847

```

5

<210> 8
 <211> 2668
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<400> 8

ES 2 659 556 T3

tgcggtcaga attcttacac aaggaccagg accgcaccct gtagcctttt tatccaaaca	60
acttgacctt actgttttag cctagccctc aagtctgcgt atggcggcta ccactgccct	120
aatactttta gaggccctta aaatcacaaa ctatgctcaa ctactctct acagttctca	180
taacttccaa aatctatttt ctccctcaca cctgacacat atactgtctg cttcccggt	240
ccttcagctg tactcactct ttgttgagtc tcccacatta ttccggatac cacacctgac	300
cctcatgact gcctctctct gatccacctg acgttcaccc catttcccca catttcttc	360
tttcatgttc ctccacctga acacacttag cttattgatg gcagttccac caagccta	420
ctccactcac cagcaaaggc aggctatgct atagtatctt ccacatctat cattgaggct	480
accgctcttt cccctccac tacctctcag caagccgaac tcattgcctt aagtcaagcc	540
ctcactcctg caaaaggact aaatgtcaat atttatactg actctaaata tgccttccat	600
atcctgcacc tccatgcaag aggtttcctc actacacaaa tgcctctctat cattaatgcc	660
tctttaataa aaatgcttct caaagctgct ttacttccaa aggaagctag agtcattcac	720
tgcaaaggcc atcaaaggcc atcagatccc atcgtctagg acaatgctta tgctgataag	780
atagctaaaa aagcagctag cattccaact tatatccctc actttcactt tttctcctc	840
ccctcagtca ctcccaccta ctccctgct gaaacttcca cctatcaatc tcttcccaca	900
caaggcaaat agttcttaga ccaaggaaaa tatctccttc cagcctcaca ggccattct	960
attctgtcgt catttcataa cctcttccat gtaggttaca agccgctagc ccgtctctta	1020
gaacctctca tttcctttcc atcctggaaa tctatcctca aggagatcac ttctcagtgt	1080
tccatctgct attctactac ccctcaggga ttgttcaggc cccctccctt ccctacacat	1140
caagctcaag gatattgtccc tgcccaggac tggcaagttg actttactca catgccccga	1200
gtcagaaaaac gaaagtatct cttagtctag gtagacactt tcaactggata tgtagaggcc	1260
tttcctacaa ggtctgagaa ggccactgog gtcatttctt cctttctgtc agacataatt	1320
ccttggttta gccttccac ctctatacag tccgatagca gaccggcctt tattagtcaa	1380

ES 2 659 556 T3

```

atcagccaag catTTTTtca ggctcttagt attcagtga acctttatct cccttacagt 1440
cctcagtctt caggaaaggt aaacggacta aaggtctttt aaaaacacac ctcaccaagc 1500
tcagccacca acttaaaaaa gactagacca tacttttacc actttccctt ctcagaattc 1560
aggcttgtcc tcggaatgct acaaagtaca gccatttaa gctcctgttt agacgctcct 1620
ttttattagg ccccgagtctc attccagaca ccagaccaac ttagactgtg ccccaaaaaa 1680
cttgtcatcc ctactatggt ctgtctagtc atactcctat tcaccgttct caactactca 1740
tacatgccct gctcttgttt aactggcag tttacactgt ttctccaagc catcacagct 1800
gatatctcct ggtgctatcc ccaaactgcc actcttaact cttaaagtaa ataaataatc 1860
tttgctggca ggactatgct gaatctcttt aggcactctc taattaaatg tcctaggtcc 1920
tcccaattct tagacctta atacctgttt ttctccttct cttattctgt ttagttttcc 1980
aattcataca aaactgtatc caggccatca ccaataattc taaatgacaa atgtttcttc 2040
taacagtccc acaatatcgc cccttaccac aaaatcttcc ttcagcttaa tctctccac 2100
tctaggtccc cacaccaccc ctaatccgc tcgaagcagc ccattatctc tccataccat 2160
ccccaaaat ttctgccatc ccaacacttt accactatct cgttttatct ttcttattaa 2220
tataagaaga caggaatgct aggcctctga gcccaagcta agccatcata tcccagatgg 2280
ccagttcctg ccttaactga tgacattcca ccacaaaagt gaaaatggcc tgttcctgcc 2340
ttaactgatg acattccacc gcaaaagtga aaacggcctg ttctgcctt aactgatgac 2400
attatcttga gaaattcctt ctctggctc atcctggctc aaaagctccc ctactgagca 2460
ccttgtgacc cccactcctg cccatcagag aacaaccccc ctttgactgt aattttcctt 2520
taactaccca aatcttataa aacggcccca cccctatctc cctttgtgta ctcttttcgg 2580
actcagcccg cctgcactca ggtgattaaa agctttattg ctcacacaaa gcctgtttgg 2640
tggctctctc acacggacac tcatgaaa 2668

```

<210> 9

<211> 1441

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

```

acaatagtcc agcttttatt agtcaaatca cccaagccgt ctctcaggct ctcggtattc 60
agtggaacct tcatacccct taccgtcttc aatcttcagg aaaggtagaa tggactaatg 120
atctttttaa gacacacctc accaagctca gcctccaact taaagaggac tggacagtac 180
ttttacttct tgcccttctc agaattagcg cctgtccttg agatgctaca gggtagagcc 240
cttttgaact tttatatgga tgtgctttct tgcttggccc caaccttggt ccagacacca 300
gccctctggg caactatctt ccagtcctcc agcaggctag acagaaaatt caccaggctg 360

```

ES 2 659 556 T3

```

ctaattcttct cacaaccttc cgtagcttct ctaataactt ctctgctagc atcgcagaca      420
tatcacaaac ttatttaatc cttcaggccc aggttgactc tttagctgcg gttgtcctcc      480
aaaaccgcca aggccttgac ttactcactg ctaaaaaagg aggactctgt atatttttaa      540
atgaagagtg ttgtttttac ctaaataaat ctggcctagt atatgacaac ataaaaaac      600
tcaaggatag agcccaaaaa cttgccatcc aagtaaataa ttatgctgaa ccccttggg      660
cactctctaa ttggatgtcc tgggtcctcc caattcttag ccctttaata cctgtttttc      720
tccttctctt atttgtacct tgtgtcttct gtttagtttc tcaattcata caaaaccaca      780
cccaggccat caccaatcat tctatacaac aaatgctcct tccaacaacc ccacaatac      840
acccttacc caaaatctt tcttcagttt aatctctccc actctaatta cccatgccac      900
cacaatcctg ctcaaagcag ccctgagaaa catcgcccat tatctctcca taccacagcc      960
aaaatttttt gctgccccaa cacttctcca ctattttgtt ttgtttttcc actattttgt      1020
tttgttttgt tttgttttgt caggcctctg agcccaggct aagccatcat atcccctgtg      1080
acctgcaggc atacatctag atggcctgaa gcaactgacg aaccacaaaa gaagtgaaaa      1140
taggcagttc ctgccttaac tgatgacttt ccaccattgt gatttgttcc tgcccgcgcc      1200
caaccaatca atcgacctg tgacattcct cccctggaca atgagtctca tgatctcccc      1260
tctgagcacc ttgtgacccc tgcacctgcc tgcaagagaa aacccccctt aactgtaatt      1320
ttccactgcc tacccaaatc ctataaaact gccccacccc atctcccttt gctgactcct      1380
ttttcggaact cagtctgcct cgcctgcacc caggtgatta aaaagcttta ttgctcacac      1440
a                                                                 1441

```

<210> 10
 <211> 2376
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 10

```

acaacttgac cttactgttt taggctggcc atcatgtccc cgtgcagcag ctgccgctgc      60
cctaacactt ttagaggccc tcaaaatcac aaactatgct caactcactc tctatagttc      120
tcataaacttc caaaatctat tttcttctcc acacctgatg catatacttt ctgctccccg      180
gctccttcag ctgtactcac tctttgttga gtctcccaca gttaccattg ttcttggccc      240
ggacttcaat ccagcctccc aactatttcc ggatacatct gactcccatg actgtatctc      300
tctgatccac atgacattca ctccctttct ccatgtttcc ttctttctctg ttctcaccce      360
tgatcacact tggtttattg atggcagttc caccaggcct aatcgccact caccagcaaa      420
ggcaggctat gctatagtat cttccacatc tatcactgag gctaccgctc tgccccctc      480
cattacctct cagcaagctg aactcactgc cttaacttga gccctcactc ttgcaaaggg      540

```


ES 2 659 556 T3

```

actacccatc aatatttata ctgactctaa atatgccttc catatcctgc accaccatgc      600
tggtatatag gcagaaagaa gtttcctcac tatgcaagag tcctccatca ataatgcctc      660
tttaataaga actcttctca aggttgcttt acttccaaag aaagccggag tcattcactg      720
caaaggccat caaaaggctt cagatcccat tgctctggac aacgcctatg ctgataagat      780
agctaaaaaa gcagctagcg ttccaacttc tatccctcag ggcagttttc ctcttctca      840
tctggccact cccacctact ccctcgctga aacttcacc catctcttcc cacacaaagc      900
aatggttct tggaccaaag aaaaatctcc ttccagtctc acaggcccat tctattcgtc      960
atttcataac ctcttccatg taggttgcaa gccgctagcc cgcctcttag aacccgctag     1020
ccacctctt agaacctctc atttcctttc catcgcaaaa atctatcctc aaggaaatca     1080
cttttcagtg ttccatctgc tattctacta ctctcaaga atttctcagg cccctccct     1140
tccccacaca tcaagctcgg ggatttgccc cgcccaggac tggcaaattg actttactca     1200
catgcctcga gtcaggaaac taaaatacct cttggtctgg gtagacactt tcaactggatg     1260
ggtagaggcc ttccacacag ggtctaagaa ggccaccgtg gtcatttatt cccttctgtc     1320
agacatagtt cctcggtttg gccttctcac ctctatacag tccgataacg gaccggcctt     1380
tactagtcaa atcaccceaag cagtttctca ggctgttggt attcagtggc acctggtttt     1440
tcctcaaact gccaccctta agtctctctt taagtggata gaagatcttc agtggcaagg     1500
taccctccaa tactttcacc ctgatgaagt cctattcttt acttttatac ttactcttat     1560
tctcattccc gttcttatgc caccctctac ctctcccag ctatctctat cacactatca     1620
atctcagtta ctctctcta gccgtttcta atccttcttt aacaaacaat tgctggcttt     1680
gcattttctt ttcttccaaa atcacaaagg tctcgactta ctgctaaaaa aaaaaaaaag     1740
gggactctat attttttaaa gaagagtgtt atttttacct aaatcaatct ggcctggtat     1800
atgacaacat taaaaaaaaa tcaaagatag agcctaaaag cttgccaacc aagcaagtaa     1860
ttacactaac ccccttgga cactctaatt agatgtcctg ggtcctccca attcttagtc     1920
cttttatacc tgtttttctc ctctctttat tcagaccttg tgtcttccat ttagtttctc     1980
aattcatcca aaaccatctc caggccatca ccaatcatc tatacgacaa atgtttcttc     2040
taacaacccg acaattatca ccccttacca caaatcttc cttcagcttc atctctccca     2100
cactaggttt ccatgttgcc ccagtcctgc tcaaagcagc cctgagaaac attgccatt     2160
atctctccat accaccccc aaaattttcc ccacccaac actttaccac tattttattt     2220
ttcttattaa tataagaaga caggaatgtc aggcctctga gcccaagcta agccatcata     2280
tccccagtga cctgcacgta tacatccaga tggcctgaag caactgaaga tacacaaaag     2340
aagtgaaaat agccttaact gataacattc caccat                                2376

```

<210> 11

<211> 6005

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ES 2 659 556 T3

gtcaggcctc tgagcccaag ctaacccatc atatccctg tgacctgcac atatagatcc	60
agatggcctg aagcaagtga aggatcacaa aagaagtga aatggctggt tctgcctta	120
actgatgaca ttaccttggt aaattccttc tctggctca gcagctccc cattgagcac	180
cttctaacc ccgcccctgc caccagagaa caacccttt gactgtaatt ttccactacc	240
tacccaaatc ctataaaacg gccccacccc tatctccctt tgctgactct ctttttgac	300
tcagcccgtt ggcacccagg tgattaaaaa gctttattgc tcacacaaag cctgtttggt	360
ggtctcttca cacggacgca catgacattt ggtgccaaag acctgggaca ggaggactcc	420
ttccagagac ttgtcccctg tctcgtcct cactccgtga ggagatccac ccacgacctc	480
aggtcctcag accaaccagc ccaaggaaca tctaccaat ttcaaactcg ttaagcggtc	540
ttttcactct cttctccagc ctctcttgc acccttcaat ctccctctct cgctatcctt	600
caatctccct gtccctccaa ttccagtttt tttcctctc tagtagagac aaaggagaca	660
catttcatcc gtggaccaa aactctggtg ctggtcacgg acttggaag acagccttcc	720
cttggtgttt aatcactgtg gggacgcctg cctgattatt caccacact ccattgttgc	780
ctgatcacca tggggatgcc tgccttcatt caccacatt cacttggtgg catgtcaatg	840
gtgggaatgc ctgctttggc tgctcaccca cactgcagcc cagggctgct caccacccc	900
cttctccatg tctctacct ctcttttctc tgggcttgcc tccttcacta tgggcaacct	960
tccacctct attccccctt cttctccctt agcttggtgt ctcaaaaact taaaatctct	1020
tcaactcaca cctgatctaa aacctaaaca ccttgttttc ttctgcaatg ccacttgacc	1080
ccaatacaaa ctogacaatt gttccaaata gccagaaaat ccactttcaa tttctccatc	1140
ctacatgatc tagatagttc ttgtcataaa atgagcaa atggtctgaggt gctgacgtc	1200
caggcattct ttacacatc agtccctccc tagtctctgt tcctaatagca actcatcca	1260
aatcttccct ctttccctct cgcctgtccc ctcagtccca accccaagcg tcaactgagtc	1320
ttttcaatct tccttttcta ccaaccaatc tgatctctcc cctcttccc agagtgtcc	1380
tcctcagttt gctccccgcc aggtgaatc aggtccaat tcttctcgg cctccactcc	1440
ccgacactat aatccttcta tcacctccct tccttacacc tgctctggct tacagtttca	1500
ttctgagact agccctcccc cactgcccc acaatttctt cttaaagagg tggctggagc	1560
taaaggcata gtcaaggta atgtccctt tctttatctg acctctcca aagcagttag	1620
tgtttaggct ctttttcatc aaatgtaaaa atccagccca gtttatggct tgtttagcag	1680
caaacttgag accctttacc accctagacc ctaaaaggtc agaaagcgt cttattctca	1740

ES 2 659 556 T3

ataagcattt tattacccaa tccgctcccg acattagaaa aagctccaaa aattagattc	1800
cggccctcaa accccacaaac aggacttaac taacttcacc ttcaaggcat acaataatag	1860
agttagaggg ggccaagtag caacatattt ctgagttgca attccttgcc tccactgtga	1920
gagaaacccc agccacatct ccagcacaca agaacttcaa aacgcctaag ccacagtggg	1980
caggcattct ttcaggacct cctccccag gatcttgctt caagtgcgg aaatctggcc	2040
actgggcca ggaatgccg cagcccgga tacctcctaa gccatgtccc atctgtgcag	2100
aacccactg gaaatcggac agtccaactc accatcagt cactccaga gccctggaa	2160
ctctggccca aggtctctcg attgacgct tcccagattt tctcagctta ggggtgaag	2220
actgacactg cccgattgcc tcggaagtct cctggaagcc tcctggacca tcacatatgc	2280
tttggttaac tcttacattg agaggtacat ctgtcacctt cttaatcaat atggaggcta	2340
ccactccac attaccttct tttcaagggc gtgtttccct tgccctcata actgttgtgg	2400
gtactgacgt ctgggcttct aaatctotta aaactccca actctgatgc caacttgac	2460
aatattcttt tatgcactcc ttttagtta tcccacctt ccagctccc ttattagact	2520
gacacatctt aagcaaatta tctgcttccc tgatgccacc cttcttccca acccaaagcc	2580
tccttcacat cttcctctca tatcccccta cttctactac ctccctggca actgatcaca	2640
tgtccattac tatccatta aaccctaata accattacct tgcacaacac cagtatccta	2700
tcccacaaca ggctttaagg ggattaaagc ctgttatcac tcacctgcta cagcatgggc	2760
ttctaaaact tataaactct ccttacaatt cccccattt acctattcaa aaaccagaca	2820
agtcttacag gttagttcaa gatctgogcc ttatcaacca aactgttttg cctatccacc	2880
ctctggtgcc caaccgtac actcttttg cctcaatacc ttccctccca actcactatt	2940
ccattcttga tcttaacgat ggttttttca ctattccact gcacccctca tcccagctc	3000
tctttgcctt taccctgaca cccatcagtc cctgcaaatt acctgggctg tactgtgca	3060
aggcttcagg gacagccctc attacttcag ccaagctctt tctcatgatt tactttctt	3120
ccactcctcc acttctcacc ttattcaata tgttgatgac ctactttgta gccctgcctt	3180
tgaatcttct caaaaagaca ccctcctgct ccttcaacat ttattctcca tgggatatca	3240
agtatctcct tccaaagctc aaatttcttc tccatccatt acctaaactg gcatagttct	3300
tcatgaaaac ccacgtgctc tcctgctga tcatgaccaa ctgatctctc agacccaac	3360
ccctctaca aaacaacagc tccttctct cctgggcatg attggatact ttcaccttg	3420
gatacctgct tttgccatcc taacaaaacc atcacataaa ctcaaaaag gaaatttagc	3480
tgaccccata gatectaaat cctttgccca ctectcttct cgttccttga agacagcttt	3540
agagactgct cccacactag ctctccctga ctcatcccaa cccttttcat tacacacagc	3600

ES 2 659 556 T3

caaagtgcag ggctgtgcag ttggaattct tacacaagga ccaggaccac accttgtagc	3660
ctttttgtcc aaacaacttg accttactgt tttaggctgg ccatcatgcc tccgtgoggc	3720
agctgctact gccataacac ttttagaggc cctcaaaatc acaaactatt ctcaacacac	3780
tctctacaat tctcataact tccaaaatct atttttcttc tcacacctgg tgcgtatgct	3840
ttctgctacc cggctccttc agctatactc accctttggt gagtctccca caattactat	3900
tgttcctggc ctggacttca atccagcctc ccacattatt ctgaatacca cacttgaccc	3960
ccatgactgt atctctctga tccacttgac attcattcca tttcccata tttccttctt	4020
tcctgttctt caccctgac acacttggtt tatcgatggc agttccacca ggccaaatca	4080
ccactcacca gcaaaggcag gctatgctat agtatcttc acatctatca ttgaggctac	4140
cgctctgccc cctccactc cctctccgca agccgaactc attgccttaa cttagagccct	4200
cactcttgca aagggaactac acatcagtat ttatactgac tctgaatatt ccgtccatat	4260
cctgcactac catgctgtta tatgggcaga aagaggttgc ctcaactatgc aaaggtcctc	4320
catcattaat gcctctttaa tgaaaactct tctcaaggct gctttacttc caaaggaagc	4380
tggagtcata tactgcaagg gccatcaaaa ggcacagat cccatcgctc aggacagtgc	4440
ttaggtgat aaggtagcta aagaagcagc tagtgttcca acttctgtcc ttcagtgcc	4500
gtttttctct tttcactgg tcactcccac ctattcccc actgaaacgt tcacctatca	4560
atctcttccc acacaaggca aatggttctt ggaccaagga aaatatctcc ttcagcctc	4620
acaggcccat tctattctgt cgtcatttca aaacctcttc catttaggtt acaagccact	4680
agcccgctc ttagaacctc tcatttgott tccatcatgg aaatctatcc tcaaggaaat	4740
cactctcag tgttccatct gctctctac tactcctcag ggattactca ggccccctcc	4800
cttcctaca catcaggctc agggatttgc cctgcccag gactggcaaa ttgactttac	4860
tcacatgcc tgagtcagga aactgaaata cctcttggtc tgggtagaca ctttactgg	4920
atgggtaaag gcctttccct cagggtctga gaagtccact gcggtcattt cttccctct	4980
gtcagacata attcttcagt ttgggttcc caacctata cagtccaata acggaccggc	5040
ctttattagt caaatcacc aagcagttc tcagtctctt ggtattcagt agaaccttca	5100
tacccttac caacctcaat ctttaggaaa gatagaacgg actaatgac ttttaaaagc	5160
acacctcacc aagctcagcc tccaacttaa aaaggaggac tctgtcaagg atagagccca	5220
aaaactcacc aaccaagcaa gtaattacac tgaaccctt ggacactctc taattggatg	5280
tcctgggtcc tcccaattct tagtcttta atacctgtt tctctttct ccttgtgtct	5340
tctgtctagt ttctcaattc atacaaaact gtatccaggc catcaccaac cattctatac	5400
aaccaatgtc acttctaaca accccacaat atcaccctt accacaaaat cttccttcag	5460
ctaaatctct cccactctag gctcccacat tgcccctaact cccactcgaa gctgcctga	5520

ES 2 659 556 T3

gaaacattga ccattatctc tccataccac cccccaaaaa tttttgctgc tctaacactt 5580
 caacattagt ttatgttatt tttcttatta atataagaag acaggaatgt caggcctctg 5640
 agcccaagct aagccatcat atcccctgtg acctgcacat atagaatcag atggcctgaa 5700
 gcaagtgaag aatcaccaaa gaagtgaaaa tggcctgttc ctgccttaac tgatgacttt 5760
 accttgtgaa attacttccc ctggctcaga agctcccca ttgagcacct tgtgacctt 5820
 gccctgtcc gccagagaac aacccttttg actgtaattt tccactacct acccaaatcc 5880
 tataaaatgg cccacacact atcttccttc actgactctc tttttgaact cagcctgcct 5940
 gcacctaggt gattaaaaag ctttattgct cacacaaagc ctgtttggta gtcacttcac 6000
 acaga 6005

<210> 12

<211> 7330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gtagggaaaa gaaagagaga tcagactgtt actgttgtct atgtagaaaa ggaagacata 60
 agaaactcca ttttgacctg taccctgaac gattgttttg ccccgagatg ctgttaatct 120
 gtaactttgc cccaaccttg agctcacaga aacatgtgtt gtatggaatc aaggtttaag 180
 ggatctaggg ctgtgcagta tgtgccttgt taacaaaatg tttacaggca gtatgcttcg 240
 taaaagtcat caccattctc cattctcgat aagccagggg cacaatgcac tgcggaaagc 300
 cgcagggacc tctgccttgg aaagccgggt attgtccaag gtttctcccc atgtgatagc 360
 ctgagatatg gcctcgtggg gcgggaaaga cctgaccgtc ccccgagcca acaccctga 420
 aggggtctgtg ctgaggagga aggcctcttg cagttgagat aagaggaagg cctctgtctc 480
 ctgcctgccc ctgggaacta aatgtctcag tataaaactc gattgtacat ttgttctctt 540
 ctgagataag agaaaacccg ccgtgtggcg ggaggcgaga catgttggtg gcagcaatgc 600
 tgctctgtta ctctttactc cactgagatg tttgggtgga gaaaagcata aatctggcct 660
 atgtgcacat ccaggcatag taccttcctt tgaacttatt tgtgacacag attcctttgc 720
 tcacatgttt tcttgttgac cttctccaca ctatcaccct gttctcctgc cacattcccc 780
 ttactgagat agtaaaaata gtaatcaata aatactgagg gaactcagag accggtgcc 840
 gtgcgggtcc tccgtatgct gagcaccagt ctctggggc cactgttctt tctctatact 900
 ttgtctctgt gtcttatttc ttttctcagt ctctcgtccc acctgacgag aaataccac 960
 aggtgtggat ggggctggcc ctcttcattt ggcgcccaac gtggggcctt tctctaggg 1020
 gaaggtgccc taagaccgtg agcattgagg acagtcgatg agagattccc gactacgtcc 1080
 acggtgagcc ttgcggtaag cttgtgcaca cggaggaacc cagggttaaca atgggacaaa 1140

ES 2 659 556 T3

ctgaaagtaa atatgcctct tatctcagct ttattaaaat tcttttaaga agaaggggag	1200
ttagagcttc tacagaaaat ctaattatgc tatttcaaac aatagaacaa ttctgcccac	1260
agtttccaga acagggaaact ttagatctaa aagactggga aaaaattggc aaagaattaa	1320
aacaagcaag tagggaaggc aaaatcatcc cgcttacagt atgcaatgat tgggccatta	1380
ttaaagcagc tttagaaccg tttcaaacag aagaagatag cgttttggtt tctgatgcc	1440
ctgaaagctg tgtaatatag tgtaagaag aggcggggac agagttcaag aaaggaacgg	1500
aaagttcaca ttgtgaaaat gtagcagagt ctgtaatggc tcggtcaaca caaagtgtg	1560
actacaatca attacaggag gtaatatatc ctgaatcacc aaaactgggg gaaggaggtc	1620
cagaaccatc ggggccgtca gggctaaaac caogatggcc acctcctcct cagtcgagt	1680
agtgtctggg gagggagcct gaaaccaggc tggtgcaac tcggtcgcg gtgccatta	1740
ttgcccaacc ggcagttcac tgcggtgaag gagcaattca gactgcacct gtagcatcct	1800
gtctgggtca aacagtggcc gctccctaag gaaaagttag gggcgctaca taaaatagtt	1860
aaaaaaacta tttaaaaaag gacatgtttc accactgtc tctccttaga attcgccagt	1920
gtttgtaatt cagaaaaaat ccggcagatg gcgcatgcta accgacttaa gagccgctaa	1980
tgccgtaatt caaccatgg gggctctcca acgcaggctg ccctctccgg ccgtgatccc	2040
caaaggttgg cctttaatta taattgatct gaaggattgc tttttttttt tttttttttt	2100
ttaccattcc tctggcaaaa caggattttg aaaaatttgc ttttgctata ccagccataa	2160
ataataaaga accagccacc aggtttcagt ggaaagtgtt gcctcaggga atgcttaata	2220
gtccaactat ttgtcagact tttgtagctc aagctcttca accagttaga gacatgtttt	2280
cagactgtta tatcattcat tatgttgatg atattttgtg tgctgcagaa atgagagaca	2340
aattaattga ctgttacaca tttctgcaga cagaggttgc caacgcagga ctgacaatag	2400
catctgataa aattcaaaca acagctcctt ttcattatct agaaatgcag gtagaggaaa	2460
ggaaggttaa tcctcaaaaag atagatagaa atgagaaaag acacattaaa atatgaaatg	2520
actttcaaaa attgctggga gatattaatt ggattcggtc aaccctaggc atccctactt	2580
atgccatgtc aaatttggtc tctatcttaa gaggggatcc agaatcaa atgtaaaagaa	2640
cattaactcc agaggcaact aaagaaattg aattagtga agacaaaatt cggtcagcac	2700
aagtaaataag aatagatcac ttagcccccac tccaactttt gatttttgct actgcacatt	2760
ctccaacagg catcattgtt caaaatacag atcttggtga gtggctcctc ctccctcaca	2820
gtacgattaa gacttttaca ttgtacttgg atcaaattgg tacattaatt ggtcaggcaa	2880
gactacgaat agtaaaattg tgtggaagtg accagataa aatcattgtt cctttaaaca	2940
aggaacaggt tacacaagcc tttatcaatt ctggtgcatt gcagattggt cttgctgatt	3000

ES 2 659 556 T3

ttgtgggaat	tattgacaat	cattacccaa	aaacaaaaac	cttccagttt	ttaaaattga	3060
ctacttggat	tttacctaaa	attaccagac	atacaccttt	agaaaatgct	ctgacagtgt	3120
ttactgatgg	ttccagcaat	ggaaaggtgg	cttacaccag	gccaaaaaaa	cgagtcactg	3180
aaactcaata	tcactcagct	caaagagcag	agttggttgc	tgtcatttca	gtgttacaag	3240
attttaatca	gcttattaac	cttgtatcag	attctgcata	tgtagtacag	gctacaaagg	3300
atgttgagac	agccctagtc	aaatacagta	tggatgatcg	gttacaccag	ctgtttaatt	3360
tgttacaaca	aactgtaaga	aaaagaaatt	tcccatTTTA	tattactcat	gttcaagcac	3420
atactaattt	accagggcct	ttaactaagg	caaataaaca	agctgacttg	ctagtatcat	3480
ctgcattcat	agaagcacaa	gaacttcatt	ccttgactca	tgtaaatgca	acaggactaa	3540
aaaataaatt	tgatatcaca	tggaaacagg	caaaaaatat	tgtacagcat	tgcacctagt	3600
gtcaagtctt	acactggccc	actcaggagg	caggagttaa	tcccagaggt	ttatgtccta	3660
atgcattatg	gcaaattgat	gtcacacatg	taccttcatt	tggaaaaatg	tcatttgtcc	3720
atgaagacag	ttgatactta	ttcacatttc	atatgggcaa	cctgccagac	aggagaaagt	3780
acttcccatg	ttaaaagaca	tttattatct	tgttttgctg	tcattgggagt	tccagaaaaa	3840
attaaaacag	ataatggggc	aggatactgt	agtaaagcat	ttcaaaaatt	cctaaatcag	3900
tggaaaatta	cacatacaac	aggaatcccc	tataattccc	aaggacaggc	cataattgaa	3960
agaactaata	aagctcaatt	ggttaaacia	aaaaagaaa	aagatagtaa	ggagtataac	4020
actcctcaga	tgcaactcaa	tctagcactc	tatactttaa	aatTTTTTaa	cgtttataga	4080
aatcagacca	ctacttctgc	agaacaacat	tttactggta	aaaagaacag	cccacatgaa	4140
ggaaaactga	tttgggtggaa	agacatcaaa	aataagacat	gggaaatagg	gaagggtgata	4200
acctggggga	aaggctttgc	ttgcgtttca	ccaggaaaaa	agtcagcttc	ctgtttggat	4260
acctactaga	catttaaagt	tctacaatga	acctatcgga	aatgcaaaga	aaagcgcttc	4320
cgcgagagaca	gaaaaccgct	aatcgagcat	catcgactcg	ccagggtgaac	aaaatggtgg	4380
tatcagaaga	acagatgaag	ttgacatcca	ccaaggaaat	ggagccgccc	acctggggccc	4440
aactaaagaa	gttgacacag	ttagctgaaa	aaagcctgaa	gaaaacaagg	gtaacacaaa	4500
ctccagagaa	tatgctgctt	gcagttttga	tgattgtatc	aatgggtgta	agtgtcccca	4560
tgtctgcagg	agcagctgca	gctaattata	cttactggac	ctatgtgcct	ttcccgccct	4620
taattcgggc	agtcacatgg	atagataatc	ctattaaagt	atgtgttaat	aatagtgcac	4680
gagtaccagg	ccccacagat	gattgttgcc	ctgcccaccc	tgaaaaagaa	ggaatgatga	4740
taaatatttc	cattgggtat	cattatcctc	ctatttgcct	agggaaggca	ccaggatatt	4800
taattcctac	aacccaaaaa	tgggttgtag	aagtacctac	tgtcattgcc	agcaatagat	4860
ttacttatca	catggtaagt	gaaatgtcac	tggggccaca	gataaataat	ttacaggatc	4920

ES 2 659 556 T3

cttcttatca aagatcatta aaatttaggc ctaagaggaa gccttgcccc aaggaaatcc	4980
ccaaagaatc aaaaggccca gaagtctcag tttgggaaga atgtgtggct gatactgctg	5040
tggattaca aaacaatgaa tttggaacta ttatagactg ggcctctcaa ggccaattat	5100
attatgattg tacaggccag actcactgat gttcacaggc cccatccatc tggccacta	5160
atccggccta tgatagtgat ttaactgaaa ggctggacca ggtttacaga aggttagaat	5220
cacctatcc atggaaatgg ggtgaaaagg gaatttcac ccttcgaaca aagttagtta	5280
gtcctgttgt tggctctgaa caccagaat tatggaagct tactgtggcc togcaccaca	5340
ttagaatttg gtctggaaat gaagctatag gaacaagaga tcgtaagcca tattatacta	5400
ttaacctaaa ttccaatctg acaattcctt tgcaaagttg tgtaaaaccc ccttatatgt	5460
tagtgttagg aaaaatagtt attaaaccag attcccaaac tataacctgt gaaaattgta	5520
gattgtttac ttgcattgat tcgacttctg attggcagca ccatattctg ctggtagagg	5580
caagagaggg cgtgtggatc cctgtgtcca tggaccgacc gtgggaggct tccccatccg	5640
tccatatttt aatggaagta ttaaaaggag ttctaactag atccaaaaga ttcattttta	5700
ctttaattgc agtcattatg ggtcttgttg cagtcacagc tactgctgtg gctgctgaa	5760
ttgctttaca ctctctgtt caaatggtaa aatatgtaaa taattggcaa agaattcct	5820
caaaattgtg gaattctcag acccaaatag atcaaaaatt ggcaaaccaa attaatgacc	5880
ttagacaaac tgtcatttgg atgcgagata ggctcatgag cttgaaatat ctttttcagt	5940
tacagtgtga ctggaatacg tcagattttt gtattacacc ccgagcctac aatgagtctg	6000
agcatcactg ggccatggtt agatgccatc tacaaggaag agaagataat cttactttag	6060
atatttcaa attaaaagaa caaatttttg aggcacaaa agcccattta aatctggtgc	6120
cagaaactga ggcaatcgtg aaagctgctg atggcctcac aaatcttaat gccgtcactt	6180
gggttaaaac tatcagaagt tccactattg taaatttcac attaatcctt gtatgtctgt	6240
tctgtctgtt gttagtctac aggtgtatcc aacagctcag aagagacagt gaccagcgaa	6300
aacgggccgt gatgatgatg gtggttttgt cagaaagaaa agggggatat gcaggcaaga	6360
gaaagagaga tcagactgtt actgttgtct gtgtagaaaa ggaagacata agaaactcca	6420
ttttgacctg taccctgaac gattgttttg ccccgagatg ctgttaatct gtaactttgc	6480
cccaaccttg agctcacaga aacatgtgtt gtacagaatc aaggtttaag ggacctaggg	6540
ctgtgcagga cgtgccttgt taacaaaatg cttacaggca gtatgcttgg taaaagtcac	6600
cgccattctc cattctcgat aaaccagggg cacaatgcac tgcggaaagc cgcagggacc	6660
tctgccctgg aaagcgggat attgtccaag gtttctcccc atgtgatagc ctgagatatg	6720
gcctcgtggg atgagaaaga cctgacogtc cccagcctg acaccogtga agggctctgtg	6780

ES 2 659 556 T3

ctgaggagga ttagtaaaaag aggaaagcct cttgcagttg agataagagg aaggcctctg 6840
tctcctgcct gcccctggga actaaatgtc tcggtataaa actctattgt acatttgttc 6900
tcttctgaga taggagaaaa ccacacctgt ggcgaggagg gagacatgtt ggtggcagca 6960
atgctgttct gttactcttt actccactga gatgtttggg tggagaaaag cataaatctg 7020
gcctatgtgc acatccaggc atagtacctt cccttgaact ttttgtgac acagattcct 7080
ttgctcacat gttttcttgc tgaccgtctc cgcaactatca ccctgttctc ctactacatt 7140
ccccttactg agatagtaaa ataataatca ataaatactg agggaaactca cagaccggtg 7200
ctggtgcagg tcctccggat gctgagtgc gtctcctggg cccactgttc tttctocata 7260
ctttgtgtct tatttctttt ctcaagtctc cgtcccacct gacgagaaat acccacaggt 7320
gtggaggggc 7330

<210> 13
<211> 961
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 13

gtggggaaaa gaaagagaga tcagattgtt actgtgtcta tgtagaaaac agaagacata 60
agaaactcca ttttgttctg ctttgagatg ctgttaatct gtaacttttg tcccaacctt 120
gtgctcacia aaacatgtgc tgtattgaat caaggtttta tggatctagg gctgtgcagg 180
atgtgccttg gtaaaaatgt gtttgcaggc agtatgcttt gtaaaagtca tcgccattct 240
ccattctcta ttaactagag acacaatgca ctgcggaagg ccgcaggaa cctgcccac 300
gaaagcctgg gtattgtcca ggtttccccc cactgagaca acctgagata cggcctcgtg 360
ggaagggaaa gaccttacag cccccagcc cgacatccgt aaagggctctg tgctgaggag 420
gattagtga agaagaaggc ctcaatgcgg ttgagataag aggaaggcgt ctgtctcccg 480
cacgtccctg ggaatggaat gacaaatgta aaaccaacca tacattctac tctaagagaa 540
aatcgcccta tggatacagg tgagacatca tggcagcaat actactcttt actgcaactga 600
gatgtttatg taaagttaaa tataaatcta gcctacgtgt acatttaggc ccagcacttt 660
tccttaaaact tatttatgac acagattcct ttactcacat gtttttctgc tgaccctctc 720
cccaccttca ccctatagcc ccaccacatt cccctcgcca agataggaaa aatagtgatc 780
aataaatact gagagaactc agagactcag agtaagtga caccggtgtt ggtcctcact 840
tactaagcgc cggccccca gggcccactt ttcttcctct gtactttgtc tctgtgtctt 900
atctcttttc tcagtctctc atctccacct tgcaagaaat acccacagga gtggagaggg 960

a 961

<210> 14
<211> 437
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 14

ES 2 659 556 T3

```

gtcaggcctc tgagcccaag ctaagccatc atataccctg tgacctgcac gtatacatcc 60
agatggcctg aagccactga agaaccacaa aagtgaaaat agccagttcc taccttaact 120
gatgacattc cagcattgcg atttgttctt gcccttccct aactgatcaa tggaccttgt 180
gacactcctt ctcttggaac atgagtctca ggagctcccc actgagcacc ttgtgacccc 240
cacccttgcc cgcaagagaa aaacccctt taactgtaat tttccactac ctacccaaat 300
cctataaaga ctgcctcacc cctatctccc ttgtctgact cctttttcga actaagtcgg 360
cctacacca catgattaaa agctttattg ctacccaaa gcctgtttgg tggctctctc 420
aactgacgc gcgttaa 437

```

<210> 15
 <211> 966
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 15

```

gtggggaaaa gagagagaga tcacattgtt actgtgtctg tgtagaaaga agtagacata 60
ggagactcca ttttgttctg tactaagaaa aattcttctg ccttgagatg ctgttaatct 120
aaccctagcc ccaaccctgt gctccctgag acatatgctg tgtcaactca ggggttaaag 180
gattaaagggc tgtgcaagat gtgctttgtt aaagaaatgc ttgaaggcag catgctcggt 240
aagagtcac cccactccct aatctcaagt actcaggac aaaaacact gaggaaggcc 300
acagggacct ctgcctagga aagccaggta ttgtccaagg tttctcccca tgtgatagtc 360
tgaaatgtgg cctcgtggga agggaaagac ctgaccgtcc cccagcccgga caccgtaaa 420
gggtctgtgc tgaggaggat tagtaaaaga ggaaggacg cctctttgca gttgagacaa 480
gaggaaggca tctgtctcct gctcgtccct gggcaatgga atgtctcagt gtaaaacccg 540
attgtatatt ccatctactg agatagggga aaactgcctt agggctggag gtgggacatg 600
ctggcagcaa tactgctctt caagtcattg agatgtttat gtgtatgcat atctaaagca 660
cagcacttaa ttctttacct tgtttatgat gcagagacct ttgttcacgt gtttacctgc 720
tgaccttctc tccactatta tcctttgacc ctgccacatc cccctctccg agaaacaccc 780
aataatgac aataaatact aagggaactc agaggccggg gggatcctcc gtatgctgaa 840
caccggtccc ctggaccctt ttttttctt ctctatactt tgtctctgtg tctctttctt 900
ttccaagtct ctcatccac ctaacgagaa acaaccacag gtgtggaggg gcagcccaac 960
ccttca 966

```

<210> 16
 <211> 5924
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 16

ES 2 659 556 T3

tggggc aaac taaaagtaaa attaaaagta aatatgcctc ttatctcagc tttattaaaa	60
ttctttttaa aagaggggga gttaaagtat ctacaaaaaa atctaataca gctatttcaa	120
ataatagaac aattttgccc atggtttcca gaacaaggaa ctttagatct aaaagactgg	180
aaaagaattg gtaaggaact aaaacaagca ggtaggaagg gtaatatcat tccacttata	240
gtatggaatg attgggccat tattaagca gctttagaac catttcaaac agaagaagat	300
agcgtttcag ttcttgacgc ccctagaagc tgtatagtag attgtaatga aaagacaagg	360
aaaaaatccc agaaagaaat ggaaagtta cattgcgaat atgtagcaga gccggtaatg	420
gctcagtc aa cgcaaatgt tgactataat caattacagg aggtgatata tccgtgaaacg	480
ttaaaattag aaggaaaagg tccagaatta gtggggccat cagagtctaa gccacgaggg	540
ccaagtcctc ttccagcagg tcagggtccc gtaacactac aacctcaaac gcaggttaaa	600
gaaaataaga cccaaccgcc agtagcttat caatactggc cgccagccga acttcagtat	660
cggccacccc cagaaagtca gtatggatat ccaggaatgc cccagcacc acagggcagg	720
gcgcataacc ctccagccgc cactaggaga cttaatccta cggcaccacc tagtagacag	780
ggtagtgaat tacatgaaat tattgataaa tcaagaaagg aaggagatac tgaggcgtgg	840
caattcccag taacgttaga accgatgcc cctggagaag gagcccaaga gggagagcct	900
ctcacagtgt aggccagata caagtctttt tcgataaaaa tgctaaaaga tatgaaagag	960
ggagtaaaac agtatggacc caaatcccct tatatgagga cattattaga ttccattgct	1020
catggacata gactcattcc ttatgattgg gagattctgg caaaatcgtc tctctcacc	1080
tctcaatttt tacaatttaa gacttggtgg attgatggg tacaagaaca ggtccgaaga	1140
aatagggttg ccaatcctcc agttaacata gatgcagatc aactattagg aataagtcaa	1200
aattggagta ctattagtca acaagcatta atgcaaaatg aggcattga gcaagttaga	1260
gctatctgcc ttagagcctg ggaaaaaatc caagaccag gaagcgctg cccctcattt	1320
aatacagtaa gacaagggtc gaaagagccc taccctgatt ttgtggcaag gctccaagat	1380
gttgctcaaa agtcaattgc caatgaaaaa gcccgtaagg tcatagtga gttgatggca	1440
tatgaaaacg ccaatcctga gtgtcaatca gccattaagc cattaaaagg aaaggttccc	1500
gcaggatcag atgtaatctc agaatatgta aaagcctgtg atggaatcag aggagctatg	1560
cataaagcta tgcttatggc tcaagcaata acaggagttg ttttaggagg acaagttaga	1620
acatttgag gaaaatgtta caattgtggt caaattggtc acttaaaaaa gaattgccca	1680
gtctcaaata aacagaatat aactattcaa gcaactacaa caggtagaga gccacctgac	1740

ES 2 659 556 T3

ttatgtccaa gatgtaaaaa aggaaaacat tgggctagtc aatgtcgttc taaatttgat	1800
aaaaatgggc aaccattgtc gggaaacgac caaaggggcc agcctcaggc cccacaacaa	1860
actggggcat tcccaattca gccatttgtt cctcaggggtt ttcagggaca acaaaccac	1920
tgtcccaagt gtttcagga ataagccagt taccacgata caacaattgt cccccgccac	1980
gagcggcagt gcagcagtag atttatgtac tatacaagca gtctctctgc ttccagggga	2040
gccccacaa aaaatcccca cagaggata tggccactg cctgagagga ctgtaggact	2100
aatcttggga agatcaagtc taaatctaaa aggagttcaa attcactctg gtgtggtga	2160
ttcagactat aaaggcgaaa ttcagttggt tattagctct tcaattcctt ggagtgccag	2220
tccaggagac aggattgctg aattattact cctgccatat attaagggtg gaaatagtga	2280
aataaaaaga acaggagggt ttggaagcac tgatccgaca ggaaaggctg catattgggc	2340
aagtcaggtc tcagagaaca gacctgtgtg taaggccatt attcaaggaa aacagtttga	2400
agggttggta gacactggag cagatgtctc tatcattgct ttaaatcggg ggccaaaaaa	2460
ttggcctaaa caaaaggctg ttacaggatt tgtcggcata ggcacagcct cagaagtga	2520
tcaaagtact gagattttac attgcttagg gccagataat caagaaagta ctgttcagcc	2580
aatgattact tcaattcctc ttaatctgtg gggctcgagat ttattacaac aatggggtgc	2640
ggaaatcatg ccgctccat tatatagccc cagcagtc aaatcatga ccaagatggg	2700
atatatacca ggaaaggac taggaaaaaa tgaagatggc attaaagttc cagttgaggc	2760
taaaataaat caagaaagag aaggaatagg gtatccttgt taggggcagc cactgtagag	2820
cctcctaacc ccataccatt aacttggaac acagaaaaac cgggtgtgggt aaatcagtgg	2880
ccgctaccaa aacaaaaact ggaggcttta catatttag caaatgaaca gttagaaaag	2940
ggtcacattg agccttcgtt ctgccttg aattctcctg tgtttgtaac tcagaagaaa	3000
tcaggcaaat ggcgtatggt aactgactta agggccgtaa acgccgtaat tcaacctatg	3060
gggcctctcc aaccggggtt gccctctctg gccatgatcc caaaagactg gcctttaatt	3120
ataattgatc taaaggattg cttttttacc atccctctgg cggagcagga ttgcgaaaaa	3180
tttgccttta ctataccagc cataaataat aaagaaccag ccaccagggt tcagtggaaa	3240
gtgttacctc agggaatgct taatagtcca actatttgtc agacttttgt aggtcgagct	3300
cttcaaccag ttagagacaa gttttcagac tgttatatta ttcattatat tgatgatatt	3360
ttatgtgctg cagaaacaaa agataaatta attgactgtt atacatttct gcaagcagag	3420
gttgccaatg caggactggc aatagcatct gataagatcc aaacctctac tccttttcat	3480
tatttaggga tgcagataga aaatagaaaa attagccac aaaaaataaa aataagaaaa	3540
gacacattaa aaacactaaa ttattttcaa aaattgctgg gagatattaa ttggattcgg	3600

ES 2 659 556 T3

ccaactctag	gcattcctac	ttatgccatg	tcaaatttgt	tctctatctt	aagaggagac	3660
tcagacgtaa	atagtaaaag	aatgttaacc	ccagaggcaa	caaaagaaat	taaattagt	3720
gaagaaaaaa	ttcagtcagc	gcaaataaat	agaatagatc	ccttagcccc	actccaactt	3780
ttgatttttg	ccactgcaca	ttctccaaca	ggcatcatta	ttcaaaatac	tgatcttgtg	3840
gagtgggtcat	tccttcctca	cagtacagtt	aagactttta	cattgtactt	ggatcaaata	3900
gctacattaa	ttggtcagac	aagattacga	ataataaaat	tatgtggaaa	tgacccagac	3960
aaaatagttg	tccttttaac	caaggaacaa	gtagacaag	cctttatcaa	ttctggtgca	4020
tggcagattg	gtcttgctaa	ttttgtggga	attattgata	atcattaccc	aaaaacaaag	4080
atcttccagt	tcttaaaatt	gactacttgg	attctaccta	aaattaccag	acgtgaacct	4140
ttagaaaatg	ctctaacagt	atttactgat	ggttccagca	atggaaaagc	agcttacaca	4200
gggccaag	aacgagtaat	caaaactcca	catcaatcgg	ctcaaagagc	agagttggtt	4260
gcagtcatta	cagtgttaca	agattttgac	caacctatca	atatttatatc	agattctgca	4320
tatgtagtac	aggctacaag	ggatgttgag	acagctctaa	ttaaatatag	catggatgat	4380
cagttaaacc	agctattcaa	tttattacaa	taaactgtaa	gaaaaagaaa	tttccattt	4440
tatattactc	atattcgagc	acacagtaat	ttaccagggc	ctttgactaa	agcaaatgaa	4500
caagctgact	tactggtatc	atctgcattc	ataaaagcac	aagaacttca	tgctttgact	4560
catgtaaatg	cagcaggatt	aaaaaacaaa	tttgatgtca	catggaaaca	ggcaaaagat	4620
atcgtacaac	attgcacca	gtgtcaagtc	ttacacctgc	ccactcaaga	ggcaggagtt	4680
aatcccagag	gtctgtgtcc	taatgcatta	tggcaaatgg	atgtcacgca	tgtaccttca	4740
tttggaat	tatcatatgt	tcatgtaata	gttgatactt	attcacattt	catatgggca	4800
acttgccaaa	caggagaaag	tacttcccat	gttaaaaaaa	cattttattgt	cttgttttgc	4860
tgtaatggga	gttccggaaa	aatcaaaac	tgacaatgga	ccaggatatt	gtagtaaagc	4920
tttccaaaaa	ttcttaagtc	agtggaaaat	ttcacatata	acaggaatgc	cttataattc	4980
ccaaggacag	gccatagttg	aaagaactaa	tagaacactc	aaaactcaat	tagttaaaca	5040
aaaagaagca	ggagacagta	aggagtgtac	cactcctcag	atgcaactta	atctagcact	5100
ctatacttta	aattttttta	acatttatag	aaatcagact	actacttctg	cagaacaaca	5160
tcttactggt	aaaaagaaca	gccacatga	aggaaaaacta	atttggtgga	aagataataa	5220
aaataagaca	tgggaaatag	ggaaggtgat	aacgtggggg	agaggttttg	cttgtgtttc	5280
accaggagaa	aatcagcttc	ctgtttggat	acgcactaga	catttgaaat	tctacaatga	5340
accatcggga	gatgcaaaga	aaagcacctc	cgcggagacg	gagacaccac	agtcgagcac	5400
cgttgactca	caagatgaac	aaaatggtga	cgtcagaaga	acagatgaag	ttgccatcca	5460
ccaagaaggc	agagccgcca	acttgggcac	aactaaagaa	gctgacgcag	ttagctacaa	5520

ES 2 659 556 T3

	aatatctaga gaacacaaag gtgacacaaa cccagagag tatgctgctt gcagccttga	5580
	tgattgtatc aacggtggta agtctcccta tgcctgcagg agcagctgca gctaaactata	5640
	cctactgggc ctatgtgcct ttcccgcct taattcgggc agtcacatgg atggataatc	5700
	ctatagaagt atatgttaat gatagcgtat gggtaacctg cccacagat gatcgtgccc	5760
	ctgccaacc tgaggaagaa gggatgatga taaatatttc cattgggtat cgttatcctc	5820
	ctatttgctt agggagagca ccaggatggt taatgcctgc agtccaaaat tggttggtag	5880
	aagtacctac tgtcagtcct atcagtagat tcacttatca catg	5924
5	<210> 17 <211> 351 <212> DNA <213> Homo sapiens	
	<400> 17	
	caggcctctg agcccaagcc tgcaggtata catccagatg gcctgaacca actgaagaat	60
	cacaaaagaa gtgaaaatgg ccaattcctg ccttaactga tgacattacc ttgtgaaatt	120
	ccttctcctg gctcagaagc tccccactg aacactttgt gactcctgcc cctgccctcc	180
	agagaacaac cccctttgac tataattttt cgctacctac ccaaacccta taaaactgcc	240
	ccaccctaa ctccccttgc tgactcattt ttgggactca gccccctgc acccagggtga	300
10	aataaacagc ttatttgctc acacaaagcc tctttggtgg tctcttcacg c	351
15	<210> 18 <211> 56 <212> DNA <213> Homo sapiens	
	<400> 18	
20	cctccactac gccccctcag caggaagaag ccagagtgat cgacggcctt ttcca	56
25	<210> 19 <211> 314 <212> DNA <213> Homo sapiens	
	<400> 19	
	taataacatc aaccctgac ctaaactact tgtgctatcc gttaaattcca gacattgtat	60
	gaaaaagcat tgcaaagctt tctgttctgt tagctgatac atgtagcccc cagtcacgtt	120
	ccccgcttgc tcgatttata acgacctttt cacgtggacc ccttagagtt gtaagccttt	180
	aaaaaggcca agaatttctt ttccaggag ctcggctctt aagacgcaag tctgccgaca	240
	ctcctggctg aataaacctc ttccctcttt aatccagtg ctgaggagtt ttgtctgtgg	300
	ctcgtcctgc taca	314
30	<210> 20 <211> 7190 <212> DNA <213> Homo sapiens	
35	<400> 20	

ES 2 659 556 T3

```

gccaggcctc tgagcccaag ctaagccatc atatcccctg tgacctgcac gtatacatcc 60
agatggcctg aagtaactga agaatacaca aagaactgaa aatgccctgt tcctgcctta 120
actgatgaca ttaccttgtg aaattccttc tcctggctca tcctggctca aaagctcccc 180
cactgagcac cttatgacct ccgcccctgc ccgccagcga acaacaccct ttgactgtaa 240
ttatccacta cccacccaaa tcttataaag ctgccccacc cttatctccc ttcgctgact 300
cttttcggac tcagcccgcc tgcaccagg ttaaataaac agcctcattg ctcacacaaa 360
gcctgttttg tggctctctc acacggatgc gtgtgacatt tggtgccatg actcggatca 420
gggatccttg ggagatcaat cccctgtcct cctgctcttt gcacctacga cctctggtcc 480
tcagaccaac cagcccaagg aacatctcac caattttaaa ttggataagc ggcctctttt 540
tacgcttttc tccaacctct ctactatcc ctcaacctct ttctccttg aatcttggtg 600
ccatctttca gtctctccct tctcttaatt tcagtgcctt tccttttctg gtagagacag 660
gagacgcgtt ttatccgtga acccaaaact ccatcgctag ttacggactc gggaaaacag 720
tcttcccttg gtgtttaatc acgcagggat gcctgcttga ttactcacc acgtttcaga 780
gggtgtctgat cacacaggga cgcctgcctt ggtccttcac ccttagcagc aagcactgct 840
tttcttgggg gcaagcacc ctcaccctt ctctccgtgt ctctaccct tttccactgt 900
cctggggggc aagcaccctc catcccttct ctctgtgtgt ctaccctt tccactgtcc 960
tggggggcaa gcacccccc accttctctc cgtgtctcta cctctcttt tctctggact 1020
tgcctccttc actataggca aacttcacc ctccattcct ccttcttctc ctttagcctg 1080
tgttctcaag aactcaaac ctcttcaact cacacctgac ctaaaaccta aatgccttat 1140
tttcttctgc aatgtgtct gacccaatg caaacttgac aatggttcca aatagccaga 1200
aaacggcact ttcgatttct ccatcctaca aggtctaggt aattcttgtc atgaaatggg 1260
caaatggtct gaggtgcctg acgtccaggc attcttttac acatcagtcc ctccctagtc 1320
tctgttccca atgcaattag tcccaaatct tgcttcttcc cctccacct gtcccctcag 1380
tcccaacccc aagcattgct gagtctttcc aatcttctt ttctacagac ccatctgacc 1440
tctcctttcc tccccagggt gtcctcacc aggcctagcc aggtcccaat tcttcctcag 1500
cctccgctcc cctaccctat aatcctttta tcacctctc tctcacacc cgacgaggct 1560
tacagtttcg ttctgcgact agccctcccc gacctgccca gcaatttctt cttaaaaggt 1620
ggctggagcc aaaggcatgg tcaaggtttt tctttatccg acctctcca aatcagttag 1680
cgtttaggct ctttttcatc aaatagaaaa acccagccca gttcttggct cgtttggcag 1740

```

ES 2 659 556 T3

caacctgaga cgctttacag ccctagaccc tgaaaggtca gaaagaaggc catcttattc	1800
ttaatacgca ttttattacc cagtcgctc ctgacattaa ataaagctcc aaaaattaga	1860
ttccagccct caaaccacac aacaagactt aattaacctc gccttcaagg tgtacaataa	1920
tagagcagag gcagccagac agcaacgcat ttctgagtta caattacttg cctctgccat	1980
gagacaaaac ccagccgcac ctccagcata caagaacttc aaaatgccta agccgcgcac	2040
acctaagcca cagcggccag gcgttcctac aggacttcct ccaccaggat cttgcttcaa	2100
gtgccagaaa tctggccact gggccaagga atgccgcag ccaggattc ctctaagcc	2160
gtgtcccatg tgtatgggac cccactggaa atcagactgt ccaagtcacc cagcagccaa	2220
ccccagagtc cctggaactc cggcccaagg ctctctgact gactccttc cagatcttct	2280
tgacttagcg gctgacgacc gacgtgccc aattgcctca gaagcttcct ggaccatcac	2340
agatgctttg ggtaactctt atagagtga gggtaagtcc atccccttct taatcaatac	2400
tgaggctacc cactccacat taccttcttt tcaagggcct gtttggtatg cctccataac	2460
tgtttggggt gttgacggcc aggcttctag acctctaaa actcccaac tctgatgcta	2520
gcttgacaaa tattctttta tatactcctt ctagtattcc ccacctgcc agctcccttg	2580
ttaggtaag acattttaac taaattatct gcttccctga ctgttcctgg gctacagcca	2640
catctcattg ctgccttttt cccagttca aagcctcctt tgcattctcc ccttgatatc	2700
ccccacctta atccacaagg gtaggacacc tctactccct ccttggcgat tgatcatgca	2760
ccccttacca tcccattaaa acctaatac ccataccccg ctaaacgcc atatcccatc	2820
acacagcacg ctttagaagc ctgttattac tcgcctgtta cagcatggcc ttttaaaacc	2880
tataaactct ccttacaatt cccccatttt acctgtccta aaaccagaca agtattacag	2940
gttagttcag gatctgcgcc ttatcaacca aattgttttg cctatccacc ccgtggtgcc	3000
aaaccatata actctcctat cctcaatacc tccctccaca acccattatt ctattctaga	3060
taaacctagc tgaccccata aatcctaaat cctttcccca ctccccttc cattccttaa	3120
aaaacagctc taaaagctgc tcccacacta gctctcccta actcatcca accttttca	3180
ttatacacag ccaaagtga ggactctgtg gtcggaattc ttacacaaga gccaggaccg	3240
cgccctgtag tctttctgtc caaacaattt gacctactc ttttagccta gccttcattg	3300
ctgtgtgtgg cagctgccgc tgctttaata ttttcagagg ccctcaaat cacaactat	3360
gctcaactca ctctctacag ttctcataac ttccaaaatc tattttcttc ctacacctg	3420
acacatatac tttctgccct ctggtcctt cagctatact cgctctttgt tgagtctccc	3480
acaattacca ttgttactgg cccggacttc aatccggcct ccacattat tctgatacc	3540
acacctgaca ttcactccaa ttcccatat ttcttcttt cctgttcctc acctgaaca	3600

ES 2 659 556 T3

cacttggttt attgatagca gttccaccag gcctaactgc cactcaccag caaaggcagg	3660
ctatgctata gtatcttcca cacctatcag tgaggctacc actotgccc cgtccactac	3720
ctctcaacta gccaaactca ttgccttcac tcgagccctt gctcttgcaa aaggactacg	3780
catcgatatt tatattgact ttaaatatgc cttccatata ctgcaccacc atgctgttat	3840
atgggcagaa agaaatttcc tcactatgca agggctctcc atcattaatg cctctttaat	3900
aaaaactctt ctcaaagccg ctttacttcc aaaggaggct agagtcaccg ggcgcggtgg	3960
ctcacgcctg taattccagc actttgggag gccgaggtgg gtggatcaca aggtcaggag	4020
atcgagacca tcctggctaa cacggtgaaa ccccgctctc actaaaaata caaaaaatta	4080
gccaggcatg gtggcgggtg cctgtagtcc cagctactcc agaggctgag gcaggagaat	4140
ggcgtgaacc tgggaggcgg agcttgccgt gagccgagat ggcaccactg cactccagcc	4200
tgggcgagag tgtgagactc tgtctcaaaa aaaaaaaaaa agaaagaaag aaaggaagga	4260
agctagagtc attcactgca agcagccatc aaaaggcatc agacctctca ttgctcaggg	4320
caatgcatat gctgataagg tagctaaaaa agcacctagc attccaactt ctatccctca	4380
tggcagtttt tctccttctc atctggccac tcccacctac tccccactc aaacttgcac	4440
ctatcaatct cttccacac aaggcaaatg gttcttgga caaggaaaat atctccttcc	4500
agcctcacag gccattctc ttctgtcatc atttcatagc ctcttccatg taggttacia	4560
gccgtgggtc tgcctcttag aacctctcat ttcttttcca tcgtaaaaat ctatcctcaa	4620
aaaaatctca gtgttccatc tgctatctac tactctcag ggattattca ggcctctcc	4680
cttccctaca catcaagctc ggggatttgc cccctgcca ggaactggca attgacttta	4740
ctcacatgcc ccgggtcaga aaactaaaat acctcttgg ctgggtaaac actttcactg	4800
ggtgggtaga agcctttccc acagggtctg agaaggccac cgcggtcatt tcttctcttc	4860
tgtcagacat aattcctcgg tttggccttc ccacctctat acagtctgat aatggaccgg	4920
cctttattag tcaaatcacc caagcagttt ctccagctct tgttatttag tggctcctgg	4980
ttttacctca aatccccacc cttaagtctc tctttaagtg gatagaagat cttcagtgc	5040
aaagtacact ccaatacttt caccctgatg aagtcctatt ctttactttt atactcactc	5100
ttactcttgt tcccgttctt atgccacgct ctacctctcc ccagctatct ccaccacact	5160
atcaatctca gtcactctct cctagccgtt tctaactcct ctttaacaat tgetagcttt	5220
gcattttctt ttctccaaa atcgccgagg cctcgactta ctcaactgcta aaaataaaat	5280
aaaaaaaaata aaaaaagggg ggggtactct gtatattttt aaatgaacag tgctgttttt	5340
acctaaatca atctggcctg gtatatgaca acataaaaaa aaaaaaaaag ctcaaagata	5400
gagcetaaaa acttgccaac caagcaagta attaggetga acccccttag gcactctcta	5460
attggatgct ctgggccttc ccaattctta gtcccttaat ctctgttttt ctccctctct	5520

ES 2 659 556 T3

tatttggacc ttgtgtcttc tgtttagtct ctcaactcat acaaaactgc atccaggcca 5580
tcaccaaaca ttctatggga caaatactcc ttttaacaac cccacaatat cgcccttac 5640
cacaaaatct tccttcagct taatctctcc cactctaggt toccatgtcg cccctaatacc 5700
cgctcgaagc agccctgaga aacatcgccc attatctctc catatcacc cccaaaattt 5760
tcgccgcccc aacactttac cactatttca ttttattttt cttactaata taagaagaca 5820
agaatgtcag gcctctgagc ccaagctaag ccatcatatc ccctgtgacc tgcacatata 5880
tatacatcca ggtggcctga agtgaagaac caaaaagaa gtgaaaatgg cctattcctt 5940
gtggggaaaa gaaagacaga tcagattgtt actgtgtctg tgtagaaaga agtagacata 6000
gggagactcca ttttgttctg tactaaaaa aattcttctg ccttggtatg ctgttaatct 6060
atgaccttac cccaacgcc gtgctctctg aaacatgtgc tgtgtccact cagggttaaa 6120
tggattaagg gcggtgcaag atgtgctttg ttaaacagat gcttgaaggc agcatgctcg 6180
ttaagagtca tcaccactcc ctaatctcaa gtaccaggc acacaaacac tgcggaaggc 6240
cgcaggttcc tctgcctagc aaagccaggc attgtccaag gtttctcccc atgggatagt 6300
ctgaaatatg gcctcatggg aagggaaga cctgaccgtc cccagcccg acaccagta 6360
aagggtctgt gctgaggagc attagtataa gaggaaggaa tgcctcttg cagttgagac 6420
aagaggaagg catctgtctc ctgctcgtca ctgggcaatg gaatgtctcg gtataaaacc 6480
tgattgtatg ttccatctac tgagataggg gaaaaccgcc ttagggctgg aggtgggaca 6540
tgcgggcagc aacactgctc ttttaaggat tgagatgttt atgtgtgtgc atatctaaag 6600
cacagcactt aatcccttac cttgtctatg aggtagagac ctttgttcac gtgtttatct 6660
gctgaccttc tctccactat tatectatga ccctgccaca tccccctctc cgagaaacac 6720
ccaagaatga tcaataaata ctaagggaac tcagaggctg ggggatcct ctatatgctg 6780
aacgctggtc ccctgggccc ccttatttct ttctctatac tttgtctctg tgtcttttcc 6840
ttttccaagt ctctcgttcc acctaacaag aaagaccac aggtgtggag gggcaacca 6900
ccccttcaat tcctgcctta actgatgaca ttactttggg aaattccttt tcctggctca 6960
taagctcccc aactgagcac cttgtgacct ttgccctgc ctgccagaga acaacctct 7020
ttgactgtaa ttttccacta cccacccaaa tcctataaaa tggccccacc cttatctccc 7080
ttcgctgact cttttttcag actcagcccg cctgcaccca ggtgaaataa acagccttgt 7140
tgctcacaca aagcctgttt ggtggtctct tcacacggac gtgagtga 7190

<210> 21

<211> 424

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

ES 2 659 556 T3

	aggagatccg tcagggtagt gggagaaatt gtaggaaaag atacaaacct tcctggaagg	60
	ctgggaggtt ttgcaaaagc ttcgaaaggc tgccttcagc caaactctct tatccggggc	120
	ctgagagcaa aggttagata acaaggggat gtaaagaaat tcatctagat aaattagttt	180
	acataggcct tggaacctgg cctttaatca ttagcatgca cggctgctct ctcagggcca	240
	gggggcaacc gtgttaatta tccacaagtt gtgttgactc aataaatgac ttgtcagggc	300
	cacagctgct acaactcttt ctgtgagtgg cccgggtccc cagcccgtg tttcactgga	360
	tacctgtgtc tgagtacatt ttttcatccg ttgtcctcc agggctctgct ggtcagacct	420
	ggca	424
	<210> 22	
	<211> 867	
5	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 22	
	tggttaacctg taaccttagc cccatccctg tgccacaga aacatgtgct gtattgactc	60
	aaggtttagg ggatttaggg ctgtgcagga tgtgctttgt taacaatgtg tttgcaggca	120
	gtatgcttgg taaaagtcac cgccatcctc cattctccat taaccaggga cacagtgcac	180
	tgcggaaagc cgcagggacc tctgcccagg aaagcctggg tattgtccag gtttcccccc	240
	agtgagacgg cctgagatat ggcctcgtgg gaagggaaag acctgatcgt cccccagccc	300
	gacaccata aagggtctgt gctgaggagg attagtgaag gagggaggcc tctttgcagt	360
	tgagataaga ggaaggcttc tgtctccgac atgcccctgg gaacggaatg tctccgtgta	420
	aaaccgcatc gtacattagt tctattctga gacaggagaa aaccgccctg tggctggagg	480
	cgagatatgc tggcggcaat gctgctctgt tactctgcta cactgagatg tttgggtgga	540
	gagaagcatg aatctggcct acgtgcacat ccgggcacag caccttccct tcaagctatt	600
	tgtgacacag atgcctttgc tcacattttc ttgtgacct ctgctctgct gccgcattcc	660
	tcatgcaaag atagtgaaga tggtaatgaa taaatactga gggaaactcag agaccggggc	720
	cgggtgcgggt cctccgtata ctgagcgccg tctcctgggc ccactgcctt ctctatactt	780
	tgtctctgtg tcttatttct tttctcagtc tctcatccca cctgacgaga aacaccacaca	840
10	ggtgtggagg ggctggccac cccttca	867
	<210> 23	
	<211> 107	
	<212> DNA	
15	<213> Homo sapiens	
	<400> 23	
20	ttaggcctct gagccaagc taagccatca tatcccctgt gacctgcacg tatacatcca	60
	gatagcctga agcaactgta aaaatatcct taactgatga cattcca	107
	<210> 24	
	<211> 5888	
25	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	

ES 2 659 556 T3

<400> 24

gtcaggcctc tgagcccaag ccaagtcato gcatcccctg tgacttgcaac gtatacaccc	60
agatggcctg aagtaactga agaatacaca aagaagtgaat tatgccctgc cccacettta	120
ctgatgacat tccaccacaa aagaagtgaat aatggccagt ccttgccctta agtgatgaca	180
ttcccttggtg aaagtccctt tccctggctca tccctggctca aaaagctccc cccactgagca	240
ccttgccgacc cccactccag cccgccagag aacaaacccc ctttgactgt aattttcctt	300
tacctaccca aatccataa aacggcccca cccctatctc ccttcgctga ctatcttttc	360
ggactcagcc tgccctgcaac cagggtgaaat aaacagccat gttgctcaca caaagcctgt	420
ttggtggtct cttcacatgg acgtgcatga aatttggtgc tgtgactcgg atcgggggac	480
ctcccttggg agatcaatcc cctgtccctc tgttctttgc tccgtgagaa agatccacct	540
acgacctcag gtccctccgac cgaccagccc aagaacatc tcaccaattt caaatccggt	600
aagtggcctc ttcttactct cttctccaac ctctctcact gtccctcaac cactttcttc	660
tttccattct tcaatctctc ccttctctta atttcaattc ctttcatttt cagggagaga	720
caaaggagac acgtttttatc cgtggaccca aaactccggc gccggtcacg gactgggaag	780
gcagccttcc cttggtgttt aatcattgca gggacgcctc tctgattata caccacggt	840
tcaagggtgt cagaccacgc agggatgcct gccttggtcc ttcaccctta gcggcaagtc	900
ccacttttct ggggaagggg caagtacctc aacccctttt ctccttgtct ctaccccttc	960
tctgcttttc tgggagaggg gcaagtacct ctcaaccctt tctctccttg tctctacccc	1020
ttctctgctt tccctggggca ggggcaagta cccctcaacc ccttctcctt cacccttagc	1080
ggcaagtccct gctttcctgg ggcaggggca agtaccctc aaacccttct ctttcaccct	1140
tagtggcaag tcccgctttt ctagggggca agaaccacca atcccttatt tccgcacccc	1200
aacctcgat ctctgtgcc caatacctta tttctgtgcc ccgacctctt atttccatgc	1260
cccaacccct tatttctgtg ccccatccct tatttccatg cctgacctc ttatctctgc	1320
gccccaaacc cttttccac ttttctggaa ggtaagaacc ccgaacccc ttccctccgt	1380
ttctctactc tctcttttct ctaggcttgc ttccttact ataggcaact ttccaccctc	1440
cattcctctt tctactccct tggcctgtgt tctcaaaaac ttaaaacctc ttcaactcac	1500
acctgacctc aaacctaaat gccttatttt cttctgcaat gccacttgac cccaatacaa	1560
actcaacagt agttccaaat agccagaaaa cggcactttg aatttttcca tcctacaaga	1620

ES 2 659 556 T3

tctaaataat	tcttgcgta	aaataggcaa	acggtctgag	gtgcctgacg	tccaggcatc	1680
ctttacacat	cagtcccttc	ctagtctctg	tgcccagtg	aacccgtccc	aaatcttcct	1740
tctttccctc	ctgcctgtcc	cctcagtacc	aacaccaagc	gtcgtctgag	ctttctaatc	1800
ttccttttct	acagaccat	ctgacctctc	ccctcctcgc	caggccgagc	taggtcccaa	1860
ttcttctctc	gcctccgctc	ctccacccta	taatcttttt	atcacctccc	ctcctcacac	1920
ctggtccggc	ttacagtttc	gttccgtgac	tagccctccc	ccacctgccc	agcaatttac	1980
tcttaaaaag	gtggctggag	ccaaaggcat	agtcaagggt	aatgctcctt	tttctttatc	2040
ccaaatcaga	tagcgtttag	gctctttttc	atcaaataa	aaaatgcagc	ccagttcatg	2100
atttgttttg	cagcaaccct	gagacgcttt	acagccctag	accctaaaaa	gccaaaaggc	2160
cgtcttattc	tcaaaaatac	ttgtattacc	cattctgctc	cgaaataaaa	ctccaaaaat	2220
taaattccag	ccctcaaaac	ccacaacagt	atttaattaa	cctcgccttt	aagggtgtaca	2280
ataatagaaa	aaagttgcaa	ttccttgcc	ccactgtgag	acaaacccca	gccacatctc	2340
cagcacaaga	gaacttccaa	acgcctgaac	cgcagcagcc	aggcgttcct	ccagaacctc	2400
ctccccagc	agcttgctac	acatgcggga	aatctggcca	ctggggccaag	gaatgcccgc	2460
agcctgggat	tctctctaag	ccgcgtccca	tctgtgtggg	acccactga	aaatcggaact	2520
gttcaactca	cctggcagcc	actcccagag	ccctggaac	tctggcccaa	ggctctctga	2580
ctccttccca	gatcttctcg	gcttagcggc	tgaagactga	cactgcccga	ttgcctcgga	2640
agcccccctag	accatcaagg	acgctgagct	tcaggtaact	ctcacagtgg	aaggtaggcc	2700
cgtcccttc	ttaatcaata	cggaggtac	ccactccaca	ttaccttctt	ttcaagggt	2760
tgtttccctt	gcctccataa	ctgttggtgg	tattgacggc	caggcttcta	aacctcttaa	2820
aactcccaa	ctctggtgcc	aacttagaca	atactctttt	aagcactcct	tttcagttat	2880
ccccacctgc	ccagttccct	tattaggctg	agacacttta	actaaattat	ctgcttccct	2940
gactatccct	ggactacagc	tatatctcat	tgccaccctt	cttcccaatc	caaagcctcc	3000
tttgcgtcct	cctcttgtat	ccccccacct	taaccacaaa	atatgagata	cctctactcc	3060
ctccttggcg	accgatcatg	cacccttac	catctcatta	aaacctaatc	accattaccc	3120
cactcagcgc	caatatccaa	tccgcagca	cgttgaaaa	agattaaagc	ctgttatcac	3180
tgcctgcta	cagcatggcc	ttttaaaacc	tataaactct	ccttacaatt	tccccatttt	3240
acctgtccta	aaaccagaag	agccttaca	cttagttcag	aatctgtgct	ttatcaacca	3300
aattgttttg	cctatccacc	ccgtggtgcc	aaaccatata	actctcctat	cctcaatacc	3360
tgctctaca	accattatt	ctgttctaga	tctcaaacat	gctttcttta	ctattccttt	3420
gcaccttaa	tcccagctc	tcttcgtttt	cacttggaact	gacctgaca	cccatcaagc	3480
tcagcaaatt	acctaggctg	tactgcgcga	aagcttcaca	gacagcccc	attacttcaa	3540

ES 2 659 556 T3

tcaagcccaa atttcctcct catctgttac ctatcttggc ataattctca taaaaacaca	3600
cgtgctctcc ctgccaatcg tgtctgactg atcactcaaa ccccgacc ttctacaaa	3660
caacaactcc ttctctcct aggcatggtt agcgcggtca gaattcttac acaagagcca	3720
ggaccgcacc ctgtagcttt tctgtccaaa taacttgaca ttactgtttt agcctagccc	3780
tcatgtctgc gtgcagcggc tgccgctgca ttaatacttt tagaggccct caaatcgca	3840
aactgtgctc aactcactct ctatagttct cataacttc aaaatctatt ttcttctca	3900
tacctgaagc atatactttc tgcttctgg ctcttcagc tatactcact cttgttgag	3960
tctccacaa ttaccgttgt tctggccc gacttcaatc tggcctcca cattattcct	4020
gataccacac ctgaccccca tgactgtatc tctctgatcc acctgacatt caccctatt	4080
ccccaaattt ccttctttcc tgttctcac cctgctcaca cttgatttat tgatggcagt	4140
tccaccaggc ctaatcgcca cacaccagca aaggcaggtt atgctatagt acaagccact	4200
agccgcctc ttagaacctc tcatctcct tccatcgtgg aaatctatcc tcaaggaaat	4260
aacttctcag tgttccatct gctattctac tactcctcag ggattattca ggccccctcc	4320
cttccctaca catcaagctc gaggatttgc cccgcgccag gactggcaaa ttagctttac	4380
tcaacatgcc ctgagtcaga taactaaaat acctcttagt ctaggtagat actttcactg	4440
gataggtaga ggcctttcct acagggtctg agaaggccac cgcagtcatt tcttccctc	4500
tgtcggacat aattcctcag tttaggcttc ccacctctat acagtctgat aacagacgag	4560
cctttattag tcaaatcagc caagcagttt ttcaggctct tagtattcag tgaaaccttt	4620
atatccctta cggctcctcg tcttcaagaa aagtagaatg gactaaaggt cttttaaaaa	4680
cacacctcac caagccagcc accaacttaa aaaggaccgg acaatacttt taccactttc	4740
ccttctcaga attcaggcct gtctcggaa tgetacaggg tacagcccat ttgagctcct	4800
gtatagatgc tctttttatt aggccccagt ctcatccag acaccagacc aacttagact	4860
gtgcccccaa aaaaacttgg catccctact atcttctgtc tagtcataca tactcctatt	4920
caccgttctc aactactcat acatgccctg ctcttgatta cactgccagt ttactctgtt	4980
tttccaagcc atcacagctg atatctcctg atgctatccc caaactgcc aacttaactc	5040
ttgaagtaaa taaataatct ttgctggcag gactatgctg aatctcctta ggcactctct	5100
aatcagatat cctgagtcac cccaattctt agacgtttta tacctgtttt tctcctcog	5160
ttattccatt tagtttctca attcatccaa aaccgtatcc aggccatcac caaatgtttc	5220
ttctaacaac cccacaatat cacccttac cacaagacct cccttcagct taatctctcc	5280
cactctaggt tcccacaccg cccctaacc cgttggaagc agccctgaga aacatcgccc	5340
attctctctc cataccaccc cccaaaaatt ttgcccgc caacacttca acatcgtttt	5400

ES 2 659 556 T3

	gttttatttt tcttattaat ataagaaggc aggaatgtca ggctctgag cccaagccaa	5460
	gccatcgcat cccctgtgac ttgcacgtat acaccagat ggctgaagt aactgaagaa	5520
	tcacaaaaga agtgaatatg ccctgcccc ccttaactga tgacattcca ccacaaaaga	5580
	agtgaatag gccagtcctt gccttaagt atgacattcc cttgtgaaag tccttttctt	5640
	ggctcactct ggctcaaaaa gcacccccac tgagcacctt gtgaccccc ctctgcccg	5700
	ccagagaaca aacccccctt gactgtaact ttctttacc taccctaat ctataaaacg	5760
	gccccacct tatctccctt cgctgactct cttttggac tcagcctgcc tgcaccagg	5820
	tgaaataaac agccatgttg ctacacaaa gcctgtttgg tggctcttct acagggacgt	5880
	gcctgaaa	5888
5	<210> 25 <211> 354 <212> DNA <213> Homo sapiens	
	<400> 25	
	ccacaaaaaa agtgaata gccagttcct gccttaactg atgacattcc accattgtga	60
	tttgttcttg ctccacccta actgatcaat tgaccttg acattcctt tcctggacaa	120
	tgagtctcag aatctcccca ctgagcactt tgtgacctt gcccctgcc acaagaaaa	180
	gaaaccttt aactgtaatt ttccattacc taccctaat ctataaaact gcccccccc	240
	atctccctt gctgacctt ttttcagact cagtccgct gcaccagggt tattaaaaag	300
10	ctttattgct cagcgaagc ctgtttggtg gtctcttcac atagacacat gtga	354
15	<210> 26 <211> 90 <212> DNA <213> Homo sapiens	
	<400> 26	
	tcaccaccat cttggaagca gcacaccgcc atcttgaag tggcctgcc ccatcttggg	60
20	agctctggga gcaaggatcc cccgtaaca	90
25	<210> 27 <211> 4724 <212> DNA <213> Homo sapiens	
	<400> 27	
	gtcaggcctc cgagccaaag ctaagccatc atatccctg tgaactgcat gtacacatcc	60
	agatggcggg ttctgcctt aactgatgac attccaccac aaaagaagt gaaatggcct	120
	gttctgcct taactgatga cattaccttg tgaattcct tctcctggct catcctggct	180
	caaaagctcc ctactgagc acctgtgac tccaccctt gccaccaga aaagaacccc	240

ES 2 659 556 T3

ctttgactgt aattttcctt tacctacgca aatcctataa aacggcccca ccccatgtcc	300
cttcgctgac tcttttcgga ctcagcctac ctgcaccacg gtgattcaaa agctttattg	360
ctcacacaaa gcctgttttg tggctctctc acacggacgc gagtgaattt tggcgccgtg	420
actcagatcg ggggacctcc cttgggagat caatccctcg tctcctctgt ctttgctccg	480
tgagaaagat ccacctacga cctcgggtcc tcagaccaac cagcccaagg aacatctcac	540
caattttaaa tccagtaagc ggctctctt tactctcttc tccaacctcc ctcactatcc	600
ctcaacctcg ttctccttcc agtcttggtg ccacacttca atctctccct tctcttaatt	660
tcagttcctt tcttttctg gtagagacaa aggagatgag ttttatctgt ggacccaaaa	720
ctctggcacc ggtcacggac ttgggaagac cgtcttccct tgggtgttaa tcattgcggg	780
gactcctgcc tgattatata ccacacatcc attggatatc gatctccgtg gggacgcctg	840
ccttggtcat tcaccacat tcccttggtg gcaagtcaat tgcggggatg cctgctttgg	900
ctgctcacc acattgcagc cagggtctgt caccacccc attctctctg tgtctctacc	960
ctctcttctc tccactttcc tggggggaca agcatcccc accccttctc cactttcctg	1020
gggggcaagc atccccacc cttctctcc gtatctctac ctttctttt aaacttgtct	1080
ccttcaactat gggcaacctt ccacctcta tctccttc tctcctta gctgtgttc	1140
tcaagaactt aaacctctt taactctgc ctgacctaaa atctaagtgt cttattttct	1200
tctgcaacac cgcttgacct caatacaaac tcgacagtgg ttccaaatag ccagaacacg	1260
gcactttcga tttttccatc ctacaaaatc tagataattc ttgtcgtaaa atgggcaacc	1320
ggtctgaggt gcctgacatc caggcattct ttacacatc ggtccctccc tagtctctgt	1380
tcccaatgca acttgtccca aatcttctt ctttcttcc cgcctgtccc ctcagtccca	1440
accccaagcg tcactgagtc ttttgaatct tcttttcta cagaccatc tgacctctcc	1500
cctcctcccc aggtctctct gcgccaggct gagctaggtc cgaattcttc ctcagcctcc	1560
atttccccac cctataatcc ttttatcacc ttccctctc acaaccggtc tggcttacag	1620
tttaattctg cgactagccc tccccacct gccagcaat ttcctcttaa aaagggtggt	1680
ggagctaaag gcatagtcaa ggttaatgct cccttttctt tatccgacct ctcccaaac	1740
agttagtgtt taggtctctt ttcacaaat atgaaaaagc cagcccagtt catggctgtt	1800
tggcagcaac tgtgagatgc ttacagccc tagacctaa aaggtaaaaa ggccatctta	1860
ttctcaatat acattttatt acccaatccg ctcccgacat taaataaacc ccccaaatta	1920
aattcgggcc ctcaaacccc acaacaggac ttaattaacc ttgccttcaa ggtgtacaat	1980
aatagagtag aggcagccaa gtagcagtg atttccaggt tgcaattcct tgctccact	2040
gtgagataaa ccccaaccac atctccagga cacaagaact tcaaacgctt gaaccgcagc	2100
tgccaggcat tctccagaa cctcttcccc caggagcttg ctacgagtgt tggaaatctg	2160

ES 2 659 556 T3

gccactgggc	cgaggaatgc	ccccagcccg	ggattcctcc	taagccatgt	cccatctgtg	2220
cgggacccca	ctgaaaattg	gactgttcaa	ctcacctggc	agccactccc	agagcccctg	2280
gaactctggc	ccaaggctgt	ctcactgact	ccttcccaga	tcttcttggc	ttagtggttg	2340
aagactcacg	ctgcccgatc	gcctcagaag	ccccctagac	catcacggat	gctgagcttc	2400
gggtaactct	cacagtggag	ggtaagtccg	tccccctctt	aatcaatacg	gaggctaccc	2460
actccacatt	accttcaagg	gcctgtttcc	tttgccctca	taactgttgt	aggtattgac	2520
agccaggctt	ctaaacctct	taaaactccc	caactctgcc	aacttggaca	acattctttt	2580
atgcactcct	ttttagttat	ccccacatgc	ccagttccct	tattaggccg	agacatttta	2640
accaaattat	ctgcatttca	actaaattat	ctgcttccct	gactattcct	ggactacagc	2700
cacatctcat	tgcgcgccct	cttcccaccc	caaagcctcc	tttgtgtctc	cctcttgtat	2760
ctccccacct	taatccacaa	gtatatcatg	caccccttac	catcctatta	aaacttaatc	2820
acccttacct	tgctcaatgc	caatatocca	tcccacagca	cgctttaaaa	ggattaaagc	2880
ctgttatcac	tcgcctgcta	cagcatgggc	ttctaaagcc	tacaaactcc	ccttacaatt	2940
ccccattttt	acctgtccga	aaaccaggca	agcctcacag	gctagtccag	gatctgcgcc	3000
ttatcatcca	aattgttttg	tctatccacc	cogtgatgcc	aaacccatat	actctcctat	3060
cctcaatacc	tcctccaca	accattattt	ctgttctgga	tctcaaacat	gctttcttta	3120
ctattccttt	gcacccttca	tcccagcctc	tctttgcttt	cacttggact	gaccctgaca	3180
cccatcaggc	tcagcaaatt	acgtgcgctg	tactgccaca	aggcttcaca	gacagccccc	3240
attacttcag	tcaagcccaa	atttcttccct	catctgttac	ctatctcggc	ataattctca	3300
tgaaaacaca	cgtgctctct	ccctgctgat	cgtgtgcagc	taatctccca	aaccccaatc	3360
ccttctataa	aacaacaact	cctttccttc	ctaggcatgg	tcagtgcagt	cagaattctt	3420
atgcaagagt	cgggactgcg	ccccgtagcc	tttctgtcca	aacaacttga	ccttactgtt	3480
ttagcttata	cctcatgtct	gcgtgcagca	gctgccgctg	ctttaatact	tttagaggcc	3540
ctcagaataa	caaactatgc	tcaactccct	ctctaatctt	ttctggcagg	gctatgctga	3600
acctccttgg	gactcaatt	ctgtcctggg	tcctcccaat	tcttagtcat	ttaatacctg	3660
ttttttttct	tctcttattc	ggaccttgtg	tcttccgctt	agtttttctt	tttcttttct	3720
ttttcttttt	tttttttttt	ttttttgaga	cagagtctca	ctgtgtttcc	caggctggag	3780
tgcaagtggc	cgatctcggc	tactgcaag	ctctgcctcc	cgggttcacg	ccattcttct	3840
gcctcagcct	cccagtagc	tggaactaca	ggcaccgccc	accatgctcc	gctaattttt	3900
tgtattttta	gtagagacgg	ggttacaccg	tgtagccag	gatggtctca	atctcctgac	3960
ctcatgatcc	accgccttca	gcctcccaaa	atgctgggat	tacgggtgtg	agccaccgcg	4020

ES 2 659 556 T3

cccgacctgc gtttagtttt tcaattcata caaaaccgca tccaggccat caccaatcat 4080
 tctatacgac aaatgctcct tctaacaacc ccacaatata acctcttacc acaaaatctt 4140
 ccttcagctt aatctctccc actctaggtt cccacgccgc cctaatactc gcttgaagca 4200
 gccctgagaa acatcgccca ttatctctcc ataccacccc caaaaaattt tcgctgcccc 4260
 aacacttcaa cattattttg ttttattttt ctaattaata taagaagaca ggaatgtcag 4320
 gcctctgagc caaagctaag ccatcatata ccctgtgacc tgcattgaca catccaggtg 4380
 gccggttccg gccttaactg atgacattcc accacaaaag aagtgaaaat ggctgttcc 4440
 tgccttaact gatgacatta ccttgtgaaa ttcttctctc tggctcatcc tggctcaaaa 4500
 gctccccac tgagcacctt gtgaccccca ctctgccc caagagaaca accccctttg 4560
 actgtaattt tcctttacct acgcaaatcc tataagacgg cccaccccat ctcccttcgc 4620
 tgactctctt tttggactca gcctgcctgc acccaggtga ttcaaaagct ttattgtctc 4680
 cacaaagcct gtttggtggt ctcttcacac ggacacgagt gaaa 4724

<210> 28

<211> 5270

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

ctgagcccaa gctaagccat catatcccct gtgacctgca cgtatacata caaatggcct 60
 gaagcaactg aagaatcaca aaagaagtga aaatggctgg tttctgcctt aactgatgac 120
 attaccttgt gaaattcctt ctctggctc agaagctccc ccaactgagca ccttgtgacc 180
 cctgcctctg ctacaccagag aacaaccctt tgactgtaat tttccattac ctacccaaat 240
 cctataaaac tgcccaaccc ctatctccct tcaactgactc cttttttgga ctacagctcac 300
 ctacaccagc gtgattaaaa tctttattgc tcatacaaag cctgtttgat ggtctcttca 360
 cacggacgtg catgacattt ggtgttgaag acctgggaca ggaggactcc tttgggagac 420
 cagtcctctg tccttgtcct cactctgtga ggagatccac ctacgatctc gggtcctcag 480
 accaaacagc ccaaggaaca tcttaccaat ttcaaatcag ataagcagtc ttttactct 540
 cttctccagc ctctcttgca cccttctata tccctctgtc gctacccttc aatccccctg 600
 tccttccaat tccagttcct tttctctct agtagcgaca aaggagacac attttatcca 660
 tggacccaaa actccagtgc cagtcacgga cttgggaaga cggctctccc ttggtgtcta 720
 atcactacgg ggatgcctgc ctgattattc acccacactg cattggtgtc tgatcaccac 780
 agggatgcct gtcttggtca ttcaccaca ttcccttggg ggcaagtcaa ttgcggggat 840
 gcctgctttg gctgtcacc atcccccttc tccatgtctc taccctctct tttctctggg 900
 cttgcctcct tcaactatggg caaccttcca ccctccatta ccccttctcc tttagcctgt 960

ES 2 659 556 T3

gttctcaaaa	acttaaaacc	tctttgactc	ttacttgatc	taaaatctaa	gcgtcttatt	1020
ttctttctgca	acaccgcttg	gccccagtac	aaactcgata	attgtttctaa	atagccagaa	1080
aatggcactt	tggattttctc	catttttacia	gatctggatg	atTTTTgttg	aaaaatgggc	1140
aaatggttct	gagatgcctg	atgtccaggc	atccttttac	acattggtec	ctccctagcc	1200
tctgtcctcca	atgtgacttg	tcccaaatct	ttctttcttc	tctcctgtct	gttccttcag	1260
tctccactcc	aagctctgag	tcctttgaat	cctccttttc	tacggacctc	tccgacctct	1320
ccactcctcc	ccaggtgct	cctcaccagg	ccgagcctgg	ccccaattct	tctcagccc	1380
tcagcctcca	ctccccacc	ctatagtct	tttatcacct	tccctcctca	caccagctct	1440
ggcttacagt	ttcattcgtc	aactagccct	ccccacctg	cccaacaatt	tcctcttgaa	1500
gaggtggctg	aagctgaagg	catagccaaa	gttaatgctc	cttttccttt	atctgacatc	1560
tcccaaatca	gttagaattt	aggtctttt	tcatcaaa	taaaaactca	acccagttca	1620
tggcccatth	ggcaacaccc	cttagacgct	ttaccgacct	agactcagag	gggcccagaag	1680
gctctcttat	tctcaatatt	cattttatta	cccaaccagc	tcccgacatt	agaaaaagct	1740
ctaaaaatta	gattctgacc	ttcaaacct	gcaacaggac	ttaactaacc	tcgccatcaa	1800
gggtgtacaat	aaaagaggca	gccaagtagc	aacgtatttc	tgagttgcaa	ttacttgctc	1860
ccactgtgag	agaaacccca	gccacatcta	cagcacacaa	gaacttcaaa	atgcctgaac	1920
cacagtggcc	aggcattcct	ccaggactgc	ctccccagg	atcttgcttc	aagtgcctga	1980
aatctggcca	ctgggccaag	gaatgcccac	agccaagggt	ttctcctaag	ccatgtccca	2040
tctgtgtggg	accccactgg	aaatcggaat	gtccaactca	cctggcagcc	actccagag	2100
cccttggaac	tctggcccaa	ggctccctga	ctgactcctt	ccgggatctt	ctcagcttag	2160
cggtgaaga	ttgatgctgc	ccaattgcct	tggagcctc	ctggaccatc	acagacactt	2220
tgggtaactc	ttacaatgaa	gagtaggtct	gtcctctct	taatcaatat	ggaggctacc	2280
cactccacat	taccttcttt	tcaagggcct	gtttcccttg	cctccataac	tgtgtggta	2340
ttgacggcca	ggcttctaaa	cctcttaaaa	ctccccaa	ctggtgccaa	tttagacaat	2400
attcttttat	acactccttt	ttagttatcc	ccacctgccc	agctccctta	ttactcaag	2460
atattttaac	taaattatct	gcttccctga	ctattcctgt	acgacagcca	caccttattg	2520
ccaccttttt	ccccagttca	tagectcctt	tgcactctcc	ccttggtgtct	ccctacctta	2580
atccacaagt	atgggacacc	tctacttct	ccttggtgac	ccatcaggca	tgccttacga	2640
tcccattaaa	acctaatac	tcttacctgg	ctcaatgcca	gtaccacatc	ccacaacaga	2700
ctttacgagg	actaaagcct	gctatcactt	gcctgttaca	acacggcctt	ttaaagccta	2760
cacattctcc	ttacaactcc	cctacccccc	ctgtccagaa	actggacaaa	tcttatgggc	2820
tagttcagga	tattcacctt	atctgcagca	cctcttacia	atcttcccaa	caggacacac	2880

ES 2 659 556 T3

tcctgctcct ccaatatcta ttctcaaagg gatatcacat atccccctcc aaagcctaag	2940
tttcttcctc atctattacc tatctctgca taattcttca taaaaacaca tgtgctctcc	3000
ctactgattg tgtgtggcta atctccaaac ctcaaccctt tctacaaaac aacagctctt	3060
ttcctcgtag gcatggctag gtacttttgc ctttggtatc ctagttttac catcctgact	3120
aaaccattat ataaactcac agaaggaaac atagctgacc ccatacatcc taaatccttt	3180
ctccactcct ttctccatc cttaaaaaa gccctagaag ctgcttccac actagctctc	3240
cctaactcat cccaactctt ttcatcacac acagccaaag tacagggcta tgcagttgga	3300
attccttaca caaaagccag gaccgagccc tgtagccttt ctgtccaaac aacttgacct	3360
cacagttttg ggcaagccct catatctctg tgtggcaaag ggactatgtg tcaatatcta	3420
cactgattcc aagtatgtct tccacatcct tcaccacat gctattacat gggcagaaag	3480
aagtttcctc actacacaag ggtcctccat cattaatacc tctttaataa aaactcttct	3540
caaggctgct ttacttccaa aaaaaaaaaa aagctggagt cattcactgc aaaggccatt	3600
aaagggcctc agaccccat gctcaaggca acaattatgc tgataagata gctaaaaaag	3660
cagccaatat tcctacttct gtccctcatg gccagttttt ctctcatca gtcactccta	3720
tttactctcc cactgaagtt tccacctatc gatccctcac cactcaaggc agatggttct	3780
tagacaaaaa aagaatctcc ttccagcctc acaagcccg tctattctgt cgtcatttca	3840
ttactcttc catgtaggtt acaagccgct agccacctc ttagaaccaa cctctcattt	3900
cctttccatc ataggactct atcctcaatg aaatcacttc tcagtgtttc atctgctatt	3960
ctactactcc ttggggattg ttcaggcccc ctctcttccc tacacatcaa gctcagggat	4020
ttgcccctgc ccaggactgg caaattgact ttattcacat gccctagtc aggaaactaa	4080
aatacctett tgtctgggta catactttca ctagatgggt agaggccttt ccacatggt	4140
ctgaaaaggc cacagtggtc atttcttccc ttctgtaaga cataatacct cggtttggcc	4200
ttcccaacct tatacagtcc aataatggac cggactttat tagtcaaac agctaagcag	4260
tttctcaggc tcttggtatt caatggaaat ttcatacccc ttaccgtcct caatcttcag	4320
gaaaggtaga acgggactaa tggcttttta aaaacacacc tcaccaagct cagcctccaa	4380
cttaaaaagg aggactctgt caaggataga gccccaaaat tcaccaacca agcaagatat	4440
tatgctgaac ccccttgggc actctctaata tggatgtcct gggtcctccc aattcttagt	4500
cctttgatac ctgtttttct ccttctctta tttggacctt gtgccttctg tttagtttct	4560
caattcatac aaaaccgcat ccaggcgatc accaatcatt ctgtatgaca aatgctcctt	4620
ctaacaaccc cacaatatca ccccttacca caaaatcttc cttcagctta atttctccca	4680
ctctaggttc ccatgccacc ccaatcctgc tcgaaacagc catgaaaaaa atcgcccat	4740

ES 2 659 556 T3

atctctccat atcacccccc aaaattttca ctgcccgaat gottcaacac tattttgttt 4800
tatttttctt atttttctta ttaatataag aagacaggaa tgtcaggcct ctgagcccaa 4860
gctaagccat catatcccct gtgacctgca cgtatacatc caaatggcct gaagcaactg 4920
aagaatcaca aaagaagtga aaatggctga ttctgcctt aattgatgac attccaccat 4980
tgtgatttgt tcctacccca cctaaactga gcaattaacc ttgtgaaatt ccttctcctg 5040
gctcagaagc tccccactg agcaccttgt gactcctgcc ccttcccacc agagaacaac 5100
cccttgact gtaattttct gctactaccc aaatcctata aaactgcca acccctatct 5160
cccttcgctg actccttttt cggacttagc ccacctgcac ccaggatgac aaaaagcttt 5220
attgtcaca caaagcctgt ttggtgacct ctgcacatgg atgtgcatga 5270

<210> 29

<211> 5517

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

gtcaggcctc tgagcccagg ctaagccatc atgtcccctg tgacctgcat gtacacatcc 60
agacggctgg ttctgcctt aactgctgac attccaccac aaaagaagtg aaaatgtcct 120
gttctgcct cactgatga cattgtcttg tgaattcct tctcctggct catcctggct 180
caaaaagctcc cccactgagt aacttgtaac cccactctg ccgcccagag aacaaccccc 240
cctttgactg gattgggtag gatttaccta cccaaatcct ataaaacggc cccaccccta 300
tctcccttcc ctgactctct ttttgaccc agcacacctg caccagggg aaataaacag 360
ctttattgct cacagaaagc ctgtttggtg gtctcttcac acagacacga gtgaaatttg 420
gtgctgtgac ttggatcggg ggacctccct tgggacatca atcccctgtc ctctgttct 480
ttgctccgtg agaaagatcc acctacaacc tcaggctctc agactgacca gcccaagaaa 540
cgtctacca atttcaagta tggtaagtgg cctcttttta ctctctctc caacctcact 600
tactatccct caacctcttt ctcccttcaa tcttggcacc acacttcaat ctctcccttc 660
ttttaatttc aattcctttc atttctcgtt agagacaaag gagacgcgtt ttatccgtgg 720
acccaaaact ccagtgtctg tcacggactg ggaaggcagc cttcccttgg tgtttaatca 780
tttcagggac gcctctctga ttattcacc atgtttcaga ggtgtcagac cagcagggga 840
cgctgtctt ggtccttcac ccttagaggc aagtcccgct tttctagggg aggggaaagt 900
accccaacct catatctctg tgccctgac ccttatttcc acacccaac ctcttatatc 960
tctgtgcccc gatcccttat ttccgtgccc ctacctctcc cgcttttctg gagggtaaga 1020
accccaaac cccttcctc cgtttctcta ctctctctt tctctgggtg tgcctccttc 1080
actgtgggca accttcacc ctccattgct ccttctccct tagcctgtgt tcttaagaac 1140

ES 2 659 556 T3

ttaaaacctc	ttcagctctc	acctgacctc	aactctcagc	atcttatttt	cttcgcgaat	1200
gccacctgac	cgcaatacaa	actcgacagt	agttccaaat	agccagaaaa	cggcactttc	1260
aattttttcca	tcttgcaaga	tctaaataat	tcttggtgta	agatgggtaa	atgggtctgag	1320
gtgcctgacg	tcaggcatt	cttttacacg	tcgggtccctc	tctagtctct	gttcccaatg	1380
caactcatcc	caaactcttc	ttctttccct	cccaccgctc	ccctcagtc	caaccccaag	1440
ggtcgctgag	tctttctaat	cttccatttc	tacagaccca	tctgacctct	cccctcctcc	1500
ccaggctgct	cctgcgcagg	cggagctacg	tcccaattct	tcctcagcct	ctgctcctcc	1560
acctataat	ccttttatca	cctccctccc	tcacacctgg	tcgggcttac	agtttcgttc	1620
cgtgaccagc	cctcccccac	ctgcccagca	atttactctt	aaaaagggtg	ctggagctaa	1680
aggcatagtc	aaggttaatg	ctcctttttc	tttatcccaa	atcagatagc	gtttaggctc	1740
tttttcatca	aataataaaa	tcagcccag	ttcatgactt	gtttggcagc	aacctgaga	1800
cactttacag	ccctagacct	taaaagggtc	aaaggccgct	ttattctcaa	aatacatttt	1860
attacccaat	ctgctccga	cattaaataa	aactccaaaa	attaaattcc	ggcccttaaa	1920
cccctcaaca	ggatttaatt	aacctcacct	tcaagggtga	caataataga	aaaaagttgc	1980
aattccttgc	ctccactgtg	agacaaaacc	cagccacatc	tcagcacac	aagaacttcc	2040
aaacgcctga	accacagcgg	ccaggccttc	ctccagaaca	tcctccccc	ggagcttgct	2100
acaagtgcc	gaaatctggc	caccaggcca	aggaatgcct	gcagcccggy	attcctccta	2160
agccacgtcc	catctgtgcg	ggaccccact	ggaaatcgga	ctgtccaact	cacctggcag	2220
ccactcccag	agcccctgga	actctggccc	aaggctctct	gacggcttcc	cagatcttct	2280
tggtcttagcg	gctgaagaact	gactctgccc	gatcacctcg	gaagccccc	aggccatcac	2340
ggacgcccag	cttcgggtaa	ctctcacggt	ggaagctaag	ccgtccccc	tcttaatcaa	2400
tacggagcct	acctactcca	cattaccttc	ttttcaagg	cctgtttccc	ttgcctccat	2460
aactgttggtg	ggtattgacg	gccaggcttc	taaacctctt	aaaactcccc	aactctgggt	2520
ccaacttaga	caatactctt	ctaagcactc	cttttagtta	tcccacctg	cccagttccc	2580
ttattaggcc	gagacacttt	aactaaatta	tctgcttccc	tgactattcc	tgtattacag	2640
ctacatctca	ttgctgccct	tcttcccaat	ccaaagcctc	ctttgcgtcc	tcctcttgta	2700
ttctcccacc	ttaaccacac	agaataagat	acctctactc	cctccttgge	gaccgatcat	2760
gcacccctta	ctatctcatt	aaaacctaat	caaccttacc	ccgtcaatg	ccaatatccc	2820
atcccacacc	atgctttgaa	aggattaaag	cctgttatca	ctcacctgct	acagcatggc	2880
cttttaaagc	ctataaaactc	tccttacaat	tccccatta	tacctgtcct	aaaaccagac	2940
aagccttcca	agttagtcca	ggatctatgc	cttatcaacc	aaattgtttt	gcctatccac	3000
cccatggtgc	caaaccacata	tactctccta	tcctcaatac	ctccctccac	aatccattat	3060

ES 2 659 556 T3

tctgtgctgg atctcaaacc tgctttcttt actattcctt tgcacccatc atcccagcct	3120
ctcttcgctt tcacctggac tgacctgac acccatcagg ctcaggaaat tacctgggct	3180
gtactgccgc aaagtttcac agacagcccc cattacttca gtcaagccca aatttatlcc	3240
ttatctgtta cctatctcag cataattctc ataaaaacac acgtgctctc cctgctgatg	3300
tccaattaat ctcccaaacc tcaatccctt acaaaacaac aactcctttc cttcctaggc	3360
atggtttgtg cggtcagaat tcttacacaa gagccaggac cgcaccctgt agcctttctg	3420
tccaaacaac ttgaccttac tgttttagcc tagccctcat gtctgctgctc gtggctgctg	3480
ccacccta atcttttagag gccctaaaaa tcacaaacta tgctcaactt actctctaca	3540
tttctcataa cttccaaaat ctattttctt cctcatacct gacgcatata ctttcggctt	3600
cctggctcct tcagctatac tcaactcttg ttaactccca caattaccat tgttcctggc	3660
ccggacttca atctggcctc ccacattatt cctgatacca cacctgacct ccatgactgt	3720
atctctctga tccacctgac attcaccaca tttcccccata tttccttctt tctgttctct	3780
cacctgatc acgcttgatt tattgatggc agttccacca ggccctaactg ccacacacca	3840
gcaaaggcag gctatgctat agtacaagcc actagccccc ctcttagaac ctctcatttt	3900
ctttccatcg tggaaatctg tcctcaagga aataacttct cagtgttcca tctgctattc	3960
tactactcct cagggattat tcaggccccc tcccttcctt acacatcaag ctcgaggatt	4020
tgccctacc caggactggc aaattagctt tactcaacat gcccagagtc agataactaa	4080
aatacctctt agtctaggtg gacactttca ctggataggt acaggccttt cctacagggt	4140
ctgagaaggc caccgcagtc atttcttccc ttctgtcaga cacaattcct cagtttagcc	4200
ttcccacctc aatacagtct gataacagac gagcctttat tagtcaaata agccaagcag	4260
tttttcaggc tcttagtatt cagtgaacc tttatatccc ttatggctct ccgtcttcag	4320
gaaaagtaga atggactaaa ggtcttttaa aaacacacct caccaagctc agtcaccaac	4380
ttaaaaagga ctggacaata cttttaaccac tttcacttct cagaactcag gcctgtcctc	4440
ggaatgctac aggggtacagc ccatttgagc tccttttttt attaggcccc agtctcattc	4500
cagacaccag accaacttgg actgtgcccc aaaaaacttg tcatccctac tatcttctgt	4560
ctagtcatat tcctattcac cgttctcaac tactcataca tgccctgctc ttgtttacac	4620
tgccagttta cactgtttct ccaagccagc acagctgata tctcctggtg ctatcccca	4680
accgccactc ttaactctta aagtaaataa ataactttta ctggcaaggc tatgctgaac	4740
caccttaggc actctcta at tagatgtcgt aggtcctccc aattctgagt cctttaatac	4800
ctgtttttct ccttctctta ttctgtttag tttttcaatt catacaaaac tgtatccagg	4860
ccaacaccaa taattctaaa taacaaatgt ttcttctaac agccccacaa tatcaccct	4920

ES 2 659 556 T3

tgccacaaaa	ttttccttca	gcttaatctc	tcccactcta	ggttcccacg	ccgcccctaa	4980
tcccgcctga	agcagccctg	agaaacatca	cccattatct	ctccatacca	ccaaaaaatt	5040
ttcactgtcc	caacacttta	ccactatttc	attttattgt	tottattaat	ataagaagac	5100
aggaatgtca	ggcctctgag	cccaagctaa	gccatcacat	accctgtgac	ctgcaggtac	5160
acatccagat	ggctgggttc	tgccttaact	gctgacattc	caccacaaaa	gaagtgaaaa	5220
tgtcctgttc	ctgccttaac	tgatgacatt	gtcttgtgaa	attccttctc	ctggctcatc	5280
ccggctcaaa	agctccccc	ctgagtacct	tgtgaccccc	actctgccgg	ccagagaaca	5340
cccccccttg	actgtaattt	tcctttatct	acccaaatcc	tataaaacgg	ccccaccctt	5400
atttcccttc	gctgactctc	tttttggact	cagcccacct	gcaccaggt	gaaataaaca	5460
gctttattgc	tcacacaaag	cctgtttgat	ggtctcttca	catggatgag	agtgaaa	5517

<210> 30

<211> 5742

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

gtcaggcctc	tgagcccacg	ctaagccatc	atatcccctg	tgacctgcac	gtacacatcc	60
agatggccag	ttcctgcctt	aactgatgac	attccaccac	aaaagaagtg	aaaatggtct	120
gttcctgcct	taactgatga	cattatcttg	tgaaattcct	tctcctggtt	catcctggct	180
caaaagctcc	cctactgagc	gccttttgac	ccccacacct	gctccccctt	tgactgtaat	240
tttcctttac	ctacccaaat	cttataagac	ggccctatcc	ctgtctccct	tggtgactc	300
tcttttcgga	ctcagcccgc	ctgcacccag	gtgaaataaa	cagccttggt	gctcacacaa	360
agcctgtttg	gtggtctctt	cacacaaaag	cgcatgaaat	ttggtgccat	gactcggatc	420
gggggtacct	ccttggggaga	tcaatcccca	gtcctcctgc	tctttgctcc	gtgagaaaga	480
tctacctagg	acctcaggtc	ctcagactga	ccagcccaag	gaacatctca	ccaatttcaa	540
atctggtaag	tggcctcttt	ttactctctt	ctccaacctc	cctcactatc	cctcaacctc	600
tttctccttt	ctatcttggc	gccacacttc	aatctctccc	ttctcttaat	ttcaattcct	660
ttcattttct	ggtagagaca	aaggagacac	attttatccg	tggacccaaa	actccggcgc	720
cagtcacgga	ctcggggagg	cagccttccc	ttggtgttta	ataattgcgg	gggtgcctct	780
ctgattattc	acccacgttc	cattggtgtc	tgatctctgc	ggggacgcct	gcctttgac	840
attcaccac	gttcccttgg	tggcaagtca	attgcaggga	ctcctgcttt	ggctgctcac	900
ctacgttgca	gccaggggt	gctccccacc	ccccttctcc	gtgtccctac	ccttctcttt	960
aaacttgct	ccttcactat	gggcaacctt	ccaccctcca	ttcctccttc	ttctccctta	1020
gcctctgttc	ttaagaactt	aaaacctctt	caactctcgc	ctgacctaaa	atctaagtgt	1080

ES 2 659 556 T3

cttatttttct gcaatgccat ttgaccccaa tacaaacttg acagtagttc caaacagcca	1140
gaaaaaggca ctttgaattt ttccattota caaaatctaa ataattcttg ttgtaaaatg	1200
ggcaaacggt ctgagggtgc tgacgtccag gcattctttt acacatcagt ccctctctag	1260
tctctgttcc cagtgcact catctcaaat ctctctctt tccctcccc ctgtccctc	1320
agtaccaacc ccaagcgtca ctgagctttt ctaatcttcc ttctctacag acccatctga	1380
cctctccct cctcaccagg ccaagctagg tccaattct tctcagcct ccgttctctc	1440
acctataat ccttttatca cctctctcc tcacacctgg tcaggcttac acttctctc	1500
tgtgactagc cctccccac ctgccagca atttctctt aaaaagggtg ctggagctaa	1560
aggcatagtc aaggttaatg ctctttttt ttatcccaa atcacatagc gtttaggtc	1620
tttttcatta aatataaaaa ccagcccag ttcatggctt gtttggcagc acctgagat	1680
gctttacagc cctagacct aaaaggtcaa aaggctgtct tattctcaat attcatttta	1740
ttaccaatc cattccgac attaaataaa actccaaaa ttaagttcca tccctcaaac	1800
cccacaacag gacttaatta acctgcctt caagggttac aataatagag tagagacagc	1860
caatagcaac atatttctga gttgcacttc ctgctctcca ctgtgagaca aaccccccc	1920
acatctccag cacacaagaa ctccaaaac cctaaatgc agtggccagg cattctctca	1980
ggcctgcctc cccaggggc ttgctacaag tgccagaaat ctggccatga ggccaaggaa	2040
tgcccgagc ccgggattcg tctaagctg cgtcccatct gtgcaggacc ccaactgaaa	2100
tcggactgtt caactcatct ggcagccact ccagagccc ctggaactct ggcccaagcc	2160
tctctgactg actcttccc agatcttctc ggcttagcag ctgaagactg acaactgcca	2220
atcgcttgg aagccccccta gaccatcacg gatgcagagc ttcgagtaac tctcacagt	2280
gagggttaagt cctgtccct tcttaatcaa taoggaggct acccactaca cattactttc	2340
ttttcaaggc cctgtttccc ttgctccat aactgttgtg ggtattgatg gccaggcttc	2400
taaacotctt aaaactcccc aactctggtg ccaacttaga caatactttt ttaagccctc	2460
ctttttagtc atccccacct gccagttcc cttattaggc cgagacactt taactaaatt	2520
atctgtgcc ctgactattc ctgggtaca gctatatctc attgccgccc ttcttcccaa	2580
tccaaagcct cctttgcgtc atctcttgt atccccccac cttaacccac aagtatagga	2640
tacctctact ccctcttgg caaacgatca tgcacccctt accatctcat taaaacctaa	2700
tcaccottac ccgctcaag gccaatatcc catcccacag ctgcctttaa aaagattaaa	2760
gcctgttato actgcctgc tacagcatgg ctttttagag cctataagct ctcttataaa	2820
ttccccatt ttacctgtcc taaaaccaga caagccttac aagttagttc aggatctgcg	2880
ccttgtaac caaattgttt tgctatcca cccatggtg ccaaaccat atacactcct	2940
atctcaata cctccctcca caaccatta ttctgtctg gatctcaaac attcttctgt	3000

ES 2 659 556 T3

tactattcct ttgcaccctt catcccagcc tctcttcact ttcacttgga ctgaccctga	3060
caccatcag gtcagcaaa tcacctgggc tgtactacca caaggcttca cagatagccc	3120
ccactacttc agtcaagccc aaatttcac ctcactctgtt acctatctcg ggataattct	3180
cataaaaaca cactgtctct ccctgtgat cgtgttcgac tgatctccca aacctcaatc	3240
ccttctacaa aacaacaact cctttccttc ctaggcatgg ttagtgcggt cagaattgtt	3300
acataagagc caggacaaca ccctgtagcc tttctgtcca aacaacttga ccttactgtt	3360
ttagcctagc cctcatgtct gtgtgcagtg gctgctgtg ctttaatact ttagagtcc	3420
ctaaaaatca caaactatgc tcaagtcaact ctctacagtt cttataaact ccaaaatcta	3480
ttttcttctt catacctgat gcatataact tctgcttccc ggctccttca gctatactca	3540
ctctctgtcg agtctccac aattaccatt gtctctggca cgggcttcaa tccggcctcc	3600
cacattattc tggataccac atctgacct catgactgta tctctctgat ccacctgaca	3660
ttcaccccat tccccatat ttccttattt cctgttcttc actctgatca catttggttt	3720
attgatggca gttacaccag gcctaato gcactcaccag caaaggcagg ctatgctata	3780
gtatcttcca catctatcat tgaggctacc gctctgcccc tctccactac ctctcagcaa	3840
gccgaactag ttgacttaac ccggggccctc actcttgcaa aacgactacg tgtcaatatt	3900
tatactgact ctaaatatgc cttccatatt ctgcaccacc atgctgttac ataggcagaa	3960
agaagtttcc tcaactatga agggctcttc atcattaatg cctcttaata aaaactctgc	4020
tcaaggctgc tttacttcca aaggaagctg gagtcattca ctgcaaaggc catcaaaagg	4080
catcagatcc cattgctcta ggcaacgctt atgctgataa ggtggctaga caagcagcta	4140
gctttccaac ttctgtccct caacaagcag ctagctttcc aacttctgtc cctcatggcc	4200
aatttttctc cttcacattg gtcactccca cctgctcggg gatttgcccc tgcccaggac	4260
tggcaaattg actttattca catgccccga gtcagaaaac taaaatacct cttagtctag	4320
gtagacaact tcaactggata ggtagaggcc tttcctatag ggtctgagaa ggccactgct	4380
gtcattttct cccttctgtc agacataatt cctcgggtta gacttcccac ctctatacag	4440
tccgatagca gaccagcctt tattagtcaa atcagccaag tattttttca ggtcttagt	4500
attcagtga accctttatat cccttacggg cctcagtcct caggaaagggt agaacagact	4560
aatggtcttt tacaaacaca cctcaccaag ctcagccacc aacttaaaaa agactggaca	4620
atacttttac cactttccct tctcagaatt caggcctgtc ctcgaaagc tacagggtac	4680
agcccatgtg agctcctgta tagacactac tttttattag gcccagtcct cattccagac	4740
tccagaccaa cttggactgt gccccaaaa acttgtcatc cctactatct tctgtctagt	4800
catactccta ttcattgttc tcaactactt acacatgcc tgctcttggt tacactgcca	4860

ES 2 659 556 T3

```

gtttacactg tttctccaag ccattcacagc tgatatctcc tgggtgtatc cccaaactgc 4920
cactcttaac tcttaaagta aataaataat ctttgctggc aggactgtgc tgaatctcct 4980
taggcactct ctaaatagat gtcctaggtc ttcccaattc ttagaccttt aatacctggt 5040
tttgctcttc ttttattccg tttagttttt caattcatac aaaaccatat ccaggccatc 5100
accaataatt ctaaatagaca aatgtttctt ctaacaaccc cacaatatca ccccttacca 5160
caaaatcttc cttcagctta atctctccca ctctaagttt ccacactgcc cataatcccg 5220
cttgaagcag ccttgagaaa catggcccat tatctctcca taccaccccc aaaaattttt 5280
gccgtcacia cattttacca ctatttcgtt ttatttttct tattaatata agaagacagg 5340
aatgtcaggc ctctgagccc aagctaagcc atcatatccc ctgtgacctg cacgtacaca 5400
tccagatggc cagttcctgc cttaactgat gacattccac cacaaaagaa gtgaaaatgg 5460
cctgttcctg ccttaactga tgacattatc ttgtgaaatt ccttctcctg gttcatcctg 5520
gctcaaaagc tcccctactg agcgcttgt gacccccaca cctgcccctc ctttgactgt 5580
aattttcctt tacctaccca aatcttataa aatggcccca cccctatctc ccttggtga 5640
ctctcttttc ggactcagcc cgcctgcacc caggtgaaat aaacagcctt gttgctcaca 5700
caaaccctgt ttgctggtct cttcacagga acgcgatga aa 5742

```

<210> 31
 <211> 5642
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 31

```

gtcaggett c tgagcccaag ctaagccatc gtatcccctg tgacctgcac atacacatcc 60
agatggccgg ttactgcctt aactgatgac attcctccaa aaaagaagtg aaaatggcct 120
gttcctgect taactgatga cattatcttg tgaaattcct tctcctgggt caaaagctcc 180
cttactgagc accttggtgac cccacccct gcccgccaga gaacaacccc tttgactgta 240
attttccttt acctacccaa atcctataaa acggcccccac cctatctcc cttactgac 300
tctcttttcg gactcagccc gcctgcaccc aggtgaaata aacagccttg ttgctcacac 360
aaagcctgtt tgggtgtctc ttcacatggt cgcgatgaa atttggtgcc gtcactcaga 420
tcaggggacc tcccttgga gatcaatccc ctgtcctcct gctctttgct ccatgagaaa 480
gatccaccta tgacctcagg tcctcagacc gaccagccca aggaacatct caccaatttc 540
aaatccagta agcggcctct ttttactctc ttctccaccc tctctcacta tccctcaacc 600
tctttctcct ttcaatcttg gcaccacact tccatctctc ccattcttta ttttcaattc 660
ctttcatttt ctggtagaga caaaagagac acattttttc cgtggaccca aaactccggc 720
gccagtcaca gactcaggaa ggcagccttc ccttggtgtt taatcattgt ggggacacct 780

```

ES 2 659 556 T3

ctctgattat	tcaccacagt	tccactggtg	tctgatctcc	acggagacgc	ctgccttgat	840
cattcaccca	cgttcccttg	gtggcaagtc	aattgcgggg	acgcctgctt	tggtgctca	900
accacgttgc	agcccagggc	tgctccccc	caocttctct	gtgtctctat	ccttctcttt	960
aaacttgctt	cctttactat	gggcaacctt	ccacctcca	ttcccccttc	ttctccctta	1020
gcctgtgttc	ttaaaaacct	aaaacctott	caoctcacac	ctgacctgaa	acctaaatgc	1080
cttatttttt	tctgcaatgc	tgcttgaccc	caatacaaac	tcaacagtgg	ttccaaatag	1140
ccagaaaatg	gcactttcaa	ttattccatc	ctacaaggtc	taaataattc	ttgtcgtaaa	1200
atgggcaaac	ggtctgaaat	gcctgacgtc	caggcattct	tttacacatc	ggtccctccc	1260
tagtctctgt	tcccaataca	actcgtccca	aatcttctct	ctttccctcc	tgctgtccc	1320
ctcagtccca	accccaagcg	tcgctgagtc	tttctaactc	tccttttcta	cagacctatc	1380
tgacctctcc	cctcctcgcc	aggtgagctc	aggtcccact	tcttccctcag	cctccgctcc	1440
tccacctat	aatcatttta	tcacctccct	tcctcacacc	cgggtccagct	tacagttttg	1500
ttctgtgact	agccctcccc	cacctgccc	gcaatttact	cttaaaaagg	tggtgggagc	1560
taaaggcgta	gtcaaagtta	atgctccttt	ttctttatcc	caaatacagat	agcattttaga	1620
ctctttctca	tcaaatataa	aaaccagcc	cagttcatgg	cagcaacctc	gagatgcttt	1680
acagccctag	atcctaaaag	gtcaaaaagg	cgtcttattc	tcaatataca	ttttattacc	1740
caatctgctc	ccgacattta	ataaaactcc	aaaaattaaa	ttccggccct	caaaccacac	1800
aacaggactt	aattaacctt	gccttcaagg	tgtacaacaa	tagagtagag	gcagccaagt	1860
agcaacatat	ttctgagttg	caattccttg	cctccacogt	gagacaaacc	ccagccacat	1920
ctccagcaca	caagaacttc	caaatgcctc	aaccacagtg	gccaggcatt	cctccaggcc	1980
tgctccccc	aggagcttgc	tacaagtgcc	agaaatctgg	ccaccaggcc	aaggaatgtc	2040
cacagcccag	gattcctcct	aagccgcgtc	ccatctgtgt	gggacccccc	tgaaaatcgg	2100
actgttcaac	tcacctggca	gccactccca	gagccctggg	aactctggcc	caaggctctc	2160
tgactgactc	cttcccagat	cttcttggct	tagcggtga	agactgatgc	tgcccgatcg	2220
cctcagaagc	cccgtagacc	atgatggaca	ccgagcttta	ggttaactctc	acagtggaag	2280
ataagtccgt	ccccttctta	atcaatacgg	aggctaccca	ctccacgtta	ccttcttttc	2340
aagggcctgt	ttcccttgcc	tccataactg	ttgtgggtat	tgacggccag	gcttctaaac	2400
ctcttaaaac	tccccaactc	tggtgccaac	ttagacaata	ctcttttaag	cactcctttt	2460
tagttatccc	caoctgccc	gttcccttat	taggcgaga	cactttaact	aaatgatctg	2520
cttccctgac	tattcctgga	ctatagctac	atctcattgc	tgcccttctt	cccaatccaa	2580
agcctccttt	gtgtcctcct	cttgatccc	cccaccttaa	cccacaagta	taggatacct	2640
ctactccctc	cttggtgacc	gatcatgcac	ccottacat	ctcattaaaa	cctaatacacc	2700

ES 2 659 556 T3

cttaccocgc tcaatgccaa tatcccatcc cacagcacgc tttaaaagga ttaaagcctg	2760
ttatcactcg cctgctacag catggccttt taaagcctat aaactctcct tacaattccc	2820
ccattttacc tgtcctagaa ccagacaagc cttacagggt agttcaggat ctgcgcctta	2880
tcaaccaaatt tgttttgct atccaccccg tgggtccgaa cccatacact ctccatcct	2940
caatacctcc ctccacaacc cattattctg ttctggatct caaacatgct ttctttacta	3000
ttcctttgca cccttcatcc cagcctgtct togtttcac ttggactgac cctgacaccc	3060
atcaggctca gcaaattacc tgggctgtac tgctcaagt cttcacagac agccccatt	3120
acttcagtca agcccaaatt tcttctcat ctgttaccta tctcagccta attctcataa	3180
aaacacacgt gctctccctg ctgatcatgt tcagctgac tctcaaacc cgagaactac	3240
aaaacaacaa ctcccttccct tctaggcat ggttggtac tttcgacttt agatagctgg	3300
ttttgccatc ctaacaaaac cattatataa actcacaaa agaaacctag ctgaccccat	3360
agatcctaaa tcttttcccc actcctcttt ccattccttg aagacagctt tagaggctgc	3420
ccccaccta gctctccctg atttatocca acccttttca ttacacacag ctgaagtgca	3480
gggctgtgca gtcaggattc ttacataagg accgggatca tgtcctgtag cctttttatc	3540
caaacaactt gaccttactg ttttgccag cctcaagtc tgcgtgcagc ggccgcgct	3600
gccctaatac ttttagagge ccttaaaatc aaaaactatg ctcaactcac tctctgcagt	3660
tctcataact tccaaaatct attttcttcc tcacacctga cacatacttt ctgctccccg	3720
gctccttcag ctgtactcac tctttgttaa gtctccaca attaccatcg ttcttgcccc	3780
ggacttcaat ccagcctccc acattattcc tgataccaca cctgaccccc atgactctat	3840
ctctctgac cacctgacat tcaccccat tcccatatt tcttcttcc ctgtttctca	3900
ccctgateac acttggttta ttgatggcag ttcaccagg cctaategcc acacaccage	3960
aaaggcaggc tatgctatag tacaagccac tagccacct cttagaacct ctcatctcct	4020
ttccatggtg gaaatctatc ctcaaggaaa taacttctca gtgttccatc tgctattcta	4080
ctactcctca gggattattc agggccctt ccttccctac acatcaagct cggagatttg	4140
cccccatcca ggactggcag attggcttta ctcaacatgc cccgagtcag ataactaaa	4200
tacctcttag tctaagtaga cattttcact ggatgggtag aggccttcc tacagggtct	4260
gaggaggcca ccacagtcatt ttcttccctt ctgtcagaca taattcctct gttcagcctt	4320
cccacctcta tccagtctga taacagacca gcctttatta gtcaaactag ccaagcagtt	4380
tttcaggctc ttggtattca gtgaaacgtt tatatccctt acagtcctca gttttcagga	4440
aaagtagaac agactaatgg tcttttaaaa acacacctca ccaagctcag ccaccaactt	4500
aaaaaggaat ggacgatact ttaccactt tcccttctca gaattcaggc ctgacctcag	4560

ES 2 659 556 T3

aatgctagaa ggtacagccc atttgagctc cagtatagac gctccttttt attaggcccc	4620
agtctcatcc cagacaccag accaacttag actgtgcccc caaaatcttg tcatctctac	4680
tattttctgt ctagtcatac tcctattcac cagtttcaac tactcataaa tgccttgctc	4740
ttgtttacac tgcagttta cactgtttct ccaatctatc acagctgata tctcctggtg	4800
ctatcccaa accgccactc ttaaagtga taaataatct ttgctggcaa ggctatgctg	4860
aacctcotta ggcactctct aattagatgt cctaggtcct cccaattctt agtcctttaa	4920
tacctgtttt tctccttctc ttgttctggt tagtttttca attcatacaa aactgtatcc	4980
aggccatcac caataattct acacaacaaa tgtttcttct aacaacccca caatatcacc	5040
ccttaccaca aaatcttctc tcagcttaat ctctccact ctaggttccc acgcctcccc	5100
taatcccgct tgaagcagcc ttgagaaaca tcgcccattc tctctccata ccaccccaa	5160
aaattttcgc cgccccaaca ctttaccact atttcttttt atttttctca ttaataataag	5220
aagacaggaa tgtcaggcct ctgagcccaa gctaagccat catatccctt gtgacctgca	5280
catacacatc cagatggctg gttcctgcct taactgatga cattccacca caaaagaagt	5340
gaaaatggcc tgttctgccc ttaactgatg acattctctt gtgaaattcc ttctcctggc	5400
tcatcctgga tcaaaagctc ccctactgag caccttggtga cccccactcc tgcttgccag	5460
ataacaaccc ctttgactgt aattttcctt tatctacca aatcctgtaa aacagcccca	5520
cccctatctc ctttactga ctctcttttc ggactcagcc cacctgcacc caggtgaaat	5580
aaacagcctt gttgctcaca caaagcctgt ttggtggtct cttcacacgg acgtgcatga	5640
aa	5642

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para el diagnóstico, *in vitro*, específico, del cáncer de próstata en una muestra biológica extraída de un paciente, que comprende una etapa de detección de por lo menos un producto de expresión de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, siendo dicha secuencia nucleica seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad con una de las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se detecta además el producto de expresión de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, siendo dicha secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 2, 5-7, 9, 12-14, 17-20, 22-31 y 33-75 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad con las secuencias identificadas en las SEC ID nº 2, 5-7, 9, 12-14, 17-20, 22-31 y 33-75.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se detecta el producto de expresión de por lo menos dos secuencias de ácido nucleico seleccionadas de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad con las secuencias identificadas en SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se detecta el producto de expresión de por lo menos dos secuencias de ácido nucleico, preferentemente de tres secuencias de ácido nucleico, seleccionadas de entre el grupo de secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10, o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad con las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el producto de expresión detectado es por lo menos un transcrito ARN o por lo menos un polipéptido.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que el transcrito ARN es por lo menos un ARNm.
7. Procedimiento según la reivindicación 5 o 6, en el que el transcrito ARN, en particular el ARNm es detectado por hibridación, por amplificación o por secuenciación.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el ARNm se pone en contacto con por lo menos una sonda y/o por lo menos un cebador en unas condiciones predeterminadas que permiten la hibridación, y por que se detecta la presencia o la ausencia de hibridación al ARNm.
9. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, caracterizado por que se preparan unas copias ADN del ARNm, se ponen en contacto las copias ADN con por lo menos una sonda y/o por lo menos un cebador en unas condiciones predeterminadas que permiten la hibridación, y por que se detecta la presencia o la ausencia de hibridación a dichas copias ADN.
10. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que se detecta el polipéptido expresado por puesta en contacto con por lo menos una pareja de unión específica de dicho polipéptido, en particular un anticuerpo o un análogo de anticuerpo, una proteína de afinidad o un aptámero.
11. Utilización de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, aislada, como marcador molecular, para el diagnóstico *in vitro* específico del cáncer de próstata, caracterizada por que la secuencia de ácido nucleico consiste en
 - (i) por lo menos una secuencia de ADN seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 y en particular de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10, o
 - (ii) por lo menos una secuencia de ADN complementaria de por lo menos una secuencia seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 y en particular de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10, o
 - (iii) por lo menos una secuencia de ADN que presenta por lo menos el 99% de identidad con una secuencia tal como se define en (i) y (ii), o
 - (iv) por lo menos una secuencia de ARN que es el producto de transcripción de una secuencia seleccionada de entre las secuencias tales como se definen en (i), o
 - (v) por lo menos una secuencia de ARN que es el producto de transcripción de por lo menos una secuencia seleccionada de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad con las secuencias

tales como se definen en (i).

- 5 12. Procedimiento para evaluar la eficacia de un tratamiento del cáncer de próstata que comprende una etapa de detección de por lo menos un producto de expresión de por lo menos una secuencia de ácido nucleico, siendo dicha secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32 o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad con las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16, 21 y 32.
- 10 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que se detecta el producto de expresión de por lo menos una, incluso dos secuencias de ácido nucleico, preferentemente tres secuencias de ácido nucleico, siendo dichas secuencias de ácido nucleico seleccionadas de entre el grupo de las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10, o de entre las secuencias que presentan por lo menos el 99% de identidad con las secuencias identificadas en las SEC ID nº 1, 4 y 10.

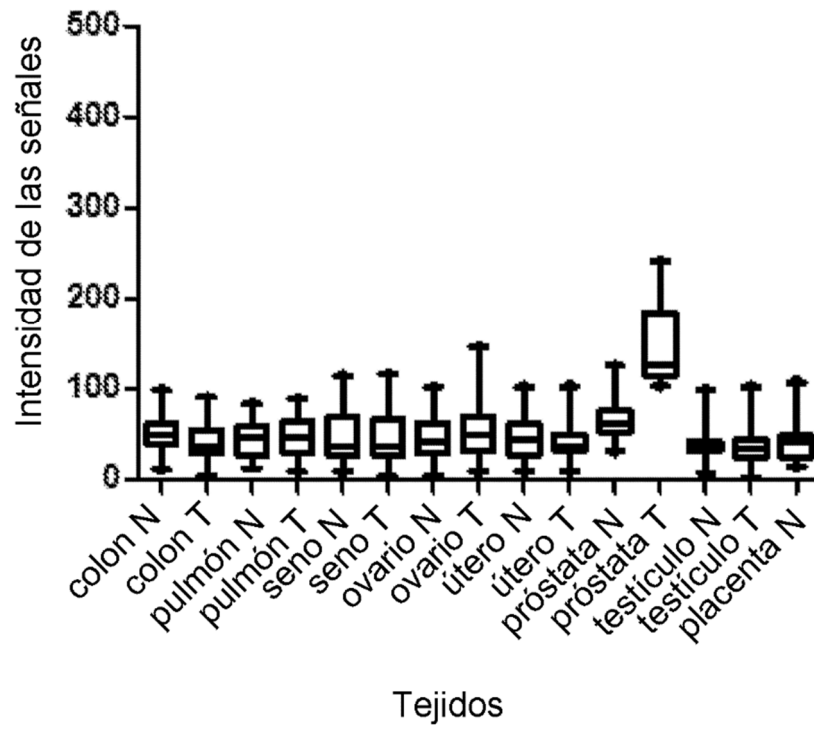


Figura 1

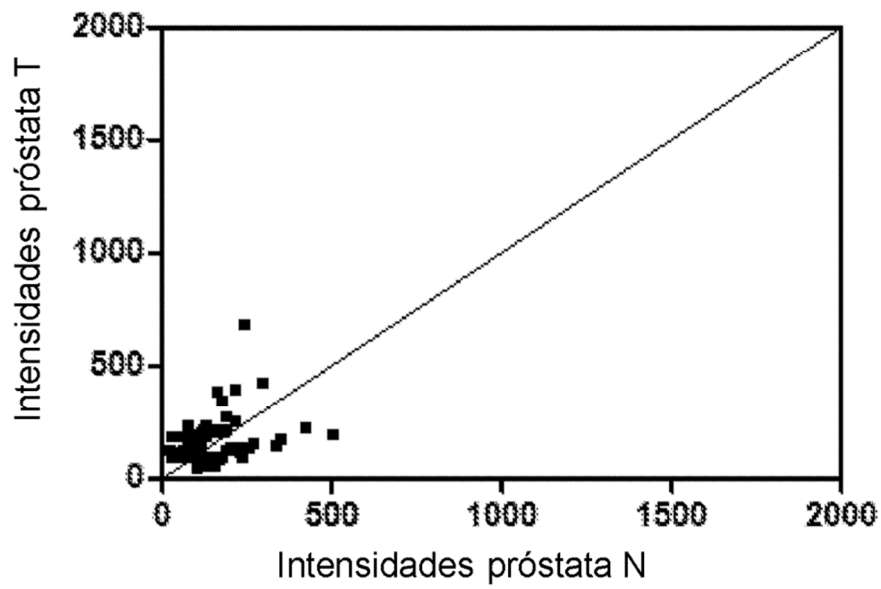


Figura 2

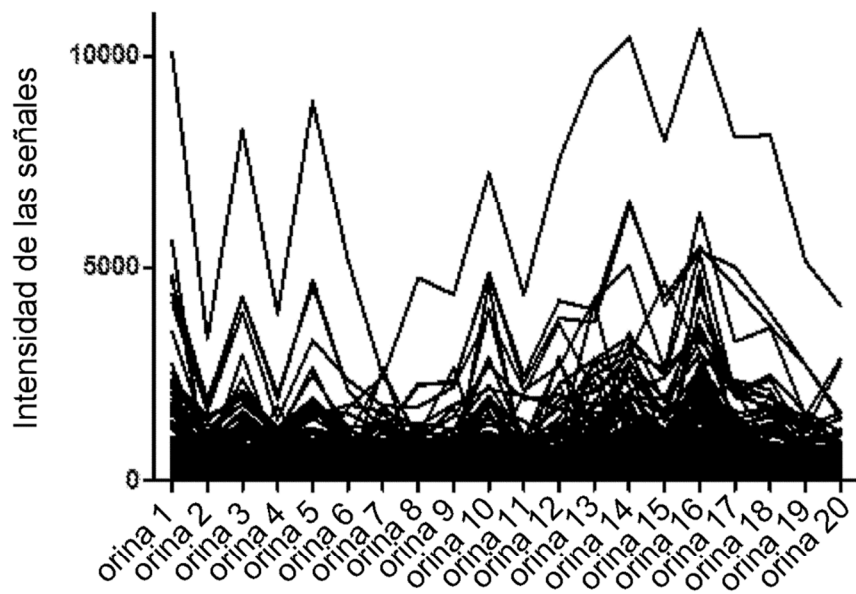


Figura 3

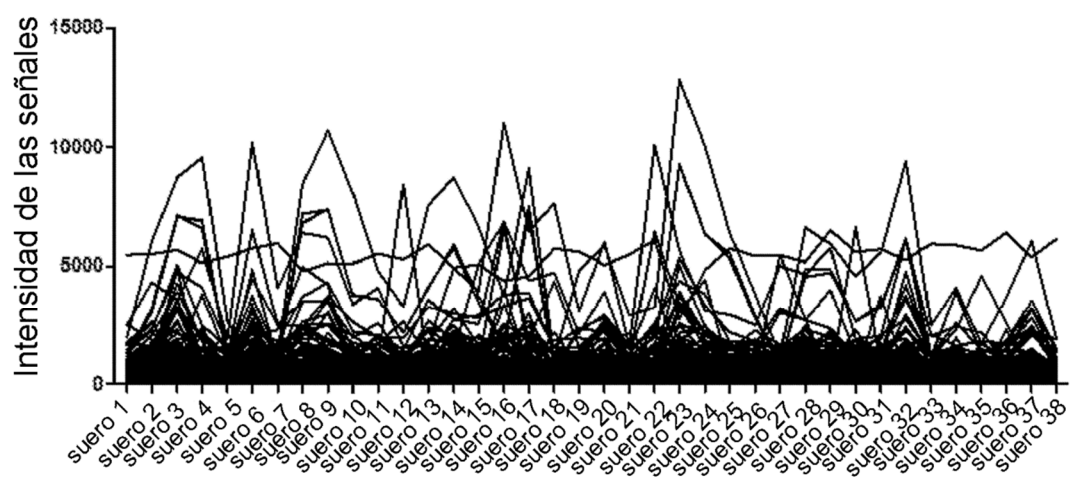


Figura 4

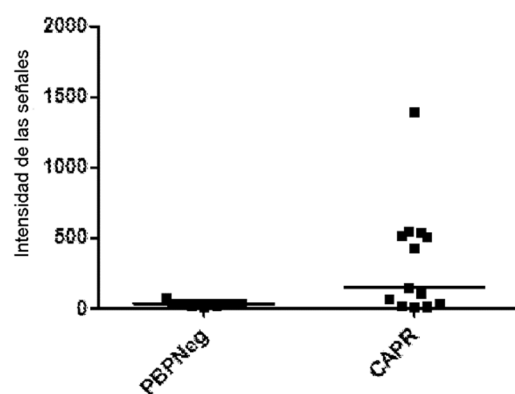


Figura 5

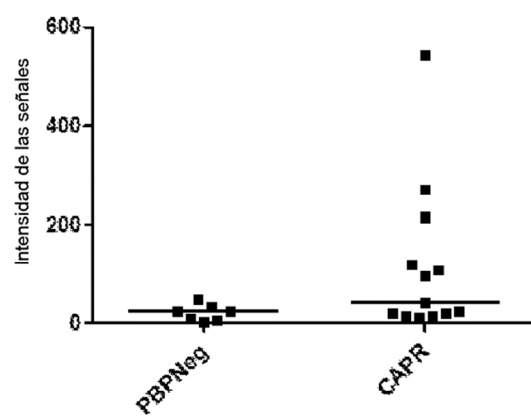


Figura 6

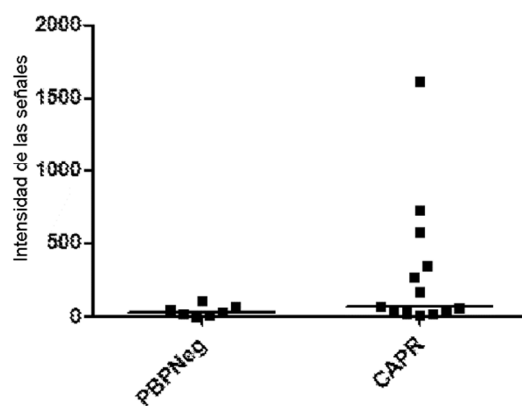


Figura 7