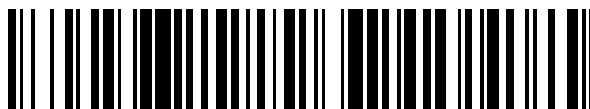


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 763**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/574** (2006.01)

**C12Q 1/6886** (2008.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2013** **PCT/US2013/048373**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014** **WO14004931**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013** **E 13809780 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 2867375**

54 Título: **Uso de marcadores en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata**

30 Prioridad:

**27.06.2012 US 201261665201 P**  
**16.07.2012 US 201261672090 P**  
**18.07.2012 US 201261673094 P**  
**18.09.2012 US 201261702523 P**  
**24.10.2012 US 201261718080 P**  
**24.10.2012 US 201261718081 P**  
**24.10.2012 US 201261718064 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.07.2019**

73 Titular/es:

**BERG LLC (100.0%)**  
**500 Old Connecticut Path, Building B**  
**Framingham, MA 01701, US**

72 Inventor/es:

**NARAIN, NIVEN RAJIN;**  
**SARANGARAJAN, RANGAPRASAD y**  
**VISHNUDAS, VIVEK K.**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 720 763 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**

Uso de marcadores en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata

**5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica la prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos número 61/665201, presentada el 27 de junio de 2012; solicitud provisional de Estados Unidos número 61/672090, presentada el 16 de julio de 2012; solicitud provisional de Estados Unidos número 61/673094, presentada el 18 de junio de 2012; solicitud provisional de Estados Unidos número 61/702523, presentada el 18 de septiembre de 2012, solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/718064, 61/718080, y 61/718081 presentada el 24 de octubre de 2012.

**LISTADO DE SECUENCIAS**

15 La presente solicitud contiene un listado de secuencias que ha sido presentado en formato ASCII a través de EFS-Web. Dicha copia ASCII, creada el 25 de junio de 2013, se denomina 119992-06620\_SL.txt y tiene un tamaño de 461.537 bytes.

**CAMPO DE LA INVENCION**

20 La invención se refiere al tratamiento, prevención, reducción, diagnóstico, seguimiento y pronóstico de estados anormales de la próstata, incluyendo hiperplasia prostática benigna y afecciones oncológicas, especialmente cáncer de próstata, en humanos utilizando filamina B, antígeno linfocito 9 (LY9), queratinas y tubulina, específicamente utilizando las queratinas 4, 7, 8, 15, 18, y 19 y tubulina beta-3, particularmente las queratinas 7, 15, o 19. La filamina B, el antígeno linfocito 9 (LY9), queratinas y tubulina además se pueden utilizar en conjunción con el antígeno prostático específico (PSA) para el tratamiento, prevención, reducción, diagnóstico, seguimiento, y pronóstico de los estados anormales de la próstata, incluyendo la hiperplasia prostática benigna y afecciones oncológicas, especialmente el cáncer de próstata. La invención también se refiere a paneles y equipos para su uso en la puesta en práctica de los métodos de la invención.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

35 Las enfermedades oncológicas, tales como el cáncer, actualmente son una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y es una seria amenaza para la sociedad moderna. El cáncer se puede desarrollar en cualquier tejido de cualquier órgano a cualquier edad. En todo el mundo, más de 10 millones de personas son diagnosticadas con cáncer cada año y se estima que este número aumentará a 15 millones de nuevos casos cada año para el 2020. Se cree que el cáncer causa seis millones de muertes cada año o el 12% de las muertes en todo el mundo.

40 El cáncer de próstata es la forma de cáncer que se desarrolla en la próstata, una glándula en el sistema reproductor masculino. La mayoría de los cánceres de próstata son de lento crecimiento. Sin embargo, hay casos de cánceres de próstata agresivos. Las células cancerígenas pueden desarrollar metástasis desde la próstata a otras partes del cuerpo, particularmente en los huesos y nódulos linfáticos. El cáncer de próstata puede causar dolor, dificultad al orinar, problemas durante el coito, o disfunción eréctil. Otros síntomas se pueden desarrollar potencialmente durante las últimas etapas de la enfermedad.

50 Los índices de detección de los cánceres de próstata varían ampliamente en todo el mundo, siendo los índices de detección en el sur y este de Asia más bajos que los de Europa, y, especialmente, que los de Estados Unidos. El cáncer de próstata tiende a desarrollarse en hombres de más de cincuenta años y, aunque es uno de los tipos más frecuentes de cáncer en los hombres, muchos nunca tienen síntomas o se someten a terapia para cáncer de próstata, y eventualmente mueren de otras causas. Además, el tratamiento para el cáncer de próstata puede dañar más al sujeto que el cáncer de próstata en sí mismo. La detección del antígeno prostático específico (PSA) ha llevado a un aumento significativo en el número de hombres diagnosticados con cáncer de próstata, con un incremento asociado de biopsias potencialmente innecesarias llevadas a cabo. A pesar de sus limitaciones, 55 incluyendo un valor predictivo positivo de solamente un 25-40%, el PSA continúa siendo el único biomarcador generalmente aceptado para cáncer de próstata.

El cáncer de próstata es, en la mayoría de los casos, de lento crecimiento y asintomático. Además, puesto que los hombres con la condición son típicamente ancianos, con frecuencia los mismos mueren de causas no relacionadas

con el cáncer de próstata, tales como una enfermedad del corazón/circulatoria, neumonía, otros cánceres no relacionados, o vejez. Por otro lado, los cánceres de próstata más agresivos son responsables de más muertes relacionadas con el cáncer entre los hombres en los Estados Unidos que cualquier otro cáncer excepto el cáncer de pulmón.

5 Aproximadamente dos tercios de los casos de cáncer de próstata son de lento crecimiento, mientras que otro tercio son más agresivos y de rápido desarrollo. Es importante ser capaz de distinguir entre las formas agresiva y no agresiva de la enfermedad, y, además, distinguir el cáncer de próstata de la hiperplasia prostática benigna (BPH). Las pruebas de diagnóstico comúnmente utilizadas, por ejemplo, para el antígeno prostático específico (PSA) no  
10 pueden distinguir entre cáncer de próstata y BPH.

El documento WO2012021969 se refiere a marcadores del tracto urogenital masculino.

15 El documento US2009215636 se refiere al diagnóstico de enfermedades y afecciones mediante el análisis de muestras biológicas procesadas histopatológicamente usando preparaciones de tejido líquidas.

Alaiya et al, 2011. Int J Oncol, 38, 1047-1057 se refiere a la firma basada en proteómica para la hiperplasia benigna de próstata humana y el adenocarcinoma de próstata.

20 El documento WO2008121307 se refiere a métodos y composiciones para identificar cáncer de próstata o una respuesta inmunitaria humoral contra cáncer de próstata.

El documento WO2004076614 se refiere a secuencias de ácido nucleico humanas obtenidas de carcinomas de  
25 próstata.

El documento WO2011149402 se refiere a biomarcadores de cáncer de próstata.

30 Higano et al, 2008, Cancer, 113(5), 975 - 984 se refiere al estudio del escalado de la dosis de fase 1/2 de una inmunoterapia celular alogénica, de secreción de GM-CSF para el cáncer de próstata metastásico refractario a la terapia hormonal.

Machado et al, 2005, Tumori, 91 (3), 248-252 se refiere a la expresión de la citoqueratina 19 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en la sangre periférica de pacientes con cáncer de próstata.

35 Panteleakou et al, 2009, Mol Med, 15(3-4), 101-104 se refiere a la detección de células tumorales circulantes en pacientes con cáncer de próstata: dificultades metodológicas y relevancia clínica.

El documento WO2007071947 se refiere a la prueba de diagnóstico del cáncer.

40 El documento US2011236903 se refiere a materiales y a métodos para determinar el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de próstata.

## RESUMEN DE LA INVENCION

45 La presente invención se define por los siguientes puntos:

1. Un método para diagnosticar el cáncer de próstata en un sujeto que comprende:

(1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden queratina  
50 19 en una muestra de suero del sujeto; y  
(2) comparar el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra de suero con el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, en donde un mayor nivel de queratina 19 en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de  
55 cáncer de próstata en el sujeto.

2. El método del punto 1, en donde ningún aumento en el nivel detectado de queratina 19 en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de un estado de próstata normal en el sujeto.

3. El método del punto 1 o 2, que comprende además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la

muestra de suero, que además comprende opcionalmente comparar el nivel de PSA en la muestra de suero con el nivel de PSA en una muestra de control normal.

4. El método de una cualquiera de los puntos 1-3, en donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata dependiente de andrógenos, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata agresivo o cáncer de próstata no agresivo.

5. Un método para identificar a un sujeto que está en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, comprendiendo el método:

10

(1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden queratina 19 en una muestra de suero del sujeto; y

(2) comparar el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra de suero con el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, en donde un mayor nivel de queratina 19 en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto.

6. El método del punto 5, que comprende además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la muestra de suero, que además comprende opcionalmente comparar el nivel de PSA en la muestra de suero con el nivel de PSA en una muestra de control normal.

7. El método de uno cualquiera de los puntos anteriores, en donde la muestra de control se selecciona del grupo que consiste en: una muestra obtenida del mismo sujeto en un punto de tiempo más temprano que la muestra de suero, una muestra de un sujeto con hiperplasia prostática benigna (BPH), una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata sensible a andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata insensible a andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata agresivo, y una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no agresivo.

8. El método de una cualquiera de los puntos 1-4, que además comprende diferenciar entre dos estados de cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en: próstata normal y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y próstata normal, cáncer de próstata andrógeno dependiente y andrógeno independiente, cáncer de próstata agresivo y cáncer de próstata no agresivo, y cáncer de próstata metastásico y cáncer de próstata no metastásico.

35

9. El método de uno cualquiera de los puntos 1-4, en donde el método comprende además seleccionar un régimen de tratamiento para el sujeto basándose en el nivel del uno o más marcadores de cáncer de próstata, opcionalmente, en donde el régimen de tratamiento comprende uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, terapia con citoquinas y quimioterapia.

10. Un método para el seguimiento del cáncer de próstata en un sujeto, comprendiendo dicho método:

(1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden queratina 19 en una primera muestra de suero obtenida en un primer momento de un sujeto que tiene cáncer de próstata;

(2) determinar un nivel de expresión del uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una segunda muestra de suero obtenida del sujeto en un segundo momento, en donde la segunda vez es posterior a la primera vez; y

(3) comparar el nivel del uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra con el nivel del uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra, en donde un aumento en el nivel de queratina 19 en la segunda muestra en comparación con la primera muestra es indicativo de una progresión del cáncer de próstata en el sujeto.

11. El método del punto 10, en donde el sujeto se trata activamente para cáncer de próstata antes de obtener la segunda muestra.

12. El método del punto 10 u 11, que comprende además determinar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la primera muestra de suero y la segunda muestra de suero, que, opcionalmente, comprende además comparar el nivel de PSA en la segunda muestra de suero con el nivel de PSA en la primera muestra de suero.

13. Un método para detectar un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, que comprende:

(1) analizar una muestra de suero de un sujeto para determinar los niveles de dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata de un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, en donde el conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata comprende dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden filamina B y queratina 19;

(2) detectar cada uno de los dos o más marcadores específicos de próstata en la muestra de suero, detectando de este modo el conjunto de biomarcadores relacionados con el cáncer de próstata.

14. Uso de un panel de reactivos para el diagnóstico de cáncer de próstata en un sujeto, comprendiendo dicho panel al menos un reactivo de detección, en donde cada reactivo de detección es específico para la detección de al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata de un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, y en donde el al menos un reactivo de detección comprende un reactivo de detección específico para la detección de queratina 19, y, opcionalmente, un reactivo de detección específico para la detección de PSA.

15. Uso de un equipo o kit para el diagnóstico o seguimiento del cáncer de próstata en un método de acuerdo con los puntos 1 - 13, comprendiendo dicho equipo:

al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata, en donde al menos un reactivo de detección comprende un reactivo de detección específico para la detección de queratina 19, y, opcionalmente, un reactivo de detección específico para la detección de PSA.

16. Uso del equipo del punto 15, en donde el equipo comprende además instrucciones para el diagnóstico o seguimiento del cáncer de próstata basado en los niveles de queratina 19 detectados, y, opcionalmente, en donde el equipo comprende además instrucciones para el diagnóstico o seguimiento de cáncer de próstata basado en el nivel de PSA detectado.

17. El método de uno cualquiera de los puntos 1, 3, 4, 8 o 9, en donde el uno o más marcadores comprenden además filamina B, y en donde un nivel aumentado de filamina B en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de cáncer de próstata en el sujeto.

18. El método de uno cualquiera de los puntos 5-7, en donde el uno o más marcadores comprenden además filamina B, y en donde un nivel elevado de filamina B en la muestra de suero con respecto a la muestra de control normal es indicativo de un mayor riesgo en el sujeto de desarrollar cáncer de próstata.

19. El método de uno cualquiera de los puntos 10-12, en donde uno o más marcadores comprenden además filamina B, y en donde un aumento en el nivel de filamina B en la segunda muestra en comparación con la primera muestra es indicativo de una progresión del cáncer de próstata en el sujeto.

20. El método del punto 10, en donde el sujeto no ha sido tratado activamente para el cáncer de próstata antes de la obtención de la segunda muestra.

21. El uso del punto 14, en el que el panel de reactivos comprende además un reactivo de detección específico para la detección de Filamina B.

22. El uso del punto 15 o del punto 16, en el que el equipo comprende además un reactivo de detección específico para la detección de Filamina B.

La presente descripción describe el descubrimiento del solicitante de que las queratinas 4, 7, 8, 15, 18, y 19, tubulina-beta 3, filamina B (FLNB), y el antígeno linfocito 9 (LY9) se regulan de un modo diferente en las células con cáncer de próstata.

De acuerdo con esto, la descripción proporciona métodos para diagnosticar, supervisar (por ejemplo, del avance de la enfermedad o del tratamiento), pronosticar, tratar, aliviar síntomas de, inhibir el avance de, o prevenir, un estado de enfermedad oncológica, *por ejemplo*, cáncer de próstata, en un mamífero. La invención proporciona además paneles y equipos para poner en práctica los métodos de la invención.

En un aspecto, la descripción proporciona métodos para diagnosticar un estado anormal de la próstata en un sujeto que comprende:

(1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, y tubulina-beta 3 en una muestra biológica del sujeto; y

5 (2) comparar el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica, con el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, en donde un nivel alterado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica, en relación a la muestra de control normal, es indicativo de un estado anormal de la próstata en el sujeto.

10 En ciertas formas de realización, uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se seleccionan del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19. En ciertas formas de realización, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionado del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal es indicativo de un estado anormal de la próstata en el sujeto.

15 En ciertas formas de realización, ningún incremento en el nivel de expresión detectado de cada uno de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata, seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de un estado normal de la próstata en el sujeto. En tales formas de realización, se pueden detectar niveles de uno, dos o la totalidad de los tres, de filamina B, LY9 y queratina 19. En los niveles de los marcadores detectados ninguno de los marcadores tenía niveles incrementados.

En ciertas formas de realización, el método comprende además detectar el nivel del antígeno prostático específico (PSA) en la muestra biológica y preferiblemente comprende además comparar el nivel del PSA en la muestra biológica con el nivel del PSA en una muestra de control normal. En ciertas formas de realización, un incremento en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, tiene mayor valor predictivo del sujeto que tiene un estado anormal de la próstata, que el valor predictivo de un solo marcador únicamente. En ciertas formas de realización, ningún incremento en el nivel de expresión detectado de cada uno de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, tiene un mayor valor predictivo del sujeto que tiene un estado normal de la próstata que cualquier marcador individual únicamente.

En todos los métodos, equipos, y paneles de la descripción, uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 se entiende como cualquiera de filamina B, LY9; queratina 19; filamina B y LY9; filamina B y queratina 19; LY9 y queratina 19; o filamina B, LY9 y queratina 19.

40 En la invención, el estado anormal de la próstata es el cáncer de próstata.

En la descripción, el cáncer de próstata es cáncer de próstata andrógeno-dependiente. En ciertas formas de realización de la invención, el cáncer de próstata es cáncer de próstata andrógeno-independiente. En ciertas formas de realización de la invención, el cáncer de próstata es cáncer de próstata agresivo. En ciertas formas de realización de la invención, el cáncer de próstata es un cáncer de próstata no agresivo.

En ciertas formas de realización de la invención, el estado anormal de la próstata es hiperplasia prostática benigna.

50 En otro aspecto, la descripción proporciona un método para identificar un sujeto que está en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, el método comprende:

(1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina-beta 3 en una muestra biológica del sujeto; y

55 (2) comparar el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica con el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, en donde un nivel alterado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer

de próstata en el sujeto.

En ciertas formas de realización, uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19. En ciertas formas de realización, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización, ningún incremento en el nivel de expresión detectado de cada uno de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, es indicativo de no haber mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto.

En ciertas formas de realización, el método comprende además detectar el nivel del antígeno prostático específico (PSA) en la muestra biológica y preferiblemente comprende además comparar el nivel de PSA en la muestra biológica con el nivel de PSA en una muestra de control normal. En ciertas formas de realización, un incremento en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, tiene el mayor valor predictivo de un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto, que un incremento solo en cualquiera de los marcadores individuales. En ciertas formas de realización, ningún incremento en el nivel de expresión detectado de cada uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en relación con la muestra de control normal, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, tiene mayor valor predictivo de no tener mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto que cualquier marcador individual solo.

En ejemplos de la descripción, uno o más marcadores del cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 es: filamina B; LY9; queratina 19; filamina B y LY9; filamina B y queratina 19; LY9 y queratina 19; o filamina B, LY9 y queratina 19.

En ciertos ejemplos de los métodos de diagnóstico o pronóstico de la descripción, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se seleccionan del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3. En ciertos ejemplos, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 7, queratina 8 y queratina 15. En ciertos ejemplos, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se seleccionan del grupo que consiste en queratina 7 y queratina 15. En ciertos ejemplos, uno o más marcadores del cáncer de próstata se seleccionan del grupo que consiste en queratina 7, 15 y 19. En ciertas formas de realización, los métodos de diagnóstico y pronóstico de la invención comprenden además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la muestra biológica, y preferiblemente comprenden además comparar el nivel del PSA en la muestra biológica con un nivel de PSA en una muestra de control.

En ciertas formas de realización, la muestra de control del PSA es la misma muestra de control que para los otros marcadores relacionados con el cáncer de próstata de la invención. En ciertas formas de realización, la muestra de control del PSA es diferente a la de la muestra de control de los otros marcadores relacionados con el cáncer de próstata de la invención.

En ciertos ejemplos de los métodos de diagnóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de un estado anormal de la próstata en el sujeto. En ciertos ejemplos de los métodos de diagnóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se seleccionan del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de un estado anormal de la próstata en el sujeto. En ciertos ejemplos de los métodos de diagnóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de un estado normal de la próstata en el sujeto. En ciertos

ejemplos de los métodos de diagnóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de un estado normal de la próstata en el sujeto.

En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto. En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto. En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de no haber mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto. En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se seleccionan del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a una muestra de control normal es indicativo de no haber mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto.

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico de la invención, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, el método comprende además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la muestra biológica, y preferiblemente comprende además comparar el nivel de PSA en la muestra biológica con el nivel de PSA en una muestra de control normal. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico de la invención, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se seleccionan del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un incremento en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un estado anormal de la próstata en el sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico de la invención, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, una disminución en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un estado anormal de la próstata en el sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquier marcador individual solo. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico de la invención, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un estado normal de la próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico de la invención, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un estado normal de la próstata en el sujeto.

En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8,

queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, el método comprende además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la muestra biológica, y preferiblemente comprende además comparar el nivel de PSA en la muestra biológica con el nivel de PSA en una muestra de control normal. En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un incremento en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la muestra biológica en comparación al nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata del sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos. En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, una disminución en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un mayor riesgo del sujeto de desarrollar cáncer de próstata, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos. En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un riesgo disminuido o riesgo normal de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos. En ciertos ejemplos de los métodos de pronóstico de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica en relación a la muestra de control normal, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la muestra biológica en comparación con el nivel de PSA en la muestra de control normal, es indicativo de un menor riesgo o riesgo normal de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de diagnóstico o pronóstico de la invención, el método puede comprender además comparar el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra biológica con el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control seleccionada del grupo que consiste en: una muestra obtenida del mismo sujeto en un instante más anterior al de la muestra biológica, una muestra de un sujeto con hiperplasia prostática benigna (BPH), una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no metastásico, una muestra de un sujeto con un cáncer de próstata metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata susceptible a los andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no susceptible a los andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata agresivo, y una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no agresivo. En tales formas de realización, la comparación con una o más muestras de control adicionales puede facilitar la diferenciación entre dos estados del cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en: próstata normal y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y próstata normal, cáncer de próstata andrógeno dependiente y andrógeno independiente, cáncer de próstata agresivo y cáncer de próstata no agresivo, y cáncer de próstata metastásico y cáncer de próstata no metastásico; o diferenciar entre cualquiera de dos o más de próstata normal, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata andrógeno dependiente, cáncer de próstata andrógeno independiente, cáncer de próstata agresivo, cáncer de próstata no agresivo, cáncer de próstata metastásico, y cáncer de próstata no metastásico.

En ciertas formas de realización de la invención, cuando está presente un tumor, el método puede comprender además detectar el tamaño del tumor de la próstata en el sujeto.

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y pronóstico de la invención, el método comprende además obtener una muestra de un sujeto.

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y pronóstico de la invención, el método comprende además seleccionar un sujeto que tiene o se sospecha que tiene cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización de la invención, el método comprende además seleccionar un régimen de tratamiento para el sujeto en base al nivel de uno o más de los marcadores de cáncer de próstata. En ciertos ejemplos de la descripción, el método comprende además tratar al sujeto con un régimen de tratamiento basado en el nivel de uno o más de los marcadores de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, un régimen de tratamiento comprende uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, terapia con citoquinas, y quimioterapia.

En aún otro aspecto, la descripción proporciona métodos para el seguimiento del cáncer de próstata en un sujeto, el método comprende

- 10 (1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 en una primera muestra biológica obtenida una primera vez de un sujeto que tiene cáncer de próstata;
- 15 (2) determinar el nivel de expresión de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto una segunda vez, en donde la segunda vez es después o posterior a, la primera vez; y
- (3) comparar el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra con el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra, en donde un cambio del nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en comparación con la primera muestra, es indicativo de un cambio en el estado cáncer de próstata en el sujeto.

En ciertas formas de realización, el sujeto se ha tratado activamente del cáncer de próstata antes de obtener la segunda muestra. Es decir, el sujeto ha estado recibiendo tratamiento activo contra el cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, el sujeto no se ha tratado activamente contra el cáncer de próstata antes de obtener la segunda muestra. Es decir, se vigila la espera en observación del sujeto.

- 30 En ciertas formas de realización, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19. En ciertas formas de realización, un nivel incrementado de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata, seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra biológica en comparación con la primera muestra biológica es indicativo del avance del cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización, ningún incremento en el nivel detectado de expresión de cada uno de los uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra biológica en comparación con la primera muestra biológica es indicativo de no haber avance del cáncer de próstata en el sujeto.

- 40 En ciertas formas de realización, los métodos comprenden además determinar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la primera muestra biológica y la segunda muestra biológica y preferiblemente, comprende además comparar el nivel de PSA en la segunda muestra biológica con el nivel de PSA en la primera muestra biológica. En ciertas formas de realización, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra biológica en relación al nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra biológica, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la segunda muestra biológica en relación al nivel de PSA en la primera muestra biológica tiene mayor valor predictivo de avance del cáncer de próstata en el sujeto que cualquier marcador individual solo. En ciertas formas de realización, no hay un incremento en el nivel detectado de expresión de cada uno de los uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra biológica en relación al nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra biológica, en combinación con un nivel disminuido o igual de PSA en la segunda muestra biológica en relación al nivel de PSA en la primera muestra biológica tiene mayor valor predictivo de no avance del cáncer de próstata en el sujeto que cualquier marcador individual solo.

- 55 En ejemplos de la descripción, uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, y queratina 19 es: filamina B; LY9; queratina 19; filamina B y LY9; filamina B y queratina 19; LY9 y queratina 19; o filamina B, LY9 y queratina 19.

En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, el uno o más marcadores de cáncer de

próstata, se seleccionan del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina-beta 3. En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento de la invención, el uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata, se seleccionan del grupo que consiste en queratina 7, queratina 8 y queratina 15. En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, el uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata, se seleccionan del grupo que consiste en queratina 7, queratina 15 y queratina 19. En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, el uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata, se seleccionan del grupo que consiste en queratina 7 y queratina 15.

En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, los métodos comprenden además determinar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la primera muestra biológica y la segunda muestra biológica, y preferiblemente comprende además comparar el nivel de PSA en la segunda muestra biológica con el nivel de PSA en la primera muestra biológica.

En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en relación a una primera muestra es indicativo del avance del tumor de la próstata en el sujeto. En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en relación con una primera muestra, es indicativo del avance del tumor de la próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento de la invención, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda forma de realización en relación a una primera muestra, es indicativo de no haber avance del tumor de la próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento de la invención, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel reducido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en relación con una primera muestra, es indicativo de no haber avance del tumor de la próstata en el sujeto.

En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, el método comprende además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la segunda muestra, y preferiblemente comprende además comparar el nivel de PSA en la segunda muestra con el nivel de PSA en una primera muestra. En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un incremento en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en relación a la primera muestra, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la segunda muestra en comparación con el nivel de PSA en la primera muestra, es indicativo del avance del tumor de la próstata en el sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos. En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, una disminución en el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en relación a la primera muestra, en combinación con un incremento en el nivel de PSA en la segunda muestra en comparación con el nivel de PSA en la primera muestra, es indicativo del avance del tumor de la próstata en el sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos. En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel disminuido o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en relación a la primera muestra, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la segunda muestra en comparación con el nivel de PSA en la primera muestra, es indicativo de no haber avance del

tumor de la próstata en el sujeto. En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, en donde uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, un nivel incrementado o normal de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra en relación con la primera muestra, en combinación con un nivel disminuido o normal de PSA en la segunda muestra en comparación con el nivel de PSA en la primera muestra, es indicativo de no haber avance del tumor de la próstata en el sujeto, en donde el método tiene mayor valor de diagnóstico o pronóstico que el valor de cualquiera de los marcadores individuales solos.

- 10 En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento de la invención, los métodos comprenden además comparar el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra biológica o la segunda muestra biológica, con el nivel de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control seleccionada del grupo que consiste en: una muestra de control normal, una muestra de un sujeto con hiperplasia prostática benigna (BPH), una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata susceptible a andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no susceptible a andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata agresivo, y una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no agresivo.

- 20 En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento de la invención, los métodos comprenden además detectar el tamaño del tumor de la próstata en el sujeto.

En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento de la invención, los métodos comprenden además obtener una primera muestra y una segunda muestra del sujeto.

- 25 En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, los métodos comprenden además seleccionar y/o administrar un régimen de tratamiento diferente al sujeto en base al avance del cáncer de próstata en el sujeto.

- 30 En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, los métodos comprenden además mantener un régimen de tratamiento en el sujeto en base al hecho de no haber avance del cáncer de próstata en el sujeto.

En ciertas formas de realización, los regímenes de tratamiento comprenden uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en: cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, terapia con citoquinas, y quimioterapia.

- 35 En ciertos ejemplos de los métodos de seguimiento de la descripción, los métodos comprenden además retener un tratamiento activo del cáncer de próstata en el sujeto en base al no avance del cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización, el tratamiento activo es uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en: cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, terapia con citoquinas, y quimioterapia.

No obstante, en otro aspecto, la descripción proporciona métodos para detectar un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, el método comprende:

- 45 (1) analizar un nivel de dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata de una muestra biológica de un sujeto, de un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, en donde el conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata comprende filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3;

- 50 (2) detectar cada uno de los dos o más marcadores específicos de la próstata en la muestra biológica, detectando así el conjunto de biomarcadores relacionados con el cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata comprende filamina B, LY9 y queratina 19. En ciertas formas de realización, los dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son: filamina B y LY9, filamina B y queratina 19; LY9 y queratina 19; o filamina B, LY9 y queratina 19. En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata comprende queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3. En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata comprende queratina 7, queratina 8 y queratina 15. En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata comprende queratina 7, queratina 15 y queratina 19. En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores relacionados

con el cáncer de próstata comprende queratina 7 y queratina 15.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende aislar un componente de la muestra biológica.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende etiquetar un componente de la muestra biológica.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende procesar la muestra biológica.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende poner en contacto un marcador relacionado con el cáncer de próstata a detectar con un agente de enlace del marcador relacionado con el cáncer de próstata.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende formar un complejo entre un marcador relacionado con el cáncer de próstata a detectar y un agente de enlace del marcador relacionado con el cáncer de próstata.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende poner en contacto cada uno más de uno de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata con un agente de enlace del marcador relacionado con el cáncer de próstata.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende formar un complejo entre cada uno de uno o más de los marcadores relacionados con el cáncer de próstata y un marcador relacionado con el cáncer de próstata.

En varias formas de realización de cualquiera de los métodos de la invención, la etapa de detectar o determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra biológica comprende anexas un marcador relacionado con el cáncer de próstata a detectar a una superficie sólida.

En otro aspecto más, la invención proporciona un panel de reactivos para ser utilizados en un método de detección, el panel comprende al menos dos reactivos de detección, en donde cada reactivo de detección es específico para la detección de al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata de un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, en donde el conjunto de marcadores específicos del cáncer de próstata comprende dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3 y

PSA. En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores específicos de cáncer de próstata comprende dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19. En ciertas formas de realización, los dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son: filamina B y LY9; filamina B y queratina 19; LY9 y queratina 19; o filamina B, LY9 y queratina 19.

En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores específicos del cáncer de próstata comprende dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3. En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores específicos del cáncer de próstata comprende dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 7, queratina 8 y queratina 15. En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores específicos del cáncer de próstata comprende queratina 7 y queratina 15.

En ciertas formas de realización, el conjunto de marcadores específicos del cáncer de próstata comprende además PSA. En ciertas formas de realización, el panel de reactivos comprende un reactivo de detección específico para la detección de PSA.

En aún otro aspecto, la descripción proporciona el uso de cualquiera de los paneles precedentes de la invención en cualquiera de los métodos proporcionados por la invención.

- 5 No obstante, en otro aspecto, la descripción proporciona un equipo para el diagnóstico, supervisión o caracterización de un estado anormal de la próstata, que comprende: al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, filamina B y LY9.
- 10 En ciertas formas de realización, el equipo comprende además instrucciones para el diagnóstico, supervisión o caracterización de un estado anormal de la próstata en base al nivel de al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, y tubulina beta-3, filamina B y LY9 detectados.
- 15 En ciertas formas de realización, el equipo comprende además instrucciones para detectar el nivel de PSA en una muestra en la cual se detecta al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, filamina B, y LY9.
- 20 En ciertas formas de realización, el equipo comprende además al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de PSA.

En una forma de realización, el equipo comprende además al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B, y LY9 y al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de PSA.

- Además, la descripción provee métodos para diagnosticar cáncer de próstata que comprenden determinar un nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 7, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB), y antígeno linfocito 9 (LY9) en una muestra biológica obtenida de un sujeto; y comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de los correspondientes uno o más marcadores en una muestra de control, en donde una modulación en el nivel de expresión de uno o más marcadores en la muestra biológica es una indicación de que el sujeto está enfermo de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, un incremento en el nivel de expresión de filamina B (FLNB), antígeno linfocito 9 (LY9), o queratina 19 en la muestra biológica en comparación con una muestra de control normal es una indicación de que el sujeto está enfermo de cáncer de próstata.
- 30
  - 35

- La descripción proporciona además métodos para pronosticar si un sujeto tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata, el método comprende determinar el nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), presentes en una muestra biológica obtenida del sujeto; y comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores presentes en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de los correspondientes marcadores en una muestra de control, en donde una modulación en el nivel de expresión de uno o más marcadores en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión del correspondiente marcador en una muestra de control, es una indicación de que el sujeto tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, un incremento en el nivel de expresión de la filamina B (FLNB), antígeno linfocito 9 (LY9) o queratina 19 en la muestra biológica en comparación con una muestra de control normal, es una indicación de que el sujeto tiene predisposición al cáncer de próstata.
- 40
  - 45
  - 50

- La descripción proporciona además métodos para la supervisión del tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto, los métodos que comprenden determinar un nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), presentes en una primera muestra obtenida del sujeto antes de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto; determinar un nivel de expresión de uno o más marcadores correspondientes en una segunda muestra obtenida del sujeto después de la administración de al menos una parte del régimen de tratamiento al sujeto; y comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores en la primera muestra con el nivel de expresión de uno o más marcadores correspondientes
- 55

en la segunda muestra, en donde una modulación en el nivel de expresión de uno o más en la segunda muestra en comparación con uno o más marcadores en la primera muestra es una indicación de una modulación en el estado del cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización, una disminución en el nivel de expresión de filamina B (FLNB), antígeno linfocito 9 (LY9) o queratina 19 en la muestra biológica, en comparación con la muestra de control, es una indicación de que el sujeto está respondiendo al tratamiento para el cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), incluyen además la detección del antígeno prostático específico (PSA) para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del tratamiento del cáncer de próstata.

La descripción también proporciona métodos para diagnosticar cáncer de próstata que comprende determinar un nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en una muestra biológica obtenida de un sujeto; y comparar el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en una muestra de control, en donde una modulación en el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en la muestra biológica, en comparación con la muestra de control, es una indicación de que el sujeto está enfermo de cáncer de próstata.

La descripción proporciona métodos para pronosticar si un sujeto tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata, el método comprende determinar el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15, presente en una muestra biológica obtenida del sujeto; y comparar el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15, presente en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en una muestra de control, en donde una modulación en el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en una muestra de control, es una indicación de que el sujeto tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata.

La descripción proporciona métodos para el seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto, los métodos comprenden determinar un nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15, presente en una primera muestra obtenida del sujeto antes de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto; determinar un nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en una segunda muestra obtenida del sujeto después de la administración de al menos una parte del régimen de tratamiento al sujeto; y comparar el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en la primera muestra con el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en la segunda muestra, en donde una modulación en el nivel de expresión de la queratina 7 o queratina 15 en la segunda muestra en comparación con la queratina 7 o queratina 15 en la primera muestra es una indicación de que la terapia está modulando el cáncer de próstata en el sujeto.

La descripción también proporciona métodos para diagnosticar cáncer de próstata que comprenden determinar un nivel de expresión de la queratina 19 en una muestra biológica obtenida de un sujeto; y comparar el nivel de expresión de la queratina 19 en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de la queratina 19 en una muestra de control, en donde un incremento en el nivel de expresión de la queratina 19 en la muestra biológica en comparación con una muestra de control normal es una indicación de que el sujeto está enfermo de cáncer de próstata.

La descripción proporciona métodos para pronosticar si un sujeto tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata, el método comprende determinar el nivel de expresión de la queratina 19 presente en una muestra biológica obtenida del sujeto; y comparar el nivel de expresión de la queratina 19 presente en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de la queratina 19 en una muestra de control, en donde una modulación en el nivel de expresión de la queratina 19 en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de la queratina 19 en una muestra de control normal es una indicación de que el sujeto tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata.

La descripción proporciona métodos para el seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto, los métodos comprenden determinar un nivel de expresión de la queratina 19 presente en una primera muestra obtenida del sujeto antes de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto; determinar un nivel de expresión de la queratina 19 en una segunda muestra obtenida del sujeto después de la administración de al menos una parte del régimen de tratamiento al sujeto; y comparar el nivel de expresión de la queratina 19 en la primera muestra con el nivel de expresión de la queratina 19 en la segunda muestra, en donde una disminución en el nivel de expresión de la queratina 19 en la segunda muestra en comparación con la queratina 19 en la primera muestra es

una indicación de que el sujeto está respondiendo al tratamiento contra el cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15 o 19 incluyen además la detección de filamina B para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento de cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15 o 19 incluyen además la detección de LY9 para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento de cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15 o 19 incluyen además la detección de PSA para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15 o 19 incluyen además la detección de filamina B para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15 o 19 incluyen además la detección de queratina 4 para el diagnóstico, pronóstico o seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15 o 19 incluyen además la detección de queratina 8 para el diagnóstico, pronóstico o seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15 o 19 incluyen además la detección de queratina 18 para el diagnóstico, pronóstico o seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de queratina 7, 15, o 19 incluyen además la detección de tubulina beta-3 para el diagnóstico, pronóstico o seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, la queratina 7, 15 o 19 es queratina 7. En ciertas formas de realización, la queratina 7, 15 o 19 es queratina 15. En ciertas formas de realización, la queratina 7, 15 o 19 es queratina 19. En ciertas formas de realización, la queratina 7, 15 o 19 es queratina 7 y 15. En ciertas formas de realización, la queratina 7, 15 o 19 es queratina 7 y 19. En ciertas formas de realización, la queratina 7, 15 o 19 es queratina 15 y 19. En ciertas formas de realización, la queratina 7, 15 o 19 es queratina 7, 15, y 19.

En ciertas formas de realización, la filamina B, LY9 o queratina 19 es filamina B. En ciertas formas de realización, la filamina B, LY9 o queratina 19 es LY9. En ciertas formas de realización, la filamina B, LY9 o queratina 19 es queratina 19. En ciertas formas de realización, la filamina B, LY9 o queratina 19 es filamina B y LY9. En ciertas formas de realización, la filamina B, LY9 o queratina 19 es filamina B y queratina 19. En ciertas formas de realización, la filamina B, LY9 o la queratina 19 es LY9, y queratina 19. En ciertas formas de realización, la filamina B, LY9 o queratina 19 es filamina B, LY9 y queratina 19.

En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra de un sujeto normal o tejido normal. En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra del mismo sujeto desde un instante más anterior al de la muestra biológica. En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra de un sujeto con hiperplasia prostática benigna (BPH).

En ciertas formas de realización, el diagnóstico incluye diferenciar entre próstata normal y cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, el diagnóstico incluye diferenciar entre hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata.

La descripción proporciona métodos para caracterizar el estado del cáncer de próstata en un sujeto, el método comprende determinar el nivel de expresión de uno o más (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9) presentes en una muestra biológica obtenida del sujeto; y comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores presentes en la muestra biológica obtenida del sujeto con el nivel de expresión de uno o más marcadores en una muestra de control, en donde el nivel de expresión de uno o más marcadores en la muestra biológica obtenida del sujeto en comparación con el nivel de expresión del correspondiente marcadores en una muestra de control es una indicación del estado del cáncer de próstata en el sujeto.

La descripción proporciona métodos para caracterizar el estado del cáncer de próstata en un sujeto, el método comprende determinar el nivel de expresión de la queratina 7, 15 o 19 presentes en una muestra biológica obtenida del sujeto; y comparar el nivel de expresión de la queratina 7, 15 o 19 presentes en la muestra biológica obtenida del

sujeto con el nivel de expresión de la queratina 7, 15 o 19 en una muestra de control, en donde el nivel de expresión de la queratina 7, 15 o 19 en la muestra biológica obtenida del sujeto en comparación con el nivel de expresión de queratina 7, 15 o 19 en una muestra de control es una indicación del estado del cáncer de próstata en el sujeto.

- 5 En ciertas formas de realización, los métodos comprenden además la detección del nivel de expresión del antígeno prostático específico (PSA) en la muestra biológica en la cual el nivel de expresión de filamina B o LY9 es detectado en los métodos de caracterización del cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, el método incluye además comparar el nivel de expresión del PSA en la muestra biológica con el nivel de PSA en una muestra de control. En ciertas formas de realización, los resultados de la detección del nivel de expresión del PSA se utilizan en  
10 conjunción con los resultados de la detección del nivel de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 en los métodos de caracterización del cáncer de próstata.

- En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra de un sujeto normal o tejido normal. En  
15 ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra del mismo sujeto de un instante anterior al de la muestra biológica. En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra de un sujeto con hiperplasia prostática benigna (BPH). En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra de un sujeto con cáncer de próstata andrógeno dependiente. En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra de un sujeto con cáncer de próstata andrógeno independiente. En ciertas formas de realización, la muestra  
20 de control es una muestra de un sujeto con un cáncer de próstata agresivo. En ciertas formas de realización, la muestra de control es una muestra de un sujeto con un cáncer de próstata no agresivo.

- En ciertas formas de realización, la caracterización incluye diferenciar entre próstata normal y cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye diferenciar entre hiperplasia prostática benigna y cáncer de  
25 próstata. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye diferenciar entre cáncer de próstata susceptible a andrógenos y no susceptible a andrógenos. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye diferenciar entre cáncer de próstata agresivo y cáncer de próstata no agresivo. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye diferenciar entre cualquiera de dos o más de próstata normal, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata susceptible a andrógenos, cáncer de próstata no susceptible a andrógenos,  
30 cáncer de próstata agresivo, cáncer de próstata no agresivo, cáncer de próstata metastásico y cáncer de próstata no metastásico. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye detectar un cambio en el estado del cáncer de próstata andrógeno independiente respecto al cáncer de próstata andrógeno dependiente. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye detectar un cambio en el estado del cáncer de próstata andrógeno independiente respecto al cáncer de próstata andrógeno dependiente en respuesta anterior de un cambio en  
35 respuesta al tratamiento. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye detectar un cambio en el tamaño o agresividad relativa del cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, la caracterización incluye detectar un cambio del cáncer de próstata no metastásico a metastásico.

- En ciertas formas de realización de la invención, un incremento en el nivel de expresión de la queratina 19 es una  
40 indicación de la patología incrementada de cáncer de próstata o probabilidad incrementada de desarrollar cáncer de próstata. En ciertas formas de realización de la invención, una disminución en el nivel de expresión de queratina 19 es una indicación de la patología disminuida de cáncer de próstata o probabilidad reducida de desarrollar cáncer de próstata. En ciertas formas de realización de la invención, la falta de un cambio significativo en el nivel de expresión de la queratina 19 es una indicación de no haber un cambio significativo en el estado del cáncer de próstata.

- 45 En ciertas formas de realización de la invención, un incremento en el nivel de expresión de filamina B o LY9 es una indicación de la patología incrementada del cáncer de próstata o probabilidad incrementada de desarrollar cáncer de próstata. En ciertas formas de realización de la invención, una disminución en el nivel de expresión de filamina B o LY9 es una indicación de la patología disminuida de cáncer de próstata o probabilidad reducida de desarrollar cáncer  
50 de próstata. En ciertas formas de realización de la invención, la falta de un cambio significativo en el nivel de expresión de la filamina B o LY9 es una indicación de no haber un cambio significativo en el estado del cáncer de próstata.

- En ciertas formas de realización, los métodos de la invención comprenden además obtener una muestra biológica de  
55 un sujeto.

En ciertas formas de realización, los métodos de la invención comprenden además seleccionar un sujeto que tiene o se sospecha que tiene cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, los métodos de la invención comprenden además la selección de un régimen para el tratamiento del sujeto que incluye uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, citoquinas y quimioterapia.

- 5 En ciertas formas de realización, el método comprende además la selección de uno o más regímenes de tratamiento específicos para el sujeto en base a los resultados de los métodos.

En ciertas formas de realización, el método comprende además cambiar el régimen de tratamiento del sujeto en base a los resultados de los métodos.

10

En ciertas formas de realización, el método comprende además un cambio en la terapia a base de hormonas con base en el seguimiento del sujeto en base a los resultados de los métodos.

- 15 En ciertas formas de realización, el método comprende además no tratar el sujeto con uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, citoquinas o quimioterapia durante un intervalo previo a la forma de realización de un subsecuente método de diagnóstico, pronóstico o seguimiento provisto en la presente.

La descripción proporciona métodos para tratar a un sujeto con cáncer de próstata al determinar el nivel de expresión de uno o más marcadores (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), presentes en una primera muestra obtenida del sujeto que tiene cáncer de próstata; determinar un nivel de expresión de uno o más marcadores en una segunda muestra obtenida del sujeto después de la administración de al menos una parte de un tratamiento para cáncer de próstata; comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores en la primera muestra con el nivel de expresión de uno o más marcadores en la segunda muestra, en donde un nivel de expresión modulado de uno o más marcadores en la segunda muestra en comparación con uno o más marcadores en la primera muestra es una indicación de que el sujeto es una indicación de la modulación del cáncer de próstata en el sujeto; y seleccionar un tratamiento para el sujeto en base al nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9). Por ejemplo, una disminución en el nivel de filamina B, LY9 o queratina 19 es una indicación de que el sujeto está respondiendo al tratamiento. Un incremento en el nivel de filamina B, LY9 o queratina 19 es una indicación de que el sujeto no está respondiendo al tratamiento.

- 35 Cuando se utiliza en la presente, modulación se entiende como un cambio en un nivel de expresión de un marcador, en particular un cambio estadísticamente significativo en un nivel de expresión de un marcador en comparación con un control apropiado. El significado de un incremento o una disminución en un nivel de expresión del marcador en comparación con un control depende, al menos, de la identidad específica del marcador y el control utilizados. Tales consideraciones son bien entendidas por aquellos expertos en la materia. El significado de la modulación en el(los) nivel(es) de expresión de los marcadores se pueden determinar en base a las enseñanzas provistas en la presente.

En ciertas formas de realización, el método de tratamiento comprende además determinar un nivel de expresión del PSA en una primera muestra y determinar un nivel de expresión del PSA en la segunda muestra. En ciertas formas de realización, el tratamiento del sujeto se mantiene después de la detección de una disminución en el nivel de expresión de al menos uno de filamina B, LY9 queratina 19, o PSA en la segunda muestra, que indica que el sujeto respondió al tratamiento. En ciertas formas de realización, el tratamiento del sujeto se interrumpe después de la detección de una disminución en el nivel de expresión de al menos uno de filamina B, LY9, queratina 19 o PSA en la segunda muestra, que indica que la enfermedad ya no está presente o se ha minimizado de tal forma que ya no requiere el tratamiento. En ciertas formas de realización, un nuevo tratamiento del sujeto se inicia después de la detección de una disminución en el nivel de expresión de al menos uno de filamina B, LY9, queratina 19 o PSA en la segunda muestra, por ejemplo, extirpación después del encogimiento del tumor. En ciertas formas de realización, el tratamiento del sujeto se interrumpe después de la detección de un incremento en el nivel de expresión de al menos uno de filamina B, LY9, queratina 19 o PSA en la segunda muestra, la indicación de una falta de respuesta o supresión de respuesta al tratamiento. En ciertas formas de realización, un nuevo tratamiento del sujeto se inicia después de la detección de un incremento en el nivel de expresión de al menos uno de filamina B, LY9, queratina 19 o PSA en la segunda muestra, por ejemplo, debido a la falta de respuesta o supresión de respuesta al tratamiento. Un experto en la materia puede elegir métodos de tratamiento apropiados para un sujeto en base, al menos en parte, a su respuesta, o no respuesta, a tratamientos que se utilizan según se determina por el nivel de expresión de los marcadores.

La descripción proporciona un método para seleccionar un sujeto con cáncer de próstata para la administración de un tratamiento activo, en lugar de una espera en observación, determinando un nivel de expresión de filamina B, LY9 o queratina 19, presentes en una primera muestra obtenida del sujeto que tiene cáncer de próstata en donde el sujeto no ha sido tratado activamente contra el cáncer de próstata; determinar un nivel de expresión de la filamina B, LY9 o queratina 19 en una segunda muestra obtenida del sujeto; comparar el nivel de expresión de filamina B, LY9 o queratina 19 en la primera muestra obtenida en un instante inicial con el nivel de expresión de filamina B, LY9 o queratina 19 en la segunda muestra; en donde un nivel de expresión disminuido de filamina B, LY9 o queratina 19 en la segunda muestra en comparación con la filamina B, LY9 o queratina 19 en la primera muestra es una indicación de que no deberá administrarse al sujeto un tratamiento activo contra el cáncer de próstata; y decidir en contra del tratamiento activo para el cáncer de próstata de un sujeto.

La descripción también proporciona métodos para seleccionar un sujeto con cáncer de próstata para su administración de tratamiento activo, determinando un nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), presentes en una primera muestra obtenida del sujeto que tiene cáncer de próstata, en donde el sujeto no ha sido tratado activamente contra el cáncer de próstata; determinar un nivel de expresión de uno o más marcadores correspondientes en una segunda muestra obtenida del sujeto; comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores en la primera muestra obtenida en un instante inicial con el nivel de expresión de uno o más marcadores en la segunda muestra; en donde un nivel de expresión modulado de uno o más marcadores en la segunda muestra, en comparación con uno o más marcadores en la primera muestra, se considera para determinar si un sujeto deberá ser tratado activamente contra cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, el tratamiento activo del sujeto contra cáncer de próstata comprende tratar al sujeto con una o más terapias tales como terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia y cirugía.

En ciertas formas de realización, los métodos de selección de sujeto comprenden además determinar un nivel de expresión del PSA en la primera muestra y determinar un nivel de expresión del PSA en la segunda muestra. En ciertas formas de realización, un nivel de expresión disminuido del PSA en la segunda muestra, en comparación con el nivel de expresión del PSA en la primera muestra, es una indicación de que no deberá administrarse al sujeto un tratamiento activo contra el cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, un nivel de expresión incrementado del PSA en la segunda muestra, en comparación con el nivel de expresión del PSA en la primera muestra, es una indicación de que se deberá administrar al sujeto el tratamiento contra el cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la filamina B o LY9 se entiende como la filamina B y LY9. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la filamina B o LY9 se entiende como la filamina B. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la filamina B o LY9 se entiende como LY9.

En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la queratina 7, 15 o 19 se entiende como la queratina 7. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la queratina 7, 15 o 19 se entiende como la queratina 15. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la queratina 7, 15 o 19 se entiende como la queratina 19. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la queratina 7, 15 o 19 se entiende como la queratina 7 y 15. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la queratina 7, 15 o 19 se entiende como la queratina 15 y 19. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la queratina 7, 15 o 19 se entiende como la queratina 7 y 19. En ciertas formas de realización de cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, la queratina 7, 15 o 19 se entiende como la queratina 7, 15 y 19.

En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la queratina 4. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la queratina 7. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la queratina 8. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la queratina 15. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la queratina 18. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la queratina 19. En ciertas formas de realización, uno o más

marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la tubulina beta-3. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen la filamina B. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen LY9. En ciertas formas de realización, uno o más marcadores seleccionados de cualquier grupo provisto en la presente, no incluyen PSA.

En ciertas formas de realización, de cualquier de los métodos proporcionados en la presente, los métodos comprenden además obtener una muestra biológica del sujeto.

10 La descripción proporciona métodos para identificar un compuesto para tratar el cáncer de próstata que comprende obtener una célula de prueba; poner en contacto la célula de prueba con un compuesto de prueba; determinar el nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), en la célula de prueba; comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores  
15 en la célula de prueba con una célula de control no contactada por el compuesto de prueba; y seleccionar un compuesto de prueba que modula el nivel de expresión de uno o más marcadores en la célula de prueba, identificando así un compuesto para tratar una enfermedad en un sujeto. En ciertas formas de realización, los métodos incluyen además identificar un compuesto que modula el nivel de expresión del PSA.

20 La descripción proporciona métodos para identificar un compuesto para tratar la célula de prueba que comprende obtener una célula de prueba; determinar el nivel de expresión de la queratina 7, 15 o 19 en la célula de prueba; comparar el nivel de expresión de la queratina 7, 15 o 19 en la célula de prueba con una célula de control no contactada por el compuesto de prueba; y seleccionar un compuesto de prueba que modula el nivel de expresión de la queratina 7, 15 o 19 en la célula de prueba; identificando así un compuesto para tratar una afección en un sujeto.

25 La descripción proporciona métodos para identificar un compuesto para tratar el cáncer de próstata que comprende obtener una célula de prueba; poner en contacto la célula de prueba con un compuesto de prueba; determinar el nivel de expresión de la filamina B o LY9 en la célula de prueba; comparar el nivel de expresión de la filamina B o LY9 en la célula de prueba con una célula de control no contactada por el compuesto de prueba; y seleccionar un  
30 compuesto de prueba que modula el nivel de expresión de filamina B o LY9 en la célula de prueba, identificando así un compuesto para tratar una afección en un sujeto.

En ciertas formas de realización, los métodos para identificar un compuesto para tratar el cáncer de próstata incluyen además identificar un compuesto que modula el nivel de expresión del PSA.

35 En ciertas formas de realización, la célula de prueba se pone en contacto con el agente in vitro.

En ciertas formas de realización, la célula de prueba se pone en contacto con el agente in vivo. En ciertas formas de realización, la célula de prueba está presente en un modelo xenogénico de cáncer. En ciertas formas de realización,  
40 la célula de prueba está presente en un modelo animal de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, el nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), se detecta en la célula de prueba mediante la detección del nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina  
45 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), en una muestra biológica en el organismo que contiene la célula de prueba.

La descripción proporciona equipos para el diagnóstico, seguimiento o caracterización del cáncer de próstata que comprende al menos un reactivo específico para la detección del nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2,  
50 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9) en una muestra.

En ciertas formas de realización, el equipo o kit comprende además instrucciones para el diagnóstico, seguimiento o  
55 caracterización de cáncer de próstata en base al nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9). En ciertas formas de realización, el equipo incluye instrucciones para detectar el nivel de expresión del PSA en la misma muestra en la cual se detecta el nivel de expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados

del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9). En ciertas formas de realización, el equipo incluye al menos un reactivo específico para la detección del nivel de expresión del PSA. En ciertas formas de realización, los equipos incluyen al menos un anticuerpo o ácido nucleico que se une a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9) para usarse en los métodos proporcionados en la presente. En ciertas formas de realización, el equipo incluye al menos un anticuerpo o ácido nucleico para unirse a la queratina 7 y un anticuerpo o ácido nucleico para unirse a la queratina 15. En ciertas formas de realización, el equipo incluye además al menos un anticuerpo o ácido nucleico para unirse al PSA para usarse en los métodos proporcionados en la presente. Los equipos pueden proporcionar además instrucciones para poner en práctica los métodos proporcionados en la presente.

Cuando sea aplicable o no específicamente renunciado, se contempla que cualquiera de las formas de realización descritas en la presente descripción se puede combinar con cualesquiera otra u otras formas de realización, incluso aunque las formas de realización se describan bajo diferentes aspectos de la invención.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**Figura 1:** Esquema que representa los principios subyacentes de la Tecnología de Plataforma Interrogativa provista en WO 2012119129.

**Figura 2A-2B:** Asociaciones causales de Queratinas, que incluyen KRT8, KRT18 (A) y KRT19 (B) en células de cáncer de próstata humanas como son inferidas por la Tecnología de Plataforma Interrogativa.

**Figuras 3A-1 a 3C:** Perspectiva mecanicista en la regulación de las queratinas por medio de la función mitocondrial inferida por la Tecnología de Plataforma Interrogativa. (A) La asociación KRT8-KRT15 es suprimida después del tratamiento con ubidecaronona. Observar el cambio de dirección de la flecha entre y en las posiciones de KRT7 y KRT15 antes del tratamiento (A-1) y después del tratamiento (A-2). La tubulina beta-3 interactúa con una serie de proteínas. (C) Niveles de expresión de la queratina 19 en muestras biológicas de sujetos con cáncer de próstata o muestras de control.

**Figura 4:** Inferencia de la filamina B (FLNB) como un núcleo de actividad en el cáncer de próstata y como un biomarcador utilizando la Tecnología de Plataforma Interrogativa provista en WO 2012119129.

**Figura 5:** Porción de un mapa de inferencia que muestra que la filamina B está conectada directamente a LY9, el cual, a su vez, está conectado al menos a otro marcador.

**Figura 6:** Validación de los niveles de filamina B en muestras de suero humano. Los niveles de filamina B y PSA fueron elevados en las muestras de cáncer de próstata en comparación con el suero normal. Los datos representan el cambio porcentual promedio, con donantes normales ajustados al 100% en una escala logarítmica.

**Figura 7:** Validación de los niveles de LY9 en muestras de suero humano. Los niveles de LY9, fueron elevados en las muestras de cáncer de próstata en comparación con el suero normal. Los datos representan el cambio porcentual promedio, con donantes normales ajustados al 100% en una escala logarítmica.

**Figura 8:** Validación de niveles de filamina B, LY9, y PSA en muestras de suero humano. Los datos se muestran como ng/ml del marcador en suero.

**Figuras 9A-9B:** Análisis de curva ROC de sensibilidad e índice de falso positivo (FPR) o PSA, FLNB y la combinación de PSA y FLNB (A) y valores del área bajo la curva (AUC) calculados (B) en base al análisis. La combinación de PSA y FLNB fue más sensible que con cualquier marcador solo.

**Figuras 10A-10B:** Análisis de la curva ROC de PSA, FLNB, LY9 y combinaciones de PSA, FLNB, y LY9 utilizando funciones de puntuación lineal (A) y no lineal (B). La combinación de PSA, LY9, y FLNB fue más sensible que cualquier marcador solo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### Definiciones

Cuando se utiliza en la presente descripción, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado con el mismo en esta sección.

Un “paciente” o “sujeto” a tratar mediante el método de la invención puede significar ya sea un animal humano o no humano, preferiblemente un mamífero. Por “sujeto” se entiende cualquier animal, incluyendo caballos, perros, gatos, cerdos, cabras, conejos, hámsteres, monos, cobayas, ratas, ratones, lagartijas, serpientes, ovejas, ganado, peces, y aves. Un sujeto humano puede referirse a un paciente. Se deberá observar que se hicieron observaciones clínicas con sujetos humanos descritas en la presente y, en al menos algunas formas de realización, los sujetos son

humanos.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad, por ejemplo, la cantidad de tal sustancia que produce cierto efecto local o sistémico deseado a una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento, por ejemplo, que es suficiente para aminorar al menos un signo o síntoma de la enfermedad, por ejemplo, para prevenir el avance de la enfermedad o condición, por ejemplo, prevenir el crecimiento de tumores, disminuir el tamaño del tumor, inducir la apoptosis celular, reducir la angiogénesis del tumor, prevenir la metástasis. Cuando se administra para prevenir una enfermedad, la cantidad es suficiente para evitar o retardar la aparición de la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, su índice terapéutico, solubilidad, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, etc., del paciente a tratar y similares. Por ejemplo, ciertos compuestos descubiertos por los métodos de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a tal tratamiento. La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto puede requerir la administración de más de una dosis del compuesto.

“Prevenir” o “prevención” se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una afección o enfermedad (es decir, que causa al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no desarrollado en un paciente que puede estar expuesto a o tener predisposición a la enfermedad, aunque incluso no experimente o muestre síntomas de la enfermedad). La prevención no requiere que la enfermedad o condición nunca ocurra en el sujeto. La prevención incluye retrasar la aparición o severidad de la enfermedad o condición.

El término tratamiento “profiláctico” o “terapéutico” se refiere a la administración al sujeto de uno o más agentes o intervenciones para proporcionar el efecto clínico deseado. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseable del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, el mismo protege al huésped contra el desarrollo de al menos un signo o síntoma de la condición no deseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, se pretende disminuir, aminorar, o mantener al menos un signo o síntoma de la condición no deseada existente o efectos secundarios del mismo).

Cuando se utiliza en la presente, “tratamiento”, particularmente “tratamiento activo” se refiere a realizar una intervención para tratar el cáncer de próstata en un sujeto, por ejemplo, reducir al menos uno de entre la tasa de crecimiento, reducción de carga del tumor, reducir o mantener el tamaño del tumor o malignidad (por ejemplo, probabilidad de metástasis) del tumor; o incrementar la apoptosis en el tumor por uno o más de entre la administración de un agente terapéutico, por ejemplo, quimioterapia o terapia hormonal; administración de radioterapia (por ejemplo, implantación de gránulos, braquiterapia), o extirpación quirúrgica del tumor, o cualquier combinación de los mismos, apropiados para el tratamiento del sujeto en base al grado y etapa del tumor y otras consideraciones de rutina. El tratamiento activo se distingue de la “espera en observación” (es decir, sin tratamiento activo) en la cual el sujeto y tumor se someten a seguimiento, aunque no se realicen intervenciones que afecten al tumor. La espera en observación puede incluir la administración de agentes que alteren los efectos causados por el tumor (por ejemplo, incontinencia, disfunción eréctil) que no se administran para alterar el crecimiento o patología del tumor mismo.

El término “efecto terapéutico” se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente humanos causado por una sustancia farmacológicamente activa. El término por consiguiente significa cualquier sustancia prevista para ser utilizada en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de la enfermedad, o en la mejora del desarrollo físico o mental deseable y condiciones en un animal o ser humano. Un efecto terapéutico se puede entender como una disminución en el crecimiento del tumor, disminución en la tasa de crecimiento del tumor, estabilización o disminución en la carga del tumor, estabilización o reducción en el tamaño del tumor, estabilización o disminución en la malignidad del tumor, incremento en la apoptosis del tumor y/o una disminución en la angiogénesis del tumor.

Los términos “afecciones”, “enfermedades”, y “estado anormal” se utilizan inclusivamente y se refieren a cualquier desviación de la estructura normal o función de cualquier parte, órgano o sistema del cuerpo (o cualquier combinación de los mismos). Una afección específica se manifiesta por los síntomas y signos característicos, incluyendo cambios biológicos, químicos y físicos, y frecuentemente se asocia con una variedad de otros factores que incluyen, pero no están limitados a factores demográficos, ambientales, empleo, genética e historial médico. Ciertos signos, síntomas y factores relacionados característicos se pueden cuantificar a través de una variedad de métodos para producir información de diagnóstico importante. Cuando se utiliza en la presente la afección,

enfermedad o estado anormal, es un estado anormal de la próstata, incluyendo hiperplasia prostática benigna y cáncer, particularmente cáncer de próstata. El estado anormal de la próstata del cáncer de próstata se puede subdividir adicionalmente en etapas y grados de cáncer de próstata como se establece, por ejemplo, en Prostate. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68 (incorporado en la presente como referencia). Además, los estados anormales de la próstata se pueden clasificar como uno o más de hiperplasia prostática benigna (BPH), cáncer de próstata susceptible a andrógenos, cáncer de próstata no susceptible o resistente a los andrógenos, cáncer de próstata agresivo, cáncer de próstata no agresivo, cáncer de próstata metastásico, y cáncer de próstata no metastásico.

- 10 Un sujeto en “mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata” puede o no puede desarrollar cáncer de próstata. En la identificación de un sujeto en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata se deberá realizar seguimiento de signos o síntomas adicionales de cáncer de próstata. Los métodos proporcionados en la presente para identificar a un sujeto con mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata se pueden utilizar en combinación con la evaluación de otros factores de riesgo o signos conocidos de cáncer de próstata que incluyen, pero no están limitados a
- 15 disminución del chorro urinario, necesidad urgente de orinar, dificultad para orinar, nicturia, evacuación incompleta de la vejiga y la edad.

El término “expresión” que se utiliza en la presente significa el proceso mediante el cual se produce un polipéptido de ADN. El proceso involucra la transcripción del gen en ARNm y la traducción de este ARNm en un polipéptido.

20 Dependiendo del contexto en el cual se utilice, “expresión” puede referirse a la producción de ARN o de proteína, o de ambos.

- Los términos “nivel de expresión de un ge”, “nivel de expresión genética”, “nivel de un marcador”, y similares se refieren al nivel del ARNm, así como transcripto(s) nacientes de pre-ARNm, intermediarios del proceso de
- 25 transcripción, ARNm(s) maduros y productos de degradación, o el nivel de proteína, codificada por el gen la célula.

- El término “identificación específica” se entiende como la detección de un marcador de interés con fondo suficientemente bajo del ensayo y reactividad cruzada de los reactivos utilizados de modo tal que el método de detección sea diagnósticamente útil. En ciertas formas de realización, los reactivos para la identificación específica
- 30 de un marcador se unen solo a una isoforma del marcador. En ciertas formas de realización, los reactivos para la identificación específica de un marcador se unen a más de una isoforma del marcador. En ciertas formas de realización, los reactivos para la identificación específica de un marcador se unen a todas las isoformas conocidas del marcador.

- 35 El término “modulación” se refiere a la sobre-regulación (es decir, activación o estimulación), sub-regulación (es decir, inhibición o supresión) de una respuesta, o las dos en combinación o por separado. Un “modulador” es un compuesto o molécula que modula, y puede ser, por ejemplo, un agonista, antagonista, activador, estimulador, supresor o inhibidor.

- 40 El término “muestra de control”, que se utiliza en la presente, se refiere a cualquier muestra comparativa clínicamente relevante, incluyendo, por ejemplo, una muestra de un sujeto saludable no enfermo de una afección oncológica, por ejemplo, cáncer de próstata, o una muestra de un sujeto de una etapa inicial, por ejemplo, antes del tratamiento, en un instante inicial de la evaluación del tumor, en una etapa inicial del tratamiento. Una muestra de control puede ser una muestra purificada, proteína y/o ácido nucleico proporcionada por un equipo o kit. Tales
- 45 muestras de control se pueden diluir, por ejemplo, en una serie de diluciones para permitir la medición cuantitativa de niveles de analitos, por ejemplo, marcadores, en las muestras de prueba. Una muestra de control puede incluir una muestra derivada de uno o más sujetos. Una muestra de control también puede ser una muestra hecha en un instante inicial del sujeto a evaluar. Por ejemplo, la muestra de control podría ser una muestra tomada del sujeto a ser evaluado antes de la aparición de una afección oncológica, por ejemplo, cáncer de próstata, en una etapa inicial
- 50 de la enfermedad, o antes de la administración del tratamiento o de una parte del tratamiento. La muestra de control también puede ser una muestra de un modelo animal, o de un tejido o líneas celulares derivadas del modelo animal de la afección oncológica, por ejemplo, cáncer de próstata. El nivel de actividad o expresión de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB), antígeno linfocito 9 (LY9) y
- 55 PSA en una muestra de control que consiste de un grupo de mediciones puede determinarse, por ejemplo, en base a cualquier medida estadística apropiada, tal como, por ejemplo, medidas de tendencia central incluyendo valores promedio, medios o modales. A diferencia de un control, es preferiblemente estadísticamente significativamente diferente de un control.

El término “nivel de control” se refiere a un nivel aceptado o pre-determinado de un marcador en una muestra del sujeto. Un nivel de control puede ser un rango de valores. Los niveles del marcador se pueden comparar con un solo valor de control, con un rango de valores de control, con el nivel más alto del normal o con el nivel más bajo del normal, como sea más apropiado para el ensayo.

- 5 En una forma de realización, el control es un control estandarizado, tal como, por ejemplo, un control que se predetermina utilizando un promedio de los niveles de expresión de uno o más marcadores de una población de sujetos que no tiene cáncer, especialmente sujetos que no tienen cáncer de próstata. No obstante, en otras formas de realización de la invención, un nivel de control de un marcador en una muestra(s) no cancerosa(s) derivada(s) del
- 10 sujeto que tiene cáncer. Por ejemplo, cuando una biopsia u otro procedimiento médico revelan la presencia de cáncer en una porción del tejido, el nivel de control de un marcador puede determinarse utilizando la porción no afectada del tejido, y este nivel de control puede compararse con el nivel del marcador en una porción afectada del tejido.
- 15 En ciertas formas de realización, el control puede ser de un sujeto o una población de sujetos, que tiene un estado anormal de la próstata. Por ejemplo, el control puede ser de un sujeto que padezca hiperplasia prostática benigna (BPH), cáncer de próstata susceptible a andrógenos, cáncer de próstata no susceptible o resistente a andrógenos, cáncer de próstata agresivo, cáncer de próstata no agresivo, cáncer de próstata metastásico o cáncer de próstata no metastásico. Se entiende que no todos los marcadores tendrán diferentes niveles en cada uno de los estados
- 20 anormales de la próstata listados. Se entiende que una combinación de niveles de marcador puede ser más útil para distinguir entre estados anormales de la próstata, posiblemente en combinación con otros métodos de diagnóstico. Además, los niveles de marcador en muestras biológicas se pueden comparar con más de una muestra de control (por ejemplo, normal, anormal, del mismo sujeto, de una población de control). Se pueden utilizar niveles del marcador en combinación con otros signos o síntomas de un estado anormal de la próstata para proporcionar un
- 25 diagnóstico para el sujeto.

Un control también puede ser una muestra de un sujeto en un instante inicial, por ejemplo, un nivel basal previo a la presencia sospecha de la enfermedad, antes del diagnóstico de una enfermedad, en un instante inicial de evaluación durante una espera en observación, antes del tratamiento con un agente específico (por ejemplo, quimioterapia,

30 terapia hormonal) o intervención (por ejemplo, radiación, cirugía). En ciertas formas de realización, un cambio en el nivel del marcador en un sujeto puede ser más significativo que el nivel absoluto de un marcador, por ejemplo, en comparación con el control.

Cuando se utiliza en la presente, una muestra obtenida en un “instante inicial” es una muestra que se obtuvo en un

35 tiempo suficiente en el pasado de modo tal que pudiera obtenerse información clínicamente relevante en la muestra del instante inicial en comparación con el último instante o momento. En ciertas formas de realización, un instante inicial es al menos cuatro semanas antes. En ciertas formas de realización, un instante inicial es al menos seis semanas antes. En ciertas formas de realización, un instante inicial es al menos dos meses antes. En ciertas formas de realización, un instante inicial es al menos tres meses antes. En ciertas formas de realización, un instante inicial

40 es al menos seis meses antes. En ciertas formas de realización, un instante inicial es al menos nueve meses antes. En ciertas formas de realización, un instante inicial es al menos un año antes. Se pueden obtener múltiples muestras del sujeto (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, o más) en intervalos regulares o irregulares con el transcurso del tiempo y analizar las tendencias de los cambios en los niveles de los marcadores. Los intervalos apropiados para analizar a un sujeto particular se pueden determinar por un experto en la materia en base a consideraciones ordinarias.

45 Cuando se utiliza en la presente, “cambió en comparación con un control” se entiende que la muestra o el sujeto tiene un nivel del analito o indicador de diagnóstico o terapéutico (por ejemplo, marcador) a detectar a un nivel que es estadísticamente diferente a una muestra de una muestra de control normal, no tratada, o en estado anormal. Cuando cambia en comparación con un control también puede incluir una diferencia en el índice de cambio del nivel

50 de uno o más marcadores obtenidos en una serie de al menos dos muestras del sujeto obtenidas con el transcurso del tiempo. La determinación de la significación estadística está dentro de la capacidad de aquellos expertos en la materia, por ejemplo, el número de desviaciones estándar de la media que constituye un resultado positivo o negativo.

55 Cuando se utiliza en la presente, el término “obtener” se entiende en la presente como la fabricación, adquisición o de algún otro modo la posesión de.

Cuando se utiliza en la presente, “detectar”, “detección”, “determinación y similares se entiende que es realizado un ensayo para la identificación de un marcador específico en una muestra, por ejemplo, uno o más (por ejemplo, 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB), antígeno linfocito 9 (LY9) y PSA. La cantidad de la expresión o actividad del marcador detectado en la muestra puede ser ninguna o por debajo del nivel de detección del ensayo o método.

5

Cuando se utiliza en la presente, se entiende "valor predictivo mayor" como un ensayo en el que se tiene una susceptibilidad y/o especificidad significativamente mayor, de manera preferible una susceptibilidad y especificidad mayor, respecto a la de la prueba en la cual el mismo se compara. El valor predictivo de una prueba se puede determinar utilizando un análisis ROC. En un análisis ROC una prueba que provee una perfecta discriminación o exactitud entre los estados normal y de enfermedad podría tener un área bajo la curva (AUC)=1, mientras que una prueba muy pobre que no proporciona una discriminación mejor a la de una probabilidad aleatoria podría tener una AUC=0,5. Como se utiliza en la presente, una prueba con un mayor valor predictivo tendrá una AUC estadísticamente mejorada en comparación con otro ensayo. Los ensayos se realizan en una población de sujetos apropiada.

10

15

El artículo "un", "una" y "uno" se utilizan en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir al menos a uno) del objeto gramatical o complemento directo del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

20 El término "incluir" se utiliza en la presente para referirse a, y se utiliza intercambiamente con, la frase "que incluye, pero no está limitado a".

El término "o" se utiliza inclusivamente en la presente para referirse a, y se utiliza intercambiamente con, el término "y/o", a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, cuando se utiliza en la presente, filamina B o LY9 se entiende que incluye filamina B sola, LY9 solo y la combinación de filamina B y LY9.

25

El término "tal como" se utiliza en la presente para referirse a, y se utiliza intercambiamente, con la frase "tal como pero no limitado a".

30 A menos que se establezca específicamente o sea obvio a partir del contexto, cuando se utiliza en la presente, el término "aproximadamente" se entiende que está dentro de un rango de tolerancia normal en la técnica, por ejemplo, dentro de 2 desviaciones estándar de la media. Se puede entender que aproximadamente está dentro del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% o 0,01% del valor establecido. A menos que de otra manera sea claro a partir del contexto, todos los valores numéricos proporcionados en la presente se pueden modificar por el término aproximadamente.

35

La enumeración de un listado de grupo(s) químico(s) en cualquier definición de una variable en la presente incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos listados. La enumeración de una forma de realización para una variable o aspecto en la presente incluye esa forma de realización como cualquier forma de realización individual o en combinación con cualquier otra forma de realización o partes de la misma.

40

Cualquier composición o método provisto en la presente se puede combinar con uno o más de cualquiera de las otras composiciones y métodos proporcionados en la presente.

45 Se entiende que los rangos proporcionados en la presente se abrevien en todos los valores dentro del rango. Por ejemplo, se entiende que un rango de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números, o sub-rango del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50.

50 Cuando se utiliza en la presente, "uno o más" se entiende que cada valor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y cualquier valor mayor a 10.

Ahora se hará referencia con detalle a las formas de realización ejemplares de la invención. Aunque la invención será descrita en conjunción con las formas de realización ejemplares, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas formas de realización. Por el contrario, se pretende cubrir las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden ser incluidas dentro del espíritu y alcance de la invención que se define por las reivindicaciones anexas.

55

## Queratinas

### Queratina 4

- 5 La queratina 4, también conocida como K4; CK4; CK-4; CYK4, es un miembro de la familia genética de las queratinas. Las citoqueratinas tipo II consisten de proteínas básicas o neutrales que están dispuestas en pares de cadenas de queratina heterotípicas co-expresadas durante la diferenciación de tejidos epiteliales simples y estratificados. Esta citoqueratina tipo II se expresa específicamente en capas diferenciadas del epitelio de la mucosa y esófago con el miembro de la familia KRT13. Las mutaciones en estos genes se han asociado con el Nevo de
- 10 Esponja Blanca, caracterizado por leucoplaquia oral, esofágica y anal. Las citoqueratina tipo II se aglomeran en una región del cromosoma 12q12-q13.

Cuando se utiliza en la presente, la queratina 4 se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que se indique por el contexto claramente lo contrario. La ID del Gen de NCBI para la queratina 4 humana es 3851 y se puede

15 encontrar información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3851](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3851). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la queratina 4 de homo sapiens, Acceso GenBank Número NM\_002272, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 1 y 2.

Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquier fragmento de las secuencias de queratina 4 siempre que

20 el fragmento pueda permitir la identificación específica de la queratina 4. Además, se entiende que están presentes variantes que aparecen de manera natural de queratina 4, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye en esta solicitud.

### Queratina 7

- 25 La queratina 7, también conocida como CK7, K2C7, K7, SCL, CK-7; la citoqueratina 7; citoqueratina 7; queratina, citoesquelética tipo II 55K; queratina, epitelial simple tipo I, K7; queratina, citoesquelética 7 tipo II; queratina 7; sarcolectina; queratina K7 mesotelial tipo II; y queratina Kb7 tipo II, es un miembro de la familia genética de las queratinas. Las citoqueratinas tipo II consisten de proteínas básicas y neutrales que están dispuestas en pares de
- 30 cadenas de queratinas heterotípicas co-expresadas durante la diferenciación de tejido epitelial simple y estratificado. Esta citoqueratina tipo II se expresa específicamente en el epitelio simple que reviste las cavidades de los órganos internos y en los conductos glandulares y vasos sanguíneos. Los genes que codifican las citoqueratinas tipo II se agrupan en una región del cromosoma 12q12-q13. El empalme alternativo puede dar como resultado diversas
- 35 variantes de transcripción; sin embargo, no todas las variantes se han descrito por completo.

Cuando se utilice en la presente, queratina 7 se refiere tanto al gen como a la proteína, a menos que se indique por el contexto claramente de otro modo. La ID del Gen NCBI para la queratina 7 humana es 3855 y se puede encontrar

40 información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3855](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3855). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la queratina 7 de homo sapiens, Acceso GenBank Número NM\_005556, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 3 y 4.

Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquier fragmento de secuencias de queratina 7, siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de queratina 7. Además, se entiende que están presentes

45 variantes que aparecen de manera natural de queratina 7, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye en esta solicitud.

### Queratina 8

- La queratina 8, también conocida como K8; KO; CK8; CK-8; CYK8; K2C8; CARD2 es un miembro de la familia de
- 50 queratinas tipo II agrupadas en la amplia cobertura del cromosoma 12. Las queratinas tipo I y tipo II se convierten en heteropolímeros para formar filamentos de tamaño intermedio en el citoplasma de las células epiteliales. El producto de este gen típicamente se convierte en dímero con la queratina 18 para formar un filamento intermedio en células epiteliales simples de una sola capa. Esta proteína juega un papel al mantener la integridad estructural celular y también funciona en la transducción de señales y diferenciación celular. Las mutaciones de este gen causan cirrosis
- 55 criptógena. Se han encontrado variantes de transcripción alternativamente empalmadas en este gen.

Cuando se utiliza en la presente, queratina 8 se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que se indique por el contexto claramente de otro modo. La ID del Gen NCBI para la queratina 8 humana es 3856 y se puede encontrar

información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3856](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3856). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la

queratina 8 de homo sapiens, variante 1, Acceso GenBank Número NM\_001256282, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 5 y 6; y queratina 8 de homo sapiens, variante 3, Acceso GenBank Número NM\_001256293, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 7 y 8.

- 5 Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquiera de o ambas de las variantes de queratina 8 provistas en el listado de secuencias y cualquier el fragmento de queratina 8 siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de queratina 8. Además, se entiende que están presentes variantes que aparecen de manera natural de queratina 8, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye en esta solicitud.

10

#### *Queratina 15*

La queratina 15, también conocida como K15; CK15; K1CO; es un miembro de la familia genética de las queratinas. Las queratinas son proteínas de filamentos intermedios responsables de la integridad estructural de las células  
15 epiteliales y se subdividen en citoqueratinas y queratinas capilares. La mayoría de las citoqueratinas tipo I consisten de proteínas ácidas que están dispuestas en pares de cadenas de queratina heterotípica y se agrupan en una región en el cromosoma 17q21.2.

- 20 Cuando se utiliza en la presente, queratina 15 se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que se indique por el contexto claramente de otro modo. La ID del Gen NCBI para la queratina 15 humana es 3866 y se puede encontrar información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3866](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3866). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la queratina 15 de homo sapiens, Acceso GenBank Número NM\_002275, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 9 y 10.

- 25 Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquier fragmento de secuencias de queratina 15 siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de queratina 15. Además, se entiende que están presentes variantes que aparecen de manera natural de queratina 15, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye en esta solicitud.

#### *Queratina 18*

La queratina 18, también conocida como K18; CYK18; codifica la queratina 18 de cadena de filamentos intermedios tipo I. La queratina 18, junto con su socio de filamento la queratina 8, son quizás los miembros más comúnmente encontrados de la familia genética de filamentos intermedios. Las mismas se expresan en tejidos epiteliales de una  
35 sola capa del cuerpo. Las mutaciones en este gen se han vinculado con la cirrosis criptógena. Se han encontrado dos variantes de transcripción que codifican la misma proteína en este gen.

- 40 Cuando se utiliza en la presente, la queratina 15 se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que se indique por el contexto claramente de otro modo. La ID del Gen NCBI para la queratina 18 humana es 3875 y se puede encontrar información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3875](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3875). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la queratina 18 de homo sapiens, variante 1, Acceso GenBank Número NM\_000224, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 11 y 12, y secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la queratina 18 de homo sapiens, variante 2, Acceso GenBank Número 199187, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 13 y 14.

45

Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquiera de o ambas de las variantes de queratina 18 provistas en el listado de secuencias y cualquier fragmento de queratina 18 siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de queratina 18. Además, se entiende que están presentes variantes que aparecen de manera natural de queratina 18, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo  
50 uso también se incluye en esta solicitud.

#### *Queratina 19*

La queratina 19, también conocida como K19; CK19; K1CS; es un miembro de la familia genética de las queratinas. Las queratinas son proteínas de filamentos intermedios responsables de la integridad estructural de las células  
55 epiteliales y se subdividen en citoqueratinas y queratinas capilares. Las citoqueratinas tipo I consisten de proteínas de proteínas ácidas que se disponen en pares de cadenas de queratina heterotípica. A diferencia de sus miembros familiares relacionados, esta citoqueratina ácida conocida más pequeña no se dispone en pares con un citoqueratina básica en células epiteliales. La misma se expresa específicamente en el periderma, la capa

temporalmente superficial que envuelve la epidermis en desarrollo. Las citoqueratinas tipo I se agrupan en una región en el cromosoma 17q12.q21.

5 Cuando se utiliza en la presente, la queratina 19 se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que se indique por el contexto claramente de otro modo. La ID del Gen NCBI para la queratina 19 humana es 3880 y se puede encontrar información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3880](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3880). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la queratina 19 de homo sapiens, Acceso GenBank Número NM\_002276, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 15 y 16.

10 Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquier fragmento de secuencias de queratina 19 siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de queratina 19. Además, que están presentes variantes que aparecen de manera natural de queratina 19, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye en esta solicitud.

### 15 **Tubulina beta-3**

La tubulina beta-3, también conocida como CDCBM; TUBB4; beta-4; CFEOM3A, es un miembro clase III de la familia de la proteína beta tubulina. Las beta-tubulinas son una de dos familias de proteína núcleo (tubulinas alfa y beta) que se convierten en heterodímeros y ensamblan para formar microtúbulos. Esta proteína se expresa  
20 principalmente en las neuronas y puede estar involucrada en la neurogénesis y en la guía y mantenimiento de axones. Las mutaciones de este gen son la causa de la fibrosis congénita de los músculos extra-oculares tipo 3. Un empalme alterno da como resultado múltiples variantes de transcripción. Un pseudogen de este gen se encuentra en el cromosoma 6.

25 Cuando se utiliza en la presente, Tubulina-beta 3 se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que se indique por el contexto claramente lo contrario. La ID del Gen NCBI para la Tubulina beta-3 humana es 10381 y se puede encontrar información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10381](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10381). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la Tubulina beta-3 de homo sapiens, variante 2, Acceso GenBank Número NM\_001197181, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 17 y 18. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la Tubulina beta-3 de  
30 homo sapiens, variante 1, Acceso GenBank Número NM\_006086, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 19 y 20.

Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquier fragmento de secuencias de Tubulina beta-3 siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de la Tubulina beta-3. Además, se entiende que están  
35 presentes variantes que aparecen de manera natural de Tubulina beta-3, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye en esta solicitud.

### *Filamina B*

40 La filamina B también es conocida como filamina-3, beta-filamina, homólogo ABP-280, homólogo 1 de filamina, autoantígeno tiroideo, proteína 278 de unión a la actina, proteína de tipo unión a la actina, síndrome 1 de Larsen (dominante autosomal), AOI; FH1; SCT; TAP; LRS1; TAPP; FLN-B; FLN1L; ABP-278; y ABP-280. El gen codifica un miembro de la familia de las filaminas. La proteína codificada interactúa con la glicoproteína Ib alfa como parte del proceso de reparar lesiones vasculares. El complejo de glicoproteína Ib de las plaquetas incluye glicoproteína Ib alfa,  
45 y que se une al citoesqueleto de la actina. Las mutaciones en este gen se han encontrado en diversas condiciones: atelosteogénesis tipo 1 y tipo 3; displasia bumerang; síndrome de Larsen dominante autosomal; y síndrome de sinostosis espondilocarpotarsal. Se han descrito para este gen múltiples variantes de transcripción alternativamente empalmadas que codifican diferentes isoformas de la proteína.

50 Cuando se utiliza en la presente, la filamina B se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que se indique por el contexto claramente lo contrario. La ID del Gen NCBI para la filamina B es 2317 y se puede encontrar información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2317](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2317).

Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la filamina B, beta (FLNB), RefSeqGene en el cromosoma 3, locus  
55 NG\_012801 se muestra en la SEQ ID NO: 21. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la filamina B de homo sapiens, beta (FLNB), variante 1 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_001164317.1, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 22 y 23. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la filamina B de homo sapiens, beta (FLNB), variante 3 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_001164318.1, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 24 y 25. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la

filamina B de homo sapiens, beta (FLNB), variante 4 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_001164319.1, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 26 y 27. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la filamina B de homo sapiens, beta (FLNB), variante 2 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_001457.3, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 28 y 29.

5

Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquier combinación de una o más secuencias de filamina B proporcionadas en el listado de secuencias o cualquier fragmento de las mismas siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de la filamina B. Los métodos de la descripción y reactivos se pueden utilizar para detectar isoformas simples de filamina B, combinaciones de isoformas de filamina B o todas las isoformas de filamina B simultáneamente. A menos que se especifique, la filamina B se puede considerar que se refiere a una o más isoformas de filamina B, incluyendo la filamina B total. Además, se entiende que están presentes variantes que aparecen de manera natural de filamina B, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye la presente solicitud.

#### 15 *Antígeno Linfocito 9*

El antígeno linfocito 9 (LY9) también conocido como RP11-312J18.1, CD229, SLAMF3, hly9, mLY9, antígeno Ly-9 de la superficie del linfocito T; y molécula Ly-9 de la superficie celular. LY9 pertenece a la familia SLAM de receptores inmuno-moduladores (ver SALMF1; MIM 603492) e interactúa con la molécula SAP adaptadora (SH2D1A; MIM 300490) (Graham et al., 2006).

Cuando se utiliza en la presente, LY9 se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que sea indicado por el contexto claramente de otro modo. La ID del Gen NCBI para LY9 es 4063 y se puede encontrar información detallada en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4063](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4063).

25

Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos del antígeno linfocito 9 (LY9) de homo sapiens, variante 2 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_001033667, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 30 y 31. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos del antígeno linfocito 9 (LY9) de homo sapiens, variante 3 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_001261456, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 32 y 33. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos del antígeno linfocito 9 (LY9) de homo sapiens, variante 4 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_001261457, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 34 y 35. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos del antígeno linfocito 9 (LY9) de homo sapiens, variante 1 de transcripción, Acceso GenBank Número NM\_002348, respectivamente, se proporcionan en las SEQ ID NOs: 36 y 37.

35

Se entiende que la descripción incluye el uso de cualquier combinación de una o más secuencias de LY9 proporcionadas en el listado de secuencias o cualquier fragmento de las mismas siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de LY9. Los métodos de la descripción y reactivos se pueden utilizar para detectar isoformas simples de LY9, combinaciones de isoformas de LY9 o todas las isoformas de LY9 simultáneamente. A menos que se especifique, la LY9 se puede considerar que se refiere a una o más isoformas de LY9, incluyendo la LY9 total. Además, se entiende que están presentes variantes que aparecen de manera natural de LY9, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye la presente solicitud.

#### 45 *Antígeno Prostático Específico*

El antígeno prostático específico (PSA) también conocido como calicreína-3, seminina, antígeno P-30, semenogelasa, gamma-seminoproteína, APS, hK3 y KLK2A1. Las calicreínas son un subgrupo de serina proteasas que tienen diversas funciones fisiológicas. La evidencia de crecimiento sugiere que muchas calicreínas están implicadas en la carcinogénesis y algunas tienen potencial como nuevos biomarcadores de cáncer y de otras enfermedades. Este gen es uno de los quince miembros de la subfamilia de las calicreínas ubicadas en un clúster en el cromosoma 19. Su producto proteínico es una proteasa presente en el plasma seminal. Se cree que funciona normalmente en la licuefacción del coágulo seminal, presumiblemente mediante la hidrólisis de la proteína de la vesícula seminal de alta masa molecular. El nivel de suero en esta proteína, denominada PSA en el ámbito clínico, es útil en el diagnóstico y seguimiento del carcinoma prostático. El empalme alternativo de este gen genera diversas variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas.

Cuando se utiliza en la presente, PSA se refiere tanto al gen como a la proteína a menos que sea indicado por el contexto claramente de otro modo. La ID del Gen NCBI para PSA es 354 y se puede encontrar información detallada

en [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/354](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/354).

El PSA de homo sapiens está ubicado en el cromosoma 19 en la Secuencia 19 en 19q13.41: NC\_000019.9 (51358171..51364020). Son conocidas cuatro variantes de empalme del PSA humano. La preproteína o precursor de la pro-proteína de la isoforma 3 del antígeno prostático específico, NM\_001030047.1, se proporciona en la Figura 16. La preproteína de la isoforma 4 del antígeno prostático específico, NM\_001030048.1, se proporciona en la Figura 17. La preproteína de la isoforma 6 del antígeno prostático específico, NM\_001030050.1, se proporciona en la Figura 18. La preproteína de la isoforma 1 del antígeno prostático específico, NM\_001648.2, se proporciona en la Figura 19.

Se entiende que la invención incluye el uso de cualquier combinación de una o más secuencias de PSA proporcionadas en el listado de secuencias o cualquier fragmento de las mismas siempre que el fragmento pueda permitir la identificación específica de PSA. Los métodos de la invención y reactivos se pueden utilizar para detectar isoformas simples de PSA, combinaciones de isoformas de PSA o todas las isoformas de PSA simultáneamente. A menos que se especifique, la PSA se puede considerar que se refiere a una o más isoformas de PSA, incluyendo el PSA total. Además, se entiende que están presentes variantes que aparecen de manera natural de PSA, que pueden o no estar asociadas con un estado específico de la enfermedad, cuyo uso también se incluye la presente solicitud.

## 20 Tratamiento de los Estados de la Enfermedad

La presente descripción proporciona métodos para el uso de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9) para tratar los estados de la enfermedad en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

La presente descripción también proporciona métodos para el tratamiento de un sujeto con cáncer de próstata con un agente terapéutico, por ejemplo, un agente terapéutico a base de ácido nucleico que modula la expresión o actividad de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9).

La descripción también proporciona métodos para la selección y/o administración de agentes de tratamiento conocidos, especialmente terapias a base de hormonas vs. terapias que no son a base de hormonas, y tratamiento agresivo o activo vs. “espera en observación”, dependiendo de la detección de un cambio en el nivel de uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), en comparación con un control. La selección de regímenes de tratamiento puede incluir además la detección del PSA para ayudar en la sección de los métodos terapéuticos. La selección de métodos de tratamiento también puede incluir otras consideraciones de diagnóstico y características del paciente incluyendo los resultados de estudios de tomografía, tamaño del tumor o índices de crecimiento, riesgo de malos resultados, interrupción de actividades diarias y la edad.

Cuando se utiliza en la presente, el término “afección oncológica agresiva”, tal como cáncer de próstata agresivo, se refiere a una afección oncológica que involucra un tumor de crecimiento rápido. Una afección oncológica agresiva típicamente no responde, responde mal, o pierde respuesta al tratamiento terapéutico. Por ejemplo, un cáncer de próstata puede considerarse que se vuelve un cáncer de próstata agresivo después de la pérdida de respuesta a la terapia hormonal, necesitando tratamiento con quimioterapia, cirugía y/o radiación. Cuando se utiliza en la presente, un cáncer de próstata agresivo, por ejemplo, es uno que probablemente tenga o tiene metástasis. Cuando se utiliza en la presente, un cáncer de próstata agresivo es uno que ocasionará cambios significativos en la calidad de vida cuando el tumor crezca. Está terapéuticamente indicado el tratamiento activo para una afección oncológica agresiva, por ejemplo, cáncer de próstata agresivo.

Cuando se utiliza en la presente, el término “afección oncológica no agresiva” tal como un cáncer de próstata no agresivo, se refiere a una afección oncológica que involucra un tumor de crecimiento lento. Una afección oncológica no agresiva típicamente responde de manera favorable o moderada al tratamiento terapéutico o crece tan lentamente que no se justifica un tratamiento inmediato. Un tumor de la próstata no agresivo es uno en el que una persona experta en la materia, por ejemplo, un oncólogo, puede decidir no tratar activamente con intervenciones rutinarias en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, quimioterapia, radiación, cirugía, puesto que el tratamiento activo

puede dañar más que la enfermedad, particularmente a un sujeto anciano. Un tumor de la próstata agresivo es uno en el que una persona experta en la materia puede decidir vigilar con “espera en observación” en vez de someter a la persona a cualquier intervención terapéutica activa para alterar la presencia o crecimiento del tumor (por ejemplo, radiación, cirugía, quimioterapia, terapia hormonal).

5

#### **Usos de Diagnóstico/Pronóstico de la Invención**

La descripción proporciona métodos para diagnosticar un estado anormal de la próstata, por ejemplo, BPH o un estado de enfermedad oncológica, por ejemplo, cáncer de próstata, en un sujeto. La descripción proporciona  
10 además métodos para pronosticar o supervisar el avance o seguimiento de la respuesta de un estado anormal de la próstata, por ejemplo, BPH o cáncer de próstata, respecto a un tratamiento terapéutico durante un tratamiento activo o espera en observación.

La descripción proporciona, en una forma de realización, los métodos para diagnosticar una afección oncológica, por  
15 ejemplo, cáncer de próstata. Los métodos de la presente descripción se pueden practicar en conjunción con cualquier otro método utilizado por el profesional experto para pronosticar la aparición o reaparición de una afección oncológica y/o la supervivencia de un sujeto que es tratado por una afección oncológica. Los métodos de diagnóstico y pronóstico proporcionados en la presente se pueden utilizar para determinar si deberán realizarse pruebas adicionales y/o más invasivas o seguimiento en un sujeto. Se entiende que una enfermedad que se considera tan  
20 compleja como una afección oncológica, raramente es diagnosticada utilizando una sola prueba. Por lo tanto, se entiende que los métodos de diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la presente típicamente se utilizan en conjunción con otros métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, los métodos de la invención pueden realizarse en conjunción con un análisis morfológico o citológico de la muestra obtenida del sujeto, análisis de tomografía y/o exámenes físicos. Los métodos citológicos podrán incluir detección inmunohistoquímica o inmuno-fluorescencia (y  
25 cuantificación si es apropiado) de cualquier otro marcador molecular ya sea por sí solo o en conjunción con otros marcadores. Otros métodos podrían incluir la detección de otros marcadores mediante PCR *in situ*, o extraer tejido y cuantificar otros marcadores mediante PCR en tiempo real. La PCR se define como la reacción en cadena de la polimerasa.

También se proporcionan métodos para evaluar el avance el tumor durante una espera en observación o la eficacia de un régimen de tratamiento, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia hormonal, o cualquier otra metodología terapéutica útil para tratar una afección oncológica en un sujeto. En estos métodos se evalúa la cantidad de marcador en un par de muestras (una primera muestra obtenida del sujeto en un instante inicial o antes del régimen de tratamiento, y una segunda muestra obtenida del sujeto en un último instante, por ejemplo, en el  
35 último instante en el que el sujeto ha sido sometido al menos a una parte del régimen de tratamiento). Se entiende que los métodos de la invención incluyen obtener y analizar más de dos muestras (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o más muestras) a intervalos regulares o irregulares para la evaluación de los niveles del marcador. Se pueden hacer comparaciones en pares entre muestras consecutivas o no consecutivas de sujetos. Las tendencias de los niveles del marcador e índices de cambio de los niveles del marcador se pueden analizar en cualquiera de las dos o más  
40 muestras consecutivas o no consecutivas del sujeto.

La descripción también proporciona un método para determinar si una afección oncológica, por ejemplo, el cáncer de próstata, es agresiva. El método comprende determinar la cantidad de un marcador presente en una muestra y comparar la cantidad con una cantidad de control del marcador presente en una o más muestras de control, que se  
45 especifican en las Definiciones, determinando de este modo si una afección oncológica es agresiva. Los niveles del marcador se pueden comparar con los niveles del marcador en las muestras obtenidas en diferentes momentos del mismo sujeto o niveles del marcador de sujetos con estados normal o anormal de la próstata. Un rápido incremento en el nivel del marcador puede ser indicativo de un cáncer más agresivo que un incremento lento o ningún incremento o cambio en el nivel del marcador.

50

Los métodos de la descripción también pueden utilizarse para seleccionar un compuesto que sea capaz de modular, es decir, disminuir, la agresividad de una afección oncológica, por ejemplo, el cáncer de próstata. En este método, una célula cancerígena se pone en contacto con un compuesto de prueba, y se determina la capacidad del compuesto de prueba de modular la expresión y/o actividad de un marcador en la invención en la célula  
55 cancerígena, seleccionando de este modo un compuesto que sea capaz de modular la agresividad de una afección oncológica.

Utilizando los métodos descritos en la presente, se puede detectar una variedad de moléculas con el fin de identificar las moléculas que modulen, por ejemplo, el incremento o disminución de la expresión y/o actividad de un marcador

de la invención, es decir, la queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), opcionalmente en combinación con el PSA. Los compuestos así identificados se pueden proporcionar a un sujeto con el fin de inhibir la agresividad de una afección oncológica en el sujeto, para prevenir la reaparición de una afección oncológica en el sujeto, o para tratar una afección oncológica en el sujeto.

### Marcadores

La descripción se refiere a marcadores (a partir de aquí “biomarcadores”, “marcadores” o “marcadores de la invención”). Los marcadores preferidos de la descripción son uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9). Los métodos de la descripción también incluyen el uso del marcador de PSA en conjunción con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9).

La descripción proporciona ácidos nucleicos y proteínas (por ejemplo, ácidos nucleicos aislados y proteínas aisladas o fragmentos de los mismos) que son codificados por, o corresponden con, los marcadores (a partir de aquí “marcador de ácidos nucleicos” y “marcador de proteínas”, respectivamente). Estos marcadores son particularmente útiles para detectar la presencia de un estado alterado de la próstata, por ejemplo, BPH o cáncer de próstata, para evaluar la agresividad y potencial metastásico de una afección oncológica, evaluar el estado andrógeno dependiente de una afección oncológica, evaluar si un sujeto está enfermo de una afección oncológica, identificar una composición para tratar una afección oncológica, evaluar la eficacia de un compuesto para tratar una afección oncológica, supervisar el avance de una afección oncológica, pronosticar la agresividad de una afección oncológica, pronosticar la supervivencia de un sujeto con una afección oncológica, pronosticar la reaparición de una afección oncológica, y pronosticar si un sujeto tiene predisposición a desarrollar una afección oncológica.

En algunas formas de realización de la presente invención, se pueden utilizar otros biomarcadores en relación con los métodos de la presente invención. Cuando se utiliza en la presente, el término “uno o más biomarcadores” se pretende que se refiera a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) marcadores seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B (FLNB) y antígeno linfocito 9 (LY9), se evalúan, opcionalmente en combinación con el PSA, y, en varias formas de realización, pueden ser evaluados más de un biomarcador, tal como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más biomarcadores en la lista. Uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y queratina 19 puede evaluarse en combinación con uno o más de filamina B, LY9, y PSA. La filamina B puede utilizarse en conjunción con uno o más biomarcadores, por ejemplo, LY9 o PSA, conocidos por estar asociados con el cáncer de próstata, el LY9 se puede utilizar en conjunción con uno o más biomarcadores, por ejemplo, filamina B o PSA, conocidos por estar asociados con el cáncer de próstata. Es decir, se puede utilizar cualquier combinación de biomarcadores de filamina B y LY9, opcionalmente con PSA, por ejemplo, filamina B; LY9; filamina B y PSA; filamina B y LY9; LY9 y PSA; filamina B, LY9 y PSA; todos los cuales opcionalmente se pueden combinar con otros marcadores, por ejemplo, uno o más de las queratinas, 4, 7, 8, 15, 18, 19, o tubulina beta-3.

Los métodos, equipos, y paneles proporcionados en la presente incluyen cualquier combinación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 marcadores del conjunto de filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3. Tales combinaciones incluyen cualquiera de los siguientes conjuntos de marcadores:

Los conjuntos de marcadores con un miembro: filamina B; LY9; queratina 4, queratina 7; queratina 8; queratina 15; queratina 18; queratina 19; y tubulina beta-3. Se puede utilizar cualquier marcador solo en combinación con el PSA.

Los conjuntos de marcadores con dos miembros: filamina B, LY9; filamina B, queratina 4; filamina B, queratina 7; filamina B, queratina 8; filamina B, queratina 15; filamina B, queratina 18; filamina B, queratina 19; filamina B, tubulina-beta 3; LY9, queratina 4; LY9, queratina 7; LY9, queratina 8; LY9, queratina 15; LY9, queratina 18; LY9, queratina 19; LY9, tubulina-beta 3; queratina 4, queratina 7; queratina 4, queratina 8; queratina 4, queratina 15; queratina 4, queratina 18; queratina 4, queratina 19; queratina 4, tubulina-beta 3; queratina 7, queratina 8; queratina 7, queratina 15; queratina 7, queratina 18; queratina 7, queratina 19; queratina 7, tubulina-beta 3; queratina 8, queratina 15; queratina 8, queratina 18; queratina 8, queratina 19; queratina 8, tubulina-beta 3; queratina 15, queratina 18; queratina 15, queratina 19; queratina 15, tubulina-beta 3; queratina 18, tubulina-beta 3; queratina 18, queratina 19; y queratina 19, tubulina-beta 3. Se puede utilizar cualquier conjunto de marcadores en combinación con el PSA.



[illegible]



queratina 7, queratina 8, queratina 18, queratina 19, tubulina-beta 3; filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 19, tubulina-beta 3; filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, tubulina-beta 3; y filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19. Se puede utilizar cualquier conjunto de marcadores en combinación con el PSA.

5

Conjuntos de marcadores con nueve miembros: filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina-beta 3.

Cualquier conjunto de marcadores se puede utilizar en combinación con el PSA.

10

La descripción proporciona el uso de varias combinaciones y sub-combinaciones de marcadores. Se entiende que cualquier marcador solo o combinación de los marcadores proporcionados en la presente se puede utilizar en la descripción a menos que se indique claramente lo contrario. Además, se puede utilizar cualquier marcador individual o combinación de los marcadores de la invención en conjunción con el PSA.

15

En toda la solicitud, uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 se entiende como cualquiera de: filamina B; LY9; queratina 19; filamina B y LY9; filamina B y queratina 19; LY9 y queratina 19; o filamina B, LY9, y queratina 19. Además, se puede utilizar cualquier marcador individual o combinación de los marcadores de la invención en conjunción con el PSA.

20

En toda la solicitud, la combinación de la filamina B y LY9 con PSA se entiende como cualquiera de filamina B; LY9; filamina B y PSA; filamina B y LY9; LY9 y PSA; filamina B, LY9, y PSA.

En toda la solicitud, uno o más marcadores de cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, se entiende como cualquiera de queratina 4; queratina 7; queratina 8; queratina 15; queratina 18; tubulina beta-3; queratina 4 y queratina 7; queratina 4 y queratina 8; queratina 4 y queratina 15; queratina 4 y queratina 18; queratina 4 y tubulina beta-3; queratina 7 y queratina 8; queratina 7 y queratina 15; queratina 7 y queratina 18; queratina y tubulina beta-3; queratina 8 y queratina 15; queratina 8 y queratina 18; queratina 8 y tubulina beta-3; queratina 15 y queratina 18; queratina 15 y tubulina beta-3; queratina 18 y tubulina beta-3; queratina 4, queratina 7 y queratina 8; queratina 4, queratina 7 y queratina 15; queratina 4, queratina 7 y queratina 18; queratina 4, queratina 7 y tubulina beta-3; queratina 4, queratina 8 y queratina 15; queratina 4, queratina 8 y queratina 18; queratina 4, queratina 8 y tubulina beta-e; queratina 4, queratina 15 y queratina 18; queratina 4, queratina 15 y tubulina beta-e; queratina 4, queratina 18 y tubulina beta-3; queratina 4, queratina 7, queratina 8 y queratina 15; queratina 4, queratina 7, queratina 8 y queratina 18; queratina 4, queratina 7, queratina 8 y queratina 15; queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15 y queratina 18; queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, y tubulina beta-3; queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 18, y tubulina beta-3; queratina 4, queratina 7, queratina 15, queratina 18, y tubulina beta-3; queratina 4, queratina 8, queratina 15, queratina 18, y tubulina beta-3; o queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3. Además, se puede utilizar cualquier marcador individual o combinación de los marcadores de la descripción en conjunción con el PSA.

En toda la solicitud, uno o más marcadores de cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 7, 15 y 19, se entiende como cualquiera de queratina 7; queratina 15; queratina 19; queratina 7 y 15; queratina 7 y 19; queratina 15 y 19; y queratina 7, 15, y 19. Además, se puede utilizar cualquier marcador individual o combinación de los marcadores de la descripción en conjunción con el PSA.

45

En toda la solicitud, uno o más marcadores de cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 7, 8 y 15, se entiende como cualquiera de queratina 7; queratina 8; queratina 15; queratina 7 y 8; queratina 7 y 15; queratina 8 y 15; y queratina 7, 8, y 15. Además, se puede utilizar cualquier marcador individual o combinación de los marcadores de la descripción en conjunción con el PSA.

50

En toda la solicitud, uno o más marcadores de cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 7 y 15, se entiende como cualquiera de queratina 7; queratina 15; o queratina 7 y 15. Además, se puede utilizar cualquier marcador individual o combinación de los marcadores de la descripción en conjunción con el PSA.

55

En toda la solicitud, uno o más marcadores de cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 o queratina 19, se entiende como cualquiera de filamina B; LY9; queratina 19; filamina B y LY9; filamina B y queratina 19; LY9, y queratina 19; y filamina B, LY9 y queratina 19. Además, se puede utilizar cualquier marcador

individual o combinación de los marcadores de la descripción en conjunción con el PSA.

En ciertas formas de realización, los métodos para diagnosticar, pronosticar y supervisar el tratamiento del cáncer de próstata detectando el nivel de los conjuntos de marcadores incluyendo la queratina 7, 15, o 19 y filamina B; queratina 7, 15, 19 o LY9; queratina 7, 15, 19, o PSA; queratina 4, 7, 15, o 19; queratina 7, 8, 15, o 19; queratina 7, 15, 18, o 19; y queratina 7, 15, 19, o tubulina beta-3.

Un “marcador” es un gen cuyo nivel de expresión alterado en un tejido o célula de su nivel de expresión en tejido normal o saludable está asociado con un estado de la enfermedad, tal como un estado anormal de la próstata. En una forma de realización preferida, el marcador se detecta en una muestra de sangre, por ejemplo, suero o plasma. En una forma de realización, el marcador se detecta en suero. En una forma de realización, el marcador se detecta en plasma. En ciertas formas de realización, el suero o plasma se puede procesar adicionalmente para eliminar abundantes proteínas de la sangre (por ejemplo, albúmina) o proteínas que no son proteínas marcadoras antes de análisis. Un “ácido nucleico marcador” es un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm, ADNc) codificado por o correspondiente a un marcador de la invención. Tales ácidos nucleicos marcadores incluyen ADN (por ejemplo, ADNc) que comprende la secuencia entera o una secuencia parcial de cualquiera de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la presente o el complemento de tal secuencia. Los ácidos nucleicos marcadores también incluyen el ARN que comprende la secuencia entera o una secuencia parcial de cualquiera de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la presente o el complemento de tal secuencia, en donde todos los residuos de timidina son remplazados con residuos de uridina. Una “proteína marcadora” es una proteína codificada por o correspondiente a un marcador de la invención. Una proteína marcadora comprende la secuencia entera o una secuencia parcial de cualquiera de las secuencias de aminoácidos provistas en la presente. Los términos “proteína” y “polipéptido” se utilizan intercambiamente.

Una “muestra biológica” o una “muestra del sujeto” es un fluido corporal o tejido en el cual puede estar presente un marcador relacionado con el cáncer de próstata. En ciertas formas de realización la muestra es sangre o un producto de la sangre (por ejemplo, suero o plasma). En ciertas formas de realización, la muestra es una muestra de tejido, por ejemplo, una muestra de tejido del o cerca del sitio de la hiperplasia prostática o tumor, o la supuesta hiperplasia prostática o tumor. Una muestra de tejido se puede obtener, por ejemplo, durante la biopsia o extirpación quirúrgica de la próstata. Una muestra de tejido puede incluir uno o más de tejido normal, hiperplasia, y tejido canceroso. Los métodos para distinguir entre tales tipos de tejido son conocidos, por ejemplo, análisis histológico, análisis inmunohistoquímico. En ciertas formas de realización, la muestra de control puede ser una porción normal del tejido de muestra extraído de un sujeto.

Un fluido corporal “asociado con una afección oncológica” es un fluido que, cuando está en el cuerpo de un sujeto, hace contacto, o pasa a través de células oncológicas o de aquellas células o proteínas secretadas de las células oncológicas en las que es capaz de pasar. Los fluidos corporales asociados con una afección oncológica ejemplares incluyen fluidos sanguíneos (por ejemplo, sangre entera, plasma sanguíneo, sangre de la que se han extraído plaquetas), y se describen con más detalle a continuación. Muchos fluidos corporales asociados con una afección oncológica pueden tener células oncológicas en los mismos, particularmente cuando las células desarrollan metástasis. Los fluidos que contienen células que pueden contener células oncológicas incluyen, pero no están limitados a, sangre entera, sangre de la que se extrajeron plaquetas, linfa, fluido prostático, orina y semen.

El nivel de expresión “normal” de un marcador es el nivel de expresión del marcador en las células de un sujeto humano o paciente o una población de sujetos no enfermos de una afección oncológica o un estado anormal de la próstata, por ejemplo, BPH o cáncer de próstata.

Una “sobre-expresión”, “nivel de expresión más alto”, “nivel más alto”, y similares de un marcador se refiere a un nivel de expresión en una muestra de prueba que es mayor al error estándar del ensayo empleado para evaluar la expresión, y preferiblemente es al menos un 25% mayor, al menos un 50% mayor, al menos un 75% mayor, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez veces el nivel de expresión del marcador en una muestra de control (por ejemplo, la muestra de un sujeto saludable que no tiene la enfermedad asociada con el marcador, es decir, un estado anormal de la próstata) y preferiblemente, el nivel de expresión promedio del marcador o marcadores en varias muestras de control.

Un “nivel de expresión más bajo” o “nivel más bajo” de un marcador se refiere a un nivel de expresión en una muestra de prueba que es menor al 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, o 10% del nivel de expresión del marcador en una muestra de control (por ejemplo, la muestra de un

sujeto saludable que no tiene la enfermedad asociada con el marcador, es decir, un estado anormal de la próstata) y preferiblemente, el nivel de expresión promedio del marcador en varias muestras de control.

Un “polinucleótido transcrito” o “transcrito o copia de nucleótidos” es un polinucleótido (por ejemplo, un ARNm, 5 ARNhn, o ADNc, o un análogo de tal ARN o ADNc) que es complementario a o que tiene un alto porcentaje de identidad (por ejemplo, al menos 80% de identidad) con la totalidad o una porción de un ARNm maduro hecho por la transcripción de un marcador de la invención y el procesamiento de post-transcripción normal (por ejemplo, empalmado), si lo hay, de la transcripción de ARN y transcripción inversa del transcrito de ARN.

10 “Complementariedad” se refiere al amplio concepto de complementariedad de secuencias entre regiones de dos hebras de ácido nucleico o entre dos regiones de la misma hebra de ácido nucleico. Se sabe que un residuo de adenina de una primera región de ácido nucleico es capaz de formar uniones de hidrógeno específicas (“apareamiento base”) con un residuo de una segunda región de ácido nucleico que es anti-paralela a la primera 15 región, si el residuo es timina o uracilo. De manera similar, se sabe que un residuo de citosina de una primera hebra de ácido nucleico tiene la capacidad de apareamiento de bases con un residuo de una segunda hebra de ácido nucleico que es anti-paralela a la primera hebra, si el residuo es guanina. Una primera región de un ácido nucleico es complementaria a una segunda región del mismo o diferente ácido nucleico si, cuando las dos regiones se disponen de un modo anti-paralelo, al menos un residuo de nucleótido de la primera región tiene la capacidad de apareamiento de bases con un residuo de la segunda región. Preferiblemente, la primera región comprende una 20 primera porción y la segunda región comprende una segunda porción, mediante la cual, cuando la primera y segunda porciones se disponen de un modo anti-paralelo, al menos aproximadamente 50%, y de manera preferible al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de los residuos de nucleótidos de la primera porción tienen la capacidad de apareamiento de bases con residuos de nucleótidos en la segunda porción. Más preferiblemente, todos los residuos de nucleótidos de la primera porción 25 tienen la capacidad de apareamiento de bases con residuos de nucleótidos en la segunda porción.

“Idéntico” o “identidad” que se utilizan en la presente, se refieren a la similitud de la secuencia de nucleótidos entre dos regiones de la misma hebra de ácido nucleico o entre regiones de dos hebras de ácido nucleico diferentes. Cuando una posición del residuo de nucleótido en ambas regiones es ocupada por el mismo residuo de nucleótido, 30 luego las regiones son idénticas en esa posición. Una primera región es idéntica a una segunda región si al menos una posición del residuo de nucleótido de cada región es ocupada por el mismo residuo. La identidad entre dos regiones es expresada en términos de la proporción de posiciones de residuos de nucleótidos de las dos regiones que están ocupadas por el mismo residuo de nucleótido. A manera de ejemplo, una región que tiene la secuencia de nucleótidos 5'- ATTGCC-3' y una región que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-TATGGC-3' comparten 50% de 35 identidad. Preferiblemente, la primera región comprende una primera porción y la segunda región comprende una segunda porción, mediante la cual, al menos aproximadamente 50%, y de manera preferible al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de las posiciones de residuos de nucleótidos de cada una de las porciones son ocupadas por el mismo residuo de nucleótido. Más preferiblemente, todas las posiciones de residuos de nucleótidos de cada una de las porciones son ocupadas por el 40 mismo residuo de nucleótido.

“Proteínas de la descripción” abarca proteínas marcadoras y sus fragmentos; proteínas marcadoras variantes y sus fragmentos; péptidos y polipéptidos que comprenden al menos un segmento de 15 aminoácidos de un marcador o proteína marcadora variante; y proteínas de fusión que comprenden una proteína marcadora o marcadora variante, o 45 al menos un segmento de 15 aminoácidos de una proteína marcador o marcador variante. En ciertas formas de realización, una proteína de la descripción es una secuencia de péptidos o epítipo lo suficientemente largo para permitir la unión específica de un anticuerpo al marcador.

La descripción proporciona además anticuerpos, derivados de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos que se unen 50 específicamente con las proteínas marcadoras y fragmentos de las proteínas marcadoras de la presente descripción. A menos que se especifique lo contrario aquí en la presente, los términos “anticuerpo” y “anticuerpos” abarcan ampliamente las formas producidas de manera natural de anticuerpos (por ejemplo, IgG, IgA, IgM, IgE) y anticuerpos recombinantes tales como anticuerpos de una sola cadena, anticuerpos quiméricos y humanizados y anticuerpos multi-específicos, así como fragmentos y derivados de todos los citados anteriormente, cuyos fragmentos y 55 derivados tienen al menos un sitio de unión antigénica. Los derivados de anticuerpos pueden comprender una proteína o porción química conjugada a un anticuerpo.

En ciertas formas de realización, el cambio de aumento positivo o negativo se refiere al de cualquier gen descrito en la presente.

Cuando se utiliza en la presente, “cambio de aumento positivo” se refiere a la “sobre-regulación” o “incremento (de expresión)” de un gen que se enumera en la presente.

- 5 Cuando se utiliza en la presente, “cambio de aumento negativo” se refiere a la “sub-regulación” o “disminución (de expresión)” de un gen que se enumera en la presente.

Varios aspectos de la invención se describen con más detalle en las siguientes subsecciones.

## 10 Moléculas de Ácido Nucleico Aisladas

- Un aspecto de la descripción se refiere a moléculas de ácido nucleico aisladas, incluyendo ácidos nucleicos que codifican una proteína marcadora o una porción de la misma. Los ácidos nucleicos aislados de la descripción también incluyen moléculas de ácido nucleico suficientes para usarse como sondas de hibridación para identificar
- 15 moléculas de ácido nucleico marcadoras, y fragmentos de moléculas de ácido nucleico marcadoras, por ejemplo, aquellas adecuadas para utilizarse como cebadores de PCR para la amplificación de un producto específico o mutación de moléculas de ácido nucleico marcadoras. Cuando se utilizan en la presente, se entiende que el término “molécula de ácido nucleico” incluye moléculas de ADN (por ejemplo, ADNc o ADN genómico) y moléculas de ARN (por ejemplo, ARNm) y análogos del ADN o ARN generados utilizando análogos de nucleótidos. La molécula de
- 20 ácido nucleico puede ser de una sola hebra, o de doble hebra, aunque preferiblemente es ADN de doble hebra.

- Una molécula de ácido nucleico “aislada” es una que se separa de otras moléculas de ácido nucleico que están presentes en la fuente natural de la molécula de ácido nucleico. En una forma de realización, una molécula de ácido nucleico “aislada” (preferiblemente una secuencia que codifica proteínas) está libre de secuencias que flanquean
- 25 naturalmente el ácido nucleico (es decir, las secuencias ubicadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del cual se deriva el ácido nucleico. Por ejemplo, en varias formas de realización, la molécula de ácido nucleico aislada puede contener menos de aproximadamente 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, y 1 kb, 0,5 kb o 0,1 kb de secuencias de nucleótidos que naturalmente flanquean la molécula de ácido nucleico en el ADN genómico de la célula de la cual se deriva el ácido nucleico. En otra forma de realización, una molécula de ácido
- 30 nucleico “aislada”, tal como una molécula de ADNc, puede estar sustancialmente libre de otro material celular, o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas recombinantes, o sustancialmente libre de precursores químicos u otras sustancias químicas cuando se sintetiza químicamente. Una molécula de ácido nucleico que está sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones que tienen menos de aproximadamente 30%, 20%, 10%, o 5% de ácido nucleico heterólogo (también referido en la presente como un “ácido nucleico contaminante”).

- 35 Una molécula de ácido nucleico de la presente descripción se puede aislar utilizando técnicas estándar de biología molecular y la información de la secuencia en los registros de las bases de datos descritos en la presente. Al utilizar todo o una porción de tales secuencias de ácido nucleico, las moléculas de ácido nucleico de la descripción se pueden aislar utilizando hibridación estándar y técnicas de clonación (por ejemplo, como se describe en Sambrook et al., ed., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

- Una molécula de ácido nucleico de la descripción se puede amplificar utilizando ADNc, ARNm, o ADN genómico como una plantilla y cebadores de oligonucleótidos apropiados de acuerdo con las técnicas estándar de
- 45 amplificación con PCR. El ácido nucleico amplificado así se puede clonar en un vector apropiado y caracterizarse mediante análisis de secuencia de ADN. Además, los nucleótidos correspondientes a toda o a una porción de una molécula de ácido nucleico de la descripción, se pueden preparar mediante técnicas sintéticas estándar, por ejemplo, utilizando un sintetizador de ADN automatizado.

- 50 En otra forma de realización preferida, una molécula de ácido nucleico aislada de la descripción comprende una molécula de ácido nucleico que tiene una complementariedad de secuencia de nucleótidos con la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico marcador o con la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico que codifica una proteína marcadora. Una molécula de ácido nucleico que es complementaria a una secuencia de nucleótidos dada es aquella que es lo suficientemente complementaria a la secuencia de nucleótidos dada que se puede hibridar con
- 55 la secuencia de nucleótidos dada formando así un dúplex estable.

Además, una molécula de ácido nucleico de la descripción puede comprender solamente una porción de una secuencia de ácido nucleico, en donde la secuencia de ácido nucleico de longitud completa comprende un ácido nucleico marcador o que codifica una proteína marcadora. Tales ácidos nucleicos se pueden utilizar, por ejemplo,

como una sonda o cebador. La sonda/cebador típicamente se utiliza como uno o más oligonucleótidos sustancialmente purificados. El oligonucleótido típicamente comprende una región de secuencia de nucleótidos que se hibrida bajo condiciones severas con al menos aproximadamente 15, más de manera preferible al menos aproximadamente 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, o 400 o más nucleótidos consecutivos de un ácido nucleico de la invención.

Las sondas basadas en la secuencia de una molécula de ácido nucleico de la descripción se pueden utilizar para detectar los transcritos o secuencias genómicas correspondientes a uno o más marcadores de la invención. En ciertas formas de realización, las sondas se hibridan con secuencias de ácido nucleico que atraviesan las uniones de los empalmes. La sonda comprende un grupo de etiquetas anexadas a la misma, por ejemplo, un radioisótopo, un compuesto fluorescente, una enzima, o un co-factor enzimático. Tales sondas se pueden utilizar como parte de un equipo para prueba de diagnóstico o panel para identificar células o tejidos que expresan o expresan mal la proteína, de forma tal como midiendo los niveles de una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína en una muestra de células de un sujeto, por ejemplo, detectar niveles de ARNm o determinar si un gen que codifica la proteína o sus secuencias de control de translación se ha mutado o eliminado.

La descripción abarca además moléculas de ácido nucleico que difieren, debido a la degeneración del código genético, de la secuencia de nucleótidos de ácidos nucleicos que codifican una proteína marcadora (por ejemplo, la proteína que tiene la secuencia proporcionada en el listado de secuencias), y por consiguiente codifica la misma proteína.

Se apreciará por aquellos expertos en la materia que los polimorfismos de la secuencia de ADN que llevan a cambios en la secuencia de aminoácidos pueden existir dentro de una población (por ejemplo, la población humana). Tales polimorfismos genéticos pueden existir entre individuos dentro de una población debido a la variación alélica natural y los cambios conocidos que se presentan en el cáncer. Un alelo es uno de entre un grupo de genes que se presentan alternativamente en un locus genético dado. Además, se apreciará que también pueden existir polimorfismos de ADN que afectan los niveles de expresión del ARN que pueden afectar la totalidad del nivel de expresión de ese gen (por ejemplo, afectando la regulación o degradación).

Cuando se utiliza en la presente, la frase “variante alélica” se refiere a una secuencia de nucleótidos que ocurre en un locus dado o a un polipéptido codificado por la secuencia de nucleótidos.

Cuando se utilizan en la presente, los términos “gen” y “gen recombinante” se refieren a moléculas de ácido nucleico que comprenden un marco abierto de lectura que codifica un polipéptido correspondiente a un marcador de la invención. Tales variaciones alélicas naturales típicamente pueden dar como resultado 1-5% de varianza en la secuencia de nucleótidos de un gen dado. Los alelos alternativos se pueden identificar secuenciando el gen de interés en un número de diferentes individuos. Esto se puede llevar a cabo fácilmente utilizando sondas de hibridación para identificar el mismo locus genético en una variedad de individuos. Se pretende que todas y cada una de tales variaciones de nucleótido y polimorfismo o variaciones de aminoácidos resultantes que son el resultado de la variación alélica natural y que no alteran la actividad funcional, estén dentro del alcance de la invención.

En otra forma de realización, una molécula de ácido nucleico aislada de la descripción es al menos de 15, 20, 25, 30, 40, 60, 80, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 550, 650, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3500, 4000, 4500, o más nucleótidos de longitud y se hibrida bajo condiciones severas con un ácido nucleico marcador o con un ácido nucleico que codifica una proteína marcadora. Cuando se utiliza en la presente, el término “se hibrida bajo condiciones severas” se pretende describir condiciones para hibridación y lavado bajo las cuales las secuencias de nucleótidos al menos 60% (65%, 70%, y preferiblemente 75%) idénticas entre sí típicamente permanecen hibridadas entre sí. Tales condiciones severas son conocidas para aquellos que son expertos en la materia y se pueden encontrar en las secciones 6.3.1-6.3.6 de los Protocolos Actuales en la Biología Molecular, John Wiley & Sons, N.Y. (1989). Un ejemplo no limitativo preferido de condiciones de hibridación severas es hibridación en cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) 6X aproximadamente a 45°C, seguido por uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 1% a 50-65°C.

#### **Agentes Terapéuticos de Ácido Nucleico**

Los agentes terapéuticos de ácido nucleico son bien conocidos en la técnica. Los agentes terapéuticos de ácido nucleico incluyen ácidos nucleicos tanto de una sola hebra como de doble hebra (es decir, agentes terapéuticos de ácido nucleico que tienen una región de complementariedad de al menos 15 nucleótidos de longitud que pueden ser una o dos hebras de ácido nucleico) que son complementarios a una secuencia objetivo en una célula. Los agentes

terapéuticos de ácido nucleico se pueden suministrar en una célula en cultivo, por ejemplo, agregando el ácido nucleico al medio de cultivo ya sea solo o con un agente para propiciar la captación del ácido nucleico en la célula. Los agentes terapéuticos de ácido nucleico se pueden suministrar a una célula en un sujeto, es decir, in vivo, mediante cualquier vía de administración. La formulación específica dependerá de la vía de administración.

5

Cuando se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “complementario”, cuando se utiliza para describir una primera secuencia de nucleótidos en relación a una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para hibridar y formar una estructura dúplex bajo ciertas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos, como será entendido por una persona experta. Tales condiciones, por ejemplo, pueden ser condiciones severas, donde las condiciones severas pueden incluir: NaCl 400 mM, PIPES 40 mM pH 6,4, EDTA 1 mM, 50°C o 70°C durante 12-16 horas seguido por lavado. Pueden aplicarse otras condiciones, tales como las condiciones fisiológicamente relevantes que pueden encontrarse dentro de un organismo. La persona experta será capaz de determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para una prueba de complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la última aplicación de los nucleótidos hibridados.

Las secuencias pueden ser “totalmente complementarias” con respecto entre sí cuando hay un apareamiento de bases de los nucleótidos de la primera secuencia de nucleótidos con los nucleótidos de la segunda secuencia de nucleótidos en toda la longitud de la primera y segunda secuencias de nucleótidos. Sin embargo, cuando una primera secuencia se refiere como “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia de la presente, las dos secuencias pueden ser totalmente complementarias, o las mismas pueden formar uno o más, aunque generalmente no más de 4, 3 o 2 pares base mal apareados después de la hibridación, al mismo tiempo que mantiene la capacidad de hibridarse bajo las condiciones más relevantes para su última aplicación. Sin embargo, cuando se diseñan dos oligonucleótidos para formar, después de la hibridación, uno o más salientes de una sola hebra que es común en los agentes de ácidos nucleicos de doble hebra, tales salientes no deberán considerarse como incompatibilidades con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un ARNd que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es totalmente complementaria con el oligonucleótido más corto, incluso puede referirse como “totalmente complementario” para los propósitos descritos en la presente.

Las secuencias “complementarias”, que se utilizan en la presente, también pueden incluir, o formarse completamente de, pares base que no son de Watson-Crick y/o pares base formados de nucleótidos no naturales y modificados, hasta el grado en el que los requerimientos anteriores con respecto a su capacidad de hibridarse sean cumplidos. Tales pares base que no son de Watson-Crick incluyen, pero no están limitados a, apareamiento de bases de G:U Wobble o Hoogsteen.

Los términos “complementario”, “totalmente complementario”, y “sustancialmente complementario” de la presente pueden utilizarse con respecto al apareamiento de bases entre la hebra sentido y la hebra anti-sentido de un ARNd, o entre un ácido nucleico anti-sentido o la hebra anti-sentido de ARNd y una secuencia objetivo, serán entendidos a partir del contacto de su uso.

Cuando se utiliza en la presente, un polinucleótido que es “sustancialmente complementario al menos a una parte del ARN mensajero (ARNm)” se refiere a un polinucleótido que es sustancialmente complementario a una porción contigua del ARNm de interés (por ejemplo, un ARNm que codifica la filamina B, LY9, una queratina, tubulina beta-3, o PSA) incluyendo un 5' UTR, marco abierto de lectura (ORF), o un 3' UTR. Por ejemplo, un polinucleótido es complementario al menos a una parte del ARNm de filamina B, LY9, una queratina, tubulina beta-3, o PSA si la secuencia es sustancialmente complementaria a una porción no interrumpida de un ARNm que codifica la filamina B, LY9, una queratina, tubulina beta-3 o PSA.

50

Los agentes terapéuticos de ácido nucleico típicamente incluyen modificaciones químicas para mejorar su estabilidad y para modular sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por ejemplo, las modificaciones en los nucleótidos pueden incluir, aunque no están limitados a LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-fluoro, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo y combinaciones de los mismos.

55

Los agentes terapéuticos de ácido nucleico pueden comprender además al menos un enlace inter-nucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato. La modificación del enlace inter-nucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato puede ocurrir en cualquier nucleótido de la hebra sentido o hebra anti-sentido o ambas (en los agentes terapéuticos de ácido nucleico que incluyen una hebra sentido) en cualquier posición de la hebra. Por ejemplo, la modificación del

enlace inter-nucleótidos puede ocurrir en cada nucleótido en la hebra sentido o hebra anti-sentido; cada modificación del enlace inter-nucleótidos puede ocurrir en un patrón alternante en la hebra sentido o hebra anti-sentido; o la hebra sentido o hebra anti-sentido puede contener ambas modificaciones de enlace inter-nucleótidos en un patrón alternante. El patrón alternante de la modificación del enlace inter-nucleótidos en la hebra sentido puede ser igual o diferente a la hebra anti-sentido, y el patrón alternante de la modificación del enlace inter-nucleótidos en la hebra sentido puede tener un cambio relativo al patrón alternante de la modificación del enlace inter-nucleótidos en la hebra anti-sentido.

#### **Agentes Terapéuticos de Ácido Nucleico de una Sola Hebra**

- Los agentes terapéuticos de ácido nucleico de una sola hebra del agente terapéutico de ácido nucleico anti-sentido, de manera típica de aproximadamente 16 a 30 nucleótidos de longitud y son complementarios de una secuencia de ácido nucleico objetivo en la célula objetivo, ya sea en cultivo o en un organismo.
- Se proporcionan patentes dirigidas a ácidos nucleicos anti-sentido, modificaciones químicas y usos terapéuticos, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos número 5.898.031 relacionada con los compuestos terapéuticos que contienen ARN químicamente modificado, y los métodos relacionados de la patente de Estados Unidos número 6.107.094 para utilizar estos compuestos como un agente terapéutico. La patente de Estados Unidos número 7.432.250 relacionada con los métodos para tratar pacientes administrando compuestos similares al ARN químicamente modificado de una sola hebra; y la patente de Estados Unidos número 7.432.249 relacionada con composiciones farmacéuticas que contienen compuestos similares a ARN modificado químicamente de una sola hebra. La patente de Estados Unidos número 7.629.321 está relacionada con métodos para escindir el ARNm objetivo utilizando un oligonucleótido de una sola hebra que tiene una pluralidad de nucleósidos de ARN y al menos una modificación química.

#### **Agentes Terapéuticos de Ácido Nucleico de Doble Hebra**

En muchas formas de realización, la región dúplex es de 15-30 pares de nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, la región dúplex es de 17-23 pares de nucleótidos de longitud, 17-25 pares de nucleótidos de longitud, 23-27 pares de nucleótidos de longitud, 19-21 pares de nucleótidos de longitud, o 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

En ciertas formas de realización, cada hebra tiene 15-30 nucleótidos.

- Los agentes de ARNi que se utilizan en los métodos de la descripción incluyen agentes con modificaciones químicas que se describen, por ejemplo, en las publicaciones WO 2009/073809 y WO/2012/0372544.

Un "agente de ARNi", "agente de ARNi de doble hebra", molécula de ARN de doble hebra (ARNds), también referida como "agente de ARNds", "ARNds", "ARNsi", "agente de ARNi", que se utilizan intercambiabilmente en la presente, se refiere a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico, que tiene una estructura dúplex que comprende dos hebras de ácido nucleico anti-paralelas y sustancialmente complementarias, que se definen más adelante. Cuando se utiliza en la presente, un agente de ARNi también puede incluir ARNdsi (ver, por ejemplo, la publicación de patente de Estados Unidos 20070104688). En general, la mayoría de nucleótidos de cada hebra son ribonucleótidos, aunque como se describe en la presente, cada una o ambas hebras también puede incluir uno o más no-ribonucleótidos, por ejemplo, un desoxirribonucleótido y/o un nucleótido modificado. Además, cuando se utiliza en esta especificación, un "agente de ARNi" puede incluir ribonucleótidos con modificaciones químicas; un agente de ARNi puede incluir modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos. Tales modificaciones pueden incluir todos los tipos de modificaciones descritas en la presente o conocidas en la técnica. Cualquiera de tales modificaciones, que se utilizan en una molécula tipo ARNsi, son abarcadas por el "agente de ARNi" para los propósitos de esta especificación y reivindicaciones.

Las dos hebras que forman la estructura dúplex pueden ser diferentes porciones de una molécula de ARN más grande, o las mismas pueden ser moléculas de ARN separadas. Cuando las dos hebras son parte de una molécula más grande, y, por lo tanto, se conectan mediante una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de otra hebra respectiva que forma la estructura dúplex, la cadena de ARN de conexión se refiere como un "estructura en horquilla". Cuando las dos hebras se conectan covalentemente por medio de otra cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de otra hebra respectiva que forma la estructura dúplex, la estructura de conexión se refiere como "enlace". Las hebras de ARN pueden tener el mismo número o un número diferente de nucleótidos. El número máximo de pares base es el número de nucleótidos

en la hebra más corta del ARNs menos cualquier saliente que esté presente en el dúplex. Además de la estructura dúplex, un agente de ARNi puede comprender una o más salientes de nucleótidos. El término "ARNsi" también se utiliza en la presente para referirse a un agente de ARNi como se describe anteriormente.

- 5 En otro aspecto, el agente es una molécula de ARN anti-sentido de una sola hebra. La molécula de ARN anti-sentido es complementaria a una secuencia dentro del ARNm objetivo. El ARN anti-sentido puede inhibir la traslación de una manera estequiométrica mediante un apareamiento de bases en el ARNm y obstruyendo físicamente la maquinaria de traslación, ver Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. La molécula de ARN anti-sentido puede tener aproximadamente 15-30 nucleótidos que son complementarios al ARNm objetivo. Por ejemplo, la molécula de ARN  
10 anti-sentido puede tener una secuencia de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos contiguos complementarios a las secuencias de filamina B o LY9 proporcionadas en la presente.

El término "hebra anti-sentido" se refiere a la hebra de un agente de ARNi de doble hebra que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una secuencia objetivo (por ejemplo, un ARNm de TTR humana). Cuando se  
15 utiliza en la presente, el término "región complementaria a una parte de un ARNm que codifica la transtiretina" se refiere a una región en la hebra anti-sentido que es sustancialmente complementaria a parte de una secuencia de ARNm de TTR. Cuando la región de complementariedad no es totalmente complementaria a la secuencia objetivo, las incompatibilidades son más toleradas en las regiones terminales y, si está presente, generalmente están en una región terminal o regiones, por ejemplo, dentro de 6, 5, 4, 3, o 2 nucleótido del extremo terminal 5' y/o 3'.

20 El término "hebra sentido", que se utiliza en la presente, se refiere a la hebra de un ARNs que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la hebra anti-sentido.

La descripción también incluye ácidos nucleicos referentes moleculares que tienen al menos una región que es  
25 complementaria a un ácido nucleico de la invención, de tal modo que el referente molecular sea útil para cuantificar la presencia del ácido nucleico de la invención en una muestra. Un ácido nucleico "referente molecular" es un ácido nucleico que comprende un par de regiones complementarias y que tiene un fluoróforo y un silenciador fluorescente asociado con los mismos. El fluoróforo y silenciador están asociados con diferentes porciones del ácido nucleico en tal orientación que cuando las regiones complementarias se hibriden entre sí, la difluorescencia del fluoróforo es  
30 apagada por el apagador. Cuando las regiones complementarias del ácido nucleico no se hibridan entre sí, la fluorescencia del fluoróforo se apaga en menor grado. Los ácidos nucleicos referentes moleculares se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos número 5.876.930.

### **Proteínas Aisladas y Anticuerpos**

35 Un aspecto de la descripción pertenece a proteínas marcadoras aisladas y porciones biológicamente activas de las mismas, así como fragmentos de polipéptido adecuados para usarse como inmunógenos para aumentar los anticuerpos dirigidos contra una proteína marcadora o un fragmento de la misma. En una forma de realización, la proteína marcadora nativa se puede aislar de células o fuentes de tejido mediante un esquema de purificación apropiado utilizando técnicas estándar de purificación de proteínas. En otra forma de realización, se produce una  
40 proteína o péptido que comprende la totalidad o un segmento de la proteína marcadora mediante técnicas de ADN recombinantes. De manera alternativa a la expresión recombinante, tal proteína o péptido se puede sintetizar químicamente utilizando técnicas estándar de síntesis de péptidos.

45 Una proteína "aislada" o "purificada" o porción biológicamente activa de la misma está sustancialmente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la célula o fuente de tejido del cual se deriva la proteína, o sustancialmente libre de precursores químicos u otras sustancias químicas cuando se sintetizan químicamente. El lenguaje "sustancialmente libre de material celular" incluye preparaciones de proteína en las cuales la proteína se separa de componentes celulares de las células de las que la misma se aísla o se produce recombinantemente. Por  
50 consiguiente, la proteína que está sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de proteína que tienen menos de aproximadamente 30%, 20%, 10%, o 5% (en peso seco) de proteína heteróloga (también mencionada en la presente como una "proteína contaminante"). Cuando la proteína o porción biológicamente activa de la misma se produce recombinantemente, de manera preferible también está sustancialmente libre de medio de cultivo, es decir, el medio de cultivo representa menos de aproximadamente 20%, 10%, o 5% del volumen de la  
55 preparación de la proteína. Cuando la proteína se produce mediante síntesis química, de manera preferible sustancialmente está libre de precursores químicos u otras sustancias químicas, es decir, se separa de precursores químicos u otras sustancias químicas que están involucradas en la síntesis de la proteína. De acuerdo con esto tales preparaciones de la proteína tienen menos de aproximadamente 30%, 20%, 10%, 5% (en peso seco) de precursores químicos o compuestos distintos al polipéptido de interés.

Las porciones biológicamente activas de una proteína marcadora incluyen polipéptidos que comprenden secuencias de aminoácidos suficientemente idénticas a o derivadas de la secuencia de aminoácidos de la proteína marcadora, que incluyen menos aminoácidos que la proteína de longitud completa, y exhiben al menos una actividad de la correspondiente proteína de longitud completa. De manera típica, las porciones biológicamente activas comprenden un dominio o motivo con al menos una actividad de la correspondiente proteína de longitud completa. Una porción biológicamente activa de una proteína marcadora de la invención puede ser un polipéptido que, por ejemplo, es de 10, 25, 50, 100 o más aminoácidos de longitud. Además, otras porciones biológicamente activas, en las cuales se eliminan otras regiones de la proteína marcadora, se pueden preparar mediante técnicas recombinantes y evaluar una o más actividades funcionales de la forma nativa de la proteína marcadora.

Las proteínas marcadoras preferidas se codifican mediante secuencias de nucleótidos proporcionadas en el listado de secuencias. Otras proteínas útiles son sustancialmente idénticas (por ejemplo, al menos aproximadamente 40%, de manera preferible 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) a una de estas secuencias y mantienen la actividad funcional de la correspondiente proteína marcadora producida de manera natural incluso difiere de la secuencia de aminoácidos debido a la variación alélica natural o mutagénesis.

Para determinar la identidad porcentual de dos o más secuencias de aminoácidos o de dos ácidos nucleicos, las secuencias se alinean para propósitos de comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir espacios vacíos en la secuencia de una primera secuencia de aminoácidos o ácido nucleico para su alineación óptima con una segunda secuencia de aminoácidos o ácido nucleico). Entonces se comparan los residuos de aminoácidos o nucleótidos en las correspondientes posiciones de aminoácidos o posiciones de nucleótidos. Cuando una posición en la primera secuencia es ocupada por el mismo residuo de aminoácido o nucleótido como la correspondiente posición en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas a esa posición. Preferiblemente, la identidad porcentual entre las dos secuencias se calcula utilizando una alineación global. Alternativamente, la identidad porcentual entre las dos secuencias se calcula utilizando una alineación local. La identidad porcentual entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad = # de posiciones idénticas/# total de posiciones (por ejemplo, posiciones superpuestas) x 100). En una forma de realización las dos secuencias son de la misma longitud. En otra forma de realización, las dos secuencias no son de la misma longitud.

La determinación de la identidad porcentual entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático. Un ejemplo preferido no limitativo de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de dos secuencias es el algoritmo de Karlin y Altschul (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268, modificado como en Karlin y Altschul (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877. Tal algoritmo se incorpora en los programas BLASTN y BLASTX de Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410. Se pueden realizar búsquedas de nucleótidos BLAST con el programa BLASTN, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homologas a una molécula de ácido nucleico de la invención. Se pueden realizar búsquedas de proteína BLAST con el programa BLASTP, puntuación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homologas a una molécula de proteína de la invención. Para obtener alineaciones abiertas para propósitos de comparación, se puede utilizar una versión más reciente del algoritmo BLAST denominado Gapped BLAST como se describe en Altschul *et al.* (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, que es capaz de realizar alineaciones locales abiertas para los programas BLASTN, BLASTP y BLASTX. Alternativamente, se puede utilizar el PSI-Blast para realizar una búsqueda iterada que detecte relaciones distantes entre las moléculas. Cuando se utilizan los programas BLAST, Gapped BLAST, y PSI-Blast, se pueden utilizar los parámetros predeterminados de los respectivos programas (por ejemplo, BLASTX y BLASTN). Ver <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Otro ejemplo no limitativo preferido de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Myers y Miller, (1988) *CABIOS* 4: 11-17. Tal algoritmo se incorpora en el programa ALIGN (versión 2.0) que es parte del paquete informático para alineación de secuencias. Cuando se utiliza el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, se puede utilizar una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad de longitud de espacios vacíos de 12, y una penalidad de espacios vacíos de 4. Otro algoritmo más útil para identificar regiones de similitud y alineación de secuencia local es el algoritmo FASTA que se describe en Pearson y Lipman (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444-2448. Cuando se utiliza el algoritmo FASTA para comparar secuencias de nucleótidos o aminoácidos, se puede utilizar una tabla de residuos de peso PAM120, por ejemplo, con un valor  $k$ -tupla de 2.

La identidad porcentual entre dos secuencias se puede determinar utilizando técnicas similares a las descritas anteriormente, con o sin espacios vacíos permitidos. Para calcular la identidad porcentual, se cuantifican solo las búsquedas exactas.

Otro aspecto de la descripción se refiere a anticuerpos dirigidos contra una proteína de la invención. En formas de realización preferidas, los anticuerpos se unen específicamente a una proteína marcadora o un fragmento de la misma. Los términos “anticuerpo” y “anticuerpos” que se utilizan intercambiabilmente en la presente, se refieren a moléculas de inmunoglobulina, así como fragmentos y derivados de las mismas que comprenden una porción inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina (es decir, tal porción contiene un sitio de unión al antígeno que se une específicamente a un antígeno, tal como una proteína marcadora, por ejemplo, un epítipo de una proteína marcadora). Un anticuerpo que se une específicamente a una proteína de la invención es un anticuerpo que se une a la proteína, pero que no se une sustancialmente a otras moléculas en una muestra, por ejemplo, una muestra biológica, que contiene naturalmente la proteína. Los ejemplos de una porción inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina incluyen, pero no están limitados a, anticuerpos de una sola cadena (scAb), F(ab) y fragmentos F(ab')<sub>2</sub>.

Una proteína aislada de la descripción o un fragmento de la misma se puede utilizar como un inmunógeno para generar anticuerpos. La proteína de longitud completa se puede utilizar o, alternativamente, la descripción proporciona fragmentos de péptidos antigénicos para utilizarse como inmunógenos. El péptido antigénico de una proteína de la descripción comprende al menos 8 (preferiblemente 10, 15, 20, o 30 o más) residuos de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de una de las proteínas de la descripción, y abarca al menos un epítipo de la proteína de tal modo que un anticuerpo aumentado contra el péptido forme un complejo inmune específico con la proteína. Los epítopes preferidos abarcados por el péptido antigénico son regiones que se ubican sobre la superficie de la proteína, por ejemplo, regiones hidrófilas. Puede utilizarse análisis del comportamiento hidrófobo de la secuencia, el análisis del comportamiento hidrófilo de la secuencia, o análisis similares para identificar regiones hidrófilas. En formas de realización preferidas, se utiliza como un inmunógeno una proteína marcadora aislada o fragmento de la misma.

La descripción proporciona anticuerpos policlonales y monoclonales. El término “anticuerpo monoclonal” o “composición del anticuerpo monoclonal”, que se utiliza en la presente, se refiere a una población de moléculas de anticuerpos que contiene solamente una especie de un sitio de unión al antígeno capaz de inmuno-reaccionar con un epítipo particular. Las composiciones preferidas de anticuerpos policlonales y monoclonales son aquéllos que han sido seleccionados como anticuerpos dirigidos contra una proteína de la invención. Las preparaciones de anticuerpos policlonales y monoclonales particularmente preferidas son aquéllas que contienen solamente anticuerpos dirigidos contra una proteína marcadora o fragmento de la misma. Los métodos para hacer el anticuerpo policlonal, monoclonal y recombinante, y fragmentos de anticuerpos son bien conocidos en la técnica.

### Medicina Predictiva

La presente descripción pertenece al campo de la medicina predictiva en la cual se utilizan ensayos de diagnóstico, ensayos de pronóstico, farmacogenómica y ensayos clínicos de seguimiento para propósitos de pronóstico (predictivos) para tratar por ende a un individuo profilácticamente. De acuerdo con esto, un aspecto de la presente descripción se refiere a ensayos de diagnóstico para determinar el nivel de expresión de una o más proteínas marcadoras o ácidos nucleicos, a fin de determinar si un individuo está en riesgo de desarrollar una afección o enfermedad, tal como, sin limitación, una afección oncológica, por ejemplo, cáncer de próstata. Tales ensayos se pueden utilizar para propósitos de diagnóstico o pronóstico para tratar profilácticamente por ende a un individuo antes de la aparición de la afección.

Otro aspecto más de la descripción se refiere a supervisar la influencia de agentes (por ejemplo, fármacos u otros compuestos administrados ya sea para inhibir una afección oncológica, por ejemplo, cáncer de próstata, o para tratar o prevenir cualquier otra afección (es decir con el fin de entender cualquier efecto carcinógeno que tal tratamiento pueda tener)) en la expresión o actividad de un marcador de la invención en ensayos clínicos. Estos y otros agentes se describen con más detalle en las siguientes secciones.

#### A. Ensayos de Diagnóstico

Un método ejemplar para detectar la presencia o ausencia o cambio del nivel de expresión de una proteína marcadora o ácido nucleico en una muestra biológica, involucra obtener una muestra biológica (por ejemplo, un fluido corporal asociado con la afección oncológica) de un sujeto de prueba y poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o un agente capaz de detectar el polipéptido o ácido nucleico (por ejemplo, ARNm, ADN genómico, o ADNc). Los métodos de detección de la invención, por consiguiente, se pueden utilizar para detectar el ARNm, proteína, ADNc, o ADN genómico, por ejemplo, en una muestra biológica *in vitro*, así como *in vivo*.

Los métodos proporcionados en la presente para detectar la presencia, ausencia, cambio del nivel de expresión de una proteína marcadora o ácido nucleico en una muestra biológica incluyen obtener una muestra biológica de una secuencia que puede o no contener la proteína marcadora o ácido nucleico a detectar, poner en contacto la muestra con un agente de unión al marcador específico (es decir, uno o más agentes de unión al marcador específico) que es capaz de formar un complejo con la proteína marcadora o ácido nucleico a detectar, y poner en contacto la muestra con un reactivo de detección para la detección del marcador-complejo de agente de unión al marcador específico, si se forma. Se entiende que los métodos proporcionados en la presente para detectar un nivel de expresión de un marcador en una muestra biológica incluyen las etapas para realizar el ensayo. En ciertas formas de realización de los métodos de detección, el nivel de la proteína marcadora o ácido nucleico en la muestra es ninguno en absoluto o está por debajo del umbral de detección.

Los métodos incluyen la formación de ya sea un complejo temporal o estable entre el marcador y el agente de unión al marcador específico. Los métodos requieren que el complejo, si se forma, se forme durante suficiente tiempo que permita a un reactivo de detección unirse al complejo y producir una señal detectable (por ejemplo, señal fluorescente, una señal de un producto de una reacción enzimática, por ejemplo, una reacción con peroxidasa, una reacción con fosfatasa, una reacción con beta-galactosidasa o una reacción de polimerasa).

En ciertas formas de realización, todos los marcadores se detectan utilizando el mismo método. En ciertas formas de realización, todos los marcadores se detectan utilizando la misma muestra biológica (por ejemplo, el mismo fluido corporal o tejido). En ciertas formas de realización, se detectan diferentes marcadores utilizando varios métodos. En ciertas formas de realización, se detectan en diferentes muestras biológicas.

#### 1. Detección de proteína

En ciertas formas de realización de la invención, el marcador a detectar es una proteína. Las proteínas se detectan utilizando una serie de ensayos en los cuales un complejo entre la proteína marcadora a detectar y el agente de unión al marcador específico podría no ocurrir de manera natural, por ejemplo, debido a que uno de los componentes no es un compuesto que se produce de manera natural o el marcador para la detección y el agente de unión al marcador específico no son del mismo organismo (por ejemplo, proteínas marcadoras humanas detectadas utilizando anticuerpos de unión a marcadores específicos de ratón, rata o cabra). En una forma de realización preferida de la invención, la proteína marcadora para la detección es una proteína marcadora humana. En ciertos ensayos de detección, los marcadores humanos para detección se unen mediante anticuerpos no humanos de marcadores específicos, por consiguiente, el complejo no debería formarse naturalmente. El complejo de la proteína marcadora se puede detectar directamente, por ejemplo, mediante el uso de un anticuerpo etiquetado del marcador específico que se une directamente al marcador, o uniendo un componente adicional al marcador-complejo del anticuerpo del marcador específico. En ciertas formas de realización, el componente adicional es un segundo anticuerpo de marcador específico capaz de unir el marcador al mismo tiempo como el primer anticuerpo de marcador específico. En ciertas formas de realización, el componente adicional es un anticuerpo secundario que se une a un anticuerpo de marcador específico, en donde el anticuerpo secundario preferiblemente se une a una etiqueta detectable (por ejemplo, etiqueta fluorescente, etiqueta enzimática, biotina). Cuando el anticuerpo secundario se enlaza a una etiqueta detectable enzimática (por ejemplo, una peroxidasa, una fosfatasa, una beta-galactosidasa), el anticuerpo secundario se detecta poniendo en contacto la etiqueta detectable enzimática con un sustrato apropiado para producir un producto colorimétrico, fluorescente, u otro producto detectable, de manera preferible cuantitativamente. Los anticuerpos para ser utilizados en los métodos de la invención pueden ser policlonales, sin embargo, en una forma de realización preferida se utilizan anticuerpos monoclonales. Un anticuerpo intacto, o un fragmento o derivado del mismo (por ejemplo, Fab o F(ab')<sub>2</sub>) se puede utilizar en los métodos de la invención. Tales estrategias de la proteína marcadora se utilizan, por ejemplo, en ELISA, RIA, transferencia de Western, y métodos de ensayo con inmuno-fluorescencia.

En ciertos ensayos de detección, el marcador presente en la muestra biológica para la detección es una enzima y el reactivo de detección es un sustrato enzimático. Por ejemplo, la enzima puede ser una proteasa y el sustrato puede ser cualquier proteína que incluya un sitio de escisión de proteasa apropiado. Alternativamente, la enzima puede ser una cinasa y el sustrato puede ser cualquier sustrato para la cinasa. En formas de realización preferidas, el sustrato que forma un complejo con la enzima marcadora a detectar no es el sustrato para la enzima en un sujeto humano.

En ciertas formas de realización, el marcador-complejo del agente de unión al marcador específico se anexa a un soporte sólido para la detección del marcador. El complejo se puede formar en el sustrato o formarse antes de su captura en el sustrato. Por ejemplo, en un ELISA, RIA, ensayo con inmunoprecipitación, transferencia Western,

ensayo con inmuno-fluorescencia, en ensayo enzimático en gel, el marcador para detección se anexa a un soporte sólido, ya sea directa o indirectamente. En un ELISA, RIA, o ensayo de inmuno-fluorescencia, el marcador de manera típica se anexa a un soporte sólido a través de un anticuerpo o proteína de unión. En una transferencia Western o ensayo con inmuno-fluorescencia, de manera típica el marcador se anexa directamente al soporte sólido.

- 5 Para ensayos con enzimas en gel, al marcador se determina en un gel, típicamente un gel de acrilamida, en el cual se integra un sustrato a la enzima.

## 2. Detección de ácidos nucleicos

- 10 En ciertas formas de realización de la invención, el marcador es un ácido nucleico. Los ácidos nucleicos se detectan utilizando una serie de ensayos en los cuales un complejo entre el ácido nucleico marcador a detectar y una sonda de un marcador específico podrían no ocurrir de manera natural, por ejemplo, debido a que uno de los componentes no es un compuesto que se produzca de manera natural. En ciertas formas de realización, el analito comprende un ácido nucleico y la sonda comprende una o más moléculas de ácido nucleico sintéticas de una sola hebra, por
- 15 ejemplo, una molécula de ADN, un híbrido de ADN-ARN, un ANP, o una molécula de ácido nucleico modificada que contiene una o más bases artificiales, azúcares o porciones estructurales. En ciertas formas de realización, el ácido nucleico sintético que es de una sola hebra, es una molécula de ADN que incluye una etiqueta fluorescente. En ciertas formas de realización, el ácido nucleico sintético es una molécula de oligonucleótido de una sola hebra de aproximadamente 12 hasta aproximadamente 50 nucleótidos de longitud. En ciertas formas de realización, el ácido
- 20 nucleico a detectar es un ARNm y el complejo formado es un ARNm hibridado en una molécula de una sola hebra que es complementaria al ARNm. En ciertas formas de realización, un ARN se detecta mediante la generación de una molécula de ADN (es decir, una molécula de ADNc) primero de la plantilla de ARN utilizando el ADN de una sola hebra que se hibrida en el ARN como un cebador, por ejemplo, un cebador de poli-T general para transcribir el ARN de poli-A. El ADNc se puede utilizar entonces como una plantilla para una reacción de amplificación, por ejemplo,
- 25 PCR, ensayo con extensión de cebadores, utilizando una sonda de marcador específico. En ciertas formas de realización, un ADN etiquetado de una sola hebra se puede hibridar en el ARN presente en la muestra para la detección del ARN mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) o para la detección del ARN mediante transferencia Northern.
- 30 Por ejemplo, las técnicas in vitro para la detección de ARNm incluyen hibridaciones Northern, hibridaciones in situ, y PCRrt. Las técnicas in vitro para la detección de ADN genómico incluyen hibridaciones Southern. Las técnicas para la detección de ARNm incluyen PCR, hibridaciones Northern e hibridaciones in situ. Los métodos incluyen métodos tanto cualitativos como cuantitativos.

- 35 Un principio general de tales ensayos de diagnóstico, pronóstico y seguimiento involucra preparar una muestra o mezcla de reacción que pueda contener un marcador, y una sonda, bajo condiciones apropiadas y durante un tiempo suficiente para permitir al marcador y la sonda interactuar y unirse, formando así un complejo que se puede detectar y/o eliminar de la mezcla de reacción. Estos ensayos se pueden realizar en una variedad de maneras conocidas en la técnica, por ejemplo, ensayo ELISA, PCR, FISH.

40

## 3. Detección de niveles de expresión

- Los niveles del marcador se pueden detectar en base al nivel de expresión absoluto o un nivel de expresión normalizado o relativo. La detección de niveles del marcador absolutos puede ser preferible cuando se supervisa el
- 45 tratamiento de un sujeto o para determinar si hay un cambio en el estado del cáncer de próstata de un sujeto. Por ejemplo, el nivel de expresión de uno o más marcadores se puede supervisar en un sujeto que recibe tratamiento contra cáncer de próstata, por ejemplo, a intervalos regulares, tales como intervalos mensuales. Una modulación en el nivel de uno o más marcadores se puede supervisar con el transcurso del tiempo para observar las tendencias en los cambios en los niveles del marcador. Los niveles de expresión de uno o más de filamina B, LY9, o queratina 19
- 50 en el sujeto pueden ser más altos que el nivel de expresión de aquellos marcadores en una muestra normal, aunque pueden ser más bajos que el nivel de expresión previo, indicando así un beneficio del régimen de tratamiento para el sujeto. De manera similar, los índices de cambio de los niveles del marcador pueden ser importantes en un sujeto que no está sometido a un tratamiento activo contra el cáncer de próstata (por ejemplo, espera en observación). Los cambios o la falta de los mismos, en los niveles del marcador pueden ser más relevantes para las decisiones sobre
- 55 el tratamiento del sujeto que los niveles del marcador presentes en la población. Los cambios rápidos en los niveles del marcador en un sujeto que de algún otro modo parece tener una próstata normal pueden ser indicativos de un estado anormal de la próstata, incluso si los marcadores están dentro de rangos normales para la población.

Como una alternativa para hacer determinaciones en base al nivel de expresión absoluto del marcador, las

determinaciones pueden basarse en el nivel de expresión normalizado del marcador. Los niveles de expresión se normalizan corrigiendo el nivel de expresión absoluto de un marcador comparando su expresión con la expresión de un gen que no es un marcador, por ejemplo, un gen de mantenimiento que se expresa constitutivamente. Los genes adecuados para la normalización incluyen genes de mantenimiento tales como el gen de actina, o genes específicos de células epiteliales. Esta normalización permite la comparación del nivel de expresión en una muestra, por ejemplo, una muestra del paciente, con otra muestra, por ejemplo, una muestra no cancerígena, o entre muestras de diferentes fuentes.

Alternativamente, el nivel de expresión se puede proporcionar como un nivel de expresión relativo en comparación con un control apropiado, por ejemplo, control de población, control de tejido normal adyacente, control del instante inicial, etc. Preferiblemente, las muestras utilizadas en la determinación basal serán de células no cancerígenas. La elección de la fuente de células depende del uso del nivel de expresión relativo. El uso de la expresión encontrada en tejidos normales como una puntuación media de la expresión para validar si el marcador evaluado es específico del cáncer (versus células normales). Además, cuando se acumulan más datos, el valor medio de expresión se puede revisar, proporcionando mejores valores de expresión relativos en base a los datos acumulados. Los datos de expresión de las células cancerígenas proporcionan un medio para clasificar la severidad del estado del cáncer.

### **Métodos de Diagnóstico, Pronóstico y Tratamiento**

La descripción proporciona métodos para detectar un estado anormal de la próstata en un sujeto

- (1) poner en contacto una muestra biológica de un sujeto con un panel de uno o más reactivos de detección, en donde cada reactivo de detección es específico para una proteína relacionada con el cáncer de próstata; en donde las proteínas relacionadas con el cáncer de próstata se seleccionan de la proteína relacionada con el cáncer de próstata establecida como sigue: filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3;
- (2) medir la cantidad de cada marcador relacionado con el cáncer de próstata detectado en la muestra biológica mediante cada reactivo de detección; y
- (3) comparar el nivel de expresión de una o más proteínas relacionadas con el cáncer de próstata en la muestra biológica obtenida del sujeto con un nivel de expresión de una o más proteínas relacionadas con el cáncer de próstata, en una muestra de control normal, detectando de este modo un estado anormal de la próstata.

En ciertas formas de realización, detectar un estado anormal de la próstata comprende diagnosticar el estado del cáncer de próstata en un sujeto. En ciertas formas de realización, un estado anormal de la próstata comprende identificar una predisposición a desarrollar cáncer de próstata.

La descripción proporciona métodos para el seguimiento del tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto

- (1) poner en contacto una primera muestra biológica obtenida del sujeto antes de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto con un panel de uno o más reactivos de detección, en donde cada reactivo de detección es específico para una proteína relacionada con el cáncer de próstata; en donde las proteínas relacionadas con el cáncer de próstata se seleccionan de la proteína de la próstata establecida como sigue: filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3;
- (2) poner en contacto una segunda muestra biológica obtenida del sujeto después de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto con un panel de uno o más reactivos de detección, en donde cada reactivo de detección es específico para una proteína relacionada con el cáncer de próstata; en donde las proteínas relacionadas con el cáncer de próstata se seleccionan de la proteína de la próstata establecida como sigue: filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3;
- (3) medir la cantidad del marcador relacionado con el cáncer de próstata detectado en cada una de la primera muestra biológica y la segunda muestra biológica mediante cada reactivo de detección; y
- (4) comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra, supervisando así el tratamiento del cáncer de próstata en el sujeto.

La descripción proporciona un método para seleccionar la administración del tratamiento activo o contra la administración del tratamiento activo del cáncer de próstata en un sujeto

- (1) poner en contacto una primera muestra biológica obtenida del sujeto antes de administrar el régimen de tratamiento al sujeto con un panel de uno o más reactivos de detección en donde cada reactivo de detección es

específico para una proteína relacionada con el cáncer de próstata; en donde las proteínas relacionadas con el cáncer de próstata se seleccionan de la proteína de la próstata establecida como sigue: filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3;

(2) poner en contacto una segunda muestra biológica obtenida del sujeto antes de administrar un régimen de tratamiento al sujeto con un panel de uno o más reactivos de detección en donde cada reactivo de detección es específico para una proteína relacionada con el cáncer de próstata; en donde las proteínas relacionadas con el cáncer de próstata se seleccionan de la proteína de la próstata establecida como sigue: filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3;

(3) medir la cantidad del marcador relacionado con el cáncer de próstata detectado en cada una de la primera muestra biológica y la segunda muestra biológica mediante cada reactivo de detección; y

(4) comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra, en donde seleccionar la administración del tratamiento activo o contra la administración del tratamiento activo de cáncer de próstata se basa en la presencia o ausencia de los cambios en el nivel de expresión de uno o más marcadores entre la primera muestra y la segunda muestra.

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son dos o más marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son tres o más marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son cuatro o más marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son cinco o más marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son seis o más marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son siete o más marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son ocho o más marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata son nueve o más marcadores.

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico proporcionados en la presente, un incremento en el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en comparación con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, es una indicación de que el sujeto está enfermo de cáncer de próstata. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico proporcionados en la presente, no hay incremento en el nivel de expresión detectado de uno o más de entre filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en comparación con el nivel de expresión en una muestra de control normal, es una indicación de que el sujeto está enfermo de cáncer de próstata o no tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico proporcionados en la presente, un incremento en el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la muestra biológica en comparación con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, es una indicación de que el sujeto tiene predisposición a desarrollar cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento proporcionados en la presente, no hay incremento en el nivel de expresión detectado de cualquiera de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra en comparación con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra, es una indicación de que la terapia es eficaz para tratar el cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización los métodos de seguimiento proporcionados en la presente, comprenden además comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la primera muestra o el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra con la expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control.

- En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento proporcionados en la presente, un incremento en el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra en comparación con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra, es una indicación de la selección de un tratamiento activo del cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento proporcionados en la presente, no hay incremento en el nivel de expresión detectado de cualquiera de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra en comparación con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra, es una indicación contra la selección del tratamiento activo del cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento proporcionados en la presente, en donde un nivel de expresión incrementado de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra en comparación con el nivel de expresión en la primera muestra, es una indicación de que la terapia no es eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata.
- En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo de queratina 7, queratina 8 y queratina 15. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo de queratina 7, queratina 15 y queratina 19. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata es queratina 7 o queratina 15. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata se selecciona del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3, en la muestra biológica se compara con el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, siendo indicativo de una modulación en el estado del cáncer de próstata.
- En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento proporcionados en la presente, la modulación del nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la segunda muestra en comparación con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la primera muestra, es indicativo de un cambio en el estado del cáncer de próstata en respuesta al tratamiento del cáncer de próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización de los métodos de seguimiento proporcionados en la presente, los métodos comprenden además comparar el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la primera muestra; o el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la segunda muestra, con el nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal.
- En ciertas formas de realización, los métodos de diagnóstico proporcionados en la presente comprenden además detectar el nivel de expresión del antígeno prostático específico (PSA) en la muestra biológica y preferiblemente comprenden además comparar el nivel de expresión del PSA en la muestra biológica con un nivel de expresión del PSA en una muestra de control normal. En ciertas formas de realización, la combinación del nivel de PSA con uno o más niveles del marcador de cáncer de próstata incrementa el valor predictivo del método.
- En ciertas formas de realización, los métodos de seguimiento proporcionados en la presente comprenden además detectar el nivel de expresión del antígeno prostático específico (PSA) en la primera muestra y la segunda muestra, y preferiblemente comprenden además comparar el nivel de expresión del PSA en la primera muestra con el nivel de expresión del PSA en la segunda muestra. En ciertos métodos de seguimiento, el cambio en el nivel de PSA en combinación con el cambio el nivel del marcador de cáncer de próstata incrementa el valor predictivo del método.
- En ciertas formas de realización, los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente comprende además comparar el nivel detectado de uno o más marcadores de próstata en las muestras biológicas con una o más muestras de control, en donde la muestra de control es una o más de una muestra del mismo sujeto

- en un instante más anterior a la muestra biológica, una muestra de un sujeto con hiperplasia prostática benigna (BPH), una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata susceptible a andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata agresivo y muestra obtenida de un sujeto con cáncer de próstata no agresivo. La
- 5 comparación de los niveles del marcador en las muestras biológicas con las muestras de control de sujetos con varios estados normal y anormal de la próstata, facilita la diferenciación entre varios estados de la próstata incluyendo próstata normal y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y próstata normal, cáncer de próstata andrógeno dependiente y andrógeno independiente, cáncer de próstata agresivo y cáncer de próstata no agresivo, cáncer de próstata agresivo y cáncer de próstata no agresivo,
- 10 o entre cualquiera de dos o más estados de la próstata incluyendo próstata normal, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata andrógeno dependiente, cáncer de próstata andrógeno independiente, cáncer de próstata agresivo, cáncer de próstata no agresivo, cáncer de próstata metastásico y cáncer de próstata no metastásico.
- 15 En ciertas formas de realización los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente comprenden además detectar el tamaño del tumor de la próstata en el sujeto. En ciertas formas de realización los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente comprenden además detectar un cambio en el tamaño o agresividad relativa del tumor. En ciertas formas de realización, el tamaño del tumor de la próstata en el sujeto se detecta antes de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto. En ciertas formas
- 20 de realización, el tamaño del tumor de la próstata en el sujeto se detecta después de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto. Ciertos métodos de seguimiento, comprenden además comparar el tamaño del tumor de la próstata en el sujeto antes de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto con el tamaño del tumor de la próstata en el sujeto después de administrar al menos una parte de un régimen de tratamiento al sujeto.
- 25 En ciertas formas de realización los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente comprenden además obtener una muestra del sujeto.
- En ciertas formas de realización los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente
- 30 comprenden además seleccionar un régimen de tratamiento para el sujeto en base al nivel de expresión de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata proporcionados en la reivindicación 1.
- En ciertas formas de realización los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente comprenden además seleccionar un sujeto que tiene o se sospecha que tiene cáncer de próstata.
- 35 En ciertas formas de realización los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados de la presente comprenden además tratar al sujeto con un régimen que incluye uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, citoquinas y quimioterapia.
- 40 En ciertas formas de realización los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados de la presente comprenden además seleccionar uno o más regímenes de tratamiento específicos para el sujeto en base a los resultados de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente. En ciertas formas de realización, el método de tratamiento se mantiene en base a los resultados de los métodos de diagnóstico o
- 45 pronóstico, en ciertas formas de realización, el método de tratamiento se cambia en base a los resultados de los métodos de diagnóstico o pronóstico. En ciertas formas de realización, el método de tratamiento se cambia en base a los resultados de los métodos de diagnóstico o pronóstico.
- En ciertas formas de realización, un cambio del régimen de tratamiento comprende cambiar un tratamiento con
- 50 terapia a base de hormonas. En ciertas formas de realización, los tratamientos contra el cáncer de próstata incluyen uno o más de entre cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, citoquinas o quimioterapia, en base a los resultados de un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, durante un intervalo previo, para realizar un subsecuente método de diagnóstico, pronóstico o seguimiento proporcionados en la presente.
- 55 En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, el método para detectar un nivel comprende aislar un componente de la muestra biológica.
- En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, el

método para detectar un nivel comprende etiquetar un componente de la muestra biológica.

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, el método para detectar un nivel comprende amplificar un componente de una muestra biológica.

5

En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, el método para detectar un nivel comprende formar un complejo con una sonda y un componente de una muestra biológica. En ciertas formas de realización, la formación de un complejo con una sonda comprende formar un complejo con al menos un reactivo no presente de manera natural. En ciertas formas de realización de los métodos

10

de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, el método para detectar un nivel comprende procesar la muestra biológica. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, el método para detectar un nivel de al menos dos marcadores comprende un panel de marcadores. En ciertas formas de realización de los métodos de diagnóstico y seguimiento proporcionados en la presente, el método para detectar un nivel comprende anexar el marcador a detectar a una superficie sólida.

15

La descripción proporciona métodos para seleccionar la administración de un tratamiento activo o contra la administración del tratamiento activo de cáncer de próstata en un sujeto comprende:

(1) detectar un nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina-beta en una primera muestra obtenida del sujeto que tiene cáncer de próstata, en donde el sujeto no ha sido tratado activamente contra el cáncer de

20

próstata;

(2) detectar un nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 en una segunda muestra del

25

sujeto;

(3) comparar el nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 en la primera muestra, con el nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 en la segunda muestra;

30

en donde la selección de la administración de un tratamiento activo o contra la administración de tratamiento activo del cáncer de próstata, se basa en la presencia o ausencia de cambios en el nivel de expresión de uno o más marcadores entre la primera muestra y la segunda muestra.

En ciertas formas de realización, el método comprende además obtener una tercera muestra obtenida del sujeto, detectar un nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 en la tercera muestra, y comparar el nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 en la tercera muestra con el nivel de uno o

40

más marcadores en la primera muestra o uno o más marcadores en la segunda muestra.

En ciertas formas de realización, un nivel incrementado de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra, en comparación con el nivel de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la primera muestra, es una indicación de que la terapia no es eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata.

45

En ciertas formas de realización, un nivel incrementado de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra, en comparación con el nivel de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la primera muestra, es una indicación de la selección de un tratamiento activo contra el cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, el método comprende además comparar el nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la primera muestra o el nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra, con el nivel de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en una muestra de control. En ciertas formas de realización, el método comprende detectar el nivel de uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la primera muestra; detectar el nivel de uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la segunda muestra; y comparar el nivel de uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la segunda muestra, con uno o más del nivel de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la primera muestra. En ciertas formas de realización, el método comprende la detección de un subconjunto de

50

55

queratinas tales como la queratina 7, queratina 8 y queratina 15; queratina 7, 15 y 19; y queratina 7 o queratina 15. En ciertas formas de realización, el método comprende además comparar el nivel de uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la primera muestra; o el nivel de expresión de uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en la segunda muestra, con el nivel de uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18 y tubulina beta-3 en una muestra de control.

En ciertas formas de realización, ningún cambio en el nivel de expresión de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3 entre la primera muestra y la segunda muestra, es una indicación para optar en contra del tratamiento activo de cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, los métodos comprenden además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la primera muestra y la segunda muestra y, después, preferiblemente, comprende además comparar el nivel de PSA en la primera muestra con el nivel de PSA en la segunda muestra.

En ciertas formas de realización, una disminución en el nivel de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra, en comparación con el nivel de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la primera muestra, en combinación con una disminución en el nivel de PSA en la segunda muestra en comparación con el nivel de PSA en la primera muestra, tiene un mayor valor predictivo de que la terapia es eficaz para tratar el cáncer de próstata en el sujeto que el análisis de un marcador individual solo.

En ciertas formas de realización, una disminución en el nivel de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la segunda muestra en comparación con el nivel de uno o más de filamina B, LY9 y queratina 19 en la primera muestra, en combinación con una disminución en el nivel de expresión del PSA en la segunda muestra en comparación con el nivel de PSA en la primera muestra, tiene un mayor valor predictivo para optar en contra de un tratamiento activo del cáncer de próstata que el análisis de un marcador individual solo.

### Ensayos Clínicos de Seguimiento

El seguimiento de la influencia de agentes (por ejemplo, compuestos de fármacos) en el nivel de expresión de un marcador de la descripción se puede aplicar no solamente en la detección con fármacos básicos o seguimiento del tratamiento de un solo sujeto, sino también en ensayos clínicos. Por ejemplo, la efectividad de un agente para afectar a la expresión del marcador se puede supervisar en ensayos clínicos de sujetos que reciben tratamiento durante una afección oncológica. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un método para el seguimiento de la efectividad del tratamiento de un sujeto con un agente (por ejemplo, un agonista, antagonista, peptidomimético, proteína, péptido, ácido nucleico, molécula pequeña u otro candidato farmacéutico) que comprende las etapas de (i) obtener una muestra pre-administración de un sujeto antes de la administración del agente; (ii) detectar el nivel de expresión de uno o más marcadores de la invención seleccionados (por ejemplo, filamina B, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, opcionalmente en combinación con PSA) en la muestra pre-administración; (iii) obtener una o más muestras post-administración del sujeto; (iv) detectar el nivel de expresión del(los) marcador(es) en las muestras post-administración; (v) comparar el nivel de expresión del(los) marcador(es) en la muestra pre-administración con el nivel de expresión del(los) marcador(es) en la muestra o muestras post-administración; y (vi) alterar la administración del agente al sujeto de acuerdo con esto. Por ejemplo, una expresión incrementada del(los) gen(es) marcador(es) durante el transcurso del tratamiento puede indicar una dosificación ineficaz y la conveniencia de incrementar la dosificación. Por el contrario, expresión disminuida del(los) gen(es) marcador(es) puede indicar un tratamiento eficaz y no necesidad de cambio de dosificación.

### Equipos o kits

La descripción también proporciona composiciones y equipos para diagnosticar, pronosticar o supervisar una afección o enfermedad, reaparición de una enfermedad o supervivencia de un sujeto que está siendo tratado contra una afección (por ejemplo, un estado anormal de la próstata, BPH, una afección oncológica, por ejemplo, cáncer de próstata). Estos equipos incluyen uno o más de los siguientes: un anticuerpo detectable que se une específicamente a un marcador de la invención, reactivos para obtener y/o preparar muestras de tejido del sujeto para su tinción, e instrucciones para su uso.

La descripción también abarca equipos para detectar la presencia de una proteína marcadora o ácido nucleico en

una muestra biológica. Tales equipos se pueden utilizar para determinar si un sujeto está padeciendo o está en mayor riesgo de desarrollar un estado anormal de la próstata. Por ejemplo, el equipo puede comprender un compuesto o agente etiquetado capaz de detectar una proteína marcadora o ácido nucleico en una muestra biológica y medios para determinar la cantidad de la proteína o ARNm en la muestra (por ejemplo, un anticuerpo que se une a la proteína o un fragmento de la misma, o una sonda de oligonucleótidos que se une a ADN o ARNm, que codifica la proteína). Los equipos también pueden incluir instrucciones de uso del equipo para practicar cualquiera de los métodos proporcionados en la presente o interpretar los resultados obtenidos utilizando el equipo en base a las enseñanzas proporcionadas en la presente. Los equipos también pueden incluir reactivos para la detección de una proteína de control no relacionada con el estado anormal de la próstata en la muestra, por ejemplo, actina de muestras de tejido, albúmina en sangre o muestras derivadas de sangre, para la normalización de la cantidad del marcador presente en la muestra. El equipo también puede incluir el marcador purificado de detección, para ser usado como un control o para la cuantificación del ensayo realizado con el equipo.

Los equipos incluyen el panel de reactivos que se usa en un método para diagnosticar cáncer de próstata en un sujeto (o para identificar a un sujeto con predisposición a desarrollar cáncer de próstata, etc.), el panel comprende al menos dos reactivos de detección, en donde cada reactivo de detección es específico para una proteína específica del cáncer de próstata, en donde dichas proteínas específicas del cáncer de próstata se seleccionan de los conjuntos de proteínas específicas del cáncer de próstata provistas en la presente.

Para equipos a base de anticuerpos, el equipo puede comprender, por ejemplo: (1) un primer anticuerpo (por ejemplo, anexado a un soporte sólido) que se une a una primera proteína marcadora; y, opcionalmente, (2) un segundo anticuerpo diferente que se une, ya sea a la primera proteína marcadora o al primer anticuerpo, y se conjuga con una etiqueta detectable. En ciertas formas de realización, el equipo incluye (1) un segundo anticuerpo (por ejemplo, anexado a un soporte sólido) que se une a una segunda proteína marcadora; y, opcionalmente, (2) un segundo anticuerpo diferente que se une, ya sea a la segunda proteína marcadora o al segundo anticuerpo y se conjuga con una etiqueta detectable. La primera y segunda proteínas marcadoras son diferentes. En una forma de realización, el primer y segundo marcadores son marcadores de la invención, por ejemplo, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B, LY9 y PSA. En ciertas formas de realización, ni el primer marcador ni el segundo marcador es PSA. En ciertas formas de realización, el equipo comprende un tercer anticuerpo que se une a una tercera proteína marcadora que es diferente a la primera y segunda proteínas marcadoras, y un segundo anticuerpo diferente que se une a ya sea la tercera proteína marcadora o al anticuerpo que se une a la tercera proteína marcadora, en donde la tercera proteína marcadora es diferente a la primera y segunda proteínas marcadoras.

Para equipos a base de oligonucleótidos, el kit puede comprender, por ejemplo: (1) un oligonucleótido, por ejemplo, un oligonucleótido detectablemente etiquetado, que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína marcadora o (2) un par de cebadores útiles para amplificar una molécula de ácido nucleico marcadora. En ciertas formas de realización, el equipo puede incluir, además, por ejemplo: (1) un oligonucleótido, por ejemplo, un segundo oligonucleótido detectablemente etiquetado, que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico que codifica una segunda proteína marcadora o (2) un par de cebadores útiles para amplificar la segunda molécula de ácido nucleico marcadora. El primero y segundo marcadores son diferentes. En una forma de realización, el primer y segundo marcadores son marcadores de la descripción, por ejemplo, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B, LY9 y PSA. En ciertas formas de realización, ni el primer marcador ni el segundo marcador es PSA. En ciertas formas de realización, el equipo puede incluir, además, por ejemplo: (1) un oligonucleótido, por ejemplo, un tercer oligonucleótido detectablemente etiquetado, que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico que codifica una tercera proteína marcadora o (2) un par de cebadores útiles para amplificar la tercera molécula de ácido nucleico marcador, en donde el tercer marcador es diferente al primero y segundo marcadores. En ciertas formas de realización, el equipo incluye un tercer cebador específico para cada marcador de ácido nucleico que permite la detección utilizando métodos de PCR cuantitativa.

Para métodos de cromatografía, el equipo puede incluir marcadores, que incluyen marcadores etiquetados, para permitir la detección e identificación de uno o más marcadores de la invención, por ejemplo, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B, LY9, y opcionalmente PSA, mediante cromatografía. En ciertas formas de realización, los equipos para métodos de cromatografía incluyen compuestos para la derivación de uno o más marcadores de la invención. En ciertas formas de realización, los equipos para métodos de cromatografía incluyen columnas para determinar los marcadores del método.

Los reactivos específicos para la detección de un marcador de la descripción, por ejemplo, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B, LY9 y PSA, permiten la detección y

cuantificación del marcador en una mezcla compleja, por ejemplo, suero, muestra de tejido. En ciertas formas de realización, los reactivos son de especies específicas. En ciertas formas de realización, los reactivos no son de especies específicas. En ciertas formas de realización, los reactivos son de isoformas específicas. En ciertas formas de realización, los reactivos no son de isoformas específicas. En ciertas formas de realización, los reactivos detectan la queratina 8 total, queratina 18, filamina B, PSA o LY9.

En ciertas formas de realización, los equipos para el diagnóstico, seguimiento o caracterización del cáncer de próstata comprenden al menos un reactivo específico para la detección del nivel de expresión de al menos un marcador seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, y tubulina beta-3, filamina B y LY9. En ciertas formas de realización, los equipos comprenden además instrucciones para el diagnóstico, seguimiento o caracterización del cáncer de próstata en base al nivel de expresión de al menos un marcador seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, y tubulina beta-3, filamina B y LY9. En ciertas formas de realización, los equipos comprenden además instrucciones para detectar el nivel de PSA en una muestra en la cual se detecta al menos un marcador seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, y tubulina beta-3, filamina B, y LY9. En ciertas formas de realización, los equipos comprenden además al menos un reactivo para la detección específica de PSA.

La descripción proporciona equipos que comprenden al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de expresión de al menos un marcador seleccionado del grupo que consiste en queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, y tubulina beta-3, filamina B y LY9, y al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de expresión de PSA.

En ciertas formas de realización, los equipos también pueden comprender, por ejemplo, un agente amortiguador, un conservador, un agente estabilizante de proteínas, amortiguadores de reacción. El equipo puede comprender además componentes necesarios para detectar la etiqueta detectable (por ejemplo, una enzima o un sustrato). El equipo también puede contener una muestra de control o una serie de muestras de control que se pueden evaluar y comparar con la muestra de prueba. Los controles pueden ser muestras de suero de control o muestras de control o proteínas purificadas o ácidos nucleicos, cuando sea apropiado, con niveles conocidos de marcadores objetivo. Cada componente del equipo se puede incluir dentro de un contenedor individual y todos los diversos contenedores pueden estar dentro de un paquete individual, junto con instrucciones para interpretar los resultados de los ensayos realizados utilizando el equipo.

Los equipos de la descripción opcionalmente pueden comprender componentes adicionales útiles para realizar los métodos de la invención.

## Paneles

La descripción proporciona paneles de reactivos para la detección de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra del sujeto y al menos un reactivo de control. En ciertas formas de realización, el reactivo de control es para detectar el marcador para la detección en la muestra biológica, en donde el panel se proporciona con una muestra de control que contiene el marcador para ser utilizado como un control positivo y opcionalmente para cuantificar la cantidad del marcador presente en la muestra biológica. En ciertas formas de realización, el panel incluye un reactivo de detección para un marcador no relacionado con un estado anormal de la próstata que se sabe está presente o ausente en la muestra biológica, para proporcionar un control positivo o negativo, respectivamente. El panel se puede proporcionar con reactivos para la detección de una proteína de control en la muestra no relacionada con el estado anormal de la próstata, por ejemplo, actina para muestras de tejido, albúmina en sangre o muestras derivadas de la sangre, para la normalización de la cantidad del marcador presente en la muestra. El panel puede estar provisto con un marcador purificado para la detección, para su uso como un control o para la cuantificación del ensayo realizado con el panel.

En una forma de realización preferida, el panel incluye reactivos para la detección de dos o más marcadores de la invención (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), preferiblemente en conjunción con un reactivo de control. En el panel, cada marcador se detecta mediante un reactivo específico para ese marcador. En ciertas formas de realización, el panel incluye además un reactivo para la detección de PSA. En ciertas formas de realización, el panel incluye duplicar cavidades, manchas o porciones para permitir el análisis de varias diluciones (por ejemplo, diluciones en serie) de muestras biológicas y muestras de control. En una forma de realización preferida, el panel permite la detección cuantitativa de uno o más marcadores de la invención.

En ciertas formas de realización, el panel es un chip proteínico para la detección de uno o más marcadores. En ciertas formas de realización, el panel es una placa ELISA para la detección de uno o más marcadores. En ciertas formas de realización, el panel es una placa de PCR cuantitativa para la detección de uno o más marcadores.

- 5 En ciertas formas de realización, el panel de reactivos de detección está provisto de un dispositivo individual que incluye un reactivo de detección de uno o más marcadores de la invención y al menos una muestra de control. En ciertas formas de realización, el panel de reactivos de detección está provisto de un dispositivo individual que incluye un reactivo de detección para dos o más marcadores de la invención y al menos una muestra de control. En ciertas formas de realización, los paneles múltiples para la detección de diferentes marcadores de la invención están  
10 provistos de al menos una muestra de control uniforme para facilitar la comparación de resultados entre los paneles.

### Ensayos de Diagnóstico

- La descripción también proporciona métodos (también referidos en la presente como “ensayos de diagnóstico”) para  
15 identificar moduladores, es decir, compuestos o agentes candidatos o de prueba (por ejemplo, proteínas, péptidos, peptidomiméticos, peptoides, moléculas pequeñas u otros fármacos), que modulan el estado de la célula enferma modulando la expresión y/o actividad de un marcador de la invención, es decir, la queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, filamina B o LY9, opcionalmente en combinación con PSA. Tales ensayos típicamente comprenden una reacción entre un marcador de la descripción y uno o más  
20 componentes de ensayo. Los otros componentes pueden ser bien el compuesto de prueba mismo, o una combinación de compuestos de prueba, y un socio de enlace natural de un marcador de la invención. Los compuestos identificados a través de ensayos tales como los descritos en la presente pueden ser útiles, por ejemplo, para modular, por ejemplo, inhibir, aminorar, tratar o prevenir la afección. Los compuestos identificados para modular el nivel de expresión de uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19,  
25 tubulina beta-3, filamina B o LY9, opcionalmente en combinación con PSA, preferiblemente se analizan además respecto a su actividad útil en el tratamiento del cáncer, preferiblemente cáncer de próstata, por ejemplo, en la inhibición del crecimiento de células tumorales, inhibición de la angiogénesis tumoral, inducción de la apoptosis de células tumorales, etc.
- 30 Los compuestos de prueba utilizados en los ensayos de diagnóstico de la presente descripción pueden ser obtenidos de cualquier fuente disponible incluyendo bancos sistemáticos de compuestos naturales y/o sintéticos. Los compuestos de prueba también pueden ser obtenidos de cualquiera de las numerosas metodologías en los métodos de bancos combinatorios conocidos en la técnica, incluyendo: bancos biológicos; bancos de peptoides (bancos de moléculas que tienen las funcionales de péptidos, aunque con una nueva estructura que no es peptídica que son  
35 resistentes a la degradación enzimática, aunque no obstante permanecen bioactivos; ver, por ejemplo, Zuckermann *et al.*, 1994, *J. Med. Chem.* 37:2678-85); bancos de fase sólida paralela espacialmente direccionable o de fase de solución; métodos de bancos sintéticos que requieren deconvolución; el método de banco de ‘un solo compuesto de una sola perla’; y métodos de bancos sintéticos utilizando selección con cromatografía por afinidad. Las metodologías de bancos biológicos y bancos de peptoides se limitan a bancos de péptidos, aunque las otras cuatro  
40 metodologías son aplicables a genotecas de péptidos, oligómeros de no péptidos y moléculas pequeñas de compuestos (Lam, 1997, *Anticancer Drug Des.* 12:145).

- Los ejemplos de métodos para la síntesis de bancos moleculares se pueden encontrar en la técnica, por ejemplo, en: DeWitt *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:6909; Erb *et al.* (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11422;  
45 Zuckermann *et al.* (1994). *J. Med. Chem.* 37:2678; Cho *et al.* (1993) *Science* 261: 1303; Carrell *et al.* (1994) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2059; Carrell *et al.* (1994) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2061; y en Gallop *et al.* (1994) *J. Med. Chem.* 37: 1233.

- Los bancos de los compuestos pueden estar presentes en solución (ej., Houghten, 1992, *Biotechniques* 13:412-421),  
50 o en perlas (Lam, 1991, *Nature* 354:82-84), biochips (Fodor, 1993, *Nature* 364:555-556), bacterias y/o esporas, (Ladner, USP 5.223.409), plásmidos (Cull *et al.*, 1992, *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 1865-1869) o en fago (Scott y Smith, 1990, *Science* 249:386-390; Devlin, 1990, *Science* 249:404-406; Cwirla *et al.*, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:6378-6382; Felici, 1991, *J. Mol. Biol.* 222:301-310; Ladner, *supra.*).

- 55 Los métodos de diagnóstico de la descripción comprenden poner en contacto una célula, por ejemplo, una célula enferma, especialmente una célula de cáncer de próstata, con un compuesto de prueba y determinar la capacidad del compuesto de prueba para modular la expresión y/o actividad de filamina B, LY9, o queratina 19, opcionalmente en combinación con PSA, en la célula. La expresión y/o actividad de filamina B, LY9, o queratina 19; opcionalmente en combinación con PSA, se puede determinar utilizando cualquier método conocido en la técnica, tal como los

descritos en la presente.

En otra forma de realización, la descripción proporciona ensayos para cribar compuestos candidato o de prueba que son sustratos de un marcador de la descripción o porciones biológicamente activas de los mismos. En aún otra 5 forma de realización, la descripción proporciona ensayos para cribar compuestos candidato o de prueba que se unen a un marcador de la descripción o porciones biológicamente activas de los mismos. La determinación de la capacidad del compuesto de prueba para unirse directamente a un marcador se puede lograr, por ejemplo, mediante cualquier método conocido en la técnica.

- 10 Esta descripción pertenece a nuevos agentes identificados por los ensayos de diagnóstico descritos anteriormente. De acuerdo con esto, está dentro del alcance de esta descripción utilizar además un agente identificado como se describe en la presente en un modelo animal apropiado. Por ejemplo, un agente capaz de modular la expresión y/o actividad de un marcador de la descripción, identificado como se describe en la presente, se puede utilizar en un modelo animal para determinar la eficacia, toxicidad o efectos secundarios del tratamiento con tal agente.
- 15 Alternativamente, un agente identificado como se describe en la presente se puede utilizar en un modelo animal para determinar el mecanismo de acción de tal agente. Además, esta descripción se refiere a usos de nuevos agentes identificados por los ensayos de diagnóstico anteriormente descritos para el tratamiento, como se ha descrito anteriormente.

20 Esta invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que no deberán interpretarse como limitantes.

### Ejemplificación de la Invención:

Esta invención se ilustra además por los siguientes ejemplos que no deberán interpretarse como limitantes.

### Ejemplo 1 – Identificación de Queratinas y Tubulina como Marcadores de Cáncer de Próstata

Se sabe que las queratinas extracelulares influyen en la proliferación celular y metástasis de cánceres de próstata derivados epiteliales. Los cánceres de próstata resistentes exhiben queratina 8 (K8) de expresión diferencial cuando se comparan con tejido normal. La modulación y degradación de queratinas a su vez es mediada por la generación mitocondrial de Especies de Oxígeno Reactivo (ROS). A pesar de estos avances falta una metodología sistemática para el entendimiento de las queratinas y otras proteínas EC en la metástasis y proliferación del cáncer de próstata. La plataforma de detección basada en la biología con sistemas interrogativos descrita en WO 2012/119129 (incorporada en la presente como referencia), y que se muestra esquemáticamente en la Figura 1, proporciona nuevas perspectivas mecanicistas en el entendimiento del rol mitocondrial de las células de cáncer de próstata. La plataforma de detección implica el descubrimiento a través de una cadena jerárquica de sistemas que incluyen pacientes con cáncer de próstata, y la integración de datos subsiguientes y modelado matemático que emplea un módulo informático basado en Inteligencia Artificial (AI). Para modelos celulares, la línea celular LnCAP susceptible a andrógenos y la línea celular PCR resistente a andrógenos, fueron tratadas con ubidecarenona (coenzima Q10) a fin de involucrar a la maquinaria mitocondrial. Las firmas proteómicas fueron capturadas utilizando una tecnología orbitrap LC-MS 2D. Las firmas proteómicas totales se ingresaron en un módulo informático a base de AI para generar redes de proteínas causales (Figuras 2A y 2B). Los ensayos de laboratorio en húmedo que miden específicamente la activación mitocondrial de ROS, ATP y caspasa 3, confirmaron cambios en los niveles intracelulares de estos marcadores. Se observaron varias interacciones causales proteómicas nuevas que regulan la inducción de la maquinaria mitocondrial por medio de ubidecarenona en células PC3. Los mapas de proteínas causales revelaron la asociación de las queratinas 8 y 15 en modelos PC3 y no en LnCAP. La asociación de la queratina 8/15 se perdió en el tratamiento con ubidecarenona, y se estableció una asociación directa de las queratinas 7 y 15 (Figuras 3A-1 a 3C). Estos resultados sugieren que un cambio en la interacción entre las queratinas 7, 8 y 15 es particularmente útil para demostrar una respuesta al tratamiento o un cambio en el estado del cáncer de próstata en un sujeto. Además, las queratinas 8 y 15 se asociaron diferencialmente en la línea celular PC3 metastásica, resistente a andrógenos y la línea celular LnCAP susceptible a andrógenos. Esto indica que las queratinas 8 y 15 podrían ser útiles para diferenciar entre estados de cáncer de próstata, por ejemplo, entre cáncer de próstata metastásico, resistente a andrógenos y susceptible a andrógenos.

55 Se confirmó un incremento en la expresión de la queratina 19 en relación al cáncer de próstata, utilizando un panel de muestras de suero de sujetos que padecen de cáncer de próstata en comparación con una población de control compatible apropiada.

Por consiguiente, la nueva perspectiva mecanicista en la proliferación y rol mitocondrial del cáncer de próstata se

logró con una nueva metodología de sistemas químicos.

Los resultados proporcionados en la presente demuestran que por medio de la tecnología de plataforma se infiere la modulación de la queratina y su potencial asociación causal en el cáncer de próstata resistente a andrógenos. Esto proporciona un potencial mecanismo de regulación de queratinas, en respuesta a la modulación de la función mitocondrial, que ha sido descifrado mediante la tecnología de plataforma. Por consiguiente, se validaron nuevos controladores de la patofisiología del cáncer en muestras de suero del paciente.

## **Ejemplo 2 - Identificación de Filamina B como un Marcador de Cáncer de Próstata**

Se utilizó una plataforma de descubrimiento en base a la biología con sistemas interrogativos para obtener perspectivas mecanicistas para entender el rol mitocondrial en el comportamiento de las células de cáncer de próstata. La tecnología de plataforma, que se describe en detalle en WO 2012119129, involucra el descubrimiento a través de una cadena jerárquica de sistemas que incluyen modelos a base de células humanas in vitro y muestras de suero humano de pacientes con cáncer de próstata, y la integración de datos subsiguientes y modelado matemático que emplea un módulo informático a base de Inteligencia Artificial (AI).

Los resultados proporcionados en la presente demuestran la modulación de la filamina B y LY9, y potencial asociación causal en cáncer de próstata resistente a andrógenos, que se dedujo utilizando la tecnología de plataforma. La solicitud proporciona potenciales mecanismos de regulación de filamina B y LY9 en respuesta a la modulación de la función mitocondrial descifrados mediante la tecnología de plataforma y proporciona la validación de los marcadores en muestras de suero del paciente.

Utilizando los métodos de plataforma, células PC3 de cáncer de próstata humano (metastático y susceptible a andrógenos) y LnCap (susceptible a andrógenos) se modelaron en microambientes con cáncer incluyendo hipoxia, ambientes reducidos e hiperglicemia y en la presencia de coenzima Q10. Las células normales (fibroblastos dermales humanas (HDFa) y células de hígado humanas transformadas con SV40 (THLE2)) se modularon bajo las condiciones similares mencionadas anteriormente. La proteómica de proteínas celulares y proteínas secretadas en el sobrenadante se llevaron a cabo mediante LCMS. Los datos se ingresan en el algoritmo de Inferencia de Red Bayesiana (BNI) REFS™.

Asociaciones causales entre las proteínas fueron derivadas por el BNI. Se empleó un análisis de red diferencial para dilucidar los ejes de actividad en el cáncer de próstata en comparación con células normales en microambientes normales. La filamina B identificada como el eje de actividad diferencial en PC3, y no en LnCap y células normales. Es decir, se encontró que la Filamina B difiere entre la línea celular LnCAP susceptible a andrógenos y la línea celular PCR resistente a andrógenos metastásica. Esto indica que la Filamina B podría ser útil para diferenciar entre estados de cáncer de próstata, en la presente, entre cáncer de próstata susceptible a andrógenos y resistente a andrógenos metastático. La matriz de interacción que coloca la filamina B en el centro de un eje de interacción se muestra en la Figura 4. La interacción de LY9 con filamina B se muestra en la Figura 5.

## **Ejemplo 3 – Validación de la filamina B como un Marcador de Cáncer de Próstata en Muestras Humanas**

Se ha identificado a la filamina B como un marcador de cáncer de próstata utilizando la tecnología de plataforma, se utilizaron muestras de suero humano de sujetos normales y sujetos con cáncer de próstata para confirmar la filamina B como un marcador de cáncer de próstata.

Específicamente, se obtuvieron muestras de suero humano de una empresa comercial que suministra suero humano. Veinte muestras de donantes normales y 20 muestras de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata. Las muestras de cáncer de próstata eran de pacientes que presentaban diferente pronóstico y agresividad de cánceres. Las características clínicas de los sujetos se proporcionan en la tabla.

|                      | <b>Cáncer de Próstata</b> | <b>Grupo de Control</b> |
|----------------------|---------------------------|-------------------------|
| <b>Edad Promedio</b> | 61 (47-86)                | 58 (45-72)              |
| <b>Etnia</b>         |                           |                         |
| Caucásica            | 75%                       | 85%                     |
| Afroamericana        | 15%                       | 10%                     |
| Hispana              | 10%                       | 5%                      |

**Etapas del Tumor**

|           |     |
|-----------|-----|
| Etapa I   | 20% |
| Etapa II  | 35% |
| Etapa III | 5%  |
| Etapa IV  | 40% |

Los análisis de filamina B y PSA con ELISA comercialmente disponible se obtuvieron de una fuente comercial. Los ensayos se realizaron utilizando las instrucciones del fabricante. Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 6. Los resultados muestran los niveles diferenciales de FlNB y PSA en pacientes con un diagnóstico de cáncer de próstata en comparación con sujetos de control sin cáncer de próstata.

Como se muestra, se elevaron los niveles de filamina B y PSA en muestras de suero de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata. La correlación entre PSA y expresión de FlNB en muestras de suero es de 0,20075, que indica una correlación relativamente baja entre las variables. Esto demuestra que la filamina B y PSA son útiles para la detección de cáncer de próstata en diferentes sujetos. Estos resultados demuestran que la filamina B es útil para el diagnóstico de cáncer de próstata, y que la filamina B es útil para mejorar la detección de cáncer de próstata mediante PSA. Se pueden analizar muestras adicionales para afinar aún más los resultados.

**Ejemplo 4 – Estratificación de Sujetos con Cáncer de Próstata utilizando LY9**

Las mismas muestras de suero humano utilizadas en el Ejemplo 4 se analizaron posteriormente para detectar la presencia de LY9. Se obtuvo una prueba de ELISA comercialmente disponible de LY9 de una fuente comercial. El ensayo se realizó utilizando las instrucciones del fabricante. Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 7. Los resultados muestran los niveles diferenciales de LY9 en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en comparación con sujetos de control sin cáncer de próstata. Como se muestra, se descubrió que las muestras de sujetos con cáncer de próstata tienen mayores niveles de LY9 en comparación con los sujetos normales. Los resultados de los ensayos de niveles de expresión tanto de filamina B y LY9 en suero humano con resultados expresados como ng/ml de proteína se muestran en la Figura 8. Las muestras adicionales se pueden analizar para afinar aún más los resultados.

**Ejemplo 5 – Análisis de Niveles de Filamina B que Mejora la Detección de Cáncer de Próstata en Comparación con el PSA Solo**

Se ha demostrado que el nivel de filamina B se incrementa en el suero de sujetos con cáncer de próstata, los resultados se analizaron en conjunto con el estudio de niveles de PSA en las mismas muestras para determinar que el valor predictivo de la filamina B y PSA conjuntamente fue mejor que cualquiera de los marcadores solos. Se generó un análisis de curva operativa característica del receptor de la susceptibilidad e índice de falso positivo (FPR) de PSA, filamina B, y la combinación de PSA y filamina B. Las curvas y el área bajo los valores de curva (AUC) se muestran en las Figuras 9A y 9B. La meta de este análisis es estimar el poder predictivo del análisis independientemente de un corte específico. Cuando se utiliza un análisis ROC, una prueba que proporciona una perfecta discriminación o exactitud entre el estado normal y estado de la enfermedad podría tener una AUC=1, mientras que una prueba muy deficiente que no proporciona mejor discriminación que la probabilidad aleatoria, podría tener AUC=0,5.

Como se demuestra mediante el análisis, la filamina B sola funciona muy bien y lo más importante de forma ligeramente ortogonal con el PSA. Se reporta que el PSA tiene un índice falso positivo muy alto, por ejemplo, aproximadamente 75% (como se reporta en, Gilligan, The new data on prostate cancer screening: What should we do now? Cleveland Clin. J. Med. 76: 446-448, 2009). Es decir, tiene una susceptibilidad elevada y baja especificidad. En el estudio específico presentado, la AUC de FLNB es más baja que la del PSA. Sin embargo, el nivel de correlación de 0,20075 determinado en el Ejemplo 3, indica una correlación relativamente baja entre las variables. Es decir, los sujetos identificados por tener un nivel elevado de filamina B no necesariamente tienen un nivel elevado de PSA, y lo opuesto también es cierto, sugiriendo que los marcadores en combinación pueden proporcionar una prueba predictiva mejor que cualquier marcador solo.

Esto fue confirmado en el análisis ROC. Como se muestra, se descubrió que la combinación de PSA y filamina B tiene una AUC más alta que indica una mejor discriminación de la prueba que con el PSA solo, y ser más predictiva que cualquiera de los marcadores solos. La combinación de PSA y filamina B es muy buena y proporciona un

incremento drástico en la especificidad de la prueba del PSA, que es el problema principal de la prueba.

**Ejemplo 6 – Análisis de los Niveles de Filamina B, LY9 y PSA Conjuntamente, que Mejora la Detección del Cáncer de Próstata en Comparación con Cualquier Marcador Solo**

Se ha demostrado que cada filamina B, LY9 y PSA son todos elevados en las muestras de suero de sujetos con cáncer de próstata, el análisis de curva ROC se realizó comparando cada uno de los tres marcadores individualmente con la combinación de todos los tres marcadores utilizando una función de puntuación lineal, y comparando la combinación de filamina B y LY9, y la combinación de filamina B y PSA, contra la combinación de todos los tres marcadores utilizando una función de puntuación no lineal, para determinar qué combinaciones de marcadores eran más efectivas que cada marcador solo para la detección de cáncer de próstata en un sujeto. Como se muestra, la combinación de todos los tres marcadores fue más predictiva que cualquiera de los marcadores solos (Figura 10A). La combinación de filamina B con PSA, cualquiera, con o sin LY9, fue más predictiva que la combinación de filamina B con LY9 (Figura 10B). Se pueden analizar muestras adicionales para refinar aún más los resultados. Los resultados de la AUC se resumen en la tabla.

| Marcador         | AUC  |
|------------------|------|
| LY9              | 0,85 |
| FLNB             | 0,78 |
| PSA              | 0,87 |
| LY9 + FLNB + PSA | 0,98 |

**Ejemplo 7 – Estratificación de Sujetos con Cáncer de Próstata utilizando Queratina 4, Queratina 7, Queratina 8, Queratina 15, Queratina 18, Queratina 19, Tubulina beta-3**

Como se demuestra en los Ejemplos 3 y 4 respectivamente, se pueden utilizar niveles de filamina B y LY9 para distinguir sujetos que están o no padecimiento cáncer de próstata. Además, como se demuestra en los Ejemplos 6 y 7, el análisis tanto de filamina B como de PSA, opcionalmente además en combinación con LY9, es más sensible que un análisis basado en cualquier marcador solo.

Se obtuvo una serie de muestras del sujeto de una fuente apropiada, por ejemplo, una fuente comercial, en donde las muestras se obtuvieron de sujetos con diferentes etapas de cáncer de próstata, por ejemplo, cáncer de próstata agresivo, susceptible a andrógenos, no susceptible a andrógenos, metastásico; o de sujetos que no padecen cáncer de próstata, por ejemplo, sujetos con próstata normal o sujetos con BPH. Las muestras se analizaron por el nivel de expresión de al menos una de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, preferiblemente al menos una de queratina 7, queratina 15, y queratina 19; y opcionalmente al menos además uno de filamina B, LY9, y PSA. El nivel de la expresión de los marcadores, solos y en varias combinaciones, se correlaciona con la presencia o ausencia de la enfermedad, y con la severidad del cáncer de próstata. Por ejemplo, un incremento en el nivel de expresión de uno o más de queratina 19, filamina B, LY9 y PSA, en comparación con una muestra normal de un sujeto que no padece cáncer de próstata, es indicativo de cáncer de próstata en el sujeto. Los niveles de expresión de las queratinas 7, 8 y 15 también pueden ser particularmente útiles en la estratificación de sujetos con cáncer de próstata.

**Ejemplo 8 – Seguimiento del Tratamiento del Cáncer de Próstata utilizando Queratina 4, Queratina 7, Queratina 8, Queratina 15, Queratina 18, Queratina 19, Tubulina beta-3**

En el momento del diagnóstico con cáncer de próstata, se invitó a los sujetos a participar en un experimento. Se obtuvo una muestra del sujeto, por ejemplo, sangre. Periódicamente, en todo el seguimiento, espera en observación, o tratamiento activo del sujeto, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia hormonal, se obtuvo una nueva muestra del sujeto. Al final del estudio, se analiza el nivel de expresión de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, en todas las muestras del sujeto, preferiblemente al menos uno de queratina 7, queratina 15 y queratina 19; y opcionalmente además al menos uno de filamina B, LY9 y PSA. Las muestras del sujeto se comparan con los registros médicos de los sujetos para correlacionar los niveles de marcadores con el estado del cáncer de próstata en el momento del diagnóstico, índice de avance de la enfermedad, respuesta de los sujetos a una o más intervenciones y transiciones entre los estados dependiente e independiente a los andrógenos. Un incremento en el nivel de expresión de uno o más de queratina 19, filamina B, LY9 y PSA, en comparación con una muestra normal de un sujeto que no padece cáncer de próstata, es indicativo de cáncer de próstata en el sujeto. Los niveles de expresión de las queratinas 7, 8, y 15 también pueden ser particularmente útiles en el diagnóstico y seguimiento de sujetos con cáncer de próstata.

**Ejemplo 9 – Detección y Seguimiento del cáncer de próstata utilizando queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3**

5 A pesar de sus limitaciones, incluir un valor predictivo positivo de solamente 25-40% de PSA sigue siendo el único biomarcador generalmente aceptado para cáncer de próstata. Además, puesto que en hombres de edad avanzada el cáncer de próstata es más comúnmente un tumor de lento crecimiento, el tratamiento del cáncer podría hacer más daño al sujeto que el tumor mismo. Por lo tanto, las prueba en su conjunto para el nivel de expresión de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, 10 preferiblemente al menos uno de queratina 7, queratina 15 y queratina 19; y opcionalmente además al menos uno de filamina B, LY9 y PSA, se utilizan para la detección y el seguimiento del cáncer de próstata. El nivel de la expresión de los marcadores, solos y en varias combinaciones, que se utiliza en la detección, incluyendo en métodos de rutina, preventivos y de diagnóstico, en hombres que tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata (por ejemplo, mayor edad, historial familiar, raza, etc.) o en el seguimiento de sujetos diagnosticados con cáncer de próstata antes de o 15 durante el tratamiento, puede ser útil para identificar mejor a sujetos con necesidad de más pruebas de diagnóstico potencialmente más invasivas, por ejemplo, examen o biopsia de próstata, examen rectal digital; o tratamiento más agresivo. La detección de niveles de expresión de los marcadores, o varias combinaciones de los mismos, también puede ser indicativa de una buena o mala respuesta a un régimen de tratamiento específico con anterioridad a cambios en otros signos o síntomas, por ejemplo, la pérdida de respuesta del tumor a la terapia hormonal.

20 En los métodos de diagnóstico rutinarios del cáncer de próstata, se analiza en una muestra de suero el nivel de expresión de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, preferiblemente al menos uno de filamina B, LY9 y PSA de un sujeto. Los niveles se comparan con uno o más controles apropiados, por ejemplo, otros sujetos normales, sujetos con cáncer de próstata. La detección 25 de un nivel anormal de uno o más de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, preferiblemente al menos uno de queratina 7, queratina 8, queratina 15 y queratina 19; indica que el sujeto podría ser considerado para más pruebas de presencia de cáncer de próstata. Los cambios en el nivel de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, preferiblemente al menos uno de queratina 7, queratina 8, queratina 15 y queratina 19, en el sujeto 30 puede ser más indicativo de un cambio en el estado del cáncer de próstata en comparación con una población de control.

Para determinar un régimen terapéutico para un sujeto con cáncer de próstata que aún no está siendo tratado activamente del cáncer de próstata (es decir, espera en observación), se puede analizar en intervalos regulares para 35 determinar si hay un cambio en el nivel de expresión de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, preferiblemente al menos uno de queratina 7, queratina 15 y queratina 19; y opcionalmente además al menos uno de filamina B, LY9 y PSA. Los niveles se comparan con uno o más controles apropiados, por ejemplo, otros sujetos normales, sujetos con cáncer de próstata. La detección de un nivel anormal de uno o más de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, 40 queratina 19, tubulina beta-3, preferiblemente al menos uno de queratina 7, queratina 8, queratina 15 y queratina 19; y opcionalmente además al menos uno de filamina B, LY9 y PSA, indica que el sujeto deberá ser considerado para más pruebas que realicen un seguimiento del cáncer de próstata y que deberán considerarse intervenciones terapéuticas más activas.

45 En un sujeto que recibe tratamiento contra cáncer de próstata (por ejemplo, terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia, cirugía) se analiza, antes del inicio del tratamiento y durante y/o después del tratamiento, para determinar si el tratamiento da como resultado un incremento en el nivel de expresión de al menos uno de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, tubulina beta-3, preferiblemente al menos uno de queratina 7, queratina 15 y queratina 19; y opcionalmente además al menos uno de filamina B, LY9 y PSA. Una 50 disminución en el nivel de queratina 19, filamina B, LY9 o PSA es indicativa de la respuesta al tratamiento. Los niveles de expresión de las queratinas 7, 8 y 15 también pueden ser particularmente útiles en el diagnóstico y seguimiento de sujetos con cáncer de próstata.

**Ejemplo 10 – Estratificación de Sujetos con Cáncer de Próstata utilizando Filamina B, PSA o LY9**

55 Como se demuestra en los Ejemplos 3 y 4 respectivamente, los niveles de filamina B y niveles de LY9 se pueden utilizar para distinguir sujetos que padezcan o no cáncer de próstata. Además, como se demuestra en los Ejemplos 6 y 7, el análisis tanto de filamina B como de PSA, opcionalmente además en combinación con LY9, es más sensible que un análisis a base de cualquier marcador solo.

Una serie de muestras de sujetos se obtiene de una fuente apropiada, por ejemplo, una fuente comercial, en donde las muestras se obtienen de sujetos con diferentes etapas de cáncer de próstata, por ejemplo, cáncer de próstata agresivo, susceptible a andrógenos, no susceptible a andrógenos, metastásico; o de sujetos que no padecen cáncer de próstata, por ejemplo, sujetos con próstata normal o sujetos con BPH. Se analiza el nivel de expresión de filamina B y PSA, y opcionalmente el nivel de LY9, y además con uno o más de queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, especialmente queratina 19 de las muestras. El nivel de filamina B, LY9 y PSA, sola y en varias combinaciones, opcionalmente con otros marcadores, por ejemplo, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, especialmente queratina 19, se correlacionan con la presencia o ausencia de la enfermedad, y con la severidad del cáncer de próstata.

#### **Ejemplo 11 – Seguimiento del Tratamiento del Cáncer de Próstata utilizando Filamina B, PSA, o LY9**

Al tiempo del diagnóstico con cáncer de próstata, se invita a los sujetos a participar en un experimento. Se obtiene una muestra del sujeto, por ejemplo, sangre. Periódicamente, en todo el seguimiento, espera en observación, o tratamiento activo del sujeto, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia hormonal, se obtiene una nueva muestra del sujeto. Al final del estudio, todas las muestras del sujeto se analizan respecto al nivel de filamina B, PSA, y opcionalmente en una posterior combinación con uno o más de LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina-beta 3. Las muestras del sujeto se comparan con los registros médicos de los sujetos para correlacionar los niveles de filamina B, PSA, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19, o tubulina beta-3, como sea apropiado, con el estado del cáncer de próstata al momento del diagnóstico, el índice de avance de la enfermedad, la respuesta de los sujetos a una o más intervenciones, y transiciones entre el estado dependiente e independiente a los andrógenos.

#### **25 Ejemplo 12 - Detección y Seguimiento del Cáncer de Próstata utilizando Filamina B, PSA, o LY9**

A pesar de sus limitaciones, incluyendo un valor predictivo positivo de solamente 25-40%, el PSA sigue siendo el único biomarcador generalmente aceptado para cáncer de próstata. Además, puesto que en los hombres de edad avanzada el cáncer de próstata es más comúnmente un tumor de lento crecimiento, el tratamiento del cáncer podría hacer más daño al sujeto que el tumor mismo. Como se demuestra en la presente, hay una lenta correlación entre los niveles elevados de filamina B y PSA en sujetos con cáncer de próstata. Además, se ha demostrado que los niveles elevados de LY9 están asociados con el cáncer de próstata. Por lo tanto, los análisis en su conjunto, particularmente la filamina B y PSA, opcionalmente en combinación con uno o más de LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, especialmente queratina 19, en la detección, que se incluye en los métodos de diagnóstico preventivos y rutinarios en hombres que tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata (por ejemplo, mayor edad, historial familiar, raza, etc.) o en el seguimiento de sujetos diagnosticados con cáncer de próstata antes de o durante el tratamiento, pueden ser útiles para identificar mejor a sujetos con necesidad de posteriores pruebas de diagnóstico potencialmente más invasivas, por ejemplo, examen o biopsia de próstata, examen rectal digital; o tratamiento más agresivo. La detección de niveles de expresión de filamina B, PSA, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, especialmente queratina 19, también pueden ser indicativas de una buena o mala respuesta a un régimen de tratamiento específico previo a los cambios en otros signos o síntomas, por ejemplo, pérdida de respuesta del tumor a la terapia hormonal.

En métodos de diagnóstico rutinarios de cáncer de próstata, se analiza el nivel de expresión tanto de filamina B y PSA, y opcionalmente uno o más de LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, especialmente de queratina 19 de una muestra de suero de un sujeto. Los niveles se comparan con uno o más controles apropiados, por ejemplo, otros sujetos normales, sujetos con cáncer de próstata. La detección de un nivel anormal de uno o más de filamina B, PSA, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3, especialmente queratina 19 indica que el sujeto deberá ser considerado para más pruebas de la presencia de cáncer de próstata. Los cambios en el nivel de filamina B, opcionalmente en combinación con uno o más de PSA, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 o tubulina beta-3, especialmente queratina 19 con PSA en el sujeto, pueden ser indicativos de un cambio en el estado del cáncer de próstata en comparación con una población de control.

Para determinar un régimen terapéutico para un sujeto con cáncer de próstata que aún no está siendo tratado activamente contra cáncer de próstata (es decir, espera en observación) se puede analizar en intervalos regulares para determinar si hay un cambio en el nivel de expresión de filamina B, PSA, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3. Un incremento en el nivel de filamina B, PSA,

queratina 19 o LY9, indica que el sujeto deberá ser considerado para más pruebas que realicen seguimiento del cáncer de próstata y que deberán considerarse intervenciones terapéuticas más activas.

En un sujeto que recibe tratamiento contra cáncer de próstata (por ejemplo, terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia, cirugía) se analiza antes del inicio del tratamiento y durante y/o después del tratamiento para determinar si el tratamiento da como resultado, un cambio en el nivel de expresión de uno o más de filamina B, PSA, LY9, queratina 4, queratina 7, queratina 8, queratina 15, queratina 18, queratina 19 y tubulina beta-3. Una disminución en el nivel de filamina B, PSA, queratina 19, o LY9, es indicativa de respuesta al tratamiento.

## 10 LISTA DE SECUENCIAS

|    |                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|
|    | <110> BERG PHARMA LLC                                                         |
|    | <120> USO DE MARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA |
| 15 | <130> 119992-06620                                                            |
|    | <140> Nueva solicitud                                                         |
| 20 | <141> Simultáneamente con la presente                                         |
|    | <150> 61/718.081                                                              |
|    | <151> 24-10-2012                                                              |
| 25 | <150> 61/718.080                                                              |
|    | <151> 24-10-2012                                                              |
|    | <150> 61/718.064                                                              |
|    | <151> 24-10-2012                                                              |
| 30 | <150> 61/702.523                                                              |
|    | <151> 18-09-2012                                                              |
|    | <150> 61/673.094                                                              |
| 35 | <151> 18-07-2012                                                              |
|    | <150> 61/672.090                                                              |
|    | <151> 16-07-2012                                                              |
| 40 | <150> 61/665.201                                                              |
|    | <151> 27-06-2012                                                              |
|    | <160> 45                                                                      |
| 45 | <170> PatentIn versión 3.5                                                    |
|    | <210> 1                                                                       |
|    | <211> 520                                                                     |
|    | <212> PRT                                                                     |
|    | <213> Homo sapiens                                                            |
| 50 | <400> 1                                                                       |

# ES 2 720 763 T3

Met Ile Ala Arg Gln Gln Cys Val Arg Gly Gly Pro Arg Gly Phe Ser  
1 5 10 15

Cys Gly Ser Ala Ile Val Gly Gly Gly Lys Arg Gly Ala Phe Ser Ser  
20 25 30

Val Ser Met Ser Gly Gly Ala Gly Arg Cys Ser Ser Gly Gly Phe Gly  
35 40 45

Ser Arg Ser Leu Tyr Asn Leu Arg Gly Asn Lys Ser Ile Ser Met Ser  
50 55 60

Val Ala Gly Ser Arg Gln Gly Ala Cys Phe Gly Gly Ala Gly Gly Phe  
65 70 75 80

Gly Thr Gly Gly Phe Gly Gly Gly Phe Gly Gly Ser Phe Ser Gly Lys

ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| 85  |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |  |  |
| Gly | Gly | Pro | Gly | Phe | Pro | Val | Cys | Pro | Ala | Gly | Gly | Ile | Gln | Glu | Val |  |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Thr | Ile | Asn | Gln | Ser | Leu | Leu | Thr | Pro | Leu | His | Val | Glu | Ile | Asp | Pro |  |  |
|     |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |
| Glu | Ile | Gln | Lys | Val | Arg | Thr | Glu | Glu | Arg | Glu | Gln | Ile | Lys | Leu | Leu |  |  |
|     |     | 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |  |  |
| Asn | Asn | Lys | Phe | Ala | Ser | Phe | Ile | Asp | Lys | Val | Gln | Phe | Leu | Glu | Gln |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     | 160 |     |     |     |  |  |
| Gln | Asn | Lys | Val | Leu | Glu | Thr | Lys | Trp | Asn | Leu | Leu | Gln | Gln | Gln | Thr |  |  |
|     |     |     | 165 |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |     |  |  |
| Thr | Thr | Thr | Ser | Ser | Lys | Asn | Leu | Glu | Pro | Leu | Phe | Glu | Thr | Tyr | Leu |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |
| Ser | Val | Leu | Arg | Lys | Gln | Leu | Asp | Thr | Leu | Gly | Asn | Asp | Lys | Gly | Arg |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |
| Leu | Gln | Ser | Glu | Leu | Lys | Thr | Met | Gln | Asp | Ser | Val | Glu | Asp | Phe | Lys |  |  |
|     |     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |  |  |
| Thr | Lys | Tyr | Glu | Glu | Glu | Ile | Asn | Lys | Arg | Thr | Ala | Ala | Glu | Asn | Asp |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     | 240 |     |     |     |  |  |
| Phe | Val | Val | Leu | Lys | Lys | Asp | Val | Asp | Ala | Ala | Tyr | Leu | Asn | Lys | Val |  |  |
|     |     |     | 245 |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     | 255 |     |     |  |  |
| Glu | Leu | Glu | Ala | Lys | Val | Asp | Ser | Leu | Asn | Asp | Glu | Ile | Asn | Phe | Leu |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |     |  |  |
| Lys | Val | Leu | Tyr | Asp | Ala | Glu | Leu | Ser | Gln | Met | Gln | Thr | His | Val | Ser |  |  |
|     |     | 275 |     |     |     | 280 |     |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |
| Asp | Thr | Ser | Val | Val | Leu | Ser | Met | Asp | Asn | Asn | Arg | Asn | Leu | Asp | Leu |  |  |
|     |     | 290 |     |     |     | 295 |     |     | 300 |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Asp | Ser | Ile | Ile | Ala | Glu | Val | Arg | Ala | Gln | Tyr | Glu | Glu | Ile | Ala | Gln |  |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     | 315 |     |     | 320 |     |     |     |  |  |
| Arg | Ser | Lys | Ala | Glu | Ala | Glu | Ala | Leu | Tyr | Gln | Thr | Lys | Val | Gln | Gln |  |  |
|     |     |     | 325 |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     | 335 |     |     |  |  |

# ES 2 720 763 T3

Leu Gln Ile Ser Val Asp Gln His Gly Asp Asn Leu Lys Asn Thr Lys  
340 345 350

Ser Glu Ile Ala Glu Leu Asn Arg Met Ile Gln Arg Leu Arg Ala Glu  
355 360 365

Ile Glu Asn Ile Lys Lys Gln Cys Gln Thr Leu Gln Val Ser Val Ala  
370 375 380

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

Arg Val Glu Leu Glu Ala Ala Leu Gln Gln Ala Lys Glu Glu Leu Ala  
405 410 415

Arg Met Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu Met Ser Val Lys Leu Ala Leu  
420 425 430

Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Tyr  
435 440 445

Arg Met Ser Gly Glu Cys Gln Ser Ala Val Ser Ile Ser Val Val Ser  
450 455 460

Gly Ser Thr Ser Thr Gly Gly Ile Ser Gly Gly Leu Gly Ser Gly Ser  
465 470 475 480

Gly Phe Gly Leu Ser Ser Gly Phe Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Phe  
485 490 495

Gly Phe Gly Gly Ser Val Ser Gly Ser Ser Ser Ser Lys Ile Ile Ser  
500 505 510

Thr Thr Thr Leu Asn Lys Arg Arg  
515 520

<210> 2

<211> 2147

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 2

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| actcaccggc ctgggccctg tcactttctct gatagctccc agctcgctct ctgcagccat | 60  |
| gattgccaga cagcagtgtg tccgaggcgg gcccccgggc ttcagctgtg gctcggccat  | 120 |
| tgtaggcggg ggcaagagag gtgccttcag ctcaagtctcc atgtctggag gtgctggccg | 180 |
| atgctcttct gggggatttg gcagcagaag cctctacaac ctcaaggggga acaaaagcat | 240 |
| ctccatgagt gtggctgggt cagcacaagg tgcctgcttt gggggtgctg gaggctttgg  | 300 |

# ES 2 720 763 T3

cactggtggc tttggtggtg gatttggggg ctccctcagt ggtaaggggtg gccctggctt 360  
 ccccgctctgc cccgctgggg gaattcagga ggtcaccatc aaccagagct tgctcacccc 420  
 cctccacgtg gagattgacc ctgagatcca gaaagtccgg acggaagagc gcgaacagat 480  
 caagctcctc aacaacaagt ttgcctcctt catcgacaag gtgcagttct tagagcaaca 540  
 gaataaggctc ctggagacca aatggaacct gctccagcag cagacgacca ccacctccag 600  
 caaaaacctt gagcccctct ttgagacctt cctcagtgtc ctgaggaagc agctagatac 660  
 cttgggcaat gacaaagggc gcctgcagtc tgagctgaag accatgcagg acagcgtgga 720  
 ggacttcaag actaagtatg aagaggagat caacaaacgc acagcagccg agaatgactt 780  
 tgtggtccta aagaaggacg tggatgctgc ctacctgaac aaggtggagt tggaggccaa 840  
 ggtggacagt cttaatgacg agatcaactt cctgaaggctc ctctatgatg cggagctgtc 900  
 ccagatgcag acccatgtca gcgacacgtc cgtggctcctt tccatggaca acaaccgcaa 960  
 cctggacctg gacagcatta ttgccgaggt ccggtgcccg tacgaggaga ttgccagag 1020  
 gagcaaggct gaggtgaag ccctgtacca gaccaaggctc cagcagctcc agatctcggt 1080  
 tgaccaacat ggtgacaacc tgaagaacac caagagtga attgcagagc tcaacaggat 1140  
 gatccagagg ctgccccgag agatcgagaa catcaagaag cagtgccaga ctcttcaggt 1200  
 atccgtggct gatgcagagc agcgagggtga gaatgccctt aaagatgccc acagcaagcg 1260  
 cgtagagctg gaggtgccc tgcagcaggc caaggaggag ctggcacgaa tgctgcgtga 1320  
 gtaccaggag ctcatgagt tgaagctggc cttggacatc gagatcgcca cctaccgcaa 1380  
 actgctggag ggcgaggagt acagaatgtc tggagaatgc cagagtgccg tgagcatctc 1440  
 tgtggtcagc ggtagcacca gactggagg catcagcggg ggattaggaa gtggctccgg 1500  
 gtttggcctg agtagtggct ttggctccgg ctctggaagt ggctttgggt ttggtggcag 1560  
 tgtctctggc agttccagca gcaagatcat ctctaccacc accctgaaca agagacgata 1620  
 gaggagacga ggtccctgca gctcactgtg tccagctggg cccagcactg gtgtctctgt 1680  
 gcttccttca cttcacctcc atcctctgtc tctggggctc atcttactag tatcccctcc 1740  
 actatcccat gggctctctc tgccccagga tgatcttctg tgctgggaca gggactctgc 1800  
 ctcttgaggt ttggtagcta cttcttgatt tgggcctggg gaccacactg gaatgggaag 1860  
 gatgtcagct gacctctcac ctcccatgga cagagaagaa aatgaccagg agtgtcatct 1920  
 ccagaattat tggggtcaca tatgtccctt cccagtccaa tgccatctcc cactagatcc 1980  
 tgtattatcc atctacatca gaaccaaact acttctccaa caccggcgag cacttgcccc 2040  
 tgcaagctta ggatgagaac cacttagtgt cccattctac tcctctcatt ccctcttacc 2100  
 catctgcagg tgaatcttca ataaaatgct tttgtcattc attctga 2147  
 <210> 3  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

# ES 2 720 763 T3

<400> 3

```

Met Ser Ile His Phe Ser Ser Pro Val Phe Thr Ser Arg Ser Ala Ala
1          5          10          15

Phe Ser Gly Arg Gly Ala Gln Val Arg Leu Ser Ser Ala Arg Pro Gly
          20          25          30

Gly Leu Gly Ser Ser Ser Leu Tyr Gly Leu Gly Ala Ser Arg Pro Arg
          35          40          45

Val Ala Val Arg Ser Ala Tyr Gly Gly Pro Val Gly Ala Gly Ile Arg
          50          55          60

Glu Val Thr Ile Asn Gln Ser Leu Leu Ala Pro Leu Arg Leu Asp Ala
65          70          75          80

Asp Pro Ser Leu Gln Arg Val Arg Gln Glu Glu Ser Glu Gln Ile Lys
          85          90          95

Thr Leu Asn Asn Lys Phe Ala Ser Phe Ile Asp Lys Val Arg Phe Leu
          100          105          110

Glu Gln Gln Asn Lys Leu Leu Glu Thr Lys Trp Thr Leu Leu Gln Glu
          115          120          125

Gln Lys Ser Ala Lys Ser Ser Arg Leu Pro Asp Ile Phe Glu Ala Gln
          130          135          140

Ile Ala Gly Leu Arg Gly Gln Leu Glu Ala Leu Gln Val Asp Gly Gly
145          150          155          160

Arg Leu Glu Ala Glu Leu Arg Ser Met Gln Asp Val Val Glu Asp Phe
          165          170          175

Lys Asn Lys Tyr Glu Asp Glu Ile Asn His Arg Thr Ala Ala Glu Asn
          180          185          190

Glu Phe Val Val Leu Lys Lys Asp Val Asp Ala Ala Tyr Met Ser Lys
          195          200          205

Val Glu Leu Glu Ala Lys Val Asp Ala Leu Asn Asp Glu Ile Asn Phe
          210          215          220

```

# ES 2 720 763 T3

Leu Arg Thr Leu Asn Glu Thr Glu Leu Thr Glu Leu Gln Ser Gln Ile  
 225 230 235 240  
 Ser Asp Thr Ser Val Val Leu Ser Met Asp Asn Ser Arg Ser Leu Asp  
 245 250 255  
 Leu Asp Gly Ile Ile Ala Glu Val Lys Ala Gln Tyr Glu Glu Met Ala  
 260 265 270  
 Lys Cys Ser Arg Ala Glu Ala Glu Ala Trp Tyr Gln Thr Lys Phe Glu  
 275 280 285  
 Thr Leu Gln Ala Gln Ala Gly Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Asn Thr  
 290 295 300  
 Arg Asn Glu Ile Ser Glu Met Asn Arg Ala Ile Gln Arg Leu Gln Ala  
 305 310 315 320  
 Glu Ile Asp Asn Ile Lys Asn Gln Arg Ala Lys Leu Glu Ala Ala Ile  
 325 330 335  
 Ala Glu Ala Glu Glu Arg Gly Glu Leu Ala Leu Lys Asp Ala Arg Ala  
 340 345 350  
 Lys Gln Glu Glu Leu Glu Ala Ala Leu Gln Arg Gly Lys Gln Asp Met  
 355 360 365  
 Ala Arg Gln Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu Met Ser Val Lys Leu Ala  
 370 375 380  
 Leu Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu  
 385 390 395 400  
 Ser Arg Leu Ala Gly Asp Gly Val Gly Ala Val Asn Ile Ser Val Met  
 405 410 415  
 Asn Ser Thr Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Gly Ile Gly Leu Thr Leu  
 420 425 430  
 Gly Gly Thr Met Gly Ser Asn Ala Leu Ser Phe Ser Ser Ser Ala Gly  
 435 440 445  
 Pro Gly Leu Leu Lys Ala Tyr Ser Ile Arg Thr Ala Ser Ala Ser Arg  
 450 455 460  
 Arg Ser Ala Arg Asp  
 465  
 <210> 4  
 <211> 1753  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 4  
cagccccgcc cctacctgtg gaagcccagc cgcccgcctcc cgcggataaa aggcgcggag 60  
tgtccccgag gtcagcgagt gcgcgctcct cctcgcccg cgcctaggtcc atccccggccc 120  
agccaccatg tccatccact tcagctcccc ggtattcacc tcgcgctcag ccgccttctc 180  
gggcccgcggc gccaggtgc gcctgagctc cgctcgcccc ggccggccttg gcagcagcag 240  
cctctacggc ctcgggcgct caccggccgc cgtggccgtg cgctctgcct atgggggccc 300  
ggtgggcgcc ggcatccgcg aggtcaccat taaccagagc ctgctggccc cgctgcggct 360  
ggacgcccgc cctccctcc agcgggtgcg ccaggaggag agcgagcaga tcaagaccct 420  
caacaacaag ttgcctcct tcatcgacaa ggtgcggttt ctggagcagc agaacaagct 480  
gctggagacc aagtggacgc tgctgcagga gcagaagtcg gccaaagca gccgcctccc 540  
agacatcttt gagggccaga ttgctggcct tcggggtcag cttgaggcac tgcaggtgga 600  
tgggggcccgc ctggaggcgg agctgcggag catgcaggat gtggtggagg acttcaagaa 660  
taagtacgaa gatgaaatta accaccgcac agctgctgag aatgagtttg tgggtgctgaa 720  
gaaggatgtg gatgctgcct acatgagcaa ggtggagctg gagggccaagg tggatgccct 780  
gaatgatgag atcaacttcc tcaggaccct caatgagacg gaggttgacag agctgcagtc 840  
ccagatctcc gacacatctg tggctgctgc catggacaac agtcgctccc tggacctgga 900  
cggcatcatc gctgaggtca aggcgcagta tgaggagatg gccaaatgca gccgggctga 960  
ggctgaagcc tggtagcaga ccaagtttga gaccctccag gccagggctg ggaagcatgg 1020  
ggacgacctc cggaataccc ggaatgagat ttcagagatg aaccggggcca tccagaggct 1080  
gcaggctgag atcgacaaca tcaagaacca gcgtgccaaag ttggaggccg ccattgccga 1140  
ggctgaggag cgtggggagc tggcgctcaa ggatgctcgt gccaaagcagg aggagctgga 1200  
agccgccctg cagcggggca agcaggatat ggcacggcag ctgcgtgagt accaggaact 1260  
catgagcgtg aagctggccc tggacatcga gatcgccacc taccgcaagc tgctggaggg 1320  
cgaggagagc cgttggtgctg gagatggagt gggagccgtg aatatctctg tgatgaattc 1380  
cactggtggc agtagcagt gcggtggcat tgggctgacc ctcgggggaa ccatgggcag 1440  
caatgccctg agcttctcca gcagtgcggg tcctgggctc ctgaaggctt attccatccg 1500  
gaccgcatcc gccagtcgca ggagtgcggc cgactgagcc gcctcccacc actccactcc 1560  
tccagccacc acccacaatc acaagaagat tcccaccctc gcctcccatg cctggctcca 1620  
agacagtgag acagtctgga aagtgatgtc agaatagctt ccaataaagc agcctcattc 1680  
tgaggcctga gtgatccacg tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740  
aaaaaaaaaa aaa 1753  
<210> 5  
<211> 511  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

# ES 2 720 763 T3

<400> 5

Met Asn Gly Val Ser Trp Ser Gln Asp Leu Gln Glu Gly Ile Ser Ala  
1 5 10 15

Trp Phe Gly Pro Pro Ala Ser Thr Pro Ala Ser Thr Met Ser Ile Arg  
20 25 30

Val Thr Gln Lys Ser Tyr Lys Val Ser Thr Ser Gly Pro Arg Ala Phe  
35 40 45

Ser Ser Arg Ser Tyr Thr Ser Gly Pro Gly Ser Arg Ile Ser Ser Ser  
50 55 60

Ser Phe Ser Arg Val Gly Ser Ser Asn Phe Arg Gly Gly Leu Gly Gly  
65 70 75 80

Gly Tyr Gly Gly Ala Ser Gly Met Gly Gly Ile Thr Ala Val Thr Val  
85 90 95

Asn Gln Ser Leu Leu Ser Pro Leu Val Leu Glu Val Asp Pro Asn Ile  
100 105 110

Gln Ala Val Arg Thr Gln Glu Lys Glu Gln Ile Lys Thr Leu Asn Asn  
115 120 125

Lys Phe Ala Ser Phe Ile Asp Lys Val Arg Phe Leu Glu Gln Gln Asn  
130 135 140

Lys Met Leu Glu Thr Lys Trp Ser Leu Leu Gln Gln Gln Lys Thr Ala  
145 150 155 160

Arg Ser Asn Met Asp Asn Met Phe Glu Ser Tyr Ile Asn Asn Leu Arg  
165 170 175

Arg Gln Leu Glu Thr Leu Gly Gln Glu Lys Leu Lys Leu Glu Ala Glu  
180 185 190

Leu Gly Asn Met Gln Gly Leu Val Glu Asp Phe Lys Asn Lys Tyr Glu  
195 200 205

# ES 2 720 763 T3

Asp Glu Ile Asn Lys Arg Thr Glu Met Glu Asn Glu Phe Val Leu Ile  
 210 215 220  
 Lys Lys Asp Val Asp Glu Ala Tyr Met Asn Lys Val Glu Leu Glu Ser  
 225 230 235 240  
 Arg Leu Glu Gly Leu Thr Asp Glu Ile Asn Phe Leu Arg Gln Leu Tyr  
 245 250 255  
 Glu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Gln Ser Gln Ile Ser Asp Thr Ser Val  
 260 265 270  
 Val Leu Ser Met Asp Asn Ser Arg Ser Leu Asp Met Asp Ser Ile Ile  
 275 280 285  
 Ala Glu Val Lys Ala Gln Tyr Glu Asp Ile Ala Asn Arg Ser Arg Ala  
 290 295 300  
 Glu Ala Glu Ser Met Tyr Gln Ile Lys Tyr Glu Glu Leu Gln Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Ala Gly Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Arg Thr Lys Thr Glu Ile Ser  
 325 330 335  
 Glu Met Asn Arg Asn Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu Ile Glu Gly Leu  
 340 345 350  
 Lys Gly Gln Arg Ala Ser Leu Glu Ala Ala Ile Ala Asp Ala Glu Gln  
 355 360 365  
 Arg Gly Glu Leu Ala Ile Lys Asp Ala Asn Ala Lys Leu Ser Glu Leu  
 370 375 380  
 Glu Ala Ala Leu Gln Arg Ala Lys Gln Asp Met Ala Arg Gln Leu Arg  
 385 390 395 400  
 Glu Tyr Gln Glu Leu Met Asn Val Lys Leu Ala Leu Asp Ile Glu Ile  
 405 410 415  
 Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser Arg Leu Glu Ser  
 420 425 430  
 Gly Met Gln Asn Met Ser Ile His Thr Lys Thr Thr Ser Gly Tyr Ala  
 435 440 445  
 Gly Gly Leu Ser Ser Ala Tyr Gly Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Ser  
 450 455 460

# ES 2 720 763 T3

Tyr Ser Leu Gly Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ala Gly Ser Ser Ser Phe  
465 470 475 480

Ser Arg Thr Ser Ser Ser Arg Ala Val Val Val Lys Lys Ile Glu Thr  
485 490 495

Arg Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu Ser Ser Asp Val Leu Pro Lys  
500 505 510

<210> 6

<211> 1807

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 6

attcagcaaa tgtttgcgga atgaatgggg tgagctggag ccaggacctg caggaaggga 60  
tctccgcctg gttcggcccc cctgcctcca ctctgcctc taccatgtcc atcagggtga 120  
cccagaagtc ctacaagggtg tccacctctg gccccgggc cttcagcagc cgctcctaca 180  
cgagtgggccc cggttcccgc atcagctcct cgagcttctc ccgagtgggc agcagcaact 240  
ttcgcggtgg cctgggcccgc ggctatgggtg gggccacggc catgggaggc atcaccgcag 300  
ttacgggtcaa ccagagcctg ctgagccccc ttgtcctgga ggtggacccc aacatccagg 360  
ccgtgcgcac ccaggagaag gagcagatca agaccctcaa caacaagttt gcctccttca 420  
tagacaagggt acgggttcctg gagcagcaga acaagatgct ggagaccaag tggagcctcc 480  
tgcagcagca gaagacggct cgaagcaaca tggacaacat gttcgagagc tacatcaaca 540  
accttagggc gcagctggag actctgggcc aggagaagct gaagctggag gcggagcttg 600  
gcaacatgca ggggctgggtg gaggacttca agaacaagta tgaggatgag atcaataagc 660  
gtacagagat ggagaacgaa tttgtcctca tcaagaagga tgtggatgaa gcttacatga 720  
acaaggtaga gctggagtct cgcctggaag ggctgaccga cgagatcaac ttcctcaggc 780  
agctatatga agaggagatc cgggagctgc agtcccagat ctcgacaca tctgtggtgc 840  
tgtccatgga caacagccgc tccctggaca tggacagcat cattgctgag gtcaaggcac 900  
agtacgagga tattgccaac cgcagccggg ctgaggctga gagcatgtac cagatcaagt 960  
atgaggagct gcagagcctg gctgggaagc acggggatga cctgcggcgc acaaagactg 1020  
agatctctga gatgaaccgg aacatcagcc ggctccaggc tgagattgag ggcctcaaag 1080  
gccagagggc ttccctggag gccgccattg cagatgccga gcagcgtgga gagctggcca 1140  
ttaaggatgc caacgccaaag ttgtccgagc tggaggccgc cctgcagcgg gccaaagcagg 1200  
acatggcgcg gcagctgcgt gagtaccagg agctgatgaa cgtcaagctg gccctggaca 1260  
tcgagatcgc cacctacagg aagctgctgg agggcgagga gagccggctg gagtctggga 1320

# ES 2 720 763 T3

```

tgcagaacat gagtattcat acgaagacca ccagcgggcta tgcaggtggt ctgagctcgg      1380
cctatggggg cctcacaagc cccggcctca gctacagcct gggctccagc tttggctctg      1440
gcgcggggctc cagctccttc agccgcacca gctcctccag ggccgtggtt gtgaagaaga      1500
tcgagacacg tgatgggaag ctggtgtctg agtcctctga cgtcctgccc aagtgaacag      1560
ctgcgggcagc cctcccagc ctaccctcc tgcgctgccc cagagcctgg gaaggaggcc      1620
gctatgcagg gtagcactgg gaacaggaga cccacctgag gctcagccct agccctcagc      1680
ccacctgggg agtttactac ctggggaccc cccttgccca tgcctccagc tacaaaacaa      1740
ttcaattgct tttttttttt ggtccaaaat aaacctcag ctagctctgc caatgtcaaa      1800
aaaaaaa                                             1807
<210> 7
<211> 483
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 7
Met Ser Ile Arg Val Thr Gln Lys Ser Tyr Lys Val Ser Thr Ser Gly
 1              5              10              15

Pro Arg Ala Phe Ser Ser Arg Ser Tyr Thr Ser Gly Pro Gly Ser Arg
      20              25              30

Ile Ser Ser Ser Ser Phe Ser Arg Val Gly Ser Ser Asn Phe Arg Gly
      35              40              45

Gly Leu Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Ala Ser Gly Met Gly Gly Ile Thr
      50              55              60

Ala Val Thr Val Asn Gln Ser Leu Leu Ser Pro Leu Val Leu Glu Val
      65              70              75              80

Asp Pro Asn Ile Gln Ala Val Arg Thr Gln Glu Lys Glu Gln Ile Lys
      85              90              95

Thr Leu Asn Asn Lys Phe Ala Ser Phe Ile Asp Lys Val Arg Phe Leu
      100             105             110

Glu Gln Gln Asn Lys Met Leu Glu Thr Lys Trp Ser Leu Leu Gln Gln
      115             120             125

Gln Lys Thr Ala Arg Ser Asn Met Asp Asn Met Phe Glu Ser Tyr Ile
      130             135             140

Asn Asn Leu Arg Arg Gln Leu Glu Thr Leu Gly Gln Glu Lys Leu Lys
      145             150             155             160

```

5

# ES 2 720 763 T3

Leu Glu Ala Glu Leu Gly Asn Met Gln Gly Leu Val Glu Asp Phe Lys  
 165 170 175  
 Asn Lys Tyr Glu Asp Glu Ile Asn Lys Arg Thr Glu Met Glu Asn Glu  
 180 185 190  
 Phe Val Leu Ile Lys Lys Asp Val Asp Glu Ala Tyr Met Asn Lys Val  
 195 200 205  
 Glu Leu Glu Ser Arg Leu Glu Gly Leu Thr Asp Glu Ile Asn Phe Leu  
 210 215 220  
 Arg Gln Leu Tyr Glu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Gln Ser Gln Ile Ser  
 225 230 235 240  
 Asp Thr Ser Val Val Leu Ser Met Asp Asn Ser Arg Ser Leu Asp Met  
 245 250 255  
 Asp Ser Ile Ile Ala Glu Val Lys Ala Gln Tyr Glu Asp Ile Ala Asn  
 260 265 270  
 Arg Ser Arg Ala Glu Ala Glu Ser Met Tyr Gln Ile Lys Tyr Glu Glu  
 275 280 285  
 Leu Gln Ser Leu Ala Gly Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Arg Thr Lys  
 290 295 300  
 Thr Glu Ile Ser Glu Met Asn Arg Asn Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu  
 305 310 315 320  
 Ile Glu Gly Leu Lys Gly Gln Arg Ala Ser Leu Glu Ala Ala Ile Ala  
 325 330 335  
 Asp Ala Glu Gln Arg Gly Glu Leu Ala Ile Lys Asp Ala Asn Ala Lys  
 340 345 350  
 Leu Ser Glu Leu Glu Ala Ala Leu Gln Arg Ala Lys Gln Asp Met Ala  
 355 360 365  
 Arg Gln Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu Met Asn Val Lys Leu Ala Leu  
 370 375 380  
 Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser  
 385 390 395 400  
 Arg Leu Glu Ser Gly Met Gln Asn Met Ser Ile His Thr Lys Thr Thr

# ES 2 720 763 T3

|                                                                 |     |  |     |  |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|--|-----|--|-----|-----|
|                                                                 | 405 |  | 410 |  | 415 |     |
| Ser Gly Tyr Ala Gly Gly Leu Ser Ser Ala Tyr Gly Gly Leu Thr Ser | 420 |  | 425 |  | 430 |     |
| Pro Gly Leu Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ala Gly | 435 |  | 440 |  | 445 |     |
| Ser Ser Ser Phe Ser Arg Thr Ser Ser Ser Arg Ala Val Val Val Lys | 450 |  | 455 |  | 460 |     |
| Lys Ile Glu Thr Arg Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu Ser Ser Asp Val | 465 |  | 470 |  | 475 | 480 |

Leu Pro Lys  
 <210> 8  
 <211> 1901  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| acaggccttt ccttacctcc ctccatgctg tccacttcct ctgtaaagct ctcaaccctg  | 60   |
| tccccttccc cctctctcct gggaaagagc cctcccatgc ctagctgctg ctcttaggga  | 120  |
| ccctgtggct aggtgcgcgg atggaaatcc aggatctccg cctgggttcgg cccgcctgcc | 180  |
| tccactcctg cctctaccat gtccatcagg gtgaccaga agtcctacaa ggtgtccacc   | 240  |
| tctggccccc gggccttcag cagccgctcc tacacgagtg ggcccgggtc ccgcatcagc  | 300  |
| tcctcgagct tctcccgagt gggcagcagc aactttcgcg gtggcctggg cggcggtat   | 360  |
| ggtggggcca gcggcatggg aggcatacc gcagttacgg tcaaccagag cctgctgagc   | 420  |
| ccccttgtcc tggaggtgga cccaacatc caggccgtgc gcaccagga gaaggagcag    | 480  |
| atcaagaccc tcaacaacaa gtttgcctcc ttcatagaca aggtacggtt cctggagcag  | 540  |
| cagaacaaga tgctggagac caagtggagc ctctgcagc agcagaagac ggctcgaagc   | 600  |
| aacatggaca acatgttcga gagctacatc aacaacctta ggcggcagct ggagactctg  | 660  |
| ggccaggaga agctgaagct ggaggcggag cttggcaaca tgcaggggct ggtggaggac  | 720  |
| ttcaagaaca agtatgagga tgagatcaat aagcgtacag agatggagaa cgaatttgtc  | 780  |
| ctcatcaaga aggatgtgga tgaagcttac atgaacaagg tagagctgga gtctcgctg   | 840  |
| gaagggtgga ccgacgagat caacttcctc aggcagctat atgaagagga gatccgggag  | 900  |
| ctgcagtccc agatctcgga cacatctgtg gtgtgtcca tggacaacag ccgctccctg   | 960  |
| gacatggaca gcatcattgc tgaggtaag gcacagtacg aggatattgc caaccgcagc   | 1020 |

# ES 2 720 763 T3

cgggctgagg ctgagagcat gtaccagatc aagtatgagg agctgcagag cctggctggg 1080  
 aagcacgggg atgacctgcg gcgcacaaag actgagatct ctgagatgaa ccggaacatc 1140  
 agccggctcc aggctgagat tgagggcctc aaaggccaga gggcttcctt ggaggccgcc 1200  
 attgcagatg ccgagcagcg tggagagctg gccattaagg atgccaacgc caagttgtcc 1260  
 gagctggagg ccgccctgca gcgggccaag caggacatgg cgcggcagct gcgtgagtac 1320  
 caggagctga tgaacgtcaa gctggccctg gacatcgaga tcgccaccta caggaagctg 1380  
 ctggagggcg aggagagccg gctggagtct gggatgcaga acatgagtat tcatacgaag 1440  
 accaccagcg gctatgcagg tggctctgagc tcggcctatg ggggcctcac aagccccggc 1500  
 ctcagctaca gcctgggctc cagctttggc tctggcgcg gctccagctc cttcagccgc 1560  
 accagctcct ccaggggcct gggtgtgaag aagatcgaga cacgtgatgg gaagctgggtg 1620  
 tctgagtctt ctgacgtcct gcccaagtga acagctgcgg cagcccctcc cagcctaccc 1680  
 ctctctgcgt gcccagagc ctgggaagga ggccgctatg cagggtagca ctgggaacag 1740  
 gagaccacc tgaggctcag ccctagccct cagcccacct ggggagttaa ctacctgggg 1800  
 accccccttg cccatgcctc cagctacaaa acaattcaat tgcttttttt ttttgggtcca 1860  
 aaataaaacc tcagctagct ctgccaatgt caaaaaaaaa a 1901

<210> 9

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Thr Thr Thr Phe Leu Gln Thr Ser Ser Ser Thr Phe Gly Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Thr Arg Gly Gly Ser Leu Leu Ala Gly Gly Gly Gly Phe Gly Gly  
 20 25 30

Gly Ser Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ile Ser Ala Ser Ser  
 35 40 45

Ala Arg Phe Val Ser Ser Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Met  
 50 55 60

Arg Val Cys Gly Phe Gly Gly Gly Ala Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly  
 65 70 75 80

Phe Gly Gly Gly Val Gly Gly Gly Phe Gly Gly Gly Phe Gly Gly Gly  
 85 90 95

Asp Gly Gly Leu Leu Ser Gly Asn Glu Lys Ile Thr Met Gln Asn Leu  
 100 105 110

# ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Asp | Arg | Leu | Ala | Ser | Tyr | Leu | Asp | Lys | Val | Arg | Ala | Leu | Glu | Glu | 115 | 120 | 125 |
| Ala | Asn | Ala | Asp | Leu | Glu | Val | Lys | Ile | His | Asp | Trp | Tyr | Gln | Lys | Gln | 130 | 135 | 140 |
| Thr | Pro | Thr | Ser | Pro | Glu | Cys | Asp | Tyr | Ser | Gln | Tyr | Phe | Lys | Thr | Ile | 145 | 150 | 155 |
| Glu | Glu | Leu | Arg | Asp | Lys | Ile | Met | Ala | Thr | Thr | Ile | Asp | Asn | Ser | Arg | 165 | 170 | 175 |
| Val | Ile | Leu | Glu | Ile | Asp | Asn | Ala | Arg | Leu | Ala | Ala | Asp | Asp | Phe | Arg | 180 | 185 | 190 |
| Leu | Lys | Tyr | Glu | Asn | Glu | Leu | Ala | Leu | Arg | Gln | Gly | Val | Glu | Ala | Asp | 195 | 200 | 205 |
| Ile | Asn | Gly | Leu | Arg | Arg | Val | Leu | Asp | Glu | Leu | Thr | Leu | Ala | Arg | Thr | 210 | 215 | 220 |
| Asp | Leu | Glu | Met | Gln | Ile | Glu | Gly | Leu | Asn | Glu | Glu | Leu | Ala | Tyr | Leu | 225 | 230 | 235 |
| Lys | Lys | Asn | His | Glu | Glu | Glu | Met | Lys | Glu | Phe | Ser | Ser | Gln | Leu | Ala | 245 | 250 | 255 |
| Gly | Gln | Val | Asn | Val | Glu | Met | Asp | Ala | Ala | Pro | Gly | Val | Asp | Leu | Thr | 260 | 265 | 270 |
| Arg | Val | Leu | Ala | Glu | Met | Arg | Glu | Gln | Tyr | Glu | Ala | Met | Ala | Glu | Lys | 275 | 280 | 285 |
| Asn | Arg | Arg | Asp | Val | Glu | Ala | Trp | Phe | Phe | Ser | Lys | Thr | Glu | Glu | Leu | 290 | 295 | 300 |
| Asn | Lys | Glu | Val | Ala | Ser | Asn | Thr | Glu | Met | Ile | Gln | Thr | Ser | Lys | Thr | 305 | 310 | 315 |
| Glu | Ile | Thr | Asp | Leu | Arg | Arg | Thr | Met | Gln | Glu | Leu | Glu | Ile | Glu | Leu | 325 | 330 | 335 |
| Gln | Ser | Gln | Leu | Ser | Met | Lys | Ala | Gly | Leu | Glu | Asn | Ser | Leu | Ala | Glu | 340 | 345 | 350 |
| Thr | Glu | Cys | Arg | Tyr | Ala | Thr | Gln | Leu | Gln | Gln | Ile | Gln | Gly | Leu | Ile |     |     |     |

# ES 2 720 763 T3

355 360 365

Gly Gly Leu Glu Ala Gln Leu Ser Glu Leu Arg Cys Glu Met Glu Ala  
370 375 380

Gln Asn Gln Glu Tyr Lys Met Leu Leu Asp Ile Lys Thr Arg Leu Glu  
385 390 395 400

Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Ser Leu Leu Glu Gly Gln Asp Ala Lys  
405 410 415

Met Ala Gly Ile Gly Ile Arg Glu Ala Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
420 425 430

Ser Ser Asn Phe His Ile Asn Val Glu Glu Ser Val Asp Gly Gln Val  
435 440 445

Val Ser Ser His Lys Arg Glu Ile  
450 455

<210> 10  
<211> 1861  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 10

cactcaaggt gtgcaggcag ctgtgtttgt caggaaggca gaaggagttg gctttgcttt 60

aggggaggag acgaggtccc acaacaccct ctgaagggtg tataaggagc cccagcgtgc 120

agcctggcct ggtacctcct gccagcatct cttgggtttg ctgagaactc acgggctcca 180

gctacctggc catgaccacc acatttctgc aaacttcttc ctccaccttt gggggtggct 240

caacccgagg gggttcctc ctggctgggg gaggtggctt tgggtggggg agtctctctg 300

ggggagggtg aagccgaagt atctcagctt cttctgctag gtttgtctct tcagggtcag 360

gaggaggata tgggggtggc atgaggtct gtggctttgg tggaggggct ggtagtgttt 420

tcggtggagg ctttggaggg ggcgttggtg ggggttttgg tgggtggcttt ggtggtggcg 480

atggtggtct cctctctggc aatgagaaaa ttaccatgca gaacctcaat gaccgcctgg 540

cctcctacct ggacaaggta cgtgccctgg aggaggccaa tgctgacctg gaggtgaaga 600

tccatgactg gtaccagaag cagaccccaa ccagcccaga atgcgactac agccaatact 660

tcaagaccat tgaagagctc cgggacaaga tcatggccac caccatcgac aactcccggg 720

tcacctctga gatcgacaat gccaggctgg ctgcggacga cttcaggctc aagtatgaga 780

atgagctggc cctgcgccag ggcgttgagg ctgacatcaa cggttgccg cgagtcctgg 840

atgagctgac cctggccagg actgacctgg agatgcagat cgagggcctg aatgaggagc 900

5

# ES 2 720 763 T3

```

tagcctacct gaagaagaac cacgaagagg agatgaagga gttcagcagc cagctggccg      960
gccaggtcaa tgtggagatg gacgcagcac cgggtgtgga cctgacccgt gtgctggcag      1020
agatgagggg gcagtacgag gccatggcgg agaagaaccg ccgggatgtc gaggcctggt      1080
tcttcagcaa gactgaggag ctgaacaaag aggtggcctc caacacagaa atgatccaga      1140
ccagcaagac ggagatcaca gacctgagac gcacgatgca ggagctggag atcgagctgc      1200
agtcccagct cagcatgaaa gctgggctgg agaactcact ggccgagaca gagtgccgct      1260
atgccacgca gctgcagcag atccaggggc tcattggtgg cctggaggcc cagctgagtg      1320
agctccgatg cgagatggag gctcagaacc aggagtacaa gatgctgctt gacataaaga      1380
cacggctgga gcaggagatc gctacttacc gcagcctgct cgagggccag gatgccaaga      1440
tggctggcat tggcatcagg gaagcctctt caggaggtgg tggtagcagc agcaatttcc      1500
acatcaatgt agaagagtca gtggatggac aggtggtttc ttcccacaag agagaaatct      1560
aagtgtctat tgcaggagaa acgtcccttg cactcccca ctctcatcag gccaagtgga      1620
ggactggcca gagggcctgc acatgcaaac tccagtcctt gccttcagag agctgaaaag      1680
ggtccctogg tcttttattt cagggctttg catgcgctct attcccctc tgcctctccc      1740
caccttcttt ggagcaagga gatgcagctg tattgtgtaa caagctcatt tgtacagtgt      1800
ctgttcatgt aataaagaat tacttttcct tttgcaaata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      1860
a                                                                 1861

```

<210> 11

<211> 430

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

```

Met Ser Phe Thr Thr Arg Ser Thr Phe Ser Thr Asn Tyr Arg Ser Leu
 1              5              10              15

```

```

Gly Ser Val Gln Ala Pro Ser Tyr Gly Ala Arg Pro Val Ser Ser Ala
      20              25              30

```

```

Ala Ser Val Tyr Ala Gly Ala Gly Gly Ser Gly Ser Arg Ile Ser Val
 35              40              45

```

```

Ser Arg Ser Thr Ser Phe Arg Gly Gly Met Gly Ser Gly Gly Leu Ala
 50              55              60

```

```

Thr Gly Ile Ala Gly Gly Leu Ala Gly Met Gly Gly Ile Gln Asn Glu
 65              70              75              80

```

```

Lys Glu Thr Met Gln Ser Leu Asn Asp Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp
      85              90              95

```

# ES 2 720 763 T3

Arg Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Arg Arg Leu Glu Ser Lys Ile  
 100 105 110  
 Arg Glu His Leu Glu Lys Lys Gly Pro Gln Val Arg Asp Trp Ser His  
 115 120 125  
 Tyr Phe Lys Ile Ile Glu Asp Leu Arg Ala Gln Ile Phe Ala Asn Thr  
 130 135 140  
 Val Asp Asn Ala Arg Ile Val Leu Gln Ile Asp Asn Ala Arg Leu Ala  
 145 150 155 160  
 Ala Asp Asp Phe Arg Val Lys Tyr Glu Thr Glu Leu Ala Met Arg Gln  
 165 170 175  
 Ser Val Glu Asn Asp Ile His Gly Leu Arg Lys Val Ile Asp Asp Thr  
 180 185 190  
 Asn Ile Thr Arg Leu Gln Leu Glu Thr Glu Ile Glu Ala Leu Lys Glu  
 195 200 205  
 Glu Leu Leu Phe Met Lys Lys Asn His Glu Glu Glu Val Lys Gly Leu  
 210 215 220  
 Gln Ala Gln Ile Ala Ser Ser Gly Leu Thr Val Glu Val Asp Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Ser Gln Asp Leu Ala Lys Ile Met Ala Asp Ile Arg Ala Gln Tyr  
 245 250 255  
 Asp Glu Leu Ala Arg Lys Asn Arg Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Trp Ser  
 260 265 270  
 Gln Gln Ile Glu Glu Ser Thr Thr Val Val Thr Thr Gln Ser Ala Glu  
 275 280 285  
 Val Gly Ala Ala Glu Thr Thr Leu Thr Glu Leu Arg Arg Thr Val Gln  
 290 295 300  
 Ser Leu Glu Ile Asp Leu Asp Ser Met Arg Asn Leu Lys Ala Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Glu Asn Ser Leu Arg Glu Val Glu Ala Arg Tyr Ala Leu Gln Met Glu  
 325 330 335  
 Gln Leu Asn Gly Ile Leu Leu His Leu Glu Ser Glu Leu Ala Gln Thr

# ES 2 720 763 T3

|   |                                                                     |     |     |      |
|---|---------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
|   | 340                                                                 | 345 | 350 |      |
|   | Arg Ala Glu Gly Gln Arg Gln Ala Gln Glu Tyr Glu Ala Leu Leu Asn     |     |     |      |
|   | 355                                                                 | 360 | 365 |      |
|   | Ile Lys Val Lys Leu Glu Ala Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Arg Leu Leu     |     |     |      |
|   | 370                                                                 | 375 | 380 |      |
|   | Glu Asp Gly Glu Asp Phe Asn Leu Gly Asp Ala Leu Asp Ser Ser Asn     |     |     |      |
|   | 385                                                                 | 390 | 395 | 400  |
|   | Ser Met Gln Thr Ile Gln Lys Thr Thr Thr Arg Arg Ile Val Asp Gly     |     |     |      |
|   | 405                                                                 | 410 | 415 |      |
|   | Lys Val Val Ser Glu Thr Asn Asp Thr Lys Val Leu Arg His             |     |     |      |
|   | 420                                                                 | 425 | 430 |      |
|   | <210> 12                                                            |     |     |      |
|   | <211> 1485                                                          |     |     |      |
|   | <212> ADN                                                           |     |     |      |
| 5 | <213> Homo sapiens                                                  |     |     |      |
|   | <400> 12                                                            |     |     |      |
|   | tccggggcgg gggcggggcc tcaactctgcg atataactcg ggtcgcgcgcg ctcgcgcagg |     |     | 60   |
|   | ccgccaccgt cgtccgcaaa gcctgagtcc tgtcctttct ctctccccgg acagcatgag   |     |     | 120  |
|   | cttcaccact cgctcacact tctccaccaa ctaccgggtcc ctggggtctg tccaggcgcc  |     |     | 180  |
|   | cagctacggc gcccggccgg tcagcagcgc ggccagcgtc tatgcaggcg ctgggggctc   |     |     | 240  |
|   | tggttcccg atctccgtgt cccgctccac cagcttcagg gccggcatgg ggtccggggg    |     |     | 300  |
|   | cctggccacc gggatagccg ggggtctggc aggaatggga ggcattccaga acgagaagga  |     |     | 360  |
|   | gacctgcaa agcctgaacg accgcctggc ctcttacctg gacagagtga ggagcctgga    |     |     | 420  |
|   | gaccgagaac cggaggctgg agagcaaaat ccgggagcac ttggagaaga agggacccca   |     |     | 480  |
|   | ggtcagagac tggagccatt acttcaagat catcgaggac ctgagggtc agatcttcgc    |     |     | 540  |
|   | aaatactgtg gacaatgccc gcatcgttct gcagattgac aatgcccgtc ttgctgtga    |     |     | 600  |
|   | tgactttaga gtcaagtatg agacagagct ggccatgcmc cagtctgtgg agaacgacat   |     |     | 660  |
|   | ccatgggctc cgcaaggcca ttgatgacac caatatcaca cgactgcagc tggagacaga   |     |     | 720  |
|   | gatcgaggct ctcaaggagg agctgctctt catgaagaag aaccacgaag aggaagtaaa   |     |     | 780  |
|   | aggcctacaa gccagattg ccagctctgg gttgaccgtg gaggtagatg cccccaatc     |     |     | 840  |
|   | tcaggacctc gccaaatca tggcagacat ccggggccaa tatgacgagc tggctcgaa     |     |     | 900  |
|   | gaaccgagag gagctagaca agtactggtc tcagcagatt gaggagagca ccacagtgg    |     |     | 960  |
|   | caccacacag tctgtgagg ttggagctgc tgagacgagc ctacagagc tgagacgtac     |     |     | 1020 |

# ES 2 720 763 T3

agtccagtcc ttggagatcg acctggactc catgagaaat ctgaaggcca gcttggagaa 1080  
 cagcctgagg gaggtggagg cccgctacgc cctacagatg gagcagctca acgggatcct 1140  
 gctgcacctt gagtcagagc tggcacagac ccgggcagag ggacagcgcc agggccagga 1200  
 gtatgaggcc ctgctgaaca tcaaggtcaa gctggaggct gagatcgcca cctaccgccg 1260  
 cctgctggaa gatggcgagg actttaatct tggatgagcc ttggacagca gcaactccat 1320  
 gcaaaccatc caaaagacca ccacccgccg gatagtggat ggcaaagtgg tgtctgagac 1380  
 caatgacacc aaagtcttga ggcattaagc cagcagaagc aggggtaccct ttggggagca 1440  
 ggaggccaat aaaaagttca gaggttcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1485  
 <210> 13  
 <211> 430  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13  
 Met Ser Phe Thr Thr Arg Ser Thr Phe Ser Thr Asn Tyr Arg Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Val Gln Ala Pro Ser Tyr Gly Ala Arg Pro Val Ser Ser Ala  
 20 25 30  
 Ala Ser Val Tyr Ala Gly Ala Gly Gly Ser Gly Ser Arg Ile Ser Val  
 35 40 45  
 Ser Arg Ser Thr Ser Phe Arg Gly Gly Met Gly Ser Gly Gly Leu Ala  
 50 55 60  
 Thr Gly Ile Ala Gly Gly Leu Ala Gly Met Gly Gly Ile Gln Asn Glu  
 65 70 75 80  
 Lys Glu Thr Met Gln Ser Leu Asn Asp Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp  
 85 90 95  
 Arg Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Arg Arg Leu Glu Ser Lys Ile  
 100 105 110  
 Arg Glu His Leu Glu Lys Lys Gly Pro Gln Val Arg Asp Trp Ser His  
 115 120 125  
 Tyr Phe Lys Ile Ile Glu Asp Leu Arg Ala Gln Ile Phe Ala Asn Thr  
 130 135 140  
 Val Asp Asn Ala Arg Ile Val Leu Gln Ile Asp Asn Ala Arg Leu Ala  
 145 150 155 160

# ES 2 720 763 T3

Ala Asp Asp Phe Arg Val Lys Tyr Glu Thr Glu Leu Ala Met Arg Gln  
165 170 175

Ser Val Glu Asn Asp Ile His Gly Leu Arg Lys Val Ile Asp Asp Thr  
180 185 190

Asn Ile Thr Arg Leu Gln Leu Glu Thr Glu Ile Glu Ala Leu Lys Glu  
195 200 205

Glu Leu Leu Phe Met Lys Lys Asn His Glu Glu Glu Val Lys Gly Leu  
210 215 220

Gln Ala Gln Ile Ala Ser Ser Gly Leu Thr Val Glu Val Asp Ala Pro  
225 230 235 240

Lys Ser Gln Asp Leu Ala Lys Ile Met Ala Asp Ile Arg Ala Gln Tyr  
245 250 255

Asp Glu Leu Ala Arg Lys Asn Arg Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Trp Ser  
260 265 270

Gln Gln Ile Glu Glu Ser Thr Thr Val Val Thr Thr Gln Ser Ala Glu  
275 280 285

Val Gly Ala Ala Glu Thr Thr Leu Thr Glu Leu Arg Arg Thr Val Gln  
290 295 300

Ser Leu Glu Ile Asp Leu Asp Ser Met Arg Asn Leu Lys Ala Ser Leu  
305 310 315 320

Glu Asn Ser Leu Arg Glu Val Glu Ala Arg Tyr Ala Leu Gln Met Glu  
325 330 335

Gln Leu Asn Gly Ile Leu Leu His Leu Glu Ser Glu Leu Ala Gln Thr  
340 345 350

Arg Ala Glu Gly Gln Arg Gln Ala Gln Glu Tyr Glu Ala Leu Leu Asn  
355 360 365

Ile Lys Val Lys Leu Glu Ala Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Arg Leu Leu  
370 375 380

Glu Asp Gly Glu Asp Phe Asn Leu Gly Asp Ala Leu Asp Ser Ser Asn  
385 390 395 400

Ser Met Gln Thr Ile Gln Lys Thr Thr Thr Arg Arg Ile Val Asp Gly  
405 410 415

Lys Val Val Ser Glu Thr Asn Asp Thr Lys Val Leu Arg His  
420 425 430

<210> 14

# ES 2 720 763 T3

<211> 1439

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 14

```
gcagcctcga gggccaacaa cacctgctgt ccgtgtccat gcccggttgg ccaccccgtt      60
tctgggggga tgagcttcac cactcgctcc accttctcca ccaactaccg gtccctgggc      120
tctgtccagg cgcccagcta cggcgcccgg ccggtcagca gcgcgccag cgtctatgca      180
ggcgctgggg gctctggttc ccgcatctcc gtgtcccgct ccaccagctt cagggggcggc      240
atggggtccg ggggcctggc caccgggata gccgggggtc tggcaggaat gggaggcatc      300
cagaacgaga aggagaccat gcaaagcctg aacgaccgcc tggcctctta cctggacaga      360
gtgaggagcc tggagaccga gaaccggagg ctggagagca aaatccggga gcacttggag      420
aagaagggac cccaggtcag agactggagc cattacttca agatcatcga ggacctgagg      480
gctcagatct tcgcaaatac tgtggacaat gcccgcatcg ttctgcagat tgacaatgcc      540
cgtcttgctg ctgatgactt tagagtcaag tatgagacag agctggccat gcgccagtct      600
gtggagaacg acatccatgg gctccgcaag gtcattgatg acaccaatat cacacgactg      660
cagctggaga cagagatcga ggctctcaag gaggagctgc tcttcatgaa gaagaaccac      720
gaagaggaag taaaaggcct acaagcccag attgccagct ctgggttgac cgtggaggta      780
gatgccccca aatctcagga cctcgccaag atcatggcag acatccgggc ccaatatgac      840
gagctggctc ggaagaaccg agaggagcta gacaagtact ggtctcagca gattgaggag      900
agcaccacag tggtcaccac acagtctgct gaggttggag ctgctgagac gacgctcaca      960
gagctgagac gtacagtcca gtccttggag atcgacctgg actccatgag aaatctgaag     1020
gccagcttgg agaacagcct gagggagggtg gagggccgct acgccctaca gatggagcag     1080
ctcaacggga tcctgctgca ccttgagtca gagctggcac agacccgggc agagggacag     1140
cgccaggccc aggagtatga ggccctgctg aacatcaagg tcaagctgga ggctgagatc     1200
gccacctacc gccgcctgct ggaagatggc gaggacttta atcttgggtga tgccttggac     1260
agcagcaact ccatgcaaac catccaaaag accaccaccc gccggatagt ggatggcaaa     1320
gtggtgtctg agaccaatga caccaaagtt ctgaggcatt aagccagcag aagcagggta     1380
ccctttgggg agcaggaggc caataaaaag ttcagagttc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa     1439
```

5

<210> 15

<211> 400

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

10

# ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Thr | Ser | Tyr | Ser | Tyr | Arg | Gln | Ser | Ser | Ala | Thr | Ser | Ser | Phe | Gly | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Gly | Leu | Gly | Gly | Gly | Ser | Val | Arg | Phe | Gly | Pro | Gly | Val | Ala | Phe | Arg | 20  | 25  | 30  |     |
| Ala | Pro | Ser | Ile | His | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Arg | Gly | Val | Ser | Val | Ser | 35  | 40  | 45  |     |
| Ser | Ala | Arg | Phe | Val | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Gly | Ala | Tyr | Gly | Gly | Gly | 50  | 55  | 60  |     |
| Tyr | Gly | Gly | Val | Leu | Thr | Ala | Ser | Asp | Gly | Leu | Leu | Ala | Gly | Asn | Glu | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Lys | Leu | Thr | Met | Gln | Asn | Leu | Asn | Asp | Arg | Leu | Ala | Ser | Tyr | Leu | Asp | 85  | 90  | 95  |     |
| Lys | Val | Arg | Ala | Leu | Glu | Ala | Ala | Asn | Gly | Glu | Leu | Glu | Val | Lys | Ile | 100 | 105 | 110 |     |
| Arg | Asp | Trp | Tyr | Gln | Lys | Gln | Gly | Pro | Gly | Pro | Ser | Arg | Asp | Tyr | Ser | 115 | 120 | 125 |     |
| His | Tyr | Tyr | Thr | Thr | Ile | Gln | Asp | Leu | Arg | Asp | Lys | Ile | Leu | Gly | Ala | 130 | 135 | 140 |     |
| Thr | Ile | Glu | Asn | Ser | Arg | Ile | Val | Leu | Gln | Ile | Asp | Asn | Ala | Arg | Leu | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Ala | Ala | Asp | Asp | Phe | Arg | Thr | Lys | Phe | Glu | Thr | Glu | Gln | Ala | Leu | Arg | 165 | 170 | 175 |     |
| Met | Ser | Val | Glu | Ala | Asp | Ile | Asn | Gly | Leu | Arg | Arg | Val | Leu | Asp | Glu | 180 | 185 | 190 |     |
| Leu | Thr | Leu | Ala | Arg | Thr | Asp | Leu | Glu | Met | Gln | Ile | Glu | Gly | Leu | Lys | 195 | 200 | 205 |     |
| Glu | Glu | Leu | Ala | Tyr | Leu | Lys | Lys | Asn | His | Glu | Glu | Glu | Ile | Ser | Thr | 210 | 215 | 220 |     |
| Leu | Arg | Gly | Gln | Val | Gly | Gly | Gln | Val | Ser | Val | Glu | Val | Asp | Ser | Ala | 225 | 230 | 235 | 240 |

# ES 2 720 763 T3

Pro Gly Thr Asp Leu Ala Lys Ile Leu Ser Asp Met Arg Ser Gln Tyr  
245 250 255

Glu Val Met Ala Glu Gln Asn Arg Lys Asp Ala Glu Ala Trp Phe Thr  
260 265 270

Ser Arg Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Gly His Thr Glu Gln  
275 280 285

Leu Gln Met Ser Arg Ser Glu Val Thr Asp Leu Arg Arg Thr Leu Gln  
290 295 300

Gly Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ser Met Lys Ala Ala Leu  
305 310 315 320

Glu Asp Thr Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Phe Gly Ala Gln Leu Ala  
325 330 335

His Ile Gln Ala Leu Ile Ser Gly Ile Glu Ala Gln Leu Gly Asp Val  
340 345 350

Arg Ala Asp Ser Glu Arg Gln Asn Gln Glu Tyr Gln Arg Leu Met Asp  
355 360 365

Ile Lys Ser Arg Leu Glu Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Ser Leu Leu  
370 375 380

Glu Gly Gln Glu Asp His Tyr Asn Asn Leu Ser Ala Ser Lys Val Leu  
385 390 395 400

<210> 16

<211> 1490

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 16

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| agatatccgc ccctgacacc attcctccct tccccctcc accggccgcg ggcataaaag   | 60  |
| gcgccagggtg agggcctcgc cgctcctccc gcgaatcgca gcttctgaga ccagggttgc | 120 |
| tccgtccgtg ctccgcctcg ccatgacttc ctacagctat cgccagtcgt cggccacgtc  | 180 |
| gtccttcgga ggcctgggcg gcggctccgt gcgttttggg ccgggggtcg cctttcgcg   | 240 |
| gccagcatt cacgggggct ccggcgccgc cggcgatatcc gtgtcctccg cccgctttgt  | 300 |
| gtcctcgccc tcctcggggg cctacggcgg cggctacggc ggcgtcctga ccgcgtccga  | 360 |
| cgggctgctg gcgggcaacg agaagctaac catgcagaac ctcaacgacc gcctggcctc  | 420 |
| ctacctggac aaggtgctgc ccctggaggc ggccaacggc gagctagagg tgaagatccg  | 480 |
| cgactggtac cagaagcagg ggcctgggcc ctcccgcgac tacagccact actacacgac  | 540 |

catccaggac ctgcgggaca agattcttgg tgccaccatt gagaactcca ggattgtcct 600  
gcagatcgac aatgcccgtc tggctgcaga tgacttccga accaagtttg agacggaaca 660  
ggctctgcgc atgagcgtgg aggccgacat caacggcctg cgcaggggtgc tggatgagct 720  
gaccctggcc aggaccgacc tggagatgca gatcgaaggc ctgaaggaag agctggccta 780  
cctgaagaag aaccatgagg aggaaatcag tacgctgagg ggccaagtgg gaggccagggt 840  
cagtgtggag gtggattccg ctccggggcac cgatctcgcc aagatcctga gtgacatgcg 900  
aagccaatat gaggtcatgg ccgagcagaa ccggaaggat gctgaagcct gggtcaccag 960  
ccggactgaa gaattgaacc gggaggtcgc tggccacacg gagcagctcc agatgagcag 1020  
gtccgaggtt actgacctgc ggcgaccctt tcagggtctt gagattgagc tgcagtcaca 1080  
gctgagcatg aaagctgcct tggagacac actggcagaa acggaggcgc gctttggagc 1140  
ccagctggcg catatccagg cgctgatcag cggattgaa gccagctgg gcgatgtgcg 1200  
agctgatagt gagcggcaga atcaggagta ccagcggctc atggacatca agtcgcggt 1260  
ggagcaggag attgccacct accgcagcct gctcgaggga caggaagatc actacaacaa 1320  
tttgtctgcc tccaaggtcc tctgaggcag caggctctgg ggcttctgct gtcctttgga 1380  
gggtgtcttc tgggtagagg gatgggaagg aagggaacct taccgccggc tcttctcctg 1440  
acctgccaat aaaaatttat ggtccaaggg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1490

<210> 17

<211> 378

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Asp Ser Val Arg Ser Gly Ala Phe Gly His Leu Phe Arg Pro Asp  
1 5 10 15

Asn Phe Ile Phe Gly Gln Ser Gly Ala Gly Asn Asn Trp Ala Lys Gly  
20 25 30

His Tyr Thr Glu Gly Ala Glu Leu Val Asp Ser Val Leu Asp Val Val  
35 40 45

Arg Lys Glu Cys Glu Asn Cys Asp Cys Leu Gln Gly Phe Gln Leu Thr  
50 55 60

His Ser Leu Gly Gly Gly Thr Gly Ser Gly Met Gly Thr Leu Leu Ile  
65 70 75 80

Ser Lys Val Arg Glu Glu Tyr Pro Asp Arg Ile Met Asn Thr Phe Ser  
85 90 95

5

# ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Val | Val | Pro | Ser | Pro | Lys | Val | Ser | Asp | Thr | Val | Val | Glu | Pro | Tyr | Asn |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Ala | Thr | Leu | Ser | Ile | His | Gln | Leu | Val | Glu | Asn | Thr | Asp | Glu | Thr | Tyr |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |
| Cys | Ile | Asp | Asn | Glu | Ala | Leu | Tyr | Asp | Ile | Cys | Phe | Arg | Thr | Leu | Lys |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |
| Leu | Ala | Thr | Pro | Thr | Tyr | Gly | Asp | Leu | Asn | His | Leu | Val | Ser | Ala | Thr |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
| Met | Ser | Gly | Val | Thr | Thr | Ser | Leu | Arg | Phe | Pro | Gly | Gln | Leu | Asn | Ala |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |
| Asp | Leu | Arg | Lys | Leu | Ala | Val | Asn | Met | Val | Pro | Phe | Pro | Arg | Leu | His |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |
| Phe | Phe | Met | Pro | Gly | Phe | Ala | Pro | Leu | Thr | Ala | Arg | Gly | Ser | Gln | Gln |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |
| Tyr | Arg | Ala | Leu | Thr | Val | Pro | Glu | Leu | Thr | Gln | Gln | Met | Phe | Asp | Ala |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |
| Lys | Asn | Met | Met | Ala | Ala | Cys | Asp | Pro | Arg | His | Gly | Arg | Tyr | Leu | Thr |  |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| Val | Ala | Thr | Val | Phe | Arg | Gly | Arg | Met | Ser | Met | Lys | Glu | Val | Asp | Glu |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |
| Gln | Met | Leu | Ala | Ile | Gln | Ser | Lys | Asn | Ser | Ser | Tyr | Phe | Val | Glu | Trp |  |
|     |     | 260 |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |
| Ile | Pro | Asn | Asn | Val | Lys | Val | Ala | Val | Cys | Asp | Ile | Pro | Pro | Arg | Gly |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |
| Leu | Lys | Met | Ser | Ser | Thr | Phe | Ile | Gly | Asn | Ser | Thr | Ala | Ile | Gln | Glu |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| Leu | Phe | Lys | Arg | Ile | Ser | Glu | Gln | Phe | Thr | Ala | Met | Phe | Arg | Arg | Lys |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |
| Ala | Phe | Leu | His | Trp | Tyr | Thr | Gly | Glu | Gly | Met | Asp | Glu | Met | Glu | Phe |  |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |
| Thr | Glu | Ala | Glu | Ser | Asn | Met | Asn | Asp | Leu | Val | Ser | Glu | Tyr | Gln | Gln |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |

# ES 2 720 763 T3

Tyr Gln Asp Ala Thr Ala Glu Glu Glu Gly Glu Met Tyr Glu Asp Asp  
355 360 365

Glu Glu Glu Ser Glu Ala Gln Gly Pro Lys  
370 375

<210> 18

<211> 1851

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 18

5

```
agacactcac cccggactcc cttgaacagg gacagggagg aaccccaggc agctagaccc 60
cagcagcagc cacacgagca cactgtgggg cagggagggg catctcttga gaacaaaaga 120
tccattttctc gactttccaa actggagagc ttcttgagag aaaagagaga gacaggtaca 180
ggtccacgcc acccacacac agccctgtgc acacagaccg gacacaggcg tccacagttc 240
tggaagatca tcagtgatga gcatggcatc gacccagcgc gcaactacgt gggcgactcg 300
gacttgcagc tggagcggat cagcgtctac tacaacgagg cctcttctca caagtacgtg 360
cctcgagcca ttctggtgga cctggaaccc ggaaccatgg acagtgtccg ctcaggggcc 420
tttgacatc tcttcaggcc tgacaatttc atctttggtc agagtggggc cggcaacaac 480
tggaagaggt gtcactacac ggagggggcg gagctggtgg attcggtcct ggatgtggtg 540
cggaagaggt gtgaaaactg cgactgcctg cagggtcttc agctgacca ctcgctgggg 600
ggcggcacgg gctccggcat gggcacgttg ctcatcagca aggtgctga ggagtatccc 660
gaccgcatca tgaacacctt cagcgtcgtg ccctcaccca aggtgtcaga cacggtggtg 720
gagccctaca acgccacgct gtccatccac cagctggtgg agaacacgga tgagacctac 780
tgcatcgaca acgaggcgct ctacgacatc tgcttcgca ccctcaagct ggccacgccc 840
acctacgggg acctcaacca cctggtatcg gccaccatga gaggagtcac cacctccttg 900
cgcttcccgg gccagctcaa cgctgacctg cgcaagctgg ccgtcaacat ggtgcccttc 960
ccgcgcctgc acttcttcat gcccggttc gccccctca cagcccgggg cagccagcag 1020
taccgggccc tgaccgtgcc cgagctcacc cagcagatgt tcgatgcaa gaacatgatg 1080
gccgcctgca acccgcgcca cggccgctac ctgacggtgg ccaccgtgtt ccggggccgc 1140
atgtccatga aggaggtgga cgagcagatg ctggccatcc agagcaagaa cagcagctac 1200
ttcgtggagt ggatcccaa caacgtgaag gtggccgtgt gtgacatccc gcccccgggc 1260
ctcaagatgt cctccacctt catcggaac agcacggcca tccaggagct gttcaagcgc 1320
atctccgagc agttcacggc catgttccgg cgcaaggcct tcctgcactg gtacacgggc 1380
gagggcatgg acgagatgga gttcaccgag gccgagagca acatgaacga cctggtgtcc 1440
```

# ES 2 720 763 T3

5

```

gagtaccagc agtaccagga cgccacggcc gaggaagagg gcgagatgta cgaagacgac      1500
gaggaggagt cggaggccca gggccccaag tgaagctgct cgcagctgga gtgagaggca      1560
ggtggcggcc ggggccgaag ccagcagtgt ctaaaccccc ggagccatct tgctgccgac      1620
accctgcttt cccctcgccc tagggctccc ttgccgccct cctgcagtat ttatggcctc      1680
gtcctcccca cctaggccac gtgtgagctg ctctgtgtctc tgtcttattg cagctccagg      1740
cctgacgttt tacggttttg ttttttactg gtttgtgttt atattttcgg ggataactaa      1800
taaattctatt gctgtcagat acccttaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a      1851
<210> 19
<211> 450
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 19
Met Arg Glu Ile Val His Ile Gln Ala Gly Gln Cys Gly Asn Gln Ile
 1              5              10              15

Gly Ala Lys Phe Trp Glu Val Ile Ser Asp Glu His Gly Ile Asp Pro
      20              25              30

Ser Gly Asn Tyr Val Gly Asp Ser Asp Leu Gln Leu Glu Arg Ile Ser
      35              40              45

Val Tyr Tyr Asn Glu Ala Ser Ser His Lys Tyr Val Pro Arg Ala Ile
      50              55              60

Leu Val Asp Leu Glu Pro Gly Thr Met Asp Ser Val Arg Ser Gly Ala
      65              70              75              80

Phe Gly His Leu Phe Arg Pro Asp Asn Phe Ile Phe Gly Gln Ser Gly
      85              90              95

Ala Gly Asn Asn Trp Ala Lys Gly His Tyr Thr Glu Gly Ala Glu Leu
      100             105             110

Val Asp Ser Val Leu Asp Val Val Arg Lys Glu Cys Glu Asn Cys Asp
      115             120             125

Cys Leu Gln Gly Phe Gln Leu Thr His Ser Leu Gly Gly Gly Thr Gly
      130             135             140

Ser Gly Met Gly Thr Leu Leu Ile Ser Lys Val Arg Glu Glu Tyr Pro
      145             150             155             160

Asp Arg Ile Met Asn Thr Phe Ser Val Val Pro Ser Pro Lys Val Ser

```

## ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| 165 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |  |  |  |  |
| Asp | Thr | Val | Val | Glu | Pro | Tyr | Asn | Ala | Thr | Leu | Ser | Ile | His | Gln | Leu |  |  |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |  |  |
| Val | Glu | Asn | Thr | Asp | Glu | Thr | Tyr | Cys | Ile | Asp | Asn | Glu | Ala | Leu | Tyr |  |  |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |  |  |
| Asp | Ile | Cys | Phe | Arg | Thr | Leu | Lys | Leu | Ala | Thr | Pro | Thr | Tyr | Gly | Asp |  |  |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Leu | Asn | His | Leu | Val | Ser | Ala | Thr | Met | Ser | Gly | Val | Thr | Thr | Ser | Leu |  |  |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |  |
| Arg | Phe | Pro | Gly | Gln | Leu | Asn | Ala | Asp | Leu | Arg | Lys | Leu | Ala | Val | Asn |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |  |  |
| Met | Val | Pro | Phe | Pro | Arg | Leu | His | Phe | Phe | Met | Pro | Gly | Phe | Ala | Pro |  |  |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |  |  |  |
| Leu | Thr | Ala | Arg | Gly | Ser | Gln | Gln | Tyr | Arg | Ala | Leu | Thr | Val | Pro | Glu |  |  |  |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |  |  |
| Leu | Thr | Gln | Gln | Met | Phe | Asp | Ala | Lys | Asn | Met | Met | Ala | Ala | Cys | Asp |  |  |  |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Pro | Arg | His | Gly | Arg | Tyr | Leu | Thr | Val | Ala | Thr | Val | Phe | Arg | Gly | Arg |  |  |  |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |  |  |  |
| Met | Ser | Met | Lys | Glu | Val | Asp | Glu | Gln | Met | Leu | Ala | Ile | Gln | Ser | Lys |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |  |  |  |
| Asn | Ser | Ser | Tyr | Phe | Val | Glu | Trp | Ile | Pro | Asn | Asn | Val | Lys | Val | Ala |  |  |  |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |  |  |  |
| Val | Cys | Asp | Ile | Pro | Pro | Arg | Gly | Leu | Lys | Met | Ser | Ser | Thr | Phe | Ile |  |  |  |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |  |  |  |
| Gly | Asn | Ser | Thr | Ala | Ile | Gln | Glu | Leu | Phe | Lys | Arg | Ile | Ser | Glu | Gln |  |  |  |  |
|     |     | 370 |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Phe | Thr | Ala | Met | Phe | Arg | Arg | Lys | Ala | Phe | Leu | His | Trp | Tyr | Thr | Gly |  |  |  |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |  |  |  |
| Glu | Gly | Met | Asp | Glu | Met | Glu | Phe | Thr | Glu | Ala | Glu | Ser | Asn | Met | Asn |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |  |  |  |

# ES 2 720 763 T3

Asp Leu Val Ser Glu Tyr Gln Gln Tyr Gln Asp Ala Thr Ala Glu Glu  
420 425 430

Glu Gly Glu Met Tyr Glu Asp Asp Glu Glu Glu Ser Glu Ala Gln Gly  
435 440 445

Pro Lys  
450

<210> 20

<211> 1794

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 20

gacatcagcc gatgcgaagg gcggggccgc ggctataaga gcgcgcggcc gcggtccccg 60  
accctcagca gccagcccgc cccgcccgcg cccgtccgca gccgcccgcc agacgcgccc 120  
agtatgaggg agatcgtgca catccaggcc ggccagtgcg gcaaccagat cggggccaag 180  
ttctgggaag tcatcagtga tgagcatggc atcgacccca gcggcaacta cgtgggcgac 240  
tcggacttgc agctggagcg gatcagcgtc tactacaacg aggcctcttc tcacaagtac 300  
gtgcctcgag ccattcttgt ggacctggaa cccggaacca tggacagtgt ccgctcaggg 360  
gcctttggac atctcttcag gcctgacaat ttcatctttg gtcagagtgg ggccggcaac 420  
aactgggcca agggctcacta cacggagggg gcggagctgg tggattcggc cctggatgtg 480  
gtgcggaagg agtgtgaaaa ctgcgactgc ctgcagggct tccagctgac ccactcgctg 540  
gggggcggca cgggctccgc catgggcacg ttgctcatca gcaagggtgc tgaggagtat 600  
cccgaccgca tcatgaacac cttcagcgtc gtgccctcac ccaagggtgc agacacgggtg 660  
gtggagccct acaacgccac gctgtccatc caccagctgg tggagaacac ggatgagacc 720  
tactgcatcg acaacgaggc gctctacgac atctgcttcc gcaccctcaa gctggccacg 780  
cccacctacg gggacctcaa ccacctggta tcggccacca tgagcggagt caccacctcc 840  
ttgcgcttcc cgggccagct caacgctgac ctgcgcaagc tggccgtcaa catggtgccc 900  
ttcccgcgcc tgcacttctt catgcccggc ttcgcccccc tcacagcccg gggcagccag 960  
cagtaccggg ccctgaccgt gcccgagctc acccagcaga tgttcgatgc caagaacatg 1020  
atggccgcct gcgaccgcgc ccacggccgc tacctgacgg tggccaccgt gttccggggc 1080  
cgcatgtcca tgaaggaggt ggacgagcag atgctggcca tccagagcaa gaacagcagc 1140  
tacttcgtgg agtggatccc caacaacgtg aaggtggccg tgtgtgacat cccgccccgc 1200  
ggcctcaaga tgtcctccac cttcatcggg aacagcacgg ccatccagga gctgttcaag 1260  
cgcatctccg agcagttcac ggccatgttc cggcgcaagg ccttcctgca ctggtacacg 1320  
ggcgagggca tggacgagat ggagttcacc gaggccgaga gcaacatgaa cgacctggtg 1380

# ES 2 720 763 T3

|   |                                                                     |      |
|---|---------------------------------------------------------------------|------|
|   | tccgagtacc agcagtagcca ggacgccacg gccgaggaag agggcgagat gtacgaagac  | 1440 |
|   | gacgaggagg agtcggaggc ccagggcccc aagtgaagct gctcgcagct ggagtgagag   | 1500 |
|   | gcaggtggcg gccggggccg aagccagcag tgtctaaacc cccggagcca tcttgctgcc   | 1560 |
|   | gacaccctgc tttcccctcg ccctagggct cccttgccgc cctcctgcag tatttatggc   | 1620 |
|   | ctcgtcctcc ccacctaggc cacgtgtgag ctgctcctgt ctctgtctta ttgcagctcc   | 1680 |
|   | aggcctgacg ttttacgggt ttgtttttta ctggtttgtg tttatatattt cggggatact  | 1740 |
|   | taataaatct attgctgtca gataccctta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa         | 1794 |
|   | <210> 21                                                            |      |
|   | <211> 163856                                                        |      |
|   | <212> ADN                                                           |      |
| 5 | <213> Homo sapiens                                                  |      |
|   | <400> 21                                                            |      |
|   | gcggccaggg gcggggcgcc gcagagcagc accggccgtg gctccggtag cagcaagttc   | 60   |
|   | gaaccccgtc cccgctccgc ttcggttctc gctccttcgg cccttggggc tccaaacacc   | 120  |
|   | agtccccggc agctcgttgc gcattgcgct ctccccgcca ccaggatgcc ggtaaccgag   | 180  |
|   | aaggatctag ctgaggacgc gccttggaag aagatccagc agaacacgtt cacacgctgg   | 240  |
|   | tgcaacgagc acctcaagtg cgtgaacaaa cgcacggcca acctgcagac cgacctgagc   | 300  |
|   | gacgggctgc ggctcatcgc gctgctcgag gtgctcagcc agaagcgcac gtaccgcaag   | 360  |
|   | taccatcagc ggcccacctt tcgccagatg cagctcgaga atgtgtccgt ggcgctcgag   | 420  |
|   | ttcctggacc gtgagagcat caagctcgtg tccatcgggtg agttctcttg ccggggcccag | 480  |
|   | gcgcccactg tggtgccgac ccgccccgc gcgtgcaccc ctgaggaggg cgaggatttc    | 540  |
|   | ccgcagcgcg cccccacctc ggagataaag gggagtcgtc cccaggggtg gggttatagg   | 600  |
|   | ggcctagacc ccctccccgg tgtcttcccc tgggatggga cctgttgtga tcgctccccg   | 660  |
|   | ccatccgccc cagcagtgca cctttggctg gctaagggtt gaggggttgg gctggggcca   | 720  |
|   | caggaggaga ggtggagttg ttgcatttct ctacacctgg ggcgccccta tgggagctag   | 780  |
|   | gggactagaa accctcgttc gctgtccccg ggggcggggc ctagggtcag atgctccgag   | 840  |
|   | gagtgtcttc cctgctgcgc ccaggttggg gctctcagag gcagctgaat gggcgttggc   | 900  |
|   | tcggaggccg gcccgtaga cctgaggagg aaccgttctc tgcgcctggg gcctccctgc    | 960  |
|   | ccaggtagag acagagacct ggtaccttc cctgccgtcg ctggaatggg tgtggggccc    | 1020 |
|   | gaggttgcaa ggtagggcg ggggtgtgtg cctcgtcttc tctgctcca gctcagctct     | 1080 |
|   | ggccgcgcgc cgcaggttga acccactcct tgctgccgaa gttataattt agagatgggtg  | 1140 |
|   | gtggtaacag taattgctgt cttgtaggga gcccaactag cgtccactgt gtaccgtcag   | 1200 |
|   | ccttctaagt tatctccgtc cctacgcac cgtccatctg gggtagaggc agaccattt     | 1260 |

# ES 2 720 763 T3

|            |            |            |            |            |             |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| tacagataag | ggggtccgga | gggttaattg | acctgtccaa | ggtcagcaag | tagggcccag  | 1320 |
| ctgagaactg | aaggaagtgg | gcaacagtta | gaaggaggct | ttgttttcct | ctcctctccc  | 1380 |
| aaacctacac | cagggctctc | ctgaaaggag | ggagggaatt | gggtgtctct | gctggactgg  | 1440 |
| gccttctcgt | ctggggagga | agaataagga | tgaagtctcc | cttgtgggtc | gagatagttg  | 1500 |
| gaggcttccc | agagggccac | aaggctactg | atagtgtggg | ctgtgatggg | aggggctgtg  | 1560 |
| atgtgtgtgt | gcatgtgggc | gtttgtgcag | agaacgtgtg | tacacacata | gcatgtgtgt  | 1620 |
| atagcatgtg | catatgcaaa | gagtttgcag | gtacacggaa | tgtatgcaga | gaatgtgtat  | 1680 |
| ccacctacac | gtgtgtatgg | gtgtgtgtat | gtgtgtgtgt | gtatgtgggt | gggtgggtgt  | 1740 |
| gggttggggc | agaggagggt | tctgggtctg | gatctcttcc | taaggagaac | cagggactgg  | 1800 |
| ccctggcctg | tgatttgggt | ctcttcctga | ggaaaccagg | tcactatagt | gaccctagtg  | 1860 |
| acaggaagaa | agggagatgg | gtgtggctgc | caggactttc | tccagtggaa | aagggaattcc | 1920 |
| ctctaggctg | agcctcccct | gggccttagg | gcctcaccct | tcccttcccc | cacacctgtc  | 1980 |
| ctggcaggta | aggctgcttc | ctgcttcctg | ggcccagatg | gcagccgcac | caccagctg   | 2040 |
| atctccagca | gccttcccc  | tccccagggt | tggcttccct | gcagaagaat | ctgcatggca  | 2100 |
| cgctgttgtc | ttctttctgg | ggcccatctc | ctgtactggg | gagggagaac | ctcagaatct  | 2160 |
| cctggaattc | tttaccattc | agaaaccagc | ctcccctctg | aagaatccca | aggcccagct  | 2220 |
| gggctcaatt | tggtatctgt | ctttgtttta | aaaatgtgta | tttatTTaat | taactgaata  | 2280 |
| aagaaactta | aagtaaacca | gaagtatcca | aatacgacat | gaaatctcta | aaacaacaac  | 2340 |
| aaaacaaaac | caaaccgcag | cactagcaaa | tcacagactg | cctgatctac | ccactgttta  | 2400 |
| cagaggcagc | agctacttcc | agcactgtct | ctcatcagtg | cccggggctg | tgggtctcat  | 2460 |
| tctagatttt | gtctacattt | ttttacatgg | ttctcctgat | tccctgctcc | ccctccccac  | 2520 |
| caccgccccg | cctggagatg | gagccttgct | ctgtctccag | gctggagtac | aatggtgcc   | 2580 |
| tctctgctca | ctgcaacctc | cacctcccgg | gttcaagcga | ttcttctgcc | tcagcctcct  | 2640 |
| gagtagctag | aattacaggc | acatgccacc | acgcccggct | aatttttgta | ttcttagtag  | 2700 |
| agatgggggt | tcaccatggt | ggccaggctg | gtctcgaact | cttgacctca | tgatatgccc  | 2760 |
| gcctcggcct | cccaagtgcg | ggggttacag | ccctgagcca | ccgcgcccag | cccgtcctc   | 2820 |
| cttttatTTt | cgaatccact | caggccctag | ctactcccat | tgtcccgcag | ttccagggtt  | 2880 |
| agttagcttc | ccttcctctg | tgctgggcct | gtgggctgtt | ggcagcttct | tcctgttct   | 2940 |
| accacaactt | gcattctatt | ttttccttt  | ttaatgattt | cttggatcat | attccccaga  | 3000 |
| gtgacattcc | tgggttaaag | gggtgaccca | catttatgac | ttgtatcatt | ggctgcctaa  | 3060 |
| ttgtctctcc | gagagatctt | gcaacaaaca | ggttttccag | cctctggaga | ccacagagag  | 3120 |

# ES 2 720 763 T3

|             |             |             |             |            |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| ccctggcaag  | tgccaggact  | gctgtgggga  | taaagcagga  | ggcttcttcc | ctaagctctt  | 3180 |
| gaggctgttg  | tggttaatgg  | tccttcatcc  | ttcaaggcaa  | agttacctcc | agcttggaact | 3240 |
| aaggttcata  | tattcactgc  | ttaggttggtg | ttacattgtg  | ctgacaatga | cactagcttc  | 3300 |
| aatttggggg  | cacctactgg  | gtgttaagtg  | tggttctgttg | atcaccccat | tgaattttca  | 3360 |
| tgctaatacat | tgattgacag  | caactactgc  | cctatctcta  | atgatctgct | tctgcaagtc  | 3420 |
| acttagagag  | ttcagggcctt | aacactgtcc  | tgggcatgtg  | ttgcttagaa | aatggcgctt  | 3480 |
| gttaattaaa  | taagggtgctg | tctaataatt  | atctcaaaag  | taatgccagg | gctggatgcc  | 3540 |
| gtggctcacg  | cctgtaatcc  | cagcacttta  | ggaggccaag  | gtgggtggat | cacctgaggt  | 3600 |
| caggagttcg  | agaccagcct  | ggacaacatg  | gtgaaaccct  | agctctacta | aaaatacaaa  | 3660 |
| aattagctgg  | gcatggtggt  | gcacacctgt  | agtcccagct  | actcgggagg | ctgaggcagg  | 3720 |
| agaattgctt  | gaaccgggga  | ggtggaggtt  | gcagtgaagc  | gaggtctttg | tgtaactgca  | 3780 |
| ctccagcctg  | ggagagcgag  | actctgactc  | aaaaaaaaaa  | aaaaaaaaaa | aagtcatgcc  | 3840 |
| cgaatggttt  | gcacaccgaa  | gggacgttca  | aaattagggg  | agaacagcct | ggttggtttgt | 3900 |
| ttctgttttg  | ttgatcatac  | tcttgccatg  | gttagtatta  | ttatctttat | ttaaagatgg  | 3960 |
| gaaacaggag  | tgaagccact  | tgtggaggtg  | accagctag   | ctagtaaagt | gtgtctgaaa  | 4020 |
| cccaggtctg  | cccagctggt  | gaattggagc  | cttaactgac  | ttgccttcca | gtttcagaga  | 4080 |
| tgagtaaaat  | acagcttttc  | tctccacatc  | agagggtccc  | tgcaacacta | ggtttgcaag  | 4140 |
| tcttaggtgt  | tagggtggtg  | gctggatacc  | cacactctga  | acctctgacc | ttggacaaaa  | 4200 |
| tagggatgtc  | agggccttcc  | atgattggca  | ggatgaatcc  | tctgggctgt | gatgaaggtc  | 4260 |
| tcacaagttg  | agagtcagcc  | gggaattaag  | tgggatcagt  | ttgcctcttg | tgttttcctc  | 4320 |
| attgtgtttt  | ggttggttgg  | ttgagatttc  | ctactacca   | atggatgatg | ttttattcca  | 4380 |
| tcgtcaggga  | aggtatcatt  | gaatgaatac  | agggttttgt  | atgctttgga | taagaccaga  | 4440 |
| cagttgtgga  | gtcattagaa  | ttgtgtacat  | gcctccagct  | ctgagatagg | tggtgtttca  | 4500 |
| acagctgcca  | gaggactctg  | gcttttctgc  | ctagaattca  | ctgaaagaca | accctggcta  | 4560 |
| ttgattcaca  | tttgtgggtc  | attgtaaggt  | agggccctag  | gcgccatcca | aaagttgaaa  | 4620 |
| atttccttac  | gtttcttggt  | atgtgatggg  | cagttcatag  | tgaggactca | gtgtctttaa  | 4680 |
| ttccagctgt  | ttgccaggag  | ttggcagttt  | tatttacttg  | tttttccaaa | aacctttctg  | 4740 |
| acatggggca  | gtccagccag  | ctgggaggga  | aaggggtctc  | tcagcccaag | aatgatgatc  | 4800 |
| aaggcctaga  | agtttgggtg  | gtgtgttttg  | ttttgggcct  | ttagagaaa  | gaattgtttc  | 4860 |
| cttttcagag  | gatgtggtct  | aaccctaaag  | tttacttgac  | tgacttaaac | caggccagcg  | 4920 |
| ccagagcagg  | caggggtcgt  | gttcccaaga  | cttcgggtca  | ctaggcagct | tccagggtgg  | 4980 |
| tgggtcactg  | gtccagtcag  | ctccttttcc  | ttcctctccc  | ttttgtgcta | ctactaccaa  | 5040 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aataatttcc aaataacctt aagttctgct ctttcttgca tgtctagcag atgccagcat  | 5100 |
| gtcttttggg tagtacagag agtgcttaaa aagtagcaaa gttggccgga cgtggtggct  | 5160 |
| catgcctgta atcccagcac cctgggaggc caaggtgggt ggatcacctg aggtctggag  | 5220 |
| tttgagacca gcctgaccaa catggagaaa ccccatctct actaaaaata caaaattaga  | 5280 |
| tggccgtggt ggtgcatgcc tgtaatccca gctacgtggg aggctgaggc aggacaatag  | 5340 |
| cttgaatcca agggcagagg ctgtgttgag ctgagatcat gccattgcac tccagcttgg  | 5400 |
| gcaacaggag caaaactcca tctcaaaaaa aagtagcaaa gtagcatgct ttgtcagaat  | 5460 |
| tattaataac aagttgtggg ccatgtacaa ggtggcacat tagcattcaa tgtcacttgt  | 5520 |
| gtagtagtta agagcaagga ttcttggttc aaatcccact tgccactaag tagctattag  | 5580 |
| aaacttctgt gccttggttt ccttatcact aaaatgggga taataactac cttcttaaaa  | 5640 |
| ggctgttata aagattaaac aagttaataa tttttaaagt gcttggcaca gtttatggta  | 5700 |
| catagtaagt gctctgtgaa tgcctgttaa ttaaataagg cactgtttaa taatctcaaa  | 5760 |
| agtcatgccg gaaaggtttg cactgaaa gggcatttga aatcagcgcg ctctggggag    | 5820 |
| aacagcttgg ttggctaagg ttgatcctac ttgctaaaat acggctatgg actgcctaga  | 5880 |
| gggtgtcacc tccttgaaag gggctgcccc ctgctatggt atggctgcct ccagggccca  | 5940 |
| ttcacaccag ctttgtttcc aagctggaca gggagctcca ggcgtctggt cattccagcc  | 6000 |
| tcccaccctt ttcaggaatc tctgggccaa atcacttcca gatggtggtt gggcctctgt  | 6060 |
| ggagtctccc cagcaacggc ggagccagca tgccagtcgg cagccgcctt cgttcttgga  | 6120 |
| gagtctgagc taaaggaggg ctttgatttg gagccaaatt gtgtctcttg ggtcctgggt  | 6180 |
| ttgtgctgtg aggcaggtac catggagtgg gctgctggct tagttgagga tggctgccct  | 6240 |
| gctccttagg ggagcagata cccagggcct ggagccttta ggcctgcct ccagtagctc   | 6300 |
| catggtcagg gtgccagtca ccttgcgttt tctttttctt tttttttgag atggagtctt  | 6360 |
| gctctgtcgc ccaggttgga gtgcagtggc gtgatctcgg ctactgcaa cctctgtctc   | 6420 |
| ccggggtcaa gcaattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggcgtgcgc  | 6480 |
| cactatgtct ggctaatttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacct tgttggtcag  | 6540 |
| gctggtctcg aactcccaac ctctgatcc acctgcctcg gcctcccaa gtgctgggat    | 6600 |
| tacaggcgtg agccaccgga cccagccaac tttgctacat cagtttccag gtagcatatc  | 6660 |
| ctaggcaaaa ctggatgtag cctagtgatt cagggcctcg gtctgaagct agactgtctg  | 6720 |
| gattctaata cgcaactctgc ctgataccag ctgtgcaact ctagtccact gctttaacct | 6780 |
| ttctgtgcct gcttccctgt ctataaaatg caagagcaaa atagttgcta tcttagagtt  | 6840 |
| gctgggagca ttatatttga tgaggttaag ttatagcaca gtgtgtcat tatcactatg   | 6900 |

# ES 2 720 763 T3

|          |         |        |        |        |         |         |        |         |         |        |         |      |
|----------|---------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|--------|---------|------|
| aatatgtg | gc      | ttttgg | accc   | aagtc  | cagga   | ctttgt  | cttg   | tcttct  | gtct    | attct  | ctggc   | 6960 |
| cagtc    | cagat   | at     | ttttgg | aa     | tcctatt | gct     | gtcat  | ctggt   | gtgttag | ctg    | ttccctt | 7020 |
| ccaag    | ttcag   | aacgt  | ctgat  | gaagat | gtct    | cccaag  | atcc   | tttctt  | cctt    | tcctc  | attca   | 7080 |
| acaaa    | tatat   | gaaag  | cccat  | ctctga | acca    | ggccct  | gtgc   | tgggt   | gctag   | gacaac | cagga   | 7140 |
| atgag    | aggat   | catgc  | cctt   | gcttg  | ccctca  | gatact  | gtct   | agagg   | agaag   | agaca  | agcaa   | 7200 |
| gcagg    | gagag   | ccatg  | cagag  | gagag  | ctgct   | caaac   | cttca  | ggcccat | gct     | catcac | cctgg   | 7260 |
| ggact    | ttgtt   | aaaaa  | tg     | cag    | gtctg   | attga   | gtagg  | tgtg    | gggtg   | taggc  | tgggatt | 7320 |
| cgttt    | ccagt   | cagctt | caga   | tcctg  | ctgtc   | tgtgc   | accgt  | gctgt   | aagta   | gcaagg | atct    | 7380 |
| agg      | tgcca   | ag     | ccctct | gaaa   | aggag   | gagca   | cctg   | ccccta  | ggctg   | gggtat | gggta   | 7440 |
| gaagg    | ttccc   | tggag  | gaagg  | gacctt | tcag    | ctaag   | accta  | aagcgt  | gact    | agaatt | aggc    | 7500 |
| agg      | caa     | cag    | acattt | acac   | aggag   | cagac   | gagtgt | gtca    | gtttag  | agg    | cttgat  | 7560 |
| agg      | tcag    | agg    | ggcag  | tggag  | gggtg   | ggcag   | ggctg  | ggtta   | ccaagg  | gctt   | tctgaa  | 7620 |
| gagg     | ctgc    | cct    | atggg  | tatg   | ctcct   | tgag    | ttgtt  | tgtt    | gttttt  | ttt    | ttgag   | 7680 |
| gttt     | caat    | ct     | tgttt  | cctag  | gctg    | gag     | gtc    | agtac   | agtg    | catgat | ctcg    | 7740 |
| gcct     | ccat    | ct     | cccgg  | gttca  | agag    | attctc  | ctgc   | cctgag  | ctcc    | caag   | ta      | 7800 |
| tagg     | cat     | gtg    | cacac  | cctggc | taattt  | tgt     | tttt   | tagtag  | atatg   | ggtgtt | tcacc   | 7860 |
| ggt      | cagg    | ctg    | gcctc  | gaact  | cctg    | acctca  | ggtg   | atccac  | ccac    | cctag  | cc      | 7920 |
| ctgg     | gatt    | ac     | aggc   | gtgag  | cacgg   | catcc   | agccc  | cctgt   | ttagt   | gtagg  | gtag    | 7980 |
| cagc     | caaaa   | g      | gggtc  | gtt    | tctc    | aggggt  | ctcac  | ctgt    | ccag    | tca    | ttcct   | 8040 |
| cagaa    | agttt   | tgtat  | gtgcc  | cctt   | cctcat  | atatata | tatat  | atttat  | atat    | gtatt  | tatat   | 8100 |
| atat     | ttataa  | gttata | aaaca  | tact   | ctactg  | tcaatt  | tgt    | tattaa  | atat    | tagta  | aatct   | 8160 |
| tag      | tttctt  | ttagat | gaca   | aatcc  | aaata   | taaa    | atctgt | ttttt   | ctctg   | gctc   | taacgg  | 8220 |
| attat    | ccttat  | gtccc  | ccttg  | ggtg   | gacata  | cctc    | ttttg  | aggct   | cccgt   | gaagg  | tttgt   | 8280 |
| gttt     | ctacat  | ttagt  | ttttt  | tctt   | tttcc   | atatt   | cctgt  | tatt    | ctgctt  | ttaatt | tttca   | 8340 |
| tcttt    | gagta   | ttctaa | atta   | aggag  | ctgga   | tctgt   | aattg  | taacac  | cttc    | cccc   | aacaat  | 8400 |
| aag      | tttaact | aatg   | aaaata | ttcaat | ggaa    | tgag    | ccattt | taat    | ctaaat  | gggg   | ctat    | 8460 |
| cctg     | ctttta  | taatg  | attac  | agttg  | ctttt   | catg    | acattc | tact    | agaagc  | catct  | tacat   | 8520 |
| tact     | gttgta  | aatct  | agtta  | ttcatt | aaac    | gggc    | acagta | atcc    | ctaaat  | tggct  | cagg    | 8580 |
| tatt     | gtataa  | taaaca | acaa   | tact   | ttcttc  | ttcag   | gagct  | tgaga   | agtga   | tctt   | gtat    | 8640 |
| tta      | aggtgcc | taact  | aactt  | ttcat  | gggaa   | actg    | agtcca | tgtact  | ggga    | agaa   | agcttt  | 8700 |
| ttg      | gggaaaa | tgatt  | agaaa  | accaa  | atggg   | tctc    | tttatg | actg    | aagtga  | tga    | accagca | 8760 |
| ggtg     | agagta  | ggtat  | agatg  | gtac   | agagga  | cgga    | attact | gggt    | atttta  | atcag  | gcca    | 8820 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| cttagtatca caatttatta ttctattcta tttttattat tatTTTTtga gatggagttt   | 8880  |
| cgctcttgtc atccaggctg gagtgcagtg gcgctatctc agctcactgc aacctccgcc   | 8940  |
| tccccgggttc aagagattct cctgcctcag cctcccaagt agctgggatt acaggcatgc  | 9000  |
| gccatcacac ctggataatt tttttgcatt tttagtagag atgaggtttc tccatgttgg   | 9060  |
| tcaggctggt ctcgaaactcc cgatctcagg tgatccgcc cctttggcct ctcaaagtgc   | 9120  |
| tgggattgca ggtgtgagcc atcgcgcctg gccagtgtca ggatttattc tgtgggaggg   | 9180  |
| gaggaggaca aagaaaaata ctgagctatg tttgaagctc ctgccctcta agagccttag   | 9240  |
| agcagctgac ttaaattgtgt tcctttgata aactgtagat ggttggttga actcttctgc  | 9300  |
| aaactgttta tttttaaaaa caatttgatg agattttact tatgccatt gtttgagtac    | 9360  |
| agcatttacc aaagaacaat tttggccaga tcccatgcag tagaatgcc ttggccaaaa    | 9420  |
| ttttcttgta ctataagcaa agaagcagtt tggtttttca cttaggcaag actgcctatc   | 9480  |
| agactgagtt attgtgacag agccgctgac tctctccctt tccccattat caaatctgg    | 9540  |
| cttttctaag cagcgcatgt aaaaagcttg gcaaggagga cccttgctct cctacatatt   | 9600  |
| attctttggc tcttcttggt accaagaata catacaaata atgctggctg tgtactgaat   | 9660  |
| gttgaggtgt gcactgttga ggatattcat cctctaatat aacatctagt atttctcaca   | 9720  |
| ccttccgtct gctgagcatt ggtctatctt acttatacta cttctaattc tcgtgaactc   | 9780  |
| tgcaaaaacta gtggctttac atctatgaga aaagaaaaga acttttatcg gaagaagggtg | 9840  |
| agtcctttta aagtatcagg cctggaaaga cattaatga gacagcgaac acatcctgct    | 9900  |
| accctctttg agctatgtat tcattgactt tttttttttt tttttttttt ttttgaggca   | 9960  |
| gagttttgct ttgtcaccag gctggagtgt agtgggtgcaa tcttggtcga ctgcaacctc  | 10020 |
| tgcctccggg gttcaagtga ttctcatgcc acagcctcct gagtagctgg gattacaggc   | 10080 |
| gcctgccacc ttgcctggct agttttggta tttttatttt tatTTtattta ttttaagaca  | 10140 |
| gggtctcact ctgtcaccca ggctggagta cagtggcgcg atcttggtc actgcaacct    | 10200 |
| ctgcctcccg ggttcacagc attctcctgc ctcaacctct ccagtagctg ggattacagg   | 10260 |
| cgccttgga ccacagccag ttaatttttt gtatttttag tagaaacggg gtttcagcat    | 10320 |
| gttgccagg ctggtctcga actcccaacc tcaggtaatc cgcctgcttt ggctcccaa     | 10380 |
| agtgtcggga ttacgagtgt gagccattgt gccccgcta tgtattcatt tcttaaaatt    | 10440 |
| ggttgctggc taggtgtggt ggtacatgcc tgtcctataa tcacagcact ttggaaggcc   | 10500 |
| ggtgctggag gatctattga ggccaggagt ttaagaccag cctgggtgag atcacatctc   | 10560 |
| tacaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaattat ctggatgcag tggcacaagc ctacatagtt   | 10620 |
| gtagctgctt gggaggctga gttgggagga tagcttgagc ccaggagttt gagtctgcag   | 10680 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tgagctatga ttgcgtcact gcactctagc ctgggcgaca gagtgagacc cgttttctaaa | 10740 |
| acaaagaaat tgctattgtc acaattagtt ataaattaat ctaataatgc tgcacgcagt  | 10800 |
| accataatcc acacctata gcttaacgat ggatggccaa ccactaatca atgctatttc   | 10860 |
| tgtacgcaa tgagaattcc tgacaaaaa ctttgtatca gcccactcc ctgtctgtcc     | 10920 |
| cctcttttgc ttttaaaaac ctgcttgtaa caaaggccaa acagagctca tatccaaggt  | 10980 |
| tacttgggcc tgagtcttcc aggcagctgt cttcactttg gctcaagtaa actctttaat  | 11040 |
| agtttaaaatt ttaagcctct gcctctttct tttaggttga catctgttcc cattttacag | 11100 |
| atgagaaaac tgaggctcag ctctgcctca ctttacaggt caggcttaat ccctaataccc | 11160 |
| tgcctgcac atgctgtaaa ggacttttgt gtcaaaactg agtttcacac tctgtaaagt   | 11220 |
| aaaatagata tattgtagtg agagggtgta gaagagactg ttttctgctt ctgtggattt  | 11280 |
| tttttcttcc tgttttgcct tgctccaaac tttactcatt tgcgcttgat tcatgtgaaa  | 11340 |
| ctgaaatttc cttctacaga aaaaaacttt ttgggggcta cttaccatat cttttccac   | 11400 |
| accgtggagc tctgactggg accttttcca gtttttgag acattgctcc agttcttcc    | 11460 |
| ctgccttttg tttccagggg gcagtaatgt caccgcaggt gtggacagta gggaccagct  | 11520 |
| aaaggttgct ttggaggagg tgggcagggc ttttgttgtg gaggtctaga aaccagaggt  | 11580 |
| gaggaaggag gtgtccctgg aactccccct ggctgcaggg ctcacagcac acaccatgac  | 11640 |
| accacagggg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg  | 11700 |
| ggggagtgtt gttgagagcc aactatgcc ggagatcctt ggtgacagcg gacataggca   | 11760 |
| cagctatgct ctgtcaggaa tgagttcacc cacacccttt tcttctgcta ccttgtttaa  | 11820 |
| ctggtgggag ggtgtgctgg gttgtgtttg ctggtgagcc cagcaactgc acccttcttt  | 11880 |
| ccaggcctag caccagcct ttatcagtct catggccctg gcacaagtgg gcagcctgct   | 11940 |
| tccaatccaa gcaggcagct ttccgctcat ctgcaggtag cctcgtgctg tggcagcaca  | 12000 |
| aagttgtgtg agccagagct gaacttgtga tccccacggg catctcctga ggcgcacctc  | 12060 |
| tcctgagaga gaaagctggc ccgtccagcc cattcagggc tcagcctccc cagccgtcgc  | 12120 |
| agggctggct tgctgaaagg tctgggtgtt aacacagcac tcctgttctc tctctctgaa  | 12180 |
| ggccctttat gctggcatga attccttttc tcatagagat ctgaaagctc ttttgactaa  | 12240 |
| atgggtcacc tttctgagta ttttcataag gctgtcagcc tttaccatgc cagacaagtt  | 12300 |
| ttctggaatt tcctttocag aaaaaaaaa aaaaaaggct actaaagagg ttggagttat   | 12360 |
| ttggaacaca ggggtgaatt ctggcattcg aactataggg aaacgggtgg ggatttgtgg  | 12420 |
| caggcactat gtaaatgtgc cgcaagccca taaattcaga ctttaagatg aaagatggca  | 12480 |
| agcagcagtc agctttcctt caacaggcag gaacgggtgct accttccgcc tgtgctgagt | 12540 |
| gtgactgagg gagaggcagg cctcctaggg aggcgggggc aggaaagggt tcttggtggc  | 12600 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| taaaatagga tttctcagtt tcccccggtg cccaagaaaa taagttctta tcatgcttgt  | 12660 |
| accacacttc ttgtgcgtat caccctgggt tccctgcacc tccttgaagt ggtttatcag  | 12720 |
| attccagggg cacaagaatg gtttggcatc tacagcctat tgtgggagca ggggccgggc  | 12780 |
| ctggtgcttc ttgccagga acaaactgat tgttcccttg gtgtggggta aagcaggcca   | 12840 |
| gagtatggga ccaggccctg cctcccaggg gacctgaggt gcaaggtctt tgagctgaga  | 12900 |
| ccctaaaagg cctttgtgag tctgtagtgc tatcagttga gcagagttca gggttctggt  | 12960 |
| tacaagattc cctctcagca gaggcaggga ggggtacctg ctggaagacc aggaatgtgc  | 13020 |
| tgctgctggg atggggggccc tcggtggagc ttctagccat ctggaggcag aaccagaat  | 13080 |
| gtgttctgag tgaggcgctt tggcagagtt ggcttgaaag cacctaggca gtggctgtgc  | 13140 |
| acattcctta tctccaccaa aggaggcaag ctagcacctg ggggatggct ctcccatcag  | 13200 |
| ggagtccctt acaggatgtg atccaggtgt cacattacac ttcttcagag tgtgcacctc  | 13260 |
| ttacctaatt gtctctccta tccctttttc tcagcactat tgtctgacat ccatggggag  | 13320 |
| tcacacccaa agttgggcat gagtccctct cctgggcacc caacaccttg tttttttgtt  | 13380 |
| tttgtttttt ttggagatag agtcttgctc tgtcaccag gctagagtgc agtggtgcca   | 13440 |
| tcacagctcg ctgcagcctc gacctccttg gctcaagcga tcctcccacc tcagcctccc  | 13500 |
| acgtagtcat aattacaggc acacacacca aactgctgg ctaattttgt attttttcta   | 13560 |
| gattcggttt gctatgttgc ccaggctggg cttgaactcc tgggctcaag cgatctgcct  | 13620 |
| gcctcagcct cccaaagtgt ggggattaca ggcatgagcc acctcacttg gccacactgc  | 13680 |
| cctcttactg agccgtattg gtgttctaaa tggccttctt actctcccac gggtcacag   | 13740 |
| tgctccaggg gcaggcgctg tgtctcttgt ttacctctgt ggctctgacc ttggcactta  | 13800 |
| ataggaattt aataaataac ttgttaaata aacagtctct agtataatag cttgagtatt  | 13860 |
| aagactggta cattgactta ttgcaattc agaaaatgca aaacagtggg tctttgctgc   | 13920 |
| ctttagttaa gtgggaatta tatgtagtag acaactgggt ctgggggtccc agtggaacac | 13980 |
| ttcgtttttg gactgtgatg ctgaacttaa agaactcagc agttcatgtt cattctctgg  | 14040 |
| acatctgtga tttgcttcaa caactgtag agaacaaggc cttttccagg tgaagctcag   | 14100 |
| aaaatgaatt taataggaaa ttactgaaag tcacaatcat agtaacagtt tcattagtta  | 14160 |
| cagtgaatat agagagagcc catacaaagt accaggcatt gtgataaacg cttcttacta  | 14220 |
| atagctatac aaaacatcat tgcaattctg agaagtagtt attgttgtaa ttcccgttat  | 14280 |
| gcagatgaga aaactgaggc acaccagat tggccagtga gtgtgtgggt attactcaga   | 14340 |
| ttcttgtctg agattttaat cttcatattt tactgctttc ccaaggaaag ccatcagctc  | 14400 |
| agcaagtctt tgaaatttgc ttcttttttt ttttttgaga cagagtcttg ctgtgtctcc  | 14460 |

# ES 2 720 763 T3

|            |             |             |             |            |             |       |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------|
| caggctggag | tacagtggcg  | caatcttggc  | tcactgcaac  | ctccgcctcc | tgggttcaag  | 14520 |
| cgattctctt | gcctcagcct  | cccgagtagc  | tgggaatata  | gttgcacgcc | accacacctg  | 14580 |
| gctattttgt | atttttagta  | gagacgggt   | ttcaccatgt  | tggccagcct | ggctctgaac  | 14640 |
| tcctgatctc | gagatccacc  | tgcctcggcc  | tcctaaagt   | ctgggatcag | gcttgagcca  | 14700 |
| ccgaactcgg | cctttttttt  | tttttttttt  | gaaatgatgt  | ctccttttgt | tgcccaaact  | 14760 |
| gcagtcttgg | ctcactgcaa  | cttctgcctc  | ctgggttcaa  | gtgattctcc | tgctcagcc   | 14820 |
| tcccgagtag | ctgggactac  | aggcacgtgc  | caccatgccc  | agctaatttt | tgtattttta  | 14880 |
| tagagacagg | ctaagcttgt  | cttgaactcc  | tgacctcaag  | tgatccacct | acctggccct  | 14940 |
| cccaaagtgc | tgggattaca  | ggagtgcgc   | cctgtgccc   | gcctgaaatt | caattctaat  | 15000 |
| aaatttttat | tggagcatta  | aaaagttaca  | tctgtagtgt  | ttactctttg | caaaaaattg  | 15060 |
| caagaacaca | gaaaaatata  | aagaaaaaaa  | tcacctgtga  | agaattttta | tgaatctttt  | 15120 |
| tctactttta | ggggattttg  | cttacagctg  | cctttttaatc | agaataggga | agaaagagat  | 15180 |
| tcctttctca | ggaaaaaagt  | gactgtggac  | tggaaatgct  | ttgtgaaata | attttggtca  | 15240 |
| tactgatggt | tataacaaga  | ttcgtcttca  | attgagttat  | tgctgagctt | tgtccaacat  | 15300 |
| taaaaatgaa | ggctctcattt | gagctctcatt | gtggtttgca  | agtctccctt | ggctctagaaa | 15360 |
| tatgtttggt | caaccacggc  | atggaggtgt  | tccagccact  | ttctgtctct | taaaagtttt  | 15420 |
| taggacctac | ttttattggg  | actgccaggg  | tctcttaata  | atagttatta | tacttggtta  | 15480 |
| ctattgtgac | cttgtctcat  | aggcagccca  | gcatagaaac  | tcatttagct | tttagttgct  | 15540 |
| cagctccatt | agctgtttta  | acatgtttca  | gatgtgagcc  | tgacaatgta | cttgggcagc  | 15600 |
| ttggttcacc | cttgactgcc  | tgggaacttt  | gagaagtctg  | aaaattatat | gtagccctaa  | 15660 |
| ggctctcatg | gtattgtttt  | tttgaggcca  | ccatttccca  | atagccctga | ggacaccagg  | 15720 |
| cccatgaagc | catcctgtct  | cagccaggag  | gcagaggaga  | tggaatggaa | accacttctg  | 15780 |
| gatacagatc | cagccacttc  | cggagtgcct  | cagagcatgg  | gtcagataga | ccttgctgct  | 15840 |
| ttctagctgg | cagacttggg  | gaaggttggt  | tgacctctct  | gagtttgtgt | cccagactat  | 15900 |
| agcagtaccc | ccttactggc  | gttatcgaag  | ataaaatgat  | ataatcctga | taaatcactt  | 15960 |
| gaccagctcc | ttggaggtgg  | tgggtggggc  | tggggtaagt  | gccccatgaa | tgggtggtcat | 16020 |
| catgctcccc | accaacctcc  | tttctctctt  | ctcctttccc  | gtctttcaca | cccctaattc  | 16080 |
| ctggacctgg | gggtggtctc  | tccagactag  | atgaagaagc  | aatctaatta | tctaggaagg  | 16140 |
| tgaaaggtgg | ttgggaatac  | tcccagaaat  | aggccaaaga  | taccgcctcc | tacctaacag  | 16200 |
| actcttttta | gaagaagagg  | caacctgggt  | ttttggataa  | ctgttgagta | ggaaccatca  | 16260 |
| tgagtggcat | ttctgcattt  | ctggtcttct  | ggccaagcct  | cctttttttt | tttttttttt  | 16320 |
| ttttttttta | accttgagac  | agtcttgctt  | tgttgccagg  | ctggattgca | atggtgcagt  | 16380 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| cttggtcac tgcaacctcc atctcccagg ttcaagcgat tctcctgcct cagcctcctg   | 16440 |
| agtagctggt actacaggtg ccgccactat gccagctaa tttttgtatt tttagtaggg   | 16500 |
| acggggtttc atcatattgg ccaggatggt ctcaatctct tgacctcata ctctgcccgc  | 16560 |
| ctcggcctcc caaagtgcc gaattacaag cgtgagccac tgagcccagc cttccttttt   | 16620 |
| tttttttttt ttttaagtagc tccattgccc tccctcacc tttcttttgt ctctgtaat   | 16680 |
| gtccttcctt tccatttctt ttttttcttt tttcttttct tctttctttc tttctttttt  | 16740 |
| ttttttttga gataggatct cattctgtgg caaaggctgg agtgtagtgg cacattcacg  | 16800 |
| gctcattgca gcctcgacct ccaggactca ggtgatcctc acatctcagc ctcccagta   | 16860 |
| gctgggacca caggcacaca ccaccacacc cggctaattt ttgcattttt tgtagaggta  | 16920 |
| gtgttttgcc atgtttccca ggctggtctt gagctcctgg gctcaagtga tactccctcc  | 16980 |
| tcagcctccc aaattgctga gattacaggc ataagcctct gcacctggcc ttccctctca  | 17040 |
| tttttttttc tttcctggtt ttgcctgtcc cagaccacc tcttggaag atgctctccc    | 17100 |
| agcagcggca gtaaggctct ggtcttgtgt ttgctcctgg gcctgagtct tggctttgct  | 17160 |
| gctttgtagc tagctggctg acaccaggga gctgcttccc tccaggagcc tgtcgtccat  | 17220 |
| atgctgaatg tgatccttaa atgctctgtc ttacaggggc cagacattgt ggctcatgca  | 17280 |
| cttcaggggg ctgaggcgtg cagatcactt gagggcagga gtttgagacc agcctggcca  | 17340 |
| acatggcgaa accctgtctc tactaaaaat aaaaaatta gccggagggtg gtagtgtgtg  | 17400 |
| cctttaattc cagctacttg gaaggctgag gcaggaaaat cgtagaacc tgggaggcgg   | 17460 |
| aggttgcaat gagccgagat catgccactg cactccagcc tgatcaacag agcgagattg  | 17520 |
| tctcaaaaca acaaacaaaa aatgttctgc cttacagagt tcttaggtat aaaagagaag  | 17580 |
| gtgcctctaa agctcttggc accgtgcctg gcttatagta agtgcttggg aaacgtcagc  | 17640 |
| tgctgctgtt gtggtgttag tatcagcatt gttgctgtga gacctgcac ttccactta    | 17700 |
| gccttgga aaataagtctt cacgttaatg ccatgggcta ccgcttctct tttcagggct   | 17760 |
| tcttgaggga ggggtggagat ggagagacag gtgggggact gccagggtta catcctccat | 17820 |
| gaggctgagg ctgtgctgac tgccttgtgt gctttcaacc tggagtaaag ggtggctgtg  | 17880 |
| ccagctgctc ccatcccca ggagtctgac tcgtccctgc cttggcctg ggcagcactt    | 17940 |
| tccctcctag ctctttggca tctggggtca tgggtgggct gcctgccatc tgtcaaaatt  | 18000 |
| tttgctgccc tgggtgtggt ggtaaacc cgcactatcc aacttgggtg catggagctg    | 18060 |
| gcgacaatat ttttacagt gttagtgtt ggaaactgga cttctgggtt atgccctgta    | 18120 |
| caaacagcat caaagtcgct gggctagggt gacagaggag gctgccaaca gggaattctg  | 18180 |
| tggctcctgg gacaggaatg gatatgggag gttgggggcc agtatcttctg gttctcttga | 18240 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| ggagttggcg agtatttagtc tttgccctga tggatagaag gaatctgtct gtgtcttgca  | 18300 |
| tgaaccgtgt acttccccc gttactcctt ggacaccagc tgccctgctgt tcataattgg   | 18360 |
| gccagatttc taatactgca gcgctaccaa atgtcagttt taggccatct ctggtgtagc   | 18420 |
| cagggaacgc ccaacacctt tcccaaaggc agaatttggtg tgggttttac ttcactgagt  | 18480 |
| gactaatgca gatctttatg ttttaaatgat gggaagaaat tcgtcagcct gggacttttt  | 18540 |
| tccatgtgat ggggcaaaaa tttaaaacac ttgcacaacg gcttttgttt ctccagctac   | 18600 |
| taaagggtgac tgtcatttag gcattatcag tatgatcagc tgatgttaac ccactcccct  | 18660 |
| tctggagacc cgtttctggt tctgggaaag gtgtaggaca tgctggattt ggcaagattg   | 18720 |
| caggtoaccag gcagatgtcc ggacttagac tctggctcctt tttttttttt ccagacaggg | 18780 |
| tctccctctg tcaccagtc tggagtgcag tggcgcgac tcggctcacc acaacctccg     | 18840 |
| cctccaggt tcaagggtt ctcctgcctc agccccctga gtagctggga ttacaggcgt     | 18900 |
| gcaccactat gccagctaa ttcttttttt ttttttgaga tagaggctca ctgtcaccca    | 18960 |
| ggttgagagt cgggtggccc gtccgcctgc ctcagcctcc caaagtgtta ggattacagg   | 19020 |
| tgtgagccac cgtgcctggc ctcagctaac ttttgtatct ttagtatcaa cgaggtttca   | 19080 |
| ccatgttggc caggctggct ttgaattcct ggccctcaatt gatctgcca cctcggcctc   | 19140 |
| ccaaagtgtc gggattacag gcatgagcca ccgcgcctgg ccagaccct ggctcttact    | 19200 |
| cctaggtcta cctctaccat cactggggcc ctcgcctgaa ccttttgccc catctataaa   | 19260 |
| atgggagaa tagactaggt ctgtgtcccc caagcttcaa tcatttgtaa aggaaccacc    | 19320 |
| tttactatct tgccatatcc cacggctgtc tctatttcat ttttactta atattatctt    | 19380 |
| cccctgcagt tgactcactt gtaaaacaaa tgtatttgaa aaggagactt tgtgtcacta   | 19440 |
| taataacgga aaaacagcgt cactaggtaa atggaaggta accataaata aaccccaaac   | 19500 |
| agttattaaa ttccagccag cactgttgcc tgttcacaac atgaggcata ctctcttttg   | 19560 |
| gttaaaaagg gaaatttagc agagatggag aggtgttgaa ggtaacctag cactacattg   | 19620 |
| agccttttcc ttgacctgct caggaggatt gagaaagaac taggagaact gggaagagaa   | 19680 |
| taacgtcttt ttgtgatgca aagtgcctga gtgtgaccaa gagctcagag tagtaatgta   | 19740 |
| tagatgcttt gtttgatac ttatgcagcc attaccatgt gccaggggtg tagaggggt     | 19800 |
| aggagtatag aggggattgg gacttggtca ctgactctct gttgcttggt gtctagtagt   | 19860 |
| ggggagggtg tcatagaata ttgaatacaa acgaagatcg aacaggctgc aggggtttta   | 19920 |
| taggaaaatc acaggactaa attctgtcat gtgtacatgg ggtctacaaa taagagttgt   | 19980 |
| ttagaatttt ttttaattta aatttcccat gaaatataaa tctatttcat tccagaatga   | 20040 |
| ttctagagaa gctctaaata cattaaagtt gtgttggtct ggtgcagtgg ctcatgcctg   | 20100 |
| taatcccagc actttgggag gctgaggctg gagaatcact tgtggccagg agtttgagac   | 20160 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| cagcctgggc aacatgggag accttatctc taccaaaaaa aatTTTTTTTT tcttttcttt | 20220 |
| TTTTTTTTTT tgagacaaaag tttcgctctt gttgcccagg ctagagtgc atggcatgat  | 20280 |
| ctcagctcac tgcaacctcc gcctccctgg ttcaagcaat tctcctgcct cagcctccca  | 20340 |
| agtagctggg attacaggca tgtaccacca caccagcta attttgtatt ttttttagtg   | 20400 |
| gaggtgggat ttcacatgt cgatcaggct ggtcttgaac tcctgacctc aggtgatcca   | 20460 |
| cccatctcag tctcaciaaag tggtgggatt acaggcgata gccactgcac ctggccaaaa | 20520 |
| acattttaat aaattagctg ggtatggtgg tatgtgcctg taatcctagc tacttgggag  | 20580 |
| gctggggcag gaggatccct tgagcccagg aattccaagc tgcaagtgaac tataatcagg | 20640 |
| tcactgcact gaagccggag tgacagagtg agaccttgct tcttaaaata aatttgtgtc  | 20700 |
| attgtttgtt gtttttatgg tgttatgaca atgatccatc ttaacccttt atgtagtgg   | 20760 |
| aactaacttt ctcttttctc aaaagctgat ttgagtttta ggttctcttg gagtctgtga  | 20820 |
| caattgtaaa tagataagat ataacaaaat ggcctgaaat actcttgcaa cactcatatt  | 20880 |
| tccccctca gattagcatg ttctatactc tctgcaaagc aagatataca ccagaattag   | 20940 |
| gcctctaaaa agcctcatac tgctaactctc tggaatgaa tgggttctt tgggataatg   | 21000 |
| ggatatgaag ctcaagtctga tttttctgtt ctgctggtag cttagggccc ctttcttct  | 21060 |
| gttgggtttt ttgggagaag ggaagtgtg attaagaatg agaattcttt tttttttttt   | 21120 |
| ttgtctcaag agtcttgctc tgtcgcccag gctggagtgc aatggctcga tctcggtcca  | 21180 |
| ctgcagtctt cacctcctgg tgtcaagcga ttctcctgcc ttagcctcca agtagctggg  | 21240 |
| aatacaggca cctgccacca tgctggcta attttttgta ttttttagtaa agatgggggt  | 21300 |
| tcacatgtt ggccaggctg gtctcgaact actgaccca tgatcccaac cccccgacc     | 21360 |
| tccccggcct cccaaagtgc tgggattata ggggggagcc actgcgtcca gccaaagt    | 21420 |
| agaatttggg agtcaggcac ctctgggatt gaatctggaa ttgactgagt gtacatgctt  | 21480 |
| tctctgaggc ctccgtctc actgctctca tctataaact gggaataatc atagtttcta   | 21540 |
| tctgaaacag tgggtgtgaa gatttaacga gctaaattgt aaagtgcctg agacatggga  | 21600 |
| agaagtccag atgtgcta at ggttaactct acacttcccc aatggaaagg gccaggttta | 21660 |
| tattactcta ggctggtagt aagcgaggca aaggagatat caggtttcag ctttgttaga  | 21720 |
| acatgcta at ggcaccagga cactcagaag agatacagag tttgagacaa atggcaccat | 21780 |
| gagccctgag acattgtgta tgggtggaat cggatagcaa gaatagactt caaggaggga  | 21840 |
| agtagggcag ttagaatcct ttcagctgca aggaactgaa aactggctca catagaagga  | 21900 |
| aaatgattgg ctcatgtcag caagcctaga tgcagagcaa gttatgggtt tcagggatcc  | 21960 |
| agcatctaaa tgatgtcatc aagaacccaa gttttttggg tctctgctct gttggtttct  | 22020 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ttcatcctaa agctggttct cctgtggttt accatagtag agttcctgtg agaactccac  | 22080 |
| tctgaccaat caggccttcc cagagccagg gatggatgga gtcgcttctt ttgaggccca  | 22140 |
| tgggtcctat ctggagggga tggatccaga ctccatcag gaatctagga ggggccgggc   | 22200 |
| acggtggctc atgcctgtaa tcccagcact tcataatgcc aagggtggaca gatcacttga | 22260 |
| ggccaggagt tccagatcag cctggccagt atgggtgaaac cccatctcta ctaaaaatac | 22320 |
| aaaaattagc taggcgtggt agcaggcgcc tgttgtccca gctactcggg tggctgaggt  | 22380 |
| gggaggatca cttgagcctg ggcacagagg ttgcggtgag gttgtggtga gctgtggtg   | 22440 |
| cgctgctgcc ctccagcctg ggcaacagag tgagaccctg tctcaaaaac aacaacaaca  | 22500 |
| aatctttatg taccataa atatatcac ctactgtgta tccacaaaag ttaaaaatta     | 22560 |
| gaaaaggcaa attgcagaga ttcccatatg ctatgatacc gtttatatga agttttacat  | 22620 |
| atgtcataaa aatacagata acctttaggg gaatgatcat taccaaactt ttggataacg  | 22680 |
| gtttctgggg atgggcagag agggctatac agtcatgaag aggtgtatag gggtttcaa   | 22740 |
| ctctttgtag tgttttattt cttcagtcct atgggtggtta tatgattctt cactcccctt | 22800 |
| tttttgtgtg gaataatttt cttataaaaa gtgtgtcttt tatttattta tttatctttt  | 22860 |
| tcacatggag tctcactctg tcgcccaggc tggagtgcag tgttgcgatc tcggctcact  | 22920 |
| gcaagctccg cctcccgggt tcgcgccatt ctctgcctc agcctcccga gtagctggga   | 22980 |
| ctacaggcgc ccgccaccac gcctggctaa ttttttgtat ttttagcaga gacggggttt  | 23040 |
| cactgtgtta gccaggatgg tctcaatctg ctgacctgt gatctgcctg cctcgccctc   | 23100 |
| ccaaagtgc aggggattac agacgtgagc caccgtgcc tcgctttttt ttttttttt     | 23160 |
| ttttttttta aaggcagagt cttgccctgt tggccaggct gcagtgcagt ggctgataa   | 23220 |
| tggctcactg cagcttccac ctcccaggct caagcaatcc tcccacctca gcctcctgag  | 23280 |
| tagctgggac tacaggatg tgccaccaag cctggctaatt ttttccattt ttaaaggttt  | 23340 |
| tgccatgttg ccaggctgg tctcgaaccc ctgggttcaa gccatcctcc cactctggcc   | 23400 |
| tcccaaattg ctgggactat agacgtgaac cactgcaccc ccatccaaaa gtgtcatttt  | 23460 |
| aatgtgaca tactgcatta ctaagcttga ccagggaag agaaaaaaaa atacctgtg     | 23520 |
| tttattattt tgtttgtttg tttgtttgag acagggtcct gctctttctc ccaggctaga  | 23580 |
| gtgcagtggc atgaacatgg ctactgcag cctccacttc ccagggtcaa gccatcctcc   | 23640 |
| cacttcagcc tcccaagtag ctgggattac aggtgtgtgc caccacacct gactaatttt  | 23700 |
| tctttttttc tttttttgta tttttgtag agacagggtt gccaggctg gtcttgaact    | 23760 |
| cctgagctca agcaatcctc tcttcagcct cccaaagtgc tgggattaca agtatgagcc  | 23820 |
| actgtgcccc gcctgtttgt ttgtttttaa gacaagtttg ggccagttt ataagaaaag   | 23880 |
| aaaacagacc atccttaggg tgtcaggatg atattttgac aaaggcatc atgcttagca   | 23940 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ggattttctct cccctaccc ccacccaag tgttgaaacg gctgagctaa ttaccttaga   | 24000 |
| atgtaaggct tcctctgttg cttgtgaacg tggcagactt gggattctca gagacagagg  | 24060 |
| gcttcagaag cttgcctctg ggagcgtcca gtcaatagct ttttgtctga gcagaaggag  | 24120 |
| atattgtctca aggtaccatc tcaagggact gctgaatcag ttgcattgtc tctaaaagta | 24180 |
| ggtaaaagtc tagagtaggg ctggttcaac agtggaatga gtgttaagag agagttgcat  | 24240 |
| tctaagaaca cctttacact gtggccaaat tcaagcaggc ccattttgtg gtttggtggt  | 24300 |
| ccccatctag tgggatgtgg tctggtatcc caggcacctg catatatgag ctccagatggg | 24360 |
| tttaattttt gaaaaactgc tttattggct ggggtgtggt gctcatgcct gtaatcccaa  | 24420 |
| cattttggga ggccaaggca ggaggatctc ttgagcctgg gaattcagga ccagcctggg  | 24480 |
| caacattgag agatcccat ctctactccc tccccgccca aaaaaaagct aggtgtagt    | 24540 |
| acatgcacct gtgggtccag ctactcagga ggctgaggtg ggaggattgc ttgagcccgg  | 24600 |
| gaagtcaaga ctgcagttag ctgagattgc atgactgcac tccagcctgg gcaaaagagt  | 24660 |
| gagacattgt ctcaatctcc ccacccctgc caagaaaacc caaaaaatat tgaggtataa  | 24720 |
| ttgttatata atgaagaaca cattttgatt agcttatata cacactcctg tgtacacatg  | 24780 |
| tacactcaca catcaggaaa ccatcaccat aatcaagaca gcgaacctcc ctatccagcc  | 24840 |
| ccagaagttt ccttgtgcct ctttgttaatt cttgcctttt atctctccat gtcttccaca | 24900 |
| cccatgtctca agcattcact gatctgcttt ctgtcattat cagtcagttt tcatctttta | 24960 |
| gccttttata taaatggaat catatagtat gctgttttgt ttttttttga gacaagagtc  | 25020 |
| tcactctggt acccaggctg gagtgcagtg gtgcgacctc ggctcactac aacctccatc  | 25080 |
| tccccagatt taagtgattc tcctgcccta gcttcccag tagcagggat tacaggcaca   | 25140 |
| tgctatcatg cctagctaatt ttttgtattt ttagtaaaga tggggattca ccatgttggc | 25200 |
| caggctggtc ccgaactcct gacctcaggc gatcacccgc cttggcctcc caaagtgcta  | 25260 |
| ggatcacagg catgagccac tacgcctgc cagtatgtac tctttttgtc tggcttcttc   | 25320 |
| tagcatagtt attctgaaat tcatccttgt tgcattgtgc aatagtccta ttccttttta  | 25380 |
| ttgctgagta gtagtccatt gtatggatat actacatttt gtttatacat ccttctgttg  | 25440 |
| ataacatttg ggtggtttct tatttattta tttatttttg agacggagtc tcactctggt  | 25500 |
| gaacaggctg gagtgcagtg gtgtgatctt ggctcactgc aacctccacc tcccgggttc  | 25560 |
| aagcaattct cctgcctcag ccttctgagt agctgggatt acaggcattt gccaccacac  | 25620 |
| ctggctaatt tttgtatttt tagtagagac ggggtttcac catgttggtc atgctggtct  | 25680 |
| cgaactcctg accttaggcg atccgctcac ctctgcctcc caaagtgcag ggattatagg  | 25740 |
| tgtgagccac cagcctggc cgggtgggtt ctaaataaag ctatcatgaa catcttttac   | 25800 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| tactctttgt atggatgtat atttctatth ttctgagtgg aatgttagga tcatacatca   | 25860 |
| taggtgtacg ttttaactgtt caagaaactg ccaaactgtt tcccaaagtg gttgtattgt  | 25920 |
| tttacatttc cactgagcagt gtttgagagc tccagttctt gcacatccta gccacaaaaa  | 25980 |
| ggttctgttt tttaaagaca attttttttt ttttttgaga gtttcgccct agtcgccag    | 26040 |
| gctggagtgc agtggttaagc gaatccctgc tacaggccag agactgttct cagttggttt  | 26100 |
| ttacaccaag tatcgcaactt cattctaaca ctccaccatt ttacaaatga ggaaaccgag  | 26160 |
| gcactgagag gtttagtaac ttgtggcaca gccaggaagc agtagagaaa gactttgaat   | 26220 |
| ataaatgtat ccattaggat gtatatgggtt ccaagtcagtg ggaaacctac ctaatcctgg | 26280 |
| tttatccaaa aagggagctc attggctctc gtaactgaaa agtcaagggg taggcaggca   | 26340 |
| gttggaacctg gaagtctcca gggcatcaga gaggcttggc tctgcttctc tgattctgtt  | 26400 |
| gtctctccac agacgggttg gtgtagcagt cccaggcccg cagccacacc ccacacctcc   | 26460 |
| cagaggaaga aggcggggcc tgatcccagc agtcccagga aagccctgag gttcactgtg   | 26520 |
| attggaccag cctatgtcac ctgctcacat ctacagccac cactggcaag ggtgtttgac   | 26580 |
| tcttggaat gactcttggg actggcttgt cctagatcac atgttctacc tgaaattggg    | 26640 |
| gacattgcag aggattggtg gagtggacct caaggagggtg tttcacgtgg ctctctgtgt  | 26700 |
| cactagggtg ccatttattc tttagaaagc ccctttgttt gatgaaacct tgggtgcaca   | 26760 |
| ggctgtgtga cttagggtta tcccctgtc cacatctgtg aagtgtgatt acctcttcac    | 26820 |
| ctcacaggca gatcaaacag gaaaacaaaa acaaaaccaa acccaaaata cacgtaaatt   | 26880 |
| gcagagtgtc tgagggttct ttttaagctgt ctatgtaatt aaaagctgtt acttagactt  | 26940 |
| ggatatgaaa taaaatctga cttcaaattt aagtgggtga atttccatgc ctcttaaaat   | 27000 |
| atcaggtaac ttcatttgtg agcctcagtc tgtagacttg agggatttcc atctgaagag   | 27060 |
| ggggcagaat ggtggttttag ggaacgaac atgtacccca cccccaactt ttttaagagg   | 27120 |
| aagagttgaa agaaataatg aatgtgtgag aaataagggg tttgattgcc ttccagggtc   | 27180 |
| catgttgaag gagaggaaaa tgtagctcaa ccacagtgc tctccccaat taaaaactaa    | 27240 |
| aaaaagatcc gtggttatag ggcttggaact tcggacaagc cagcagcctc agtcattgtg  | 27300 |
| agtggtgattc cagattggaa ggttctgcta ggaggaaagt ggaagttttg agaattccta  | 27360 |
| gttggaacaga atgcctcttg atcacggcct tagctaaagg agaccactct ttgctggatg  | 27420 |
| gatcagtcag ctacgtgtga agtttggtc agtacaacat tctcggcctg gggcggcagc    | 27480 |
| atgggaaaga tttttattgg aattaacttt ctacagagat gtactttcaa atgagaccat   | 27540 |
| ccttctctca ctggtgagct cccccgggt cttattccac aaagcttaat tgttttgac     | 27600 |
| ccatacatth aaactcctta attaatgac tcaagactta ggacagattt gcttttcttt    | 27660 |
| ataatgactc catggctgta aatgctgctg attcagatga aagaggacct tagagcacag   | 27720 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| aatgagaagg acgtggactc aggtatacctg tttcttttatt ctgactgtgc tcttcgtcag | 27780 |
| ctctggggct ttggacccca gttttgtaac cacctaacga gttcaccttg cctgctgcct   | 27840 |
| agacggagct gatttatcaa gacagaggaa ttgcaatgga gaaagagtaa gtcaccacaga  | 27900 |
| gccagctgtg tgggaggcta gaatttttatt gttactgaaa tcagtctccc gagcatttgg  | 27960 |
| gatcagagtt tttaaagata attcggcagg taggggctca ggaagtgggg agtgctgatt   | 28020 |
| gggtcaagttg gagatggagt cacaggggggt cgaagtgacg ttttcttgct gtcttctggt | 28080 |
| cctgggtggg atggcagaaac tgggtgagcc agattaccgc tctgggaggt gtcagctgat  | 28140 |
| ccatggagtg cagggctctgc aaactatctc aagcactgat gttaagtttt acagtagtga  | 28200 |
| tgttatctcc agaagcaatt tgtggagggt cagactcttg cagtctctga cccctaaacc   | 28260 |
| ttaatttcta atcttgtagc taatttggtta gtcctacaaa ggcagactgc tcccaaggca  | 28320 |
| agaagaggggt ctttttgggg aagggtatt agcagttttt tttcagagt aaaccataaa    | 28380 |
| ctaaattcat tcccaagggt agtttggcct atgccagga atgaacaagg acagcctaaa    | 28440 |
| ggttagaagc aagatggagt cggttaggtc tgacctctt cactgtctat aatttttgca    | 28500 |
| aaggcagttt cagtttctca cctgtaaagc ttgaagactg agccagaatc agggcatca    | 28560 |
| aatagcacc cggctatact ttcttctctt catgacaaac attgctggtc agttgatatg    | 28620 |
| atgttctttt cacttgggcc cagacttgac attagagtct tttttttttt tttttttttt   | 28680 |
| tttttgagac agtctcgctc tatcaccttg gctggagtgc agtggacca tctcagctca    | 28740 |
| ctgcaacctc cgtctccaga gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctctc aggtagctgg   | 28800 |
| gattacagga gtgcaccacc acaccagca gatttttgta ttttttagtag agacgggggt   | 28860 |
| tcgccatggt ggccaggctt gtctggaact cctgacctca ggccatccgc tcgctttggc   | 28920 |
| ctcccaaagt gctaggatta taggcgtaag ccaccacgcc tggccgacat cagagtcatt   | 28980 |
| ttagcctgca atgcaagttg tcctcagtgg gctgctagca ttggcttcaa ccttcatatc   | 29040 |
| agccagctaa agccccttgt aatgaatggg gaggttcctt cacccttgcc tcccgtgcc    | 29100 |
| tcctcttgac cactcatttt ttttcttgta gttcaggaac caattcagat gatttccctc   | 29160 |
| gtgaagtctc ctcgaaagcc cccaggtaga attattcatt ttttcccttg cattcccaca   | 29220 |
| gcactgtgca cacaaattag aatccttgta aaatggccat gattctgttt atgaccctgg   | 29280 |
| ccctccacca gaccagctc tctgccctct ggctttttta gatcactggc atgggttctg    | 29340 |
| cctactccag gtgccagtat tatttttgta atgttttttt tcttcatatc tactcatctt   | 29400 |
| tatactactt tactcgtaaa aggaaactag agaacatgat cttaaatgaa aaccacgac    | 29460 |
| acttgccaga aagaacaggt aactaggctt tgaaaaaata agttagagga gatagcataa   | 29520 |
| gaaaaaatta aaaaataaat aaaatcaatg aaaacaacgt gttactaaat tcttgaaaag   | 29580 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ttttttgaag actttgagcc tgaggcctgt tcttattggt tgtttgtttg tttgtttggt  | 29640 |
| tgtttttatg acagagtttc gctcttggtg cccaggctag agtgcaatgg catgatctcg  | 29700 |
| gctcattgca gcatttgccct cctgtgttca agcgattctc ctgcctcagc ctcccagta  | 29760 |
| gctgggatta caggtgcccg ccaccatgcc cagctaattt ttgtatttta gtagagatgg  | 29820 |
| gtttttgccca tggtggccag gctggctcgc aactcctgac ctcaggtgat ccacctgcct | 29880 |
| tggcctccca aagtgtgggg attacaggcg tgagccacca tgctcggcct gttcttattg  | 29940 |
| ttaaaaagag agatttgtgt gaaagctgct gacgtctttt tggcaccaag tcaagactga  | 30000 |
| gtagttctct gtcagaatct gattgtttgt gaattgatgg cttttttttt ttctctgagt  | 30060 |
| tgggggtctc gctctgttgc ccaggctgga gtacgaccac tataacctca aattgctggg  | 30120 |
| ctcaagcaat ccttcgcct cagctgccc ahtagctggg actactaggc atgctccacc    | 30180 |
| atgccaggtt aattaatttt tttttttttt tgagagacag ggtctcacta tgttccccag  | 30240 |
| gctggtctca aattcctggc ctcaagtgat ctctgcctc agcctccaa agctctggga    | 30300 |
| ttacaggagc gagccactgt gcctggccgg attttaagt tctgcccag cacctcctta    | 30360 |
| gctctggcag ttactacttg caggcatctc ctttgtctgc cctgcccctt gtaggaaaag  | 30420 |
| gctgtgctga ctgtcagctg gcacccagtg catagaagag atagttctct gtagatgatg  | 30480 |
| ttgaacaatg tggtagctata atcccaacct gttgtatctt tgtttactct caaaagcaac | 30540 |
| aattgggctg ggcattggtg ctcatgcctg taatcgcagc actttgggag gctaagggtg  | 30600 |
| gaggggtgct tgaagttagt tccttttttt tttttttttt aaaaaaaga caagatctcg   | 30660 |
| ctctgtcacc ccggctggaa tgcagtggca tgatcatagc tctactgcagc cttgaccagc | 30720 |
| tgggctcaag gaatgaacca ttgtgccagg agttcaaac cagcctggat aacatagcga   | 30780 |
| gacctgtct ctacaggaaa aaaaaaaaaa aagaagaatt gcataagtat catcagaact   | 30840 |
| gttgaatgga aaatcagact ttgtgggttt ggtttgtaa ttacttctcg ttggattaga   | 30900 |
| atttgatagg taaaaaaaa aaaaaagggt tagaaaagtg attccagtct tgagcaaatt   | 30960 |
| tttaatggaa aacggtgtct tgggtctctg ttcactacaa cttgtatcta agggaaagcc  | 31020 |
| tagtgatgca gacatttcat ttcgtgatgg gaaaactgat gccagaggt tcacagctga   | 31080 |
| ccaggggcta gtctgactgg ggggatctag gtcaccaccc cccttgccct gttttcccag  | 31140 |
| ctagtgcatt tcctactaga cttgactcta ctgtaattca agttgctgag tagcaaacia  | 31200 |
| gaactacaat gactagaagg aacagaacta gcttttttgt gctctgaaag tggaaactta  | 31260 |
| ttgaggggtc ttttctccc agagaatgca gaagtgcctt gatttgcttt tggaaggaca   | 31320 |
| ccattcactt tattgcctct tttcattggt gccagaata tcacatgat ttattcatgg    | 31380 |
| gtggtgggga gggtagcact agtgtatgct ccagcaaag aggaacatct caggttgtga   | 31440 |
| agagatgcgc aaaactaagc cagggcaggg tgtggtggct catgcctgta atcccagcac  | 31500 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| tttgggaagc tgaggtgggc agatcacctg aggtcaagag ttgaagacca ccctggccaa | 31560 |
| catggtgaaa ctctgtctgt actaaaaata caaaaattag ctgggtctga ttgcaggtgc | 31620 |
| ctctaattgc agctacttgg gaggctgagg caggagaatt tcttgaacct gggaggcaga | 31680 |
| ggttgacagt agctgagact gtgccgttgt actctagcct gggcaacaag agccatctca | 31740 |
| aaaaaagaag caagccagat ctttggggtg ctgtgacggc aaatccccc ggcctggcct  | 31800 |
| ctcaggttct cttgcccgat tagtgtttgt tgaataataa gcaatacacc ctgaccagc  | 31860 |
| gagccaaagc aaacaggaca gtaactgaaa ctgcagggga gtgtgagtaa acagttacct | 31920 |
| tctaccctca tggagctggc ctctggccag caacatgata gctgtttgca tcttactctt | 31980 |
| atggagccat tggccctctc attaagggtg gggcagcttc tggccatgc ctgcaagtcc  | 32040 |
| tcatgggagt gggtagctga cagggtgtaa agggtaggtc tgaggacatg gtttcttttt | 32100 |
| tttattgttg ttgagatgga atcctgctct tgtcacacag tctggagtgc agtggcctga | 32160 |
| tctcggtcga ctgcaacctc cgtctcactg gttcaagcga ttctcctgcc taagcctcct | 32220 |
| gagtagctgg gactataggc gcatcctgcc atgcctggct aagttttgta tttttagtag | 32280 |
| agacgggggt tcaccacgtt ggccaggctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatccac | 32340 |
| ccacctcagc ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccaccgtccc cagccaacat | 32400 |
| ggtttcttta aaatatactc cccgctccat cccattcatg tgtgggagtt gagctgcac  | 32460 |
| tgggtttttc ttttctcttt ttctgtaaat ctttattgta ttttttttg atcatagaat  | 32520 |
| ggatacatgt ttcttaaagt ttgatcatta tagaaactta attagactat tatttgagtg | 32580 |
| ctaaccatag tgagtgagtg cttactgtgt gctaggtggc tttttatgcc tcatgtcact | 32640 |
| tacatgaggt ctgaggaacg gtgttaatcc cgttttgtag ctgaggaaac tgaggctaca | 32700 |
| tttacggtca cctagctggc aagcaagtgg ctgagcctgg agcagcagca gatctgggga | 32760 |
| actccacaaa ccagatttct gtgtggtatc cctgtggaca caaggattta acttgattct | 32820 |
| ttttgctttc agtatcactt tatgatatta caatgagctt gcagtattta ttttcagaag | 32880 |
| aaaagccaga ttattcccat ttatgagaga agcagccagg tgggcaggga tttccagcgc | 32940 |
| tgaaccagcc agtgtgtgca ttgtctcttc ccgctgagcg gccctggtgt gctgggttag | 33000 |
| tctgtgagcc acaggaaatg ttgtcagggc ctctgggctt ttggatgtca gcaggccttc | 33060 |
| agtgtgtagg aggttgtggc tggactcaga ggactccttg cttttgctga acgaccctcc | 33120 |
| ccaccaacca ccaccaccac caccagtggg actagcccat gagctgtaag ccaacctttt | 33180 |
| ccttcctaac ttaattttcc aaagaatagt aacttaccba ccaccactgc agtcactggg | 33240 |
| ccgggaagac aagcactctt gccttgaatc catgccttga gccagtagcc ttgaccagc  | 33300 |
| gtaaagcagt tatgtgcttg ggtcacctgg gtcattgttt tgaaattgcc tcaagcctac | 33360 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| cttacaaatc cttcctggaa ccctgcttgg cttttctttg tgggcttccc ttaggagga   | 33420 |
| agcttccga gcagcttgtc ttgactgtag ccagctgggt ggtcccagcc acagaattta   | 33480 |
| actgtcaaac agcaccagaa gggttcctca tccagctgtc ttgccccag tgcctcttt    | 33540 |
| gctttctttt tagagagttc tgagactcat tagagagttt agagatttta gcattcttga  | 33600 |
| agttctttct gtggtcagtt tgggtgaacca cttcatttct aaagtttctc agttgacccc | 33660 |
| attcttcccc agctttgcat tctccatgaa gccacctgtg tttggtgtgt atgggttttc  | 33720 |
| tgcaacctag gttgaacaag tctctagaa tctgaacaa ttggtgattc atgctggcct    | 33780 |
| ggtttttcta attggcctgg aaatgtggct gtagtggaca caagtggact tggcctctc   | 33840 |
| tttgatgcgg gtaaaacttta gatttgcatt agctctgttt gattagagga tcttactggt | 33900 |
| ttttgttgtt atttatttac cttttaggag ctttagtctc ttaggtttt ttttttttt    | 33960 |
| tttttaaagt ccgggtctta ctctgtcacc caggctaggg tgcagtggca tgatcacagc  | 34020 |
| tactgcagc cccaccttc ctgggctcag gtgatcctgc caccttagtt tctgagtag     | 34080 |
| ctgggactac aggcagtgtc caccatgccc agcaaattta tttctacttt ttgaaaacag  | 34140 |
| ggtctcactt tgtcaccag gccagaatgc agtagcacga tcatggctca ctgcagtctc   | 34200 |
| aacctccag gcttaaggga ttctcccacc tcagcctccc aagtagctgg gaggctactt   | 34260 |
| ggcatgcatc acaaggccca gctaatttgt gtttttctt gtagaggcgg ggttttgcca   | 34320 |
| tgttgccag gctggtctcg aactcctggg gtcaagtat actctctct tgcctccag      | 34380 |
| ccatgagccg ttcgttgcgc ctgggctagt cattatagat ttatcccttc tttcatctca  | 34440 |
| tgctacaaaa gcagtctctg tatttttacc cgacttgtga ttttctactg ggaatgtttg  | 34500 |
| tttgtgatgg ttagcagggt gctgagagg aattaatccc aggaggccca atattgggcc   | 34560 |
| atgtcgtgct gttgagcaca gtcatttgac acctataact tctcatcaat tcttctgata  | 34620 |
| gactgaggag gaattgggaa atttcctaga gttttgtctg cattattggg ttgttttgag  | 34680 |
| aacataaacc ttaaactcta gctatgtaa ctggataagt ctttttggtta atttggcatt  | 34740 |
| cctttttttt tttttttttt tttttgagac agagtttcac tctgttgccc gggggaatga  | 34800 |
| tctctgctca ctgcaacctc tgcctcccag gttcaagcaa ttcttctgcc tcagcctccc  | 34860 |
| aagtagttgg gactacaggc aactccacc gtgtccggct aatttttgta tttttaatag   | 34920 |
| agacaggatt tcatcatgtt gaccaggctg gtaatttggc attcttttga gtacaagtga  | 34980 |
| gagaaactca cttgagctgg cttaagtga aaaattcttt gtcaggagag ttttgtgaat   | 35040 |
| ttctgttttag tggcaagttg tagaaaccac ttgaaactgc ttaaaggcaa aagagggagc | 35100 |
| cacttgtccc agtaactgag acatcccaga gccgactgcc cccaagcatt acttgggtccc | 35160 |
| aagtttcaaa cgggtcttca gggtttgatc tctctctca tctccagtct gcttcattca   | 35220 |
| ttttggctct atgtggtggc agaagggtt ctggcatctc tggacctta tgcctcccag    | 35280 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| gtccaaaccc agccagaaaag gagagtgaga gtgctgagtg caaaactctc ctatagctcc | 35340 |
| tatacaagtc caggatttgc tattagactc cttgaattat gtgcccagct ctgagccaat  | 35400 |
| ggctgtgctt aggaggctcc tgtctcatgc acccacccca gtactgggca tcagaaacaa  | 35460 |
| ccagtgatcc ctataatgaa ccacgggttc acagacttaa gtgtaatcct gcagcagggc  | 35520 |
| ctcaggaaga cttgaaaccc aaaatcagaa agccatgggt tcttgtcttc ctgggtgtctg | 35580 |
| ttttgtccct tccctctgta gaggagtcct gctatcactg caggcaacgg ggctgccctg  | 35640 |
| cagctcctgc tgtttacatt tctctgggtg tagccatagg cagagacctc agggagaacc  | 35700 |
| tgattcggct tggattgagt caggttccac ccagtcacag tcagttgtgg actgagaggt  | 35760 |
| gatgaggctg ggcctttaa gacaaaactg ggtgggtgga gtctgtgctt aatgaagtgtg  | 35820 |
| tgatgttagc tgatggccca gaagggactg gtaggtgcct ctcatgtctt ggttgggaag  | 35880 |
| cattctctta agtccaagat gatgataaat agtattaggc cagggtgccgt gtcatgcctc | 35940 |
| tatacccagc actttgagag gccaaagggtg gaggatcgct tgagcccaga agttcaaagc | 36000 |
| cagagtgggc aacataaaga gaccctgtct ctacaaaaa caaacaacaa aacaaaccaa   | 36060 |
| aaaaacccca caacaattag ccaggcatga tggcgcacac cagtagtccc agctactcag  | 36120 |
| gaggctgagg tgggaggatt gcttgagcct ggcggtcga ggttgacgca agctgtgatc   | 36180 |
| acacctctgc gctccagcct ggggtgacaga gtgagaccct gtctcaaaaa gtaaaaaatt | 36240 |
| caaataaata aacaaataat atcaagggcc tctctcccaa gctaggaaga tatcagctga  | 36300 |
| agctctagcc cagctacgtg gatggctgct tcctgcctgg aagcgatgcc cagatcagca  | 36360 |
| ccttgggacc cccctgaact tgccctctgct ccagtggtgg cccttccttc ctgcagagga | 36420 |
| gacagcactg tctgagaggc atgaatgaga atttcctcct tctaggccca agtcagcatg  | 36480 |
| actcagggat ggctttgact ggaaaaactg aatcaaagag tgtgctacag ccaaggattt  | 36540 |
| ccccaaacac taatcagtgc tgattacttc cagggtattg cctttggctc tgtggagttt  | 36600 |
| tgtccactgt ggctgcaatg tctggcttct gctgcccaga agatgagaaa tgagtttgta  | 36660 |
| gggatgagcc tgggtgaagg gatgtgcccc ctcaccatcc tgacctctat taggtgtaaa  | 36720 |
| agaccctgat tgccaaattc ataggctcat ggttggctct gcctccagca ttaacacttg  | 36780 |
| ggggtggagt tggggaatca tagtattact tgcataaatg gaatcctaaa agtttgttgg  | 36840 |
| gacagtttca taaaaatcct caccatgatc agtttgaaaa tgacgttccc ttcacatgtt  | 36900 |
| tgtcttctga actgagttgc aatgctgagt atgagtttga gagtcccaag accatctaaa  | 36960 |
| gcaagcctgt ccaaccacac gactgcaggc tgtaggcagc ccaggacagc tctgaatgcg  | 37020 |
| ccccaacaca aattcgtaaa ctttcttaaa acattatgag atcctttcgc atttgttttt  | 37080 |
| taaagctcat cagctatcat tagtgttagt gtatcttatg tggccaagac aattcttctt  | 37140 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| cttccagtgt ggcccaggga agccaagaga ttggacaccc ccgatttaaa ggaagtaact  | 37200 |
| caatthttgtg aacctgaaac ttgatcttgg atgaaccaaa tgaaatttta tgattctctt | 37260 |
| aagctcacga aagttcaata actgtgctgt gtaaaataga ggtaaaagac ttgagttgga  | 37320 |
| ccaggaatgg ttgctcatgc ctgtaatccc agcactctgg gaggtgagg cgggtgcatc   | 37380 |
| acttgaagtc aggagttaa gaccagccc gccacatgg tgaaaccctg tttctactaa     | 37440 |
| aaatataaaa attagccggg cgtggtagtg tacgcctgta gtcttagctt ctggggaggc  | 37500 |
| tgaggcagga taatcccttg aaccaggag gtggaggttg cagtgagcaa gatcatacca   | 37560 |
| ctgcactaca gcctgggcta cagagcgaga ctccgtctcc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa  | 37620 |
| aaaaagactt gagttggttc taatagaata ccttgagaa cctcaagatg ccttctggtc   | 37680 |
| cagccagggt tacagattgg aagatattct gttaatcaga atctcagaga gggacaggcc  | 37740 |
| ctgatcaagg taacacagtg agttgtggtg gctgggctgg gctagaacct gggcctcctt  | 37800 |
| ggttccaggc cacagggacc aagggtttg gcttgtctta gtctacttg taactacaat    | 37860 |
| actgccttct gctaggaaga ataagagctt gcaggctaga ggaatttata ggaattttct  | 37920 |
| ttcttttaaa aaatccccc aaaaccagct ttactgagat ataactcaca caccataaaa   | 37980 |
| ttcacccctt taaagtatgc aatttttagt atattcacag aattatgcaa ctatcatcac  | 38040 |
| tataatthta gaattgtttt ttttttttg gagacggagt ctactcttg cccaggctgg    | 38100 |
| agtgcagtgg tgcagtcttg gctcactgca acctccatct cccaggttca agcgattctc  | 38160 |
| cttctctcagc cttccgagta gctgggatta taggtgcatg ccaccacacc caactaattt | 38220 |
| ttgtatthtt agtagacatg gggtttcacc atthttgtca ggctggtctc aaactccgcc  | 38280 |
| tgccttggcc tcccaaagtg ttgggattac aggtgtgagc cactgtgcct ggccaatttt  | 38340 |
| agaatatttt tattgcctca gaagaacccc tgtatccatt agcagtcact ctccctttcc  | 38400 |
| cttccccaac caggccaat aaaccactaa tctactctgt ctctatggat ctgtccattc   | 38460 |
| agaacatttc atatggtaaa atcatacacg tgttctggtg ttactgactt ctttactta   | 38520 |
| gcagaatggt ttcaagggtc agccatgtta tgtctgtact ttattctttt ttacggccaa  | 38580 |
| gtgttggaat gtgtaggatt tgaattttca aataaagctt taaagttttc agattttatt  | 38640 |
| ttactttgcc tgggtgtgtt tttcctggaa agccaacttc tacatttgga gattaaaaga  | 38700 |
| caaactttct caaactccct gtacctaagt ggttgctgct tttcttaaat gttttgacac  | 38760 |
| caaagagaaa aattggtttc tggaagaaag tgtgttttct tttattgcca agaaaattag  | 38820 |
| tgcatgttaa ttaatataga tgctcaggac ccagagttgt aatgaacttt tttcttatat  | 38880 |
| ttattttcta gatgtttgac ttattttaac agttttcatt ttagcaataa tgtttccttc  | 38940 |
| ccactcccaa atttattgga aacctcaat caacctatt tttttattta ttttagagat    | 39000 |
| gggatctcac tatgtgttcc aggtggtct ggaaaccctc actcttatag atagtatgaa   | 39060 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| agaagattat agccaactct tatataacct tccccagagc ctccaattgt taatgttttg  | 39120 |
| ccatatttgc ttgctctatc acttgctcta aagatgcata tcacacactt tttttttttt  | 39180 |
| taattttattt ttgagacaga gtctggctct gtcgcccagg ctgtagtgca gtggcatgat | 39240 |
| cttggttac tgcctcctct gcctcctggg ttcaagcgat tctcctgcct tagtctcctg   | 39300 |
| agtagctggg attacaggca cgggccacca tgccagcta atttttgtat ttttagtaga   | 39360 |
| gatgggggtg gccaaactgg tcgtgaacta ttgacctcaa gtgatcctcc tgcctcagcc  | 39420 |
| tcccaaagtg ctaggattac aggagtgagc caccatgcct ggccacatgc gtgtttttta  | 39480 |
| ttgaatcatt tgaaagtact cagctcgtat catgaccctt cacccccaca tactccaaca  | 39540 |
| agcatctcta agaaaaagga cattctccta accacagtgt ctctgcattc ccaggacatt  | 39600 |
| cttctaacca cagcgtcact gcatacccaa gaggttagca ccgatacagt aataacatct  | 39660 |
| tgtgtaaaac tccccaaat gctcccaagt gtcctttatg acagttttaa aaaaaatggc   | 39720 |
| attttttggg atccaggaac caattaacga ttactcaatt gaatttggtt tcaaagtcac  | 39780 |
| atacctcaac ttttccttta atcaagaaca gccccctgc cttttacaca tttttttgtc   | 39840 |
| tttctgacc gtgtcatttt tgaagaaatc agggccgttg tctttagaa ctgggtgttc    | 39900 |
| tcaagtgtgc ttgggagggg cttggtaaaa tgcacattct gattctggag aacagggtgg  | 39960 |
| agcctgggaa tctgcatttc cagccagcat cccgggtgat ccagtgcagc tggctctcgg  | 40020 |
| ctgtagaatg ttccacattc taggtctgtc tgtttccttg tgattaaatt caagttgaat  | 40080 |
| atttttggct agggcacttc ctgaggtcat aggtacttcc cactgcctca cagcacaggc  | 40140 |
| tcacaatctc agtttgcct gttacttctg ggtgctaagt gtggtcacct gcttcaagtg   | 40200 |
| gtgtccgcct gctctctgtt gaaacaatac ctttctccta gtataatgat taggtaacct  | 40260 |
| gtgattgtaa ttggtaagta atctttgaga ctacatgaat atcctgttcc ccagcagttt  | 40320 |
| tcactcattg gtgaactgtt ttgggaaaaa taatagcatc ttacagttat aataccctgc  | 40380 |
| tggtaacaca tggctcttac ataacagca gtttaattgt tgtatgtgtg ttaattttta   | 40440 |
| tttttaaaat gtaactagtg actggtaact ctcatattgt ttttaaacat tggcttttac  | 40500 |
| agcttctcag tacatttcac tctgtgtatg tttttggtag agcatttggt gtcctgtata  | 40560 |
| atggttttagg aaatcctata ggccaaatga agggctggag actcacctgt gttcccacca | 40620 |
| ctgtgtttca ctgtgtattg ccagagaaaa tacagttaaa tttgaatttc agatagacaa  | 40680 |
| tgaataactt tttagtataa gtatgttcca agtgtggcag acagctctca caagttacaa  | 40740 |
| gtcgttgctg aggacatacc tatgctaaac gatttgatgt ttatctaaat taatatgtaa  | 40800 |
| ctgatatctt gtatttttat ttgtacgatc ttccaagccc acgtcccacc gccttctcgg  | 40860 |
| ggatggccac catttggtgt tgctgcctgg tgggtgtttgc agctgcgaga agggccttgg | 40920 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| aggaggagca aagtgtagtgt gtatctccgt gctgtggcct tgggcactgg ggtgggggtt | 40980 |
| agatgagtaa ttagctgaat atgacctcac ccatgaagaa tgtgcccttg ctaggtatta  | 41040 |
| gcagaggttt aggctccagg gagccattgt cagaagcttg tcagtgatgt catcagctgg  | 41100 |
| aagggccagc tttcaggcct caggaaaaag cttgaaagtc agggctccag ttttggtaat  | 41160 |
| aaatgggaat ggagtttcac aggtagggtg tggaggaatt tattgtgaca ggaagcctga  | 41220 |
| tggagcctct tgcctgtgtg cagccccag ccaggtttct gaggttctgat gaactaccag  | 41280 |
| aaacttccac caggcctgt gattacactg ttggcccaat gccttgaaa aattggcttg    | 41340 |
| ctctcgggga aactccagg agctgcaaag ggggtgtcag gactgttgtg cagctcccct   | 41400 |
| taaattgggg aggaggggtg gctgatgtgg aaactgttca ttagactgct cagggtagtgt | 41460 |
| tgagaaaacg tgtaatctgt gggcatctac ccctagctgc ccctctgatc tcaccacta   | 41520 |
| ctgtgggagg acccctgga tgggggcaga ggagggtctt ctggatttag aactcacia    | 41580 |
| aacttctttt tacctgttc attggaagaa atagaaatg cttttttttt ttttttttc     | 41640 |
| tttttttttg agacagagtc tcgctctgtt gacaggctgg agtgagtggt catgatcttg  | 41700 |
| gctcaccgca acctctgcct cccgggttct aacaattctc ctgcctcagc ctctggagta  | 41760 |
| gctgggacta cagccacgtg ccaccacacc cagctaattt ttgtattttt agtacagacg  | 41820 |
| gggtttcacc atgttggcca ggacggtctt gagctcttga cctcgttatc caccgcctc   | 41880 |
| ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccat gcctggtctc tttttcat    | 41940 |
| ttaaagggtt atttgctgtg caggagtggg ctctcagacc agaagtggg acctgaatga   | 42000 |
| aatcaaggac tgagtatggt aactacagcc atttaatttt atttgaagtc tcccgtaaaa  | 42060 |
| tggtctggaa aaaacagggg ttccaggcgt ggggtggcag tttcaatcat ggactggatt  | 42120 |
| ttgtggttca gatttctctg ggcctgttgg aggttcccct taagcaatta cccaaggcag  | 42180 |
| ttctgccag ctgaagtact gattacctgc aactataacc agtgaggact catgggtgag   | 42240 |
| cagatgggag gactgagct tgattctgaa accctggcct ccatcccacc tgacattcaa   | 42300 |
| tgtcagatta gaatttggaa gaccctaagt ctccagattg gtgcactggg tagctcctga  | 42360 |
| aatgggggtg ctgagacagg tcctctgtgc ccccttccac agcttccctc ggggcccttc  | 42420 |
| tgctcactgg catgtgcttc tgggcaaata ggcctctccc agcatttggt ttggctctgt  | 42480 |
| gaaatggggt aatatttggt cctattgcgg gtgaagcgt gctgttggga tgctcaggt    | 42540 |
| actcactccg tgggtagctg atattgcctg ggcaagtggc atttttagagg aaatctgtgc | 42600 |
| catcaaaaga gttggacctg atcacacttt tgcttttgaa tatgctttgt cccagcctgg  | 42660 |
| ccattcgtca cttgggacct cctgagctc tctgaccca ctgtaaaatg gatatgcat     | 42720 |
| ggagtgtgcc caggaatcaa gggcaggtcc tctccagtga gtgatgggt tgctctcac    | 42780 |
| ttctctaaca ccctctgct tccttgtgta agatttcact attagtggct attctctttt   | 42840 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| acagaagaaa aagggagacg catgcctctt ccagttcact gttcaccatt gcagcatatt   | 42900 |
| tattccaagg gactggccga atcatccctt tctttgtag aatgtgggtt tgttgccttg    | 42960 |
| agacaagtgg cccgcatgtc tgcactgaag gaggctttgc gcaatagcct tgggcacctc   | 43020 |
| cggttctgca agcatgtaca gtacttgctc tcctttccct ttctttgtat actttttctg   | 43080 |
| gtctgctacg tgtccatctg catgtggata aagggtcgtc gtcttgagta gtgattttgc   | 43140 |
| tgtgatgtga ttctgtgag gtctagttgc acacagtgat tccgaaggta gaccagctg     | 43200 |
| gaaagctttt aaattgctga tactccagcc cactcccca agagatgctg attttgtttt    | 43260 |
| gttttgggga gggcagtttt tttgggtttt ttttttaagc tttttgatgt gtagccaggg   | 43320 |
| ttgagactga agtgattttt gtgagtaacg gagaagtgtt aaggcttgag aagttggaag   | 43380 |
| agccatgctt gagataggac caaggtcata tccccggcat tagcacagag caacctgac    | 43440 |
| ctgttgagga gttgggctgg atggatgcgg tcaggggaga gactcgcttt attttattta   | 43500 |
| tttagagata cagtttcact ctgtgcaccc aggctggagt gtaatggcac gatctcggt    | 43560 |
| cactgcaacc tctgcctcct gggttcaagt gattctcgtg cctcagcctc ctgagtggct   | 43620 |
| gggactccag gcacgcgccg ccacaccctg ctagtttttg tgtttttact agagacaggg   | 43680 |
| tttcaccatt gttggccagg ctggtcttga actcctgacc tcaggtgatc cgcccacctc   | 43740 |
| ggcctaccaa agtgctggga ttatgggtgt gagccactgt gcccagcctc gactcgcttt   | 43800 |
| attatatcca cacttggaat acaattcgga ttgattgtag tggggcattt tataattagg   | 43860 |
| aaaaattaat caggaaaaat cactccatgt agattagtac caccatatga ggggacaaga   | 43920 |
| atttcttcag attaggaact tcttccaaca ggactgacag ggtccaaaac tactcttgga   | 43980 |
| tccagcttta agatggaccc agcccactgt tgagtccctt ctgaggtctt ctctctgtgg   | 44040 |
| atggatttga ttgttaacaa tggctgagtc atgtggcacc cagcccgggtg agtaagacag  | 44100 |
| ctgagtaaga ggggaaacag ggcctttggt cagaaaaacc agactgactt cagtcttata   | 44160 |
| tgttttagaga agccccagaa gctgcaaaaa ttgcagcttc cagacttttag tgtgccgtgg | 44220 |
| tcatgacatc ggtgtggatg gcaggttgtc atctgagcag tcaggggtggc agcacacagc  | 44280 |
| ttgcgggctg gctgatggcc gaggtgtgtg aactgacctg cccaagtga cttcagtgt     | 44340 |
| gggcacagca taggagcagt actaatgata tggacagtat gctcagagga cgttaggagg   | 44400 |
| cacagctttg tgtaaagggc atgccctgcc ctgtccggat ttaaagcagc tatagcaactg  | 44460 |
| aaaccccatg gtcaccctcg catttctaca ctctgcctg tgccaagtct agtttgtgtg    | 44520 |
| cctcctccat tttgtgtgta catgggggta tttttttctg ctaggcaact gctatttatg   | 44580 |
| cctctcagta ctgtacttag tgtgtacat tcctgcaagg tatagacatt gtcagcccat    | 44640 |
| tttacagatg aggaaaatgg agtttttgag agggtgagat cattcagtgg cagaatggaa   | 44700 |

# ES 2 720 763 T3

|            |             |            |             |             |             |       |
|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| tgtaaccca  | ggtagtctaa  | cctctctgct | gtagatctga  | tgtccatttg  | aacttttagac | 44760 |
| ttcccatctg | tgtctacagt  | ctagccctta | aaaaatgtga  | taaacaggtt  | tttaggtaag  | 44820 |
| tctgttaatt | tcagaaagac  | attattatta | tttttttagaa | agtttagagct | tatgttaggg  | 44880 |
| ctcagtctat | cctcctgcct  | cagctgcctg | aatagctggg  | actgcaggca  | catgccacca  | 44940 |
| tgccctggta | atttctgtgg  | tatacatcat | tgattactga  | gaagtcacag  | tccgttgta   | 45000 |
| aataactgag | ctattcatag  | ccaaatcatt | tttaaaaaca  | caaataaag   | caaaaacaaa  | 45060 |
| acattttatt | atttatttat  | tgagacggag | tctcgtgtgc  | acccgggctg  | gagtgcagtg  | 45120 |
| gcgctatctc | agctcactgc  | aacctctgcc | tccctgggttc | aagtgattct  | tctgcttcag  | 45180 |
| cctccccagt | agctgggact  | acagacaccc | actaccatgc  | ccggctaatt  | ttttttttat  | 45240 |
| ttttagtaga | gacagggttt  | cactgtgtta | gtcaggatgg  | tctttatctc  | ctgaccttgt  | 45300 |
| gatctgcccc | cctcggcctc  | ccaaagtgtc | gggattacag  | acgtgagcca  | ctgtacctgg  | 45360 |
| cccaaacatg | tggttttttt  | aatgaaagt  | gtgttcattt  | tacaaacagt  | gcattcttac  | 45420 |
| taattttaca | ggccctgtgc  | tagggacatg | gcctcgtctt  | ccgctatctt  | agagtgaaga  | 45480 |
| agtaaagaca | gagaaagtgt  | tcacaagttg | ctgcacaagt  | ctcattgcag  | tgccctccag  | 45540 |
| aggcgccaag | agcaacacct  | ttcacctggg | ctgtcctaga  | aggcccgtgg  | cagggtgggg  | 45600 |
| ttggtgaaca | ctggggctta  | agggggtgaa | ttcagaagac  | aaaggacctt  | ctgggcaaa   | 45660 |
| aaggggccag | tagtggggaag | tgaggagtg  | tgagagtgcc  | tggaattgcc  | cactcactgg  | 45720 |
| ctctggagct | tggtgctgag  | tgcttgggaa | gtgttgggag  | gatcagttat  | attgctggct  | 45780 |
| gggttctaaa | gaacctccaa  | agtttacata | aaagttacct  | ttgatttgac  | tggtctaccc  | 45840 |
| tccagtcacg | tggtctaaatt | aattaaatca | aatttaaaat  | taagctcagc  | cataccaagt  | 45900 |
| atatccagtg | ttcaataggt  | acatgtggct | tgtggctgat  | gcactggaca  | gtgtacatat  | 45960 |
| aaaacatttc | catcgttgca  | gaaacttcta | ttgaacagca  | gttgtattag  | tccgttctca  | 46020 |
| acactgctgt | gaagaaatac  | ctgagactgg | gtaatttata  | aaggaaagag  | gtttaattga  | 46080 |
| ttcccagttc | cacagggtctg | gggaagtctc | gggaaactta  | caatcatggc  | agaaggggaa  | 46140 |
| gcaaacatgt | ccttcttcac  | atggaggccg | cagcaaggag  | aagtgcagag  | agaagagggg  | 46200 |
| gaaaagcccc | ttataaaacc  | atcagatctt | gtgagaacag  | cagcatgggg  | gtaaccattc  | 46260 |
| ccctgattca | attacctccc  | accaggtccc | tccaatgacc  | tgtggggatt  | atgggaacta  | 46320 |
| caatttaaga | tgagatttg   | gtggggacat | agccaagcca  | catcagtgtt  | gttacacacc  | 46380 |
| acagtgggtg | tgtgggtgtg  | aggtgggaaa | actatggcat  | gggggccata  | tctggtcctc  | 46440 |
| tgccatattt | tataaagttt  | tattggaaca | taggccacac  | tcatttat    | atgtactgtc  | 46500 |
| tatggatgct | ttcacactgc  | aacaatagat | ccaaatagtt  | gcaaagagac  | tgtgtggccc  | 46560 |
| acaaaaccta | aatattttact | atccaggcca | ggcatgggtg  | ctcatgcctg  | taattccagc  | 46620 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| actttgggag gttgaggtgg gcagatccct tgaggtcagg agttcaagac catcctagcc  | 46680 |
| aacatggtga aatcctgtct ctacaaaaa tacaaaaatt agctaggctt ggtggtgctt   | 46740 |
| gcctgtaatc ccagctactt ggggtgctgag acacgagaat tgcttgaacc cagaaggcag | 46800 |
| agggtgcagt gagctgggat catgccactg tactccagcc tgggtgacag agtgagattc  | 46860 |
| tgtctctcaa aaaaaaaaaa cttactcttt ggccctttat ggaaagtttg ctgacctctt  | 46920 |
| ctgtagatgg tagggtacgg tagaaggtgt tcaagccagg agtaacatga atgattgtat  | 46980 |
| ttatggccta agaggataac tcgtggtggg gggcgggcca tatttgtgga gagaccatt   | 47040 |
| ttcagtgact tccaagagtc tgcgtgagag atgactgagg tcttgccctg gcaggaatgg  | 47100 |
| ttccattaat ctgtgtctca tttgacaaat gaggaactac aaatgggaac agtttaagat  | 47160 |
| gagatttggg tggggacaca gccaaaccac atcagtggtg ctaatagaca gtggtgctgt  | 47220 |
| ggtgtgtagt agggaaaact atggcctgtg ggccaaatth tgaagtcctt ttactttttg  | 47280 |
| gttctaaaaa ttattaattg tagccagagt tgttaactta atatgtcttg gacccttg    | 47340 |
| gctctctgaa gactgtactc tttctttcca cttaataata tacatggaat tgcaaaggaa  | 47400 |
| accaatgata ttgaaataga tatcagaaat aaaatthtta gatatagcaa taaatgcaca  | 47460 |
| tctgtattaa aatgtgtaat aacaagatct aacagtgagt ctaagaacta ctataattat  | 47520 |
| catgtagcaa tggcataaag gatagtttgt gctatctaaa acagtcaatg acaggagaaa  | 47580 |
| atctgatttc tttggtgata aaacgacagg tgctgctaata acacctgtgt tttatggtct | 47640 |
| tcgtttgtaa tgaaaagaaa tgccattaat aaatthtatt tatttattta tttatttatt  | 47700 |
| tatttatttt tttttttttt gaggtggagt ctcactctgt cggccaggct gaagtgcagt  | 47760 |
| ggcatgatct cggctcacta ctacctctc ctcctgggtt caagggattc ttctgcctca   | 47820 |
| ggctcctgag tagctgggat tacaggcgcc caccaccatg ccaagctaata ttttgtattt | 47880 |
| ttaatagagg tgggggtttc accatgttga ccaggctagt ctogaactcc tgacctgtg   | 47940 |
| atctgcctac ctgggctcc caaagtcctg ggattacagg tgtgagccac cgcacccggc   | 48000 |
| cagatgctgg gatgtttttt aagaccttag accctaagcc tatcatatca aatacaatga  | 48060 |
| aacacaccca cttttcacac tttaaaaaaa gtgtgttggt gtttattgct gtaaaatagt  | 48120 |
| ttgaaacttt ttaaaaaaag ttttggctct gctcatactt gtgttttaaa aaagtatttg  | 48180 |
| gctatgacta actcagttat gtattttatt atttattttt gagacggagt ctcgctttgt  | 48240 |
| tgccaggct ggagtgcagt ggcattgacct cggctcactg cagtcgccgc ctcctgggtt  | 48300 |
| caagcctcag cctctcgagt agctagaatt acaggcgtgc tccaccatac ccagctaatt  | 48360 |
| tttgtatttt tagtagagat ggggttttac catattggtc aggatagtct tgatctcctg  | 48420 |
| acctcctgat ctgcctgcct cggcctccca aagtgtggg attacaggcg tgagccacca   | 48480 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| cgccctgtga ctaactcagt tatttaacaa ttgactgtaa tttctcagca atcagtgtat   | 48540 |
| acttggaat tcttgggatg tgagaaaact aacctataac tcattttctt ttttctttga    | 48600 |
| ggtgaggtct ctctttgtta ccaggtctgg cgtgcagtgg catgaacagg gctcactgca   | 48660 |
| gccttgacct cctgggctca atcctccac ctcagtctcc tgagtagctg ggactactgg    | 48720 |
| cacgtgccac catgcctggg taatttttgt attttctgta gaaatgggt ctcactgtgt    | 48780 |
| tgccaggct gatcctgaac tcctgagctc aagcaatcca ccactttgg cctcccaaca     | 48840 |
| taccgggatt acaggcatga atgagccacc atgcctggcc tgcaacttct ataaatagca   | 48900 |
| aagttagtaa ttagtgaaga tgatggtttg caagcactga attatacttc tattaatttc   | 48960 |
| atttcctttc aattttctaa tgtttgtgc ccaatctgtc ctgtctgcct ctacctagct    | 49020 |
| ttagaagtgt tttgttggtt cctgagatgg agctgtgcct gaagggtatg aggttaccct   | 49080 |
| ctgggttcag cggggagatt tgggaagagt tttgatttgt aggccagtaa aggggcctga   | 49140 |
| cattagatga tggctgctgg gctagggaac aacttagagg cagctaacag gattcagga    | 49200 |
| gagtggattt ggtgggagag agtagtctag gatgaatcca attgggtttt tatgagtagt   | 49260 |
| ttggtagttg gttgactggg tgggtggtcc cttggtaatt atttgttgat tagtggttgt   | 49320 |
| tgggttaggt tggttacact tacattatag tcgatggaat ctcagatttg gatctaatac   | 49380 |
| cacatgtaag tcgagtggat ttttttttga gacagagttt tgctcttggt gctcaggctg   | 49440 |
| gagtgcagt gaacagtctc agctcaccac aacctccgcc tcccaggttc aagcgattct    | 49500 |
| cctacctcag cctcccgagt agctgggatt acaggcatgc gccaccacgc cgggctaatt   | 49560 |
| ttgtattttt aagagtggg ggtttcacca tattggtcag gctggctctg aactcccgac    | 49620 |
| ctcaggatgat ccgcctgcct tggcctccta aagtgcctggc attacagggg tgagccactg | 49680 |
| tgcctggcca gttgagtgga ttttttttagc actcaagctt cgtggctcat tgctattatt  | 49740 |
| gtgcatgtga gcgttttatc tttcagtagc attagggatg ctacttggtat gtgttttagt  | 49800 |
| tattacagaa atagttttta ctaactttta ctaagttatc tttcctctcc tgtgtaggaa   | 49860 |
| gtttagagt aagcggcagt tggctggagg ttctgaagggt tcccccttt cacataattt    | 49920 |
| gatgttcag ttgccacat caggacgact ccctctcttt ctactgatgt aagcagtggg     | 49980 |
| ccaaattatg gggctccatc cctgcatctt cctacttgtc taaatctctg tcacagacaa   | 50040 |
| catattgctc taaaggaaac ctagaaagga ggagaagctg gttttcgccc aaattcctca   | 50100 |
| aatcatcgc ctgttgttta agaattacag tttgactgg aacaataaga tgttccttaa     | 50160 |
| tgtggttttt aagtgagttg gttgtcgcct gaatttcata aacactggct aaggattgtg   | 50220 |
| caaaaggggt tgcttccctt tagcatcctt aattagggac agcgttttga aaactgcttt   | 50280 |
| ttattgtcct ttatctgcaa aacttcttga atccaaatag cgagattctc atttcttaat   | 50340 |
| cactgccaca gaaagtgtga gattagagaa agctccaatt ccttatttcc tgtcttcctt   | 50400 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tctttctgtg tgttttattgc ctgtgtctca tcctcactcc tgccagtttt atagaatgta | 50460 |
| acctcccagc ctctgggaat gtttgggaga cttgttcata gaggatctga agagcagttt  | 50520 |
| aaagtggact taccctaaact atcttctgga gaacattagt ctctttggag ataaaatttt | 50580 |
| taaacatccg ctagtccaat agtgttggca aattccctgt gacactgtag ccctctcttt  | 50640 |
| gagattgtca atgtacgttg gcatgttaaa ggctctgaga agtcctgcag cagttaaaaa  | 50700 |
| attgtttagt ctagtgtgcc cccagttggt tggccactga aacccccctt tctggaaaaa  | 50760 |
| ccagctaaca tctggtagtc ttttctaaga ggtggtactg aagatgatac tcatgttaca  | 50820 |
| catttaaaaa ttctaactg tgtttttcat gtgtttataa aatgcaacta atgtatcaaa   | 50880 |
| cctgtgattt ccaggacata attacttaag ctaaggaaaa aagaaaacat gagtgaagga  | 50940 |
| aaaacttttag taaataggcc aggtggtaag aggagagagc cttgtctgtg agtgtggtct | 51000 |
| agggggatgc tggacctagc ttttcagagc taggttcagg cagagctgct ctgagatgta  | 51060 |
| gacactgcag ctggggttct tggtgagccg ggaagcagct tctgactaag gtgcagactg  | 51120 |
| tttagatgag ctggtcataa agagccctga ctgtggactg cgtctccagc caccgcagca  | 51180 |
| gctggtggat ggggtgatgc cttggatatt tatcgtgtgt ttcttgctg gctgcccctt   | 51240 |
| ggacagtgcg cctcaggaat gttagaatgt gttccccctt tagcagcaaa gccgatctgc  | 51300 |
| tgtgtacttg ttctgtttat cttactgcca cgaccgttta tcacgggcca gagttcaggg  | 51360 |
| gcacactgat aaatctcttt taggaggatg atgtaaccct cagcattttc cccctacttg  | 51420 |
| gttctgagtt tttaaagctt ttgtaacacc atcatgtcct tgtttgggca tcttctgtg   | 51480 |
| tactcccgtt tgggtctcca gggtgaaata gccaacagtg gattctggag tcatggcctg  | 51540 |
| ggttcaaatt cctgctctgc tgcttatcaa ctctgacttt gggtttaatt gacctattca  | 51600 |
| ttatttttct taatctggaa aatggagcca acagcagttc ctcataaagc agctgtaagg  | 51660 |
| attcaggggg gtaactgcac agggccaagc cctcaggttt cacctctcac tgggaggtcg  | 51720 |
| gacctctgca taatggacaa gctctcctag ggtgcaagtg aacgggggag caaggagtt   | 51780 |
| aggaaggtgg gtgttttttg tttttgtttt ttggtggctt gaaaaacatg cccaaggctg  | 51840 |
| ggtgtggtgg ctcatgcctg taattccagc actttggaag gcagaggcgg gagcattggt  | 51900 |
| tgagcccggg agtttgagat cagcctgggc aacatggtga gaccctgtct ctcttttttt  | 51960 |
| tttttttttt ttgagatgga gtctcgctct gttgccaga ctggagtgca gtggcgcaat   | 52020 |
| ctcagctcac tgcaaccttc acccccaggt tcaagtgatt ctctgcctc agcctcccaa   | 52080 |
| gtagctggga ttacaggcgt gtgccattgt gccagctaa tttttgtgct tttagtagag   | 52140 |
| atggggtttt gtcattgttg ccaggctggg ctcgaaactc tgatcacagg tgacctatcc  | 52200 |
| accttggcct cccaaagtgc taggattata ggcgtgagct actgtgcctg gctgacccaa  | 52260 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| aaaattagct gggcgtggtg gcacacaccc ctgtagtccc agctacttgt gaggctgggg  | 52320 |
| caggaggatt gcttgaggcc agcctgggca acagagcaag accttgtctc aaaaaaaaaa  | 52380 |
| aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaaagaaaga aaagaaaaga aaagaaaaga aaaacatgcc  | 52440 |
| caaaggcaac caaatgactc catcttttgc aatgtaatct tcaacatcga ctctctctggc | 52500 |
| aagctgtttg gaaatggcaa agtccatctc ctgaggctgg gagattgctt gtccaggacg  | 52560 |
| ggtgtgtctg gtgaggaatg gaaggcattt ggatggccac tgagaaagct gagccaagga  | 52620 |
| gcatcagaaa gacaatcagg caaacccaca gagtctccag gtattccttt gctgataggt  | 52680 |
| aacattgcac tagcgattta aacaaacagg tgaaaggcca ttgccctacc accccacctc  | 52740 |
| acctctattc cttgtgtctc tttccagaag caactgcatg gtctgggaac agttttttgt  | 52800 |
| cttgtcaaga gacagtctgt acatagatga attcaattat attacttctg tagtaccctg  | 52860 |
| tactcaaatt tgaacctgtc atacacattg cttttatcat ttcataatac ctgttgattt  | 52920 |
| tcccacgtta gtacctatag atcctgacaa gcaattttgt taagatgaag agttcttcat  | 52980 |
| atgtattgta ctatgtttct ttttttgatg atgtatgtca agatttatta taaaagtaac  | 53040 |
| agatgggtag ggcatggtgg ctcatcctg tgatcccagc actttgggag accgagatgg   | 53100 |
| gaggattgct tgagcccggg agtttaagac aagcctggga aacctggcga aatcctgtct  | 53160 |
| ctacaaaaat tacgaaaatt agccaggcat ggtggtgact gtcccagcta cttgggaccc  | 53220 |
| aatgtccca gatactcagg aagctgagtc gggagcctga tcctcagagg tcgaggttgc   | 53280 |
| agtgagccgt gattgcacca ctgcactcca gcctaggtga cagagtgaga ccctgtctcc  | 53340 |
| ccctggcctc caaaaaaaaa aaaaaaagta acatatgtag tttaaatttt aaaaattaaa  | 53400 |
| tttttggggg ggctgggtgt ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa  | 53460 |
| ggtgggcaga tcacctgaga tcaggagtgc aagaccagcc tggccaacat ggtgaaaccc  | 53520 |
| tgtctctaga aaaacacaaa aattagctgg gcatgatggg gggcgctgt aatcccagct   | 53580 |
| acttgggagg ctgaggtggg agaatcgctt gaacctggga ggcgagggtt gcagtaagcc  | 53640 |
| gaaatcatgc cactgcactc cagcctgggt gacagagcga gactccatta aaaaataaaa  | 53700 |
| ataaaaaatc aagcaatgca gaataaataa caacaataaa atgaaagccc atcttccacc  | 53760 |
| atcagcttct tagttttctt cctagaagga gccagtgagg acagtttgggt gtttatgctt | 53820 |
| ccagatcttt ctgttcagat gcagtcatga cttctgaaaa acaggattgt acaattcata  | 53880 |
| cttttctaca aattatcccc ttcccttaat acatcataga agcctattca tattggaaca  | 53940 |
| aacaaacatt tcttattctt ttcacagcac cctgttttcc tcttgcttga atgtaaagtt  | 54000 |
| tatttaacca ctactgtca gggaggcatt tgttttcagt tctccctccc tccccccacc   | 54060 |
| agttgtcttg taatgaactg ctttaatggc taaagatcac tttaatatca aaacctcccc  | 54120 |
| cacctcccat tagaaaaaga aatcatgtta gggaaactca aattgaattt acggaccttg  | 54180 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tgtttaattt tctatcagca gtggccccag cctggcccct gcagactgcc ccggaatctg  | 54240 |
| tgggaggagt tggggtggcc tgcagactag agcacactgc cagttcattc agcagctcac  | 54300 |
| cgagcaagaa acatcttgat tctatcagcc ttaatgtctg gtcccattag ggaccagct   | 54360 |
| cttgtggtca ttagcagatg gaatgctcat ctgtgctaga aggcggaatt ctagggcatt  | 54420 |
| cggctctgag cagtcttgaa ccagaattga atggcttgaa tccttttcac aatgccaacg  | 54480 |
| gggaggcacc cttagctccc aaacttgtgt gtgttataat actatggtag taataacagt  | 54540 |
| ggttgtagta gccccgtga atttgatggg acagtctca ggcagtgtg cttgcttgct     | 54600 |
| ttactccatc gtatcaccgc agcctgatga ggcgaggag ttacgactct cattttgcag   | 54660 |
| gtgaggacac tgagcacagg gaatcgaccc actcatggtc acacagcttg ccaagtcgct  | 54720 |
| gtgcttggga ggtgaaccag gcttctctga cgccccagca ggacgtctga acttctagct  | 54780 |
| gccccatcac taactgactt aatgcccctg actcctgggt gacttggcca ccagttactt  | 54840 |
| cagccagcga cctgcccttt ctttgagtgg gttccacca tccctgcacc atgcctttta   | 54900 |
| ctttggatgt tgggtggcatg gaattccacc cgtaagaagg aggtcgggcc ctgggctgag | 54960 |
| agagtttgca gagagctctg ttgggattgg gtgggacgtg tgtttggagg cctcctcaca  | 55020 |
| taattgtggg ctgaaaggtc cagatttggg gatataaagt tgagccgtca gctgagctaa  | 55080 |
| agacagggca cagggaggag ccatccagaa agtgtcagtg taggtaaagc aggcagagtt  | 55140 |
| ccccctatct gtccctctgag ggccctcttt cttgtggttt cctccctttt ctgtggtgat | 55200 |
| ggtcagagcc agcgggttata aattatttgg aattttcctc agcttggttc ctactcaaga | 55260 |
| ctttaaatta ggagttttgt tcccttttat gacttcacaa tctttgggca ggctgccatc  | 55320 |
| tctacagcag gctaatatga gttgtaactt gaggtgagtt acaggggaaa aatggaagct  | 55380 |
| gatttctccc cttttaaaacc aaggaagcca ccttgatctg actttgtaac aaagctcaac | 55440 |
| ttttgtaagt ttgcaattaa aggataaata cctatcctat ttattattat tattaacttt  | 55500 |
| ttattataaa aggggaaaaa actcccagga aacatagcct aatatgaggg acaaaaagcc  | 55560 |
| aaaaggtttt ttttttcttc ctttaaaagg tcctcaatgt cttgccctgt ggagacacca  | 55620 |
| gttttcatta taataacgcc attatctctt tgtagagtca tttcaagcca atttaacttt  | 55680 |
| ctcatttaaa agtataattg gtattcagca cagagctggg agctcagtag gcagttagaa  | 55740 |
| aatatgtgta tattttttga gacgaagttt cactcttgtc acctaggctg gagtgcagtg  | 55800 |
| gtgcatctt ggcttactgc aacctccacc tcccgggttc aagcaattct cctgcctcag   | 55860 |
| cctcccaaat agctggaact acaggcactc accaccacgc ccaactaatt ttcgtatttt  | 55920 |
| tagtagagat ggggtttcac catggctggg ctcaaactcc tgagtttcgc caggctgggt  | 55980 |
| tcaaactcct gatttcaggt gatctacctg ccttggcctc ctaaagtgtc ggcattatag  | 56040 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| gcatgagcca cagcacctgg ctggcagtta ggaaatattt attgaatatg agaaaagaaa  | 56100 |
| aatagagcaa attgaatctt caagtagtat gtgagtaact ctaattcctg ttttctggaa  | 56160 |
| aacacacagg ctgatagggt tgggtaaata agagcagagc tgcattctct ctcaagttcc  | 56220 |
| ctgattccct caaggagtta cctgagaata gctctgtgcc aagcagtgcg gcatgcatag  | 56280 |
| gggacctctt gaatggaggg acagtccatt atcattagaa tccccagttc cagccaggtg  | 56340 |
| cagtggctca tgcctgtaat ccagcactt tgagaggcca atgtgggcag attgcttgag   | 56400 |
| ttcaggaggt caagactagc ctgggcaaca tggcaaaccc ttgtctcccc ccgccacaca  | 56460 |
| cacaccacac agacacacag acacacacac actggctagg cgtgggtggca ggtgtctgta | 56520 |
| gtcccagcta cttagaaagc tgaggtagga ggattgcttg agacttgagg gtcgatactg  | 56580 |
| cagtgagctg tgatcgtgcc actgcactcc agcttgggtg acagagcaag accccggacc  | 56640 |
| ctgtctcaaa aaaaaaattc ccagttctc aggggtgtgt agaggccgag tcagtcattg   | 56700 |
| ctgagacaag gggactgtgc tctgtgtgct tctgtgccct gtgtttatat ggttcatacg  | 56760 |
| ctgcctgtcc accatgtttt tcccagagc ctccgagcag caggcatcat gggaatgact   | 56820 |
| gagtcagggt gaaattcaga ggccctgccc tgggtgggcag agaagcctgg cttacctccc | 56880 |
| aagcacagca tgtgtgtgga tcacttctgt gcactgtctc ctcatctcca aaatgggagt  | 56940 |
| cataactgaa ctcacctcat caagttgtta tgagatgatg tagattcagc gaagtagcaa  | 57000 |
| gagtaggagt ttgggctttg ataacagaga gaagtgtgt tccatctaga ttctccccct   | 57060 |
| gtgtcacttt tggcagtttg cttcacctct gtgggcctct gtatgtcat ctgtaaaatg   | 57120 |
| ggattaacct taaaagccac cctcacagg tcatgtgag gattgcacaa ggtgatgcaa    | 57180 |
| gtggcacagg gtctggccca ggagaggggg ctggaagaga gcgagctgcc attgtatttt  | 57240 |
| ggttgctgtg gatctaagga gaagagatgt ttaggagtct tccctggca tggttcctcc   | 57300 |
| tgccttcacc catcactctt ttcctcgagg gattccctgt ggggtgcaca gcccagggt   | 57360 |
| gggccagact gagctcacag gagcatgggc tgtgtttcag gtgaggtggc ctcaccacat  | 57420 |
| gacaaactga gctggagtca aagggtcacg aggacctcca ttcacagcca gcatttatta  | 57480 |
| tttcagctgg aaatgtttgc cgagcagttg tagctggaag ctgtgagcga gacacagact  | 57540 |
| gccatcaggc tgaggcctcc agagctcatg ctgggcttta acctgagcct cttgggggct  | 57600 |
| gggctctgag ctccctccact tctgctcatg ccagcgctc cttgggggccc ttgaactgtc | 57660 |
| agttgtccag gagaactgtg tggcagcaac agaattagtt tgtatagcaa cctgttgctt  | 57720 |
| tgagggttaa aacttagttt agaacgcaat tgctttgacc attttgagt gtctatactt   | 57780 |
| tttttcttct tctttaagtt ttcttttttc ttttttctt tttttttttt ttgagacaga   | 57840 |
| gttttgctct tgttgcccag tggcaacaag agtgcaatgg cgaaatctcg gtcaccaca   | 57900 |
| acctctacct cctgggttca agctattctc ctgcctcggc cttctgagta gctgggatta  | 57960 |

|             |             |             |             |             |             |       |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| caggcgcccc  | ccaccatgcc  | tgaccaat    | ttgtat      | agtagagacg  | ggtttcaccg  | 58020 |
| tgttcaccag  | gctggtctcg  | aactcctgac  | ctcaggtgat  | tcacatgcct  | tggcctccca  | 58080 |
| aaatgctggg  | attacaggca  | taagccatca  | agccctgctt  | ttttgtttcc  | cttcttcgac  | 58140 |
| ctttctaaca  | agaggttgga  | atcctcggtt  | tgacttttaa  | aggatttccc  | agtgcctaga  | 58200 |
| agtggtaaga  | tagttactgt  | atcctaggcc  | ctttagcaga  | cctgtctcat  | tgatcattta  | 58260 |
| tttagtccag  | tggtggctttg | ttgttgga    | ttaagtaatt  | ctcaaaat    | taccttttca  | 58320 |
| aaagtggcat  | tgaaaataaa  | ggcattgggt  | gatgaaaatg  | gaacttttaa  | atacagtgat  | 58380 |
| tcctgttaac  | cagaaatagg  | gtgtttggga  | taatttatga  | agcagtacac  | catcatagat  | 58440 |
| actatgagct  | gaaagttcac  | caaactctct  | atcccaaat   | aacaataagg  | tatttatgaa  | 58500 |
| gtgattcggt  | ccaactat    | gaggcaaaaa  | ttgtccagca  | agtgcagagag | aacagaagga  | 58560 |
| atagtggca   | aaataggga   | tttgaagtct  | gaggttatgc  | ataaggaatg  | tgttatgggc  | 58620 |
| ctatagtaga  | aatctcaaat  | cagggattag  | ggaatgttta  | ctcagttctg  | ttgcagagaa  | 58680 |
| atcctggcca  | cgactcccc   | atgccatgcc  | cagggcaggc  | attgctaata  | ttcactgcct  | 58740 |
| ccattctcca  | tgccctgttc  | acggaagaca  | tttctaatagc | attttagcag  | tctttttttt  | 58800 |
| ttttgctgaa  | tccagatgtg  | gcctcagaat  | ccttctcaac  | acagtgtact  | agcaccactt  | 58860 |
| gggtgctcctg | atctactgta  | tcacatctctg | aaaaactact  | aacatgaaaa  | gacctgcca   | 58920 |
| gtcaacttta  | tattaactga  | acccttgaca  | cagtgatgga  | taaaaattaa  | ttcaaacagc  | 58980 |
| ttctttgtga  | tctttgagta  | gttcatgagc  | aagaaagaga  | attggaaatc  | cagccaactt  | 59040 |
| cggccccctt  | gtctacttgt  | atcttactgt  | ggtttatgtt  | ttctcttacc  | aattgagata  | 59100 |
| ggcccatgag  | acttctggtc  | ttccaaagcc  | cagaacatcc  | ccacattata  | gtttaaccac  | 59160 |
| tgtaacaaag  | aggttttttt  | tgtttgtttt  | tttggttttt  | ttttgttttt  | ttttggggac  | 59220 |
| agaatctcgc  | tctgtcgcgc  | aggctggagt  | gcagtggcat  | gatcttggct  | cactgcaagc  | 59280 |
| tccgcctccc  | aggttcacgc  | cattctcctg  | cctcagcctc  | ctgagtagct  | ggggttacag  | 59340 |
| gcgcccacca  | tcacgcccgc  | ctaatttttt  | gcatttttta  | atagagacgc  | gggtgtctgga | 59400 |
| tctctgacct  | cgatgatccgc | ccacctccgc  | ctcccaaagt  | gctgggatta  | caggcgtgag  | 59460 |
| ccaccacgcc  | tgccagagag  | ttttcttaaa  | aacaataaca  | acaaaaacag  | ttgtggaaag  | 59520 |
| catgtagagt  | gtgggttttt  | tcggtcttca  | ggttggcagg  | gcacatgata  | ctgggaccca  | 59580 |
| ggttccttcc  | ctcaccttgc  | tgtgcctctc  | ctagtgcagg  | ccaaagccag  | gtgactgcgc  | 59640 |
| tgtctgggct  | cctggctggc  | aatcggggaa  | agagtgcattg | gagcaggcat  | gccactgtt   | 59700 |
| caggtcctga  | agccgtggct  | catttcata   | catttggtgc  | ttatttgaaa  | gacaggcaca  | 59760 |
| gcactgactt  | ccaggggagg  | ctgactgacc  | atctaggtgg  | aagttgcattg | cctgggaggg  | 59820 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| agaaggggac aaagggccaca gatagggcatc agttatcagg gccttaagtc tgccttggtg | 59880 |
| gcatgcagcc ttttattgga tcaagggcct ggagaaaagc cctgagcagg aggagataag   | 59940 |
| ccagcttggt ccccttcac ctaaccaggg gcctctgggg tacctgagcc aaagtgcaca    | 60000 |
| gttcattggc tgtgtggatg gaagggatat gggacttgaa aatgggacac tggtcctggg   | 60060 |
| cagctgaccg acatggtcct ccttaacctg ctgtctgggg agatggggtg catctggcta   | 60120 |
| ggttttgact gaggaactga ggagagctgt cagctgtccc cgctttggtt cagaatgccc   | 60180 |
| ttttgtttgg acagctgaag cctacaattc agccatgggt tgtttgggct cagaaaacag   | 60240 |
| gcaaggatgg agagaaactg caaagctgac ctgggctgtc agtgggcacc aggtcctgct   | 60300 |
| ggcctgggggt ctggatgcag gagatctgag ctcttcaatg tgggggtgtc ttgcagcagc  | 60360 |
| tcttcacagg ctgctgctgc tgctgtgta ggctcaccca agcagccaag acggacagga    | 60420 |
| tctattctag ttttgtgcag agttggatat agaagaggca ttagaggag aggggatggg    | 60480 |
| gaaggagtgc caggccagggt gagcatgggg cacagtaaac tgggatgtta aggaggggcc  | 60540 |
| agtttgtgac cagcctgggc aacatggcgg aaccctgtct ctataaaaaa ttaaattagc   | 60600 |
| cagggtgggtg gcatgtgcct gtagtcctag ctaccagga ggctgaggtg gaaggatcgc   | 60660 |
| ttgagccag gaggcggatg ttgcagtgag cagagattgt accattgtat tctagcctgg    | 60720 |
| atgaccgaga ccctgtcttt aaaaaaaaaa aaaaaggagg ggccagacc ctgaccata     | 60780 |
| tgtgtgtctc ttttctttca gggagggtctg ataaaatc agtagttcaa ttcttttttt    | 60840 |
| tttttttttt tttttctga gatggagtct tgctctgttg ccaggtctgg agtgcaatgg    | 60900 |
| agtgatttcg gctcactgag acctccgtct ccaggttca agtgattctt gtgcctcagc    | 60960 |
| ctcccaagta gctgggatta caaggtgcc accgccatgc ctggctgatt tttgtatttt    | 61020 |
| tagtagcgac agggtttcac catattgtcc aggtgtgtct cgaactcgtg acctcaggag   | 61080 |
| gtcctcctgc ctgagcctcc caaagtgtg ggattatagg cgtgagccac catgcccggc    | 61140 |
| ccatagttca gttcttttagg tggttcttgg tgctgcatat gagatctctg caagaaggac  | 61200 |
| acgtctgagc cgggtgggtt agaagaccag catggcccaa gacctcaga gcaacaccaa    | 61260 |
| gaaccaccta aaattctttc tcagacgtgt ccttcttgca gagatctcac gtgccccagg   | 61320 |
| ttcgctgcag cgttaggggt cagcctccct ttggagcagg agagcagggg ccttgagggt   | 61380 |
| ggcagtcagt gccctcctaa ttaattgctt ggctcagaga agtgacaaat tgaacatttc   | 61440 |
| aaccacctgt taattcaciaa ggtacttctt ttcatttctt gctgcttgca caaaacactt  | 61500 |
| ggagtatggc ttgtggatgt ctggccctag ggaagagtgt ttggcacata gcaggtaactt  | 61560 |
| aagtattagg aaaatgagga tggaggggag ggaggggaaca ttattaagcg gccaaactgtg | 61620 |
| agacaggcat tgtgttgac tctttctttc tttttttttt tttttttgag acagagtctc    | 61680 |
| tttctgtcac ccaggctgga gtgcagtgggt gtgatctcgg atcactgcaa ccgcgcctcc  | 61740 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tgggttcaag tgattttcgt gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca ggcgcctgcc  | 61800 |
| attatgccct gctaatttta tttttagtgg agacagggtt tcacccatgtt ggcagagctg | 61860 |
| gtctcgaact cctgacctca gtgatctgcc tgcctcggcc tcccaaagtg ccaggattac  | 61920 |
| aggcgtgagc cactgtgccc ggccgacact tggcattctc taacctacct actccttata  | 61980 |
| acagccctgg gaagtagttg accatggcca tttctatttg gtagatgagg aaaaataagg  | 62040 |
| ttcagagatg gattgttcaa accgatgtat ctagtcaagc tactggttcc cgagcctgtg  | 62100 |
| tttgcaacct ctctaccatg tagcctctcc gggtggtaga gatgaggggg cagagtgcac  | 62160 |
| agtgcattggc atcctgttcc ccagatggcc aagtcttagt gcgagtgtgt gtggccttgg | 62220 |
| taacttgtgt caagcacaca ccccatctct ctctctctct cttttttttt ttttttttga  | 62280 |
| aacggagtct cactcggcca cccaggctgg agtgacgtgg tgctatcttg gctcactgca  | 62340 |
| acctctgcct cctgggttca ggcgattctc ttgcctcagc ctcccagta gctgggacta   | 62400 |
| caggcacatg ccaccacgcc cagcaaattt ttagaagaga ctgggtttca ccatgttggc  | 62460 |
| caggatggtc ttgaactcct gacctcgtga tctgccctcc ttggcctccc aaagtgctag  | 62520 |
| gattacaggc tctcttgctc tctctctctc ttgttttttt ttttttgaga cagagtctta  | 62580 |
| ctttgttgcc cagcttgag tgacgtggcg tgatcatggt tcaactgcagc ctcgatctcc  | 62640 |
| tggctcaagc aatcctcctg cctcagcctc tcaagtacta gttggtacta atgggcatgc  | 62700 |
| accactacac ctgactaatt ttttttatta tttgtaggga cagggtgtcc ctatgttgcc  | 62760 |
| caggctctgg tcttgaactc ctgggctcga gctatcctcc tgtctcagct tcccatagt   | 62820 |
| ctgggattac agagatgaac cgctggcct acacaccct atctctcctc gattcttttt    | 62880 |
| tttttttttt tttttttgag acagagtctc cctctgtctc ccaggctgga gtgcagtggg  | 62940 |
| gtgatcttgg ctcactgtag cctatggctc ccagggtcaa gcgattcttg tgcttcagcc  | 63000 |
| acccaagtag ctgggattac aggcacacac caccatgccc agctaatttt tgtattttga  | 63060 |
| gtagagacag gggtttaccg tgtagccag gctggcctcg aactcctgac cccaagtgat   | 63120 |
| cctcctgcct cggcctccca aagtgttgag attatagggt tgagccacca tgcctggcct  | 63180 |
| ctccttgatt cttacagtca ctttgttggc tgtttctgac tcagcagcta cctgcattgt  | 63240 |
| ggccaaagga tgacctattc cttctcagga gggcaaaaat gtggaatagt gtctgtccat  | 63300 |
| gcctctcctc atgggctacc acctctgcca ccgtgggtta tcagtaacaa ccaggagaga  | 63360 |
| agctgctgga actgacctct gggaactccc tggatggttt ggtgcaggaa tgtagtaggc  | 63420 |
| atacacgtgg ttgcgtggat ctgggccctc ctgatgtgag tagagaggta aaaggccacc  | 63480 |
| atctccttga cctctgggga actcatccac aaagaagatg tttccaagat gcttctgaag  | 63540 |
| attgcctaaa aatagccggt ttccaccccc gtgaatgcat ccattctaga atgctccttc  | 63600 |

# ES 2 720 763 T3

|             |             |            |             |            |             |       |
|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------|
| accaggacca  | gagaactgat  | ttacagaagt | gacatgaaaa  | cattccatcc | cagaatttgc  | 63660 |
| agtagctcaa  | attaagtttc  | tagctattaa | aaagaaaaga  | aaacaaaact | aaacaaaaca  | 63720 |
| cacccaccct  | gctcacttag  | aagcaacact | gagtaatttt  | aagtagttcg | agaaaatgta  | 63780 |
| tgtggtttga  | gggtcagggt  | tgtccagagc | caagaccagt  | tatgtgggaa | ttgttattgg  | 63840 |
| ctggatttgg  | ggaggagaaa  | cccatggccc | aattccaacc  | cactgaaatc | taagcagatt  | 63900 |
| ctaggtggtt  | aggcggacct  | ggtaggcggt | ggtttatttt  | attcccga   | aaggccctgg  | 63960 |
| agcaagtctt  | cacatggaat  | cctgctgaaa | ggcttcgggc  | tcatctggcc | ttttcctcct  | 64020 |
| cttaagggtc  | tgctccatgt  | tttaccctcg | gcgtaaacat  | tgcaagcac  | gttcagatct  | 64080 |
| gaaaagtgtc  | tcatctacgt  | gatggtcaga | cggtgttgac  | cctgtgatgc | tgtgtaacat  | 64140 |
| ttcattttcg  | aggcttgggg  | agtctcctat | ttcatgtgga  | tgggaacctg | gaggtccttg  | 64200 |
| ggcaagtcgc  | catcttttta  | ttgttccaag | agtttggtga  | agcgtttgaa | ccttcacctg  | 64260 |
| tcaaaatcag  | ttttggaatg  | agaactgctc | tctctctagt  | ccttataata | gcagaaggaa  | 64320 |
| ggtatcatth  | atcccaatga  | gaccataaag | ggggctttcc  | cgtgtggaca | cccaccttga  | 64380 |
| attcaattgg  | aaacagaaat  | tctgggcatt | gtatthtttg  | taaatttggc | tcagacttca  | 64440 |
| actggatcat  | atttccccc   | aaatcttttc | gaaaaagact  | tgtgtctcat | tccttttagac | 64500 |
| tagcatgtgt  | aagctgggta  | aaaatagagc | aagccgattt  | catgttaatg | atttcatgth  | 64560 |
| aggthttgtg  | atcaaatctg  | caagtctgct | tttgaaaagc  | atttaacata | taacttggga  | 64620 |
| aagthttgagt | tttgcagact  | aatgcctgtg | gccggatgag  | acttcatagc | tccatccaat  | 64680 |
| ccctcctggt  | gcaagagatc  | aatgccttga | gggtgcctgg  | ccaccacat  | taccctgaca  | 64740 |
| gtatacccac  | tattttattt  | tttatttatt | tattttattt  | cttatttatt | gtttaccctt  | 64800 |
| ttgaagattg  | ctcttctccc  | tttaacttaa | aggaattggc  | atggaaactt | gtttgatctg  | 64860 |
| gaatttctga  | taatcagtag  | gtagtaactc | cgtaatcaat  | agcacttcaa | aacaacaacc  | 64920 |
| aaataacagg  | ataactaatc  | caaaaaattc | agtcattggtc | aaggacttcc | agctcaggaa  | 64980 |
| atgtctgggc  | ccgtgggggtg | gattccttgg | ataaccaagt  | tccgtgcagg | gcctggagtt  | 65040 |
| ttatgcagac  | cattgctcct  | tgattgacca | caggacctca  | aaaggagggc | tggttcatg   | 65100 |
| accacatgac  | ccgtgtgctc  | agaagggcc  | tgtacttgg   | ttattgctct | gctgttgctg  | 65160 |
| tcttgaagtt  | cttaattttt  | ttttttttt  | tggcactggg  | gagttgcagt | ttcaaacaac  | 65220 |
| acttattcat  | tgtctcacag  | tttctgtggg | ccaggagtcc  | agccatggct | taagaccagg  | 65280 |
| tcctctgctc  | cggtctctac  | gagactacaa | ggaagggtgc  | atctagggtg | tgthttcatc  | 65340 |
| tgaatgccta  | actaaggaaa  | aatccacttc | attcaggttc  | attcaggttt | ttaaaagaat  | 65400 |
| ccatttctgt  | gtgattgtcc  | cactgacagg | tcccagcttt  | ttactagctg | ttgcttggag  | 65460 |
| gctaacctca  | ggthtttacag | gctacgtctc | tatctctgcc  | atgaggcctt | ctgcataggc  | 65520 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| aattcataac acaggtgcct gtttcctcac agccagcaag agaactctgtc tcctgtctgc | 65580 |
| taaagtggag tttcatgcat cgtaatatgg tcatgggagt aatagcccg cactctctgcc  | 65640 |
| atTTTTctgt tggttagaat aaaggcacag gttttcccca cactcaggaa gaacccatga  | 65700 |
| tataaaggct ttcagtaaag gagacgacaa acagaatatg gaatgatcag aattactctt  | 65760 |
| atgaccacaga ccaagaacat cagcattacc tacgaattta ttggaaattc aaattctcct | 65820 |
| gtttcacccc aggctgtta aatcagaaac tttaaaagcg agcccagcat tctgtggttt   | 65880 |
| aacagatcct tcaggtgatt ctgacacctg ctgaattttg agaaccactg gtctagaggc  | 65940 |
| aggcaggtct tgctccccta ggagttaagt ttgatgtatc ttctggtaat actgagaaat  | 66000 |
| gagctgggaa atggttccaa aatcagatta tcctcccag gattaacaag actcatactt   | 66060 |
| gcaaaagaga gtgaagaaga gaaactaaaa aaagcaagag gctgtgtgtg aagctagatt  | 66120 |
| caaacagtta aagacagcaa cacatggcaa aggatgggaa tttgaggaag tgggtagtga  | 66180 |
| aagcaattct tgagctaaat tacaagaaaa cacggtgaat ttgtatctgt ttcctatatt  | 66240 |
| tagggggctg gcttaaacgt tagtgataca tttggggagt agaaaatgga tgttggtgtg  | 66300 |
| aagttcttaa gttttggaca aggaacctg tattttcatt tttctctgag ccccatgaat   | 66360 |
| tatgtagaca gtcctgcttc gaagttatta tttatacaat tcattataga gaaagtcctt  | 66420 |
| gggaacctta actttgagtg aggattgctt gagttagttt ttcttaccag ccactccatg  | 66480 |
| atactctttg ttttttccag gttagatgat cgagttttat tatgactgaa tctgcacctg  | 66540 |
| caaaattaat tctgattaat taatttaata attaaattct gatgatttct ctctgatggt  | 66600 |
| ttgggtgtgg gctcttaaag agggctcttt tttgcaagag gatataacaa taatcaggtt  | 66660 |
| aattaaaaaa ataaggctct caccctttca tttttgagtg gcatgccatg cacccttat   | 66720 |
| cagcatgtga gtatgctttt catgtggctg tgggtgggtt tcattaagtg taatttgcca  | 66780 |
| tgtgttcaac cagcattcag gtggctcttg gtgggtggct ggggagacac caagatgcag  | 66840 |
| atagctcagt cactcctcaa caagcggtt agttctggaa tgaggtggga ggccaaggaa   | 66900 |
| ctcacacata aatgctggtg ggagtgaagt gccaccagct gtagaatctg gtgtcagaat  | 66960 |
| gatgagccag gagttatccc acaggaggat ggggtgaaggt cttcccatca aagggataga | 67020 |
| gaacatgtga agaggtccag gggctcaggg caagatgtag tccaggaaca aggagtcttt  | 67080 |
| gagcctgcag tatggtgggt ggaagtggca agagtggaaa gcggattgga tggggtttat  | 67140 |
| gtaggttctg aggtgctgtg tatgtttaag gagctgattg tgtgcagcgg gaaccctggt  | 67200 |
| gaatttgga gacagaggc acctgacgag aaagatggtt ctggggttat gtgaacagtg    | 67260 |
| attcggcttc aaggctatca aagacaaaaa tgtttattgg gaggttatag aaaagggttt  | 67320 |
| gcaaaaagag ttaggtaggg atagaattga cacattgtgg aaactatacc cagagtttaa  | 67380 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| gaggtggagt ccaggatagt gcccatgttt gtagcttggg gtcctggtag aatgggagct  | 67440 |
| ggctatggag tatctttgtt ggagagtggg tatagggaaa cggagagaga gagaaagtg   | 67500 |
| cagggggtgc gggagatgga tagctgcaga gaaggcaagg gcagggaag tggaacaaa    | 67560 |
| tggcagttag actcctggaa ggtgctggcc aggggcatgg catggcatgt tctgttaagc  | 67620 |
| aaggaaagga ctgaaaggg gccatgattt tggctgggca cttatcctcc tcacaacagg   | 67680 |
| acgcatttgt gtcattggtt actcttaaga atgactgacg tgtcagaata gcaaatatga  | 67740 |
| aatgattga taacacctag cattggtgag atttgagggg ataactagct ggcctcttaa   | 67800 |
| atctatagat aggaatgtaa acagaaacaa actttttata gggaaaagat atctaggaca  | 67860 |
| taatgattaa tgaaaagaaa aaaattccta cctatcgaaa aacgtgaatt caggcagcaa  | 67920 |
| acacacatgc atgtatacac atacacacgt gcacacacgc atacacacac aatctggtag  | 67980 |
| gctgtatact accagtttag cagggtgtta cctctgggat gcagtcactc ctttttgttg  | 68040 |
| tgtatatttg tgaaatgatt tctttcaatt tttagacag ggtctcactc tgttgcccag   | 68100 |
| gctggagtgc agtggcgtga cgtcagctct ctgcaacttt cacttcccgg gctcaagcga  | 68160 |
| tcctccaacc tcagtctcct gagtagctgg gactacagga gtgagccacc atgctcggct  | 68220 |
| aatttttttt ttttttttgg gtagagaggg agttttgcca tgttgcccag gctggtcttg  | 68280 |
| aactcctaag ctcaaagcaa tcctcctgcc tcggcctccc aaaagtgtg gggttacagg   | 68340 |
| agtgtgccac tgcacctggc cattattatg gaaaatttta ggcgtataca aaagtagaga  | 68400 |
| cagtgggtgc ttacatgctc atgaacccat gatccagtga catccgttaa tggcattttg  | 68460 |
| gaatcatatt tcatctgttt ttgtcctcaa atgttttgaa gcaaatttca gcattacatc  | 68520 |
| atttcactct taaatatctc agtatggttc tctaatagtt gaagactcca ttacattta   | 68580 |
| tataaggagc ataatttaca cttgtgtaac ccaaaggaat gaccaagcct gtgcttctct  | 68640 |
| ccccagatag caaagccatt gtggatggga acctgaagct catcttgggt ctggtgtgga  | 68700 |
| cgctgatcct ccactactcc atctccatgc ccgtgtggga ggatgaaggg gatgatgatg  | 68760 |
| ccaagaagca gacgcaaaag cagaggctgc tggggtggat tcagaacaag atcccctact  | 68820 |
| tgcccatcac caactttaac cagaactggc aagacggcaa agccctggga gccctggtag  | 68880 |
| acagctgtgc tccaggttaag tggccagggc tgcctaaacc atctgtccag gatgggggtg | 68940 |
| tgtgggtccc aaacattctg gttttcaacg ggaatgctat ctttgctttg attagcgtat  | 69000 |
| ttctccaggt cttagcccat tataagccca ttataaggaa actaaaactg gctctgtgta  | 69060 |
| cccttccaag ggcagatttt ctaggatat ccatagacat gtttgagcat caagttgagt   | 69120 |
| cttttatcca aattccaatg aaggagtggg tgcttagaag caagacttg gtttaggttc   | 69180 |
| cagactccaa aatcctgtgt cttcccatat tgggtgctcag tttctcattg gatttgagaa | 69240 |
| aacatttggt cctattaggt ggcttggcat gaaaatctga aaacttccat ggagtggaaa  | 69300 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| gtacccattt ttattaacca ctggtttgac tatatatggc attctccacc cttttctttc  | 69360 |
| tgtgttgctg tgaatatagca tttggtcagg atccagttgg agccttttcc acccttgatg | 69420 |
| ggctgctcat ttcttagtggt ttgagtgtat atgaagggtg taattattcc cactggaggg | 69480 |
| tttagattga tgggtagagt ttgctggtac acactcagta gaaagaccag agtcagagtt  | 69540 |
| tacacacacc ccctaaagt gattttaata aaaaaaaaaag gtattaatca tttttccat   | 69600 |
| ttactgtgta ttctgtatct actgggcaca ttagtattta gttagttagt ggttcttgac  | 69660 |
| atactcaaag cagaactagt gtcagttggg taggggaggg ctgaaggcct cattcttact  | 69720 |
| tgagagccta taagttggtg tcatccagga aaaattcaaa gtgcagcatt aattgatttc  | 69780 |
| ctaatactct cttctttact tccatttaag gacacatttt aggatacctc tttccaattt  | 69840 |
| aaacctggga gtttttactc tagtccttta cctcatgtgc ttacaaaggc ttttaagata  | 69900 |
| attctaggtt tgtgcctttg agcaagtga tttttgaatc acacaggatg ctattctaga   | 69960 |
| cttttttagat atatccagga atagagtaaa aaataaaatc cctcctgcat aaaggcacca | 70020 |
| ggctttttcc aagctttgtt tattttttaa caccacttct tcaaggaatg gataatcccc  | 70080 |
| atcttcatgc aagaacatag caccggagg agaagtctca gtaatggagg atagtttaca   | 70140 |
| ccctggcaca ctcatacctg tgatactttt tgcctattaa atatatgatt tgctcagatt  | 70200 |
| ttaggaaaaa atcattctct gaactaaaag aaaaaatggg gttagtttag gcacatggtt  | 70260 |
| tcctttaatc tctttggtca gctaagtcta aaagaatctt ttgtgttctg ttaacaggtc  | 70320 |
| tgtgcccaga ctgggaatcc tgggaccgc agaagcctgt ggataatgca cgagaagcca   | 70380 |
| tgacgagggc agatgactgg ctgggtgtcc cacaggatg cacaagtgtg ccaggctctg   | 70440 |
| tgaggctgcc cccaccact agcttgttct gtggatgcct tcccgggtca ggcagcccga   | 70500 |
| ccttcttggc attgagactt cagagagcat tgcctgtgat gctctctcat cttcctcagt  | 70560 |
| ttaccataa taatagtagg ttctcattga ctcagggtgt tatagatctt agtgtgttgg   | 70620 |
| tttaatgtag atcatccaga aattttcatg tcaactctct ttgtcacaca ctggcaaatt  | 70680 |
| ttctagtatt tcttctctaa atattttgaa gactaccttt aaaccccaga ctacaaatat  | 70740 |
| ggaccctaac tattaggttg agccataaga aattgatagt atttgaccat ttttcaatct  | 70800 |
| acattttaaa aggtaatttt aatccaatag cttaagaaaa gtcacaggac ttaaaatttt  | 70860 |
| tttttttttt tgagatggag tctcgctttg tcgcccaggc tggagtgcag tgggtgtgatc | 70920 |
| tccactcact gcaacctctg cctccgggt tcaagcaatt ctctgcctc agcctcctga    | 70980 |
| gtagctggga ttataggtgc gcaccaccac acctggctaa tttttgtatt tttagtagag  | 71040 |
| acagggtttt accatgttgg tcaggctagt ctogaactcc tgacctcgtg atctgcccgc  | 71100 |
| ctcagcctcc caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac tgtgcctggc cgacttaaaa   | 71160 |

# ES 2 720 763 T3

|            |            |             |            |            |             |       |
|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|-------|
| cttttaaaaa | catgtaagcc | aggataatcc  | accattaatg | gaaactgtgg | aagaatctct  | 71220 |
| atcacccata | atcctatcac | aggaatataa  | caagagaact | cagaaatcaa | ataagtcttg  | 71280 |
| gataccatct | acagtagtca | cattgcttag  | ttgaagtctg | atcttcctag | ctgggaggaa  | 71340 |
| aaccagtgtt | ttctttccag | aaactccctc  | taacagttag | gcaccatgag | tcccggtgcc  | 71400 |
| aaaggctagc | caggaagat  | tgcaggtagc  | cagtgccatg | ggactgatgg | cgtcactata  | 71460 |
| ggctgcattg | aggtctgagt | tcagtgtatt  | ttgtaacagg | gtcccttgga | aggtagaaca  | 71520 |
| acatgcctgt | ttctttgggt | tggttttgga  | gtcatgtctc | tcctacatgg | ctcattgggt  | 71580 |
| tcttggtctg | tccaccctca | ggaagtgggt  | tgggtgtgtt | ttcatctccg | cttaaaccta  | 71640 |
| aaccgtctcc | tttttacgtt | cacgtgatgt  | tggcatgggt | gaagttgttg | aaggagctgc  | 71700 |
| tgggaagaaa | tgccaaatcg | acacacatcc  | tactttttat | ggaatgtatt | gaaggcgact  | 71760 |
| gttcaaacc  | aagtagctct | tttgttcctg  | caggctaata | gtcagaatgt | tttctggtgc  | 71820 |
| tttttatcac | atggggaggg | aagttggaca  | catctgttgt | tcattgcaca | tggttaacct  | 71880 |
| ggtccatgag | acagagcctc | tgttcacctg  | aggaagtgtg | atttacctcc | ttagcaccat  | 71940 |
| tactggaggc | agggaggact | ctgcaagctg  | tttagggctg | ggtcagatga | tggtagttaa  | 72000 |
| actgaggtgg | tggcaccttc | aggaagtca   | cctgtccagg | atgggtctag | tcttgctcct  | 72060 |
| aagctgaata | tcaagagaag | ttcacccatt  | ccctattttt | tttttttttt | tttgagatgg  | 72120 |
| agtcttgctc | tgtcacatag | gctggagtgc  | agtggcacga | tctcagctca | ctgcaacctc  | 72180 |
| cgcctcctag | gtacaagcga | ttctcctgtc  | tcagcctccc | gagtagctgg | gactgcaggt  | 72240 |
| gtatgccacc | atgcctggct | aattttgtat  | ttttagtaga | aatgggggtt | caccatgttg  | 72300 |
| gccaggcttg | tcttgaactc | ctgacctcgt  | gatccaccca | cctcggcctc | ccaaagtgtc  | 72360 |
| gggattacag | gtgtgagcta | ctgcgtctgg  | cctttttttt | ttttttaaag | agacagcgtc  | 72420 |
| ttactcctct | gttaccacag | ctggagtgtc  | gtggcatgat | ctcgggtcac | tgaaacctcc  | 72480 |
| acctgctggg | ttcaagccat | cctcctgcct  | cagcctccct | agtagctggg | attacaggtg  | 72540 |
| tctgccacca | cactgggcta | atttttgtat  | ttttagtaga | gactgggttt | taccatgttg  | 72600 |
| gccaggcttg | tctcgaactc | ctgacctcaa  | gtgatttctc | ttgtcttggc | ctcctaaagt  | 72660 |
| gatgggatta | cagtcatgag | ctaccacgcc  | tggcttccct | atttttttta | tggctcctaa  | 72720 |
| tatattgaga | tcacatatct | aataatttaca | tggtatttct | tttttattta | ccttttttaa  | 72780 |
| ttagtagagt | taatacagat | acagaccatg  | agtatacaag | caaaggaaaa | agctgggttaa | 72840 |
| cctgtgcact | tttttgtaac | atgctctaata | cccattgtgt | cttggttctt | cattttcctg  | 72900 |
| ccttgctata | gcttatcctt | ttatcatttt  | tgaatttttg | accagaggag | taaattggact | 72960 |
| tttggggaat | ggggaggaca | atgaactttt  | ggaagttaaa | tgcagaattt | tttggagagg  | 73020 |
| ggcccttagc | tttcaaaggg | gtctgcaatt  | tctcaaaaat | ggttaaaaac | actgatattg  | 73080 |

# ES 2 720 763 T3

|            |             |            |            |            |             |       |
|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------|
| gtgtgttggg | ttaaagtaat  | ttcacttaat | tgagaagctg | actcagtttc | ttaatatttg  | 73140 |
| tagtgcttgg | tttaagaggc  | atttgcaaac | acttcaatag | ttgcaaagtg | atgtgttctg  | 73200 |
| gggtgtcatc | caccatgtca  | ttatcctagg | tcatcactcc | tgaagaaatc | attcaccg    | 73260 |
| atgtggacga | gcactcagtt  | atgacttacc | tgtcccagtt | ccccaagcc  | aagctcaagc  | 73320 |
| cgggggctcc | tctcaaacc   | aaactcaacc | cgaagaaagc | cagggcctat | ggcagagggtg | 73380 |
| agtgtgtgtc | ctctgggtgt  | gtattggaga | catgtcctct | gggtgtggag | atgatttcat  | 73440 |
| ggcttcaaga | gtgatgttct  | tagaatcaaa | aatagatagg | tgtaatcctc | aaagagacc   | 73500 |
| caagcctcct | ttgtaacaca  | ttttatgact | gttttattct | gccttggttt | tctaaggctt  | 73560 |
| taagaaatgt | ttctgcttag  | atggaaagg  | caagtttgct | gcttggtgat | tttagtgacg  | 73620 |
| tagccattg  | ctccatttt   | tcagaagagg | aatcgcgggg | tagggagtcg | ggggagtttg  | 73680 |
| gtcttgcccc | agatcaccac  | agtcagtgat | gggggtgggc | catctggctg | ctgattcatt  | 73740 |
| tctccttctg | ttacactaag  | cctgcctcag | atttccagcc | ggagtgggag | ctattgttaa  | 73800 |
| cccctggcag | atacttcctt  | gctaagacat | cctgtttatg | actgcgaggc | agctgcggaa  | 73860 |
| caccgttttg | ctcagaacat  | tatagtgggt | agaagccatt | tcaaggcatt | tgggtgtgtg  | 73920 |
| attggcacct | gacttcaagc  | acactagctt | tgtgaagaga | acagttacat | ggctgcaaag  | 73980 |
| tgtgttttct | ggtgaagatc  | aacatggcca | gatacaactt | aatgcctttt | ctatggggga  | 74040 |
| ggggaaggag | tgcattttat  | ttctcatttt | tcataattaa | gaaaatatcg | gccgggtgtg  | 74100 |
| atggttcagt | cctataatct  | cagcactttg | agaggccgag | gcgggcagat | cacctgaggt  | 74160 |
| caggagttag | agaccagcct  | ggccaacatg | gtgaaaccct | gtctctacaa | aaaatacaaa  | 74220 |
| aattagccag | gcatgggtggc | gggtgcctgt | aatcccagct | attcaggagg | ctgaggcagg  | 74280 |
| agaatcgctt | gaaccagga   | ggcagagggt | gcatcgagcc | gagatcttgc | cactgcactc  | 74340 |
| cagcctgggt | gacagagtgc  | gtgagcctcc | gtctcaaaaa | aaaaaacga  | gaaagaaat   | 74400 |
| gttatccag  | tgggataata  | gttatacaca | cagtattctg | tatatcttct | cccagaattg  | 74460 |
| acagtgttta | ccattctagc  | ttaatagttt | tctcttgccc | tttgtgtgtg | tttgcatatg  | 74520 |
| tgttcatgtg | tatgattgct  | gaattatttg | aaaataagtt | gcaagcatgg | tgacagttct  | 74580 |
| gtcctcagta | catcactaag  | cttctcctaa | gaataggata | tcctctagca | taaccacagt  | 74640 |
| attcattgcc | acatgtaaga  | aaattaacaa | tagtttcata | taatctaata | ttcagtttgt  | 74700 |
| tgtagaattt | ctctattgtc  | ctaagattat | cttttatagt | tgttgctgtt | ttacaaacta  | 74760 |
| agatctgatt | aaggttcact  | tactacattt | gtttgttatt | tctctttaga | ctcttttcat  | 74820 |
| gctaaataat | ttcccaaac   | tttttttttt | ttttttttaa | atgacactga | ctttctgaat  | 74880 |
| agttaagggc | atgtgtcttg  | taggatgttc | cttcctaca  | aatgttcctt | ttgaataaag  | 74940 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| tatttttcctg cttgggtatca gcttagtctt tttttttttt tttttttttg agagtcttgc | 75000 |
| tctgtcgccc aggctggagt gcagtggcac gatctcagct cactgcaacc tctgcctcct   | 75060 |
| gggttcaagc gatcctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcatccacca   | 75120 |
| ccatgcctgg ctaatttttg tatttttagt agagatgggg tttcaccatg ttggccaggc   | 75180 |
| tggtctccaa ctctggcct caggtgatct gcccggtcg gcctcccaat ccgcttatct     | 75240 |
| ttaagacgac acatggctag ggcagtgatg ctgaccacgt gctgttctca cctcagtgg    | 75300 |
| cgagtcttct catctgactt tttgggcatg atttagaccg gcagatagtt ctggaacaaa   | 75360 |
| ccccttacca tttgaggttc cgtttgcagt gggttgtgag gtgtgtgaga catcacttgt   | 75420 |
| gttatgtagg gactagggac ttcaaagccc tcctcccatt cacagtcact tgaaggctgg   | 75480 |
| catgtcctca ctttctttaa aagtgtttc tttggccggg ctgggtggct cacacctgta    | 75540 |
| atcctagcac tttggaggct gaggcaggca gatcacaagg tcagaagatt gagaccatcc   | 75600 |
| tggctaacaa ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaattagctt ggcgtggtgg   | 75660 |
| tacaagcctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaattgct tgaacctggg   | 75720 |
| aggcggagggt tgcagtgagc cgagatcgcg ccactgcact ccagcctggg tgacagaacg  | 75780 |
| agactctgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gtgctttctt taaggcatat cacagggtgt  | 75840 |
| ggctggaatg aggaatctct gactttaaag gttatgcttc cttaatgaca aaacagttgc   | 75900 |
| aaacaaccaa ttaaactcct tgtcaaccag attggtcaaa tggactgaat ctaatcaagg   | 75960 |
| catagtgtat gtttgaata accttatcac tggccatccg gcttccctgt tgttaatgtg    | 76020 |
| agacggtttc ctttcacggg gctattttct agaaaatgat cacttggtat ggttcaggaa   | 76080 |
| tgtggctggg cattgccatt tccttcatct gcctcttagc aagtgtgggt cacttgtaga   | 76140 |
| ggaacacac ccttttaaaa aaaaattttt ttttatatgt gtgctttttg cattttttta    | 76200 |
| attgtgggaa aatatccata acataaaatt cactatttta accattttta agtgtggcat   | 76260 |
| taagtgtatt cacgttgttg tgcaaccgcc actgctatcc atctccagaa ctttttcaac   | 76320 |
| ttcccaaact gaaactccat actcattaaa caatagcgcc ccattctccc ctctcctctg   | 76380 |
| ctcctggtaa cctttattct actccctgtc tctatgaatt tgcttattct agggacctcc   | 76440 |
| tagaagtga atcatatgct gtctgttagg tacctcctag aagtggaatc atacgctgtc    | 76500 |
| tgttaggtac ctccatagaag tagaatcata tgctgtcttt ttttctctgg ctacttcat   | 76560 |
| ttgtcatatg ttttcagggt tcaccatggt gtagcatgtg ttagaatttc attccttttt   | 76620 |
| aaggctgaat aatattcctt tgtacgtgta tatcacattt tgcttataca ttcgtctgct   | 76680 |
| gatagacatt tgggttggtta cattcttttg gctattgtga ataatgctgc tatgaaaaca  | 76740 |
| tgggtgtaca agtgctgttt gagacctgc tttcaattct ttagggata taccagaag      | 76800 |
| tggaattggt ggatcatatg gtaattctat atgcagctta ttttcagga ggaagtggcc    | 76860 |

# ES 2 720 763 T3

|            |            |             |             |             |            |       |
|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------|
| tcactctgct | ttttaagta  | ggagacaaaa  | tggtcatatt  | aggtgacagg  | gtcacaaggc | 76920 |
| cacatgggtg | gggctgtgag | atatgtccct  | gtcatgtggt  | tagatgaaag  | ccggggtcag | 76980 |
| ttttggtcct | ctctgtgtga | ccacattgct  | tcattttctgc | cacctgagcc  | caggaagaga | 77040 |
| gaccgtttca | tcttctagtt | tctaaaagat  | ttgaaagtgt  | tgttttattt  | tttatttcct | 77100 |
| gattgtttaa | tagatgccag | ttgccagcca  | gttagcatth  | gttgatccat  | tcactgagtc | 77160 |
| ccaccttgct | tagttctagt | gggttgaaag  | gagagagggc  | tggggtgagg  | tggacctcca | 77220 |
| gccacaaaca | gatctttgtg | gtgggcttcc  | ttgcagggtt  | agctatgtga  | aaagcattcg | 77280 |
| tccatgagct | aatcagaaat | ctttgtaaaa  | atctagttct  | ctatgaagca  | tttactgtag | 77340 |
| agcaatcctt | aagcaccctt | ctatctgagt  | aatcagaggg  | gtaccagttg  | tctcctttca | 77400 |
| tggttaagca | agctccgag  | aagtttacag  | agttgggggtg | tggttcaact  | ttctaaccag | 77460 |
| ccatggttag | ccacgggtga | ccaacccaag  | cccagacctt  | tgacaagctg  | cagagtacgt | 77520 |
| tgtttcttag | gctgctggag | tcacacgaag  | tggaaactttt | agtatttttag | gtgcatgttt | 77580 |
| atttacttac | ttatTTTTgt | tgttgctgtt  | ttcagataga  | gtctcactct  | ctctctctgt | 77640 |
| gtgtggagtg | tcgtgatgcc | atcacggcta  | actgcagcct  | tgaccttctg  | ggctcaagtg | 77700 |
| attctccctc | ctcagcttcc | ctagtagttc  | ggaccacagg  | tgtgcaccac  | catgtccagc | 77760 |
| TTTTTTTTTT | tttaatatth | tagtttgaga  | ccagcctggc  | catgttgccc  | aggctggctc | 77820 |
| caaaatcctg | agctcaagca | atccccctgc  | cttggccccc  | tcaaagtgtc  | gggattacag | 77880 |
| gcatgagcca | ccatgcttgg | ctattaggtg  | tatgtttaaa  | tccatttgct  | tatatcagtt | 77940 |
| acataacctg | agtgttatgt | aaatcttaag  | caaaagaaaa  | atatatgaaa  | taaaaattga | 78000 |
| aactcacttc | ccaactgcca | atctcattcc  | tgccttcaaa  | gtttcaggta  | tttatttcta | 78060 |
| gccttttttc | tatgctgagt | taaactgtgt  | atcttctttg  | ctttgcattt  | cttactgagc | 78120 |
| agtgtgggaa | ggctaccttt | taaaatttat  | ttgtagttct  | ttataatttt  | tacctttctt | 78180 |
| tttaggcaga | aagattatct | tattatataa  | cagtctacgg  | ccattttttc  | ttaaactaaa | 78240 |
| ttattgggaa | atgaatagaa | atccagagta  | tagtaacaaa  | tgacctagtg  | tctttaacag | 78300 |
| attgtagct  | aggaaaagga | agtgggtggag | agacagccgg  | agattaaatg  | agacttaaga | 78360 |
| gacttagcaa | ccatttgtaa | tatgtgacct  | tatttgatc   | ctattcaaac  | taatggttaa | 78420 |
| aaaaattcat | gatagctggg | catgggtggct | cacgcctgta  | atcccagtac  | tttgggaggc | 78480 |
| tgaggtgggt | ggatcacgag | gtcaggagat  | cgagaccatc  | ctggccaacg  | tggtgaaacc | 78540 |
| ccctttacca | aaaatacaaa | aattagctgg  | gcatggcggc  | atgtgcctgt  | agtcccagct | 78600 |
| acttgggagg | ctgaggcagg | aaaatcgctt  | gaacctggga  | ggtggagggt  | gcagtgaacc | 78660 |
| gagatggcgc | cactgcactc | caggctggcg  | acagagctag  | actctgtctc  | aaacaaacaa | 78720 |

# ES 2 720 763 T3

|             |             |            |             |             |            |       |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------|
| acaaacaaat  | aaaaattcat  | gataaagcag | cagctcaagg  | tgctgtaaga  | aattcatgat | 78780 |
| atttataaga  | taattgaaaa  | tttgaacact | gaatatattga | cattaaggaa  | ttatTTTTTT | 78840 |
| ttatatggta  | tcgatattgt  | gggtactttg | caagtatctt  | ttaaggatac  | atagtgattg | 78900 |
| tggataaaaa  | atctgaggtc  | taggattttg | gtcaaaataa  | tacaggaagg  | ggaggtggcg | 78960 |
| ggagtgaagg  | tgaacaaga   | ccagctgtga | gttgatagtt  | gttgaagctg  | ggtacaggag | 79020 |
| gtccactgtg  | cagtgtcttc  | tacatctgtg | tttgtaattc  | TTTTTTTTTT  | ttgagacgga | 79080 |
| gtctcactct  | gtcgcccagg  | ctggagtgc  | gtggcatgat  | ctcgccccc   | tgcaacctct | 79140 |
| gctgcccggg  | ttcaagcgtt  | ctcctgcctc | agcctgccaa  | gtagctggga  | ttacaggcgc | 79200 |
| ccaccaccac  | acccggctaa  | ttttgtagtt | ttagtagaga  | tggggtttca  | ccatcttggc | 79260 |
| caggctggtc  | ttgaactcct  | gacctcgtga | tccacctgcc  | tcggcctccc  | gaagtgttgg | 79320 |
| gattacaggt  | gtgagccact  | gcgcccagcc | TTTTTTTTga  | gacagagttt  | cgctcttgtt | 79380 |
| gcccaggctg  | gagtgcaatg  | gcacgatctc | ggctcactgc  | aacctctgcc  | tcctggattc | 79440 |
| aagtaattct  | cctgcctcag  | cctcccaagt | agctgggatt  | acaggcatgc  | accaccacac | 79500 |
| cccgccaatt  | ttgtatTTTT  | agtagagaca | aggttacacc  | atgttggtca  | ggctggctct | 79560 |
| gaactgctga  | ccttgggtga  | tctgcccacc | ttggcctcga  | aagtgtctgag | attacaggtg | 79620 |
| tgaaccacgg  | cgcccgacct  | TTTTTTTTTT | TTTTTTTTTT  | tgctgaagtt  | tcacttctgt | 79680 |
| ttcacagggt  | ggagtgc     | aat        | at          | at          | at         | 79740 |
| tggtgttcaag | ggattctcct  | gcctcagcct | cccagtagc   | tgagattata  | ggcatctacc | 79800 |
| atcacacctg  | gctaattttt  | gtatttttag | tagagacgga  | gtttcaccat  | gttggccagg | 79860 |
| ctggtctcga  | actcctgacc  | tcaggtaatc | cacctgcctt  | ggcctcccaa  | attgctggaa | 79920 |
| ttacagggtg  | gagccactgt  | gtccagccta | gtttggaatt  | cttcataata  | aaaagctttt | 79980 |
| taaaaaggta  | atatttggac  | ttctgtcctc | gggaagatgg  | aataggactt  | ttcctaattc | 80040 |
| tttcttctaa  | ctacaactaa  | aacctctggg | ctatacataa  | ggaaaacaca  | gggagcctct | 80100 |
| gaaaaaggat  | gaggcagacc  | aaccagggat | cttgggactc  | gaggaatgac  | acagtactga | 80160 |
| gttccttggg  | tttactttgc  | tttatatatc | ccagacttgg  | agccaaagaa  | agaagctgac | 80220 |
| aacctgaaaa  | tgccagtggg  | cacaaacaca | gaaagtgcc   | acaaaagctc  | ccctgtccag | 80280 |
| ccagaagacc  | aggaaggggc  | agcccagtga | ggcagaaaac  | ttaaagagtc  | actgctctac | 80340 |
| tccagggtcca | caccatagaa  | aaaactatgc | agccccacac  | ttacacccgc  | agaggtgaat | 80400 |
| ggggagccta  | ggctttgaca  | acagtctagc | aataaggaag  | ccactctccg  | gggccatgga | 80460 |
| ggagcagtaa  | tgaggcactc  | ctacttcctc | cagccagaac  | tcccaccttc  | acgcaccagt | 80520 |
| aatgagcccc  | ccaatcttga  | gcacagtcg  | aggttgaatg  | gagagcctag  | acttcttccc | 80580 |
| ccactggttag | taacaagggtg | tgtacccttc | cctcccctgc  | cacagtggta  | tcataaaatg | 80640 |

# ES 2 720 763 T3

|                       |                |            |            |            |       |
|-----------------------|----------------|------------|------------|------------|-------|
| ccagctacaa cagaacat   | ttt acagaagacc | cagagtctca | ttacatgata | ccccaatat  | 80700 |
| ccagtttcaa aaaaaaaaa  | ag aaatcacttg  | tcataccaag | aaccaggaag | atctcaaact | 80760 |
| gaatgaaaaa gacagttgat | gccaaactg      | aggtgataga | gatgttagaa | tcctatgaca | 80820 |
| aaaattttta agcagccatt | aaaaaaggct     | tcagtagcca | ggcgtggtgg | ctcactttgg | 80880 |
| gaggcttgta atcccaggac | tttgggaggc     | cgaggcgggc | agatcacctg | aggtcaggaa | 80940 |
| ttcgatacca gcctgaccaa | ccttatgaaa     | cccagtctct | actaaaaata | caaaaaatta | 81000 |
| gccaggtgag gtggtgggca | cctgtaatcc     | cagctactcg | ggaggctgag | gcaggagaat | 81060 |
| cgcttgaaac tgggaggtgg | aggttcagct     | gagctgaggt | catgccgttg | ccctccagcc | 81120 |
| tgggcaagaa gagtgagact | ccatctcaaa     | aaaaaaaaa  | aaggcttcgg | taggcagtta | 81180 |
| agaacaatca tgaaaaaat  | gaaaaaatta     | aaaatctcaa | caaagaaata | caatgtccca | 81240 |
| gcaaaataat aataaaaatt | taggagataa     | aaagaaccaa | atggacattt | tagaattgga | 81300 |
| aattgcagta actgaaataa | aaacttattg     | gataagcgca | atagcagggt | ggaaggacag | 81360 |
| agaaaagaat ctttcaactg | gacaacaatt     | ggttgttttg | ttctgaggtg | gagttttgct | 81420 |
| cttgctaccc aggctagagt | acagtggagt     | gatcttggct | tactgcaacc | tctgcctcct | 81480 |
| gggttcaagc tattctcctg | cctcagcctc     | cctagtagct | gggcttacag | gtgcccacca | 81540 |
| ccacttctgg ctaatTTTTT | tatttttagt     | agagacgtag | tttcaccctg | ttggcctggc | 81600 |
| tggtcttgaa ctctgacct  | taggtgatcc     | acctcggtaa | tccaccttag | gtgatccaaa | 81660 |
| gtgctgggat tacaggtgtg | agccactgga     | cccggcctct | gtaagctttt | ttctgtgttt | 81720 |
| aaaacttttc atttttgtac | ttttaaaact     | tttttttttt | tttaaacaca | cacattagtc | 81780 |
| tagacttaca cagggtcagg | atcatcatta     | tcactatctt | ccacctccaa | atcctgtccc | 81840 |
| actgtcccac tggtaggtcg | tcaagagcag     | taatgtgtgg | aaccgccgtc | tcctataata | 81900 |
| acaatgcctt cttctagaat | atttcctgaa     | ggacttgctt | gaggttgctt | tacagttaac | 81960 |
| ttaatTTTTT aatagaagat | gccactcta      | aaatataatg | ataaaaagta | tagcatatta | 82020 |
| aatacataaa ccagtagcat | tgtcatttat     | catcaagtat | tatgtattga | acataattgt | 82080 |
| ctgtgctata tatgtttcta | tggccggtag     | cccagtggtg | ttgtttatac | cagcatcatc | 82140 |
| acaaatacat gagtaatgcg | atgcgttact     | gtgacgtcag | taggcaacag | gaattttttg | 82200 |
| gctctattta taatcttacg | ggaccatcat     | tgtatgtgtg | gactatTTTT | gactgaaact | 82260 |
| tcattattta gcaaatgact | atattagcaa     | ataaaattga | gctgtatata | atgaagaagt | 82320 |
| atgcattata accaagtggg | gtttattgca     | gggatgcaag | gcctcggtca | ctattagaaa | 82380 |
| atcagtcaac agcctggctc | ggtggtcac      | gcctgtaatc | ccagcacttt | gggaggccga | 82440 |
| ggtgggcgat gggcggtca  | tgaggtcagg     | agatcaagac | catcctggct | aacacggtga | 82500 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| aaccctgtct ctactaaaaa tacaaaaaat tagctgggcg tgggtggtggg tgcctgtagt | 82560 |
| cccagctact cgggaggctg aggcaggaga atggcatgaa cccgggaggc agagcttgca  | 82620 |
| gtgagccaag attgtgccac cgcactgtag cctgggcgac agagcgagac tccgtctcaa  | 82680 |
| aaaaaaaaa aaaaagtcaa atagtaaaga taccacctct cctcaaattg tcattcaggt   | 82740 |
| ttgatgcaat tgctgtcaaa atcccagcaa gagtttttgc agatagcaag attattattt  | 82800 |
| taaaacctat atgaaaaggc aaaggaatta aagtagcaaa aacaattttg agaagaagt   | 82860 |
| acaacatgga ggaatcagcc ttcctgattt caagacttgc tgtatagcta cagaagtcca  | 82920 |
| gattttgtag tattggtcaa aggatagaca ttatagatca gtgaaacaga attgcagccc  | 82980 |
| cacacaaata tgcacaactg attattgaca aaggtgcaaa gataagtcatt tgggggaaaa | 83040 |
| aaccttttcg gcacatggtg gcagagaaat tgaacatccc taggcaaac aaaacaaaag   | 83100 |
| caaaccctaa accaaaaaac aaaaaaccca tataactata aaactttgag aaaaaaacat  | 83160 |
| agaagagaat ctttgagatc tagagctagg caaatagtcc tcagatttga caccaaaaac  | 83220 |
| atgatccatt aaaaaaaat aagttggatt tcatcaaat taaaaacttt ttaatgtttt    | 83280 |
| aagaaggatg gtctgtctca aagactcaac atggtacatg gtggttgccc tttatgtgct  | 83340 |
| gttgagggtt ttcctgcatt gaagggtgca ctctgggtc acctactgtc ctgcaagaca   | 83400 |
| agctgtctta gccctcacac tataaaaggc acccgacac cgtctcaaac agaactcaaa   | 83460 |
| atgttgctga gactgggac tgggggctgg attttacttt tacaaacaat ttaaaacttt   | 83520 |
| ttacagttaa gaggatgaat atacaggcta aagactggga gaaaaaat t gcaaacata   | 83580 |
| tgtccaacag aacactagta tctagaacat gtagaaagaa ctctcaagtc ttagtcgtta  | 83640 |
| aaaaacagac aaacatttaa ccaaacaacc caataagaaa atgggcaaaa gacataaaca  | 83700 |
| gtttctgctg aagagaacgt ccatatgaca aaaaaacaca tcgaaatttg ttcagtatca  | 83760 |
| ttaaccatga gaaaaatgcg aattaatcct agtacacact atcagaacgg ctaaaataaa  | 83820 |
| aaatattaat actgataaca ctaaatgcag aacggatgga gagaaactga atctggatca  | 83880 |
| ctcactcata cattgctggt gggaaatgtaa aatggtgtag ctactttgga aactgtttg  | 83940 |
| gtagtttctt aataaagaaa taggctgggc acagtgactc ctttctgtaa tcccagcact  | 84000 |
| ttgggaggct gaggtggtg gatcacttga gccagaggat ttgagaccag cctgggcaac   | 84060 |
| atagggagat tgcactctta caaataat ttaaaaaatta tacaggtgtg gtggtatgca   | 84120 |
| cctgtggtcc cagctactca ggagattgag gcaggaggat tgcctgagcc tgggaggtcg  | 84180 |
| aggttgacgt gagccgtaat tgtgccactg tgctccagcc tgggctacag agtgagactt  | 84240 |
| ggtctcaaaa caaaaacaaa aacaaaacct caaaaaacag tacatgcaac taccatatgg  | 84300 |
| cccaacaatt gcactccttg gcatttatcc cagaggaaatg aaaacttact gtatatgaga | 84360 |
| gccactgttt ttccttctat agtctcacag ctaaagaaaa aaaacttttc tcatcttctc  | 84420 |

# ES 2 720 763 T3

|                       |                |             |               |             |       |
|-----------------------|----------------|-------------|---------------|-------------|-------|
| tactactcct ctcagtat   | ttt cgcttccggt | cacccaaaatc | tatggatttc    | tgtcccccat  | 84480 |
| actgacaagt tctccaat   | ttt tatgtggaca | acaagtaggt  | gtcctataat    | caattccctt  | 84540 |
| caattctgac actatctacc | tgaagttagt     | gcagacgcc   | ttaaagggctc   | ggccccctcaa | 84600 |
| aactgcccct gacttcagag | gccagtcaga     | agtgggtggg  | cctcaggtaa    | cccacagctt  | 84660 |
| ctgtccagg             | ttgctacaaa     | tcagaagg    | tc ccattacccc | ttcctcatgt  | 84720 |
| gctagagtgg ctcacagaa  | c tcagggaaac   | acttaccttt  | agcagttgtg    | tagtgaagga  | 84780 |
| tatgatagag gatacagatg | atgccccaga     | tgaagaggtg  | cacggggcaa    | agtttagagg  | 84840 |
| cgttttgaac acaggagcgt | ctgtcccat      | gaagttggg   | tgggccatcc    | tcttggcaca  | 84900 |
| tggatgtgtt caccaacc   | ca gaagctctct  | aaactccata  | cttcagggat    | gtggaggcta  | 84960 |
| agtcacgtag gcgtgattga | cattaactga     | gactacagtt  | cctctccctt    | ccctgtagga  | 85020 |
| tggggagtgg ggccgaaagt | tctaagcttc     | tgatcatgac  | ttgggtcttc    | tgttgattag  | 85080 |
| ccacatcttg aaagctatcc | gggagcccac     | taagagttgc  | ctgattagaa    | cagaagatgc  | 85140 |
| tcttgtcacc aaggacattc | caaggggttt     | aggaactctg  | gaaccagggg    | cagagaccta  | 85200 |
| tatatataat ttcttactat | tttatactta     | tgttcacaca  | cacacacaca    | cacacacaca  | 85260 |
| cccctatgca cagatgttta | cagcagcttt     | attggtaaga  | gacaactaga    | aacaaccag   | 85320 |
| atgttcttca gtgggcgaat | ggttaaactg     | tgggtacatct | ataccatgga    | atattagcta  | 85380 |
| ctcagcaata aaaaggaaaa | aaaccattga     | cagaagcaac  | aacctgggtg    | aacctgtaga  | 85440 |
| caattatatg tagtgaaaaa | ggccactcct     | aaaagggttac | atagttatga    | ttccattgat  | 85500 |
| gtgacgttac cgaaataata | aaattacagt     | gtggagaacg  | ggttagtggt    | tatcagggct  | 85560 |
| aaggagagtg tgggtgtggt | tatgcaagg      | cagcaggagg  | gctccctgtg    | ctaaagggaa  | 85620 |
| tgttctctat tttgattgta | tcaacgtcaa     | taccctgggt  | gtgagattga    | gtcatagctt  | 85680 |
| tttaccgtgt taccactggg | gaaactat       | ttgagatggag | tcattgctctg   | ccgcctagga  | 85740 |
| tgcgatctgg gctcactgca | acctccacct     | ccctgggtca  | agcaattctc    | ctgcctcagc  | 85800 |
| ctccaagta gctgggatta  | caggcatgtg     | ccaccacgtt  | gtattttttag   | tagagacagg  | 85860 |
| gtttcaccat gttggccagg | ctggtcttga     | acgcctgact  | tcaggtgatc    | cacctgcctc  | 85920 |
| agcctcccaa agtgctggga | ttacaggcat     | gagccaccgc  | tcccagcaag    | ggcattgttt  | 85980 |
| cttacaccta caggtaaaat | ctgtctcgat     | gaatttgctc  | gatcatctta    | aaataaaaag  | 86040 |
| gttaattaaa aaaatgattg | aataaattt      | ttaaaaatgt  | caggcaatac    | aataaatgct  | 86100 |
| gtttaatgag aaataagctt | cgctcctccc     | tgctgtgttg  | cttccatcaa    | ggcaagctct  | 86160 |
| gctactactt attaacca   | ttatttccac     | aattttatat  | agactcctga    | ctgaggttct  | 86220 |
| ctgaatatca aaattggata | ttacttcaat     | aacatgggca  | aaattaaggc    | tttcgacctg  | 86280 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| cctgattttc cttgtcaagg cagtttgtcc ccatttccca catgggatct gcagggctgg | 86340 |
| gtcccatctc tcagttccct gaaagagatg cagtggcgga tggctcatga cacaccctcg | 86400 |
| cctggcttct aacatgtctg tgtaaacctg tggcaggaat cgagcccact ggaacatgg  | 86460 |
| tgaagcagcc agccaagttc actgtggaca ccatcagcgc cgggcaagga gacgtgatgg | 86520 |
| tgtttggtga ggaccagaa gggaacaaag aggaggtatg ttggaggatg ctgcctctcc  | 86580 |
| ttccagcac ctcatggagc ttttggggct tgtaatgcgg ccagggactg tgcctccatt  | 86640 |
| ttcatttcag ctcaacaacca aaagtgtttt ttaccaaag gatactgagg cttatagctg | 86700 |
| ttaaagtaac ctgcccaaga ggtgagcctt gaaatcaaatt taaattgat tgccagggac | 86760 |
| acagtgttta atgaaataaa ggatactttg gatttagcaa aggtgccttg tcagttgagg | 86820 |
| tttatgtatg tatttattta tttatttatt tatttattga gacagagttt cactcctgtt | 86880 |
| gcccgggttg gagtgcagtg gcacaatctt ggctcacggc aacattcacc tactgggttc | 86940 |
| aggcgattct cctgcctcag cccggctaatt ttttgaacc caagtaactg ggattacagg | 87000 |
| gacctgccac cagcctggc taatttttgt attttagta gagacaggtt ttcaccacat   | 87060 |
| tggccaggct ggtcttgaac tcctgacctc aggtgatcca cctgcctctg cctcccaaac | 87120 |
| tgctgggatt acaggtgtga gccaccgtgc ccagcctcag ttgaggtttt atatactgat | 87180 |
| ggccagaata ataagagtct tgccctgctc tcttccaca ttggccattc tttggttcct  | 87240 |
| ccctcagagc ctttgacat gctgttcttt ctgtcactta ttttcgtagg accatatattt | 87300 |
| attcttggca tttagcataa tttgcaattc taagtttaca gatggatggt ccatttcccc | 87360 |
| caccggggca gggattgtat ctgacttgct catgttttat ttttagtacc taacactggg | 87420 |
| ccctgcattt cataagcttt caatgaacta ttgagtggat aaaggtttaa gtttcttgct | 87480 |
| tcatatcttc tcttacctag agagtgccag cctgacctg gacctggag agtctgact    | 87540 |
| ctgttatgcc tctgtgctgc atggttttgt ttctgtgact tcaagcagtt tctctctagg | 87600 |
| ggcgttgtgc aagagggaca ggagctgcc agcaccttca gtgtttccga cctggcagct  | 87660 |
| cctgcagaac ccctgctgac acagcatgct ccttactcac acccggcacc ttttctaact | 87720 |
| gttgcccacc ttccctocta ggcacaagtg acccctgaca gtgacaagaa caagacatac | 87780 |
| tctgtggagt atctgccaa ggtcacggg ctacacaaag taagatgaag cagcatggct   | 87840 |
| gtggcttggg ctgctctggg gctaggagaa gaaagatagc ccaggaagaa gagtgttttt | 87900 |
| cttaagtga tttctgattt tcctttctga ttatagaagg atctatgctc atgatagaaa  | 87960 |
| attggaatca ctaggattcc ctctactagc taggatgagt tgtttgcaat gtcgtaagat | 88020 |
| ttttccaact ccatctaggt aactaatggt tgcagctgtg tgtctggagt gtagatgctg | 88080 |
| tggtgactac actatagatg ggttctttgt ccttgattct tttttggag acagggctct  | 88140 |
| gctctgtcac ccaagctgga gtgcagtggg gtggtctcag ctactgcaa ccccgctc    | 88200 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ctgggctcaa gcgatcctct cacctcagcc tcccaagtag gtgggattat aggcacccac  | 88260 |
| aaccactccc agctaatttt tgcattttta gtagagacca ggtttcacca ggtcacctag  | 88320 |
| actgttcttg aactcctgac ctcaaactat cctcctgcct cagcctccca aagtgtggg   | 88380 |
| attatagaca tgagccacca caccctgctg gctctttgtc cttaatgctt tcttaagaac  | 88440 |
| tctccttgga ggtgctctgg aggagctgtc agcattgaag gctgaggatg gagtagttca  | 88500 |
| gctgaatata gtagagggaa atggccctct cagcacctgg agaaatgata gggattgagg  | 88560 |
| cctcaggctc tttgtcttgg cagcctttcg agttctgttt gagatgacat ccaggtgacc  | 88620 |
| tatagggcaa gggctgagag agcctgtctt gcaggagagt ggggtgaccc aggagtacac  | 88680 |
| ttttcattgg aagaaagccc tcaacagcac ataaaggcca atcccatcat gtacctgccc  | 88740 |
| agactttgga atacagactg tactcaccac cttgggcttt agtgaattca cctggaatga  | 88800 |
| tggccttagc gttctcttag actcttagac tatgatgcat ttggagtaaa tgctctgaa   | 88860 |
| gggagcattt ataatgtaat taattaattc cagtcaagta taggttcaca tgaaacccaa  | 88920 |
| cccaattacc ccccaaaaat ttcagagatg agaacagtga ctcaagtttt agatggaaat  | 88980 |
| cattctactt tgtcccaaat ccatgtatct aagaatgatt ttcgtccctt gaaaaaacag  | 89040 |
| tttggtgtg gatttgaaat cctggaactg catattttat tctgagggat agtggcccat   | 89100 |
| tcagcccccg aaaggactca atgtccagag attgaaatgt gtttgtttcc tattaagag   | 89160 |
| actaagtgtata tataaggtca gcatttttat tttgctaaag gtgtgatgtc ccagaccag | 89220 |
| ctgtatggct gaaggggcca ggtgggagtc ccattcaggc tgttaaactt ggttccaggg  | 89280 |
| ctccttatcc tagacacctt gtgtgtgcca tcatgggagg gtaggagagg tgatcatcaa  | 89340 |
| tgtatgtggc ttgatgtcag tcttgctggg cacagagaag tgattatgta tttctcacct  | 89400 |
| atctgtcacc tataggtcac agtcctcttt gcaggacagc acatctccaa gagcccat    | 89460 |
| gaagtgagtg ttgacaaggc ccaggagat gccagtaaag tcaactgcaa aggtccaggg   | 89520 |
| ttggaagctg tagggaacat cgccaataag cccacctact ttgacatcta tacggcaggt  | 89580 |
| aacgtgcctc tcctccatgg atctgacctt tgcgctttct tccagaggct gaaatataat  | 89640 |
| cctcggggac ttgaaggcct gaccttttgt cttttaaatc aaataaataa tcacaaagac  | 89700 |
| aattttttca aatgtgttat attagatttt tcaaaaccag cttttcttct ctaaaatact  | 89760 |
| caggcttcac ttgaataaga catacttctt gaattgttgg cttcttttcc atgtagtaaa  | 89820 |
| tagaaaatgc agaagaagga aacattcaac cataaaccct tcaacccta gaaaatagtt   | 89880 |
| gttaacatct tgggtgtggac ctctctgagg gcctgtctcc tgtttacttg ttttgttgtt | 89940 |
| gttggtggg gaacagagaa tcaactctatt gccagactg gactgcagtg gcgtgatctt   | 90000 |
| ggctcaacgc aacctccgcc tcctgggttc aagcgattct catacatcag cctctcaagt  | 90060 |

|            |             |             |             |            |             |       |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------|
| agctgggatt | acaggcgtgc  | gccacatgc   | ttggctaatt  | tttgtatfff | ttttagtaga  | 90120 |
| gacggatttc | accatgttgg  | ccaggctggg  | ctcgaaatcc  | tgacctcaag | tgatctaccc  | 90180 |
| acctcgccct | ctcgaagtgc  | tgggattaca  | agcatgagcc  | accacactgg | tcctgtttgc  | 90240 |
| atfffgcact | cagcagcagt  | gagctttcag  | agaggggtgac | ttgggctcat | ggaatgcttg  | 90300 |
| ctttcttgta | ggagctgggtg | tgggtgacat  | tggtgtggag  | gtggaagatc | cccaggggaa  | 90360 |
| gaacaccgtg | gagttgctcg  | tggaagacaa  | aggaaaccag  | gtgtatcgat | gtgtgtacaa  | 90420 |
| acccatgcag | cctggccctc  | acgtgggtcaa | gatcttcttt  | gctggggaca | ctattcctaa  | 90480 |
| gagtcccttc | gttgtgcagg  | ttggggaagg  | tgagtgtctg  | gctgctggcc | acatgtgctt  | 90540 |
| ctcataggga | agctgactgc  | acagctgggc  | agggaggcca  | ggaaaacagt | cagggcccaa  | 90600 |
| cattgacctt | atgcctatcc  | cttttctgcc  | agggctactt  | cagcagtaag | tggttactt   | 90660 |
| tgtcctcaat | atattaatat  | taatatcttc  | tatgagccac  | gcagagacct | aaatgctttg  | 90720 |
| cttatattaa | ctcatttact  | tctctccaaa  | acacatgtac  | aggagagtaa | ttatcctcat  | 90780 |
| ggaggggagt | gggactgagg  | cagtgggagg  | actcggtagc  | ataactgaag | ttagcagcag  | 90840 |
| caacatgggc | cctgcagcct  | ccattgcttg  | gcctttactg  | gccagggcac | ttaccatgac  | 90900 |
| tgcactcaat | cattgcacca  | gcctgtgtgt  | tgcagggtgt  | attattatcc | ctagcttgca  | 90960 |
| ggtggagatg | ctgaggctta  | gatagcgtta  | ggtatcagta  | ctacaaggca | tcagcagggc  | 91020 |
| tagaaccaca | gactctgttg  | gccttacct   | taactactct  | gctaaactcc | ctctggcgct  | 91080 |
| gggggtacgc | atfffctca   | aatgttagac  | tctctccctc  | tgactttgtt | gcccctffff  | 91140 |
| ttctgttttg | ttttgttttg  | ttttgttttc  | caactgtact  | accttttcta | acccacactt  | 91200 |
| gcctttccct | gttctgtcct  | ctgaatctgc  | gtctgcagac  | gtggcttcct | cttcogaatc  | 91260 |
| ctacctctgg | gccagcctgg  | accctgaagc  | tgttggtctc  | ctagttgaga | ccactgggccc | 91320 |
| agaggcctct | tgcttggtaa  | gggctgggtg  | ggtgggactt  | ccttgccagt | tctttgtgct  | 91380 |
| gcttgtgaat | gttagctggg  | cccgtgttct  | gtgtgatttt  | aggaaactct | gtgcaggtgt  | 91440 |
| tattattaca | gcctgtccag  | ccggaaccca  | aaccactgt   | ctaattgcct | ttaaacacat  | 91500 |
| ctagggcttt | tttagatggg  | gaaggagctg  | gtgggtgccct | tcagactcta | gccccattta  | 91560 |
| atgtttatat | gaactcagca  | attactcttt  | tgatgttgag  | actgttgcac | atgttcataa  | 91620 |
| ttccatgag  | tgtgtgtgtg  | tttcttaaga  | cacattaaag  | ccctccgagg | aagtccctgc  | 91680 |
| attgtattgt | gactgacttc  | tggatgacc   | aacttttctc  | cccttgacaa | agaaaaaaca  | 91740 |
| ggcaaaaaaa | attctaacat  | attcctaagc  | aaagctcttt  | ttacataag  | agagcatttt  | 91800 |
| gaatagcttt | cctaattcta  | ctattgtttt  | ccaacctttc  | ctcactcgtg | gacttccttt  | 91860 |
| ttcttttctg | gcctgtacat  | cctatactat  | ttagcattta  | atgaataacc | tttttctttt  | 91920 |
| aatttactaa | catcctctct  | cccacctaaa  | tgattttaca  | tatgtaaaaa | aaaaatatat  | 91980 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| atatatttgc aggggcgcgg tgggaaggat acagggtctc actctgtctt ttgggctgga   | 92040 |
| gtgcagtggg accatcatgg ctcaattgta gcctcgacct cccaggctca aatgatcctc   | 92100 |
| ccacttcagc ctcttgagta gctaagactg tagatgtgcg ccaccatgcc tggttacatt   | 92160 |
| ttttaccctt ttttttctt tttcttttct tttttttttt tgttttgttt tgttttgaga    | 92220 |
| cagagtctca ctctctcacc catgctggag tgtgggtggtg tgatcttggc tcaactgcagc | 92280 |
| ttctgcttcc ctggttcaag tgattcttgc ctccagccacc tgagtagctg ggactacagg  | 92340 |
| tgcacaccac cagcctggc taagtgtttt tgtactttta gcagacacag ggtttacta     | 92400 |
| tgttgccag gctggtctcg aactcctgat gtcaagtgat ccacctgcct cggcctccca    | 92460 |
| aaatgctggg tttacaggca taagccacca tgcctgacct aatttttctt tttttgtag    | 92520 |
| agggtggggtc tcaactctgt gtccagactg gtcttaaacc cctggactca agcaatctcc  | 92580 |
| ccgcctcagc ctcccaaagt gctgggttta cagatgtaaa ttattttatg ttaaaagaaa   | 92640 |
| ctttatatca ctttcacaat ggaaaaccaa agtcacttgc cataaagtgc caccgtaagc   | 92700 |
| ttatgttcat ccataaacca tctaaaatca tctctaactc caagggtatg tgtatgactc   | 92760 |
| tttggaagc agttgtttgc caaatagcca gctaaggcca ttgcaggaag gaggaaccag    | 92820 |
| aggaggaatt accttccgtc tgtggagtag agtcccgtct tctggagtct gtgaccttcc   | 92880 |
| tgtatagaga tttgtcaaat tttcagtgtt agatttggaaggaaaagcc acttaataac     | 92940 |
| atgacatttt cccactagt ctcccgtttc tatttactga aaagggtgtc cgtgctgggc    | 93000 |
| agaagattta ttctagggca taaaggatat ttttatcaac ctctagatac catggaacag   | 93060 |
| tagttctgtg gacatttcaa gtaaggcata ttggaagcta tcttcgccct taacttttag   | 93120 |
| acttacaact ctaggttttc aagctagacc cggaaatgaa atcagcaatg gtgtttactg   | 93180 |
| ctaattattg cttttatagc caccacatt ctgaaggcct tgtaacagac agcacgaaaa    | 93240 |
| gattggtctg cctcagccaa ggtggggctg aactggtctc tttccaagct gtgttggttg   | 93300 |
| ttttgcctg gttgttcagg cggaagacaa caacatttag aacttaaaa atggctgacc     | 93360 |
| caggttttgg aaccagaca ggcattttca agtactgcat tttccaagaa gacttgaaaa    | 93420 |
| agtccagtct atccaattac tgagcccttg agtatggcag tgaggtttga ataatgtcca   | 93480 |
| gcactcggcc ttaactccct ttcacaaatg aaagggtaaa tgctggaagc aggagcacag   | 93540 |
| catggatttg ctgtgctctc ctgttttctt tgccaaagtc acttttctcc agtccttctg   | 93600 |
| tgggtgcact ggacaaagtt atattgtgtc tgtatttgct agcctgggtg gctccctgag   | 93660 |
| tgggacccct ggtcttgggc aactactgca tactatttgt gcaaagcaaa tattttcttg   | 93720 |
| gcgggtggct ccaggttacc ttggctttca cgactctgac taaagaatga aagattgaat   | 93780 |
| tgatgtcaaa actgtgcttg cagcctgcaa tccaaatgcc tgccgggcca gtggccgagg   | 93840 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| cctacaaccc aaaggcgtcc gtatccggga gaccacagat ttcaagggtg acaccaaagc  | 93900 |
| tgcaggaagt ggggagctcg gtgtaaccat gaagggtcct agtaagtgtt cctttgtttc  | 93960 |
| tctatctcag gtgtgggttt ggctaacttt gcagccatgg catatggatt tcatcccacg  | 94020 |
| gccagttgtc ctcaataatc ccagaaggct atgtcaagga tttgaggcta tctgggctcc  | 94080 |
| ttggggaaga cggcagtgat tgattagtaa tgtctgcctt ggatgcggcc agtgggtggc  | 94140 |
| ttgacagctt tacattacat caagacttct gggagtagaa aaagcagtga tgtaaaggag  | 94200 |
| ttggggaaat gctgctgttg gaacaagtgg ctcatttttt attttagaca tctgggctca  | 94260 |
| gagaggaagg ctcttgctta aggtcataca gcgtttgtaa tcatctgagc tggaattcaa  | 94320 |
| gcacagtctc caaagccagt gattttccca ctacaggtta cttttatag agtatgaaat   | 94380 |
| tatgtcaagt acttaattac tatgatcagt gcttatagaa ggagaataaa attccctaag  | 94440 |
| attaagtttt cttttagat aaatgccatt tgtggaggta cagggttaaac cctgcaaccc  | 94500 |
| attctctctc cctcttttg ggaaggagac agcagatgtg gggatgggtg tcttcacttt   | 94560 |
| tttcgttgga acagagaagc atttcagcac ttctagtctc ggggtgtagca gcctttggtg | 94620 |
| gttttactcc catgcctgtg gaatcttgag cttcctgtac caggattgct cttaccttct  | 94680 |
| gtgttcccaa caggctgggg caggagcatt ctgagctcca gaaagttaat atttgacttc  | 94740 |
| acagcaccag gctttgggtc aggcctgtgc ctgagggtag ccgaggttct agactgcca   | 94800 |
| gacctggagt caagctgctt ggggactgtc ttccctccca gattattcca acaggagcca  | 94860 |
| aggagggtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgcacgc gcgtgcatgc ctctgcgtat  | 94920 |
| gtgtgcgtac gtgtgtgttt tctcctgacc ttgaatactt gcttgactca acggctttcc  | 94980 |
| tggccaaacc tcagggtcca acacaaaaca agttcctgcc tgatggctgg gtttgagtt   | 95040 |
| tgcagcgtca catctaaaac ctgtcctctt gcagatagcg tctgaggact ttcttgcttt  | 95100 |
| tgttgtccag ctttagatgg aaaagtatac gctggaacac tgaacctaaa actcatacca  | 95160 |
| aatacttcta aaggtttact tcttcccag tttttgtggg ggactaggaa gggtagctat   | 95220 |
| gattattggg aaatactgaa atgtgactgg atttatcttt atgcaggccc agggagttca  | 95280 |
| ggacctcagg gccctcgtta gccaaagcaag atttctaaag ccaattagct gggaaatcct | 95340 |
| ccatttcctc ataccttgaa gcagagatgg ctgtgttttt agctttgaaa taatctccca  | 95400 |
| ggctttgagg ggagaggtcc catactctgg ggcagccac ttggttttta tgtatggttt   | 95460 |
| atgttttgtt cagtgtggct gcctctctgt tcttgcctt ttgattctca ttttggcct    | 95520 |
| aggatttgtt tggaagatt atctccttcc tccacaga gggctctggag gagctggtga    | 95580 |
| agcagaaaga ctttctggat ggggtctacg cattcgagta ttacccagc accccgggga   | 95640 |
| gatacagcat tgccatcaca tgggggggac accacattcc aaagagggtga ggctcctgct | 95700 |
| gcagaggggt cttctctgga ggggtgctcg cccaggcggg actcatgggt agttgcttcc  | 95760 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| cgggctgcag gagggaaaga gatctgcttt gttgaaaact tttttttttt ttttttcgga | 95820 |
| gcagcacaga catttggcct gttctcaaaa gcagcagaaa gttgctgtgg ttttagctga | 95880 |
| cttgctttta atcaaagct ggtggttagg ggctggtggg aggcagggga ggcagaagga  | 95940 |
| gcagttagag caaatgggct gtgtgtctag atgcccgcat ataaactgag attctctttt | 96000 |
| tcaatgaact cctttgttca tgaatgccac ggggcagaat ctgctgtggt ttacattaag | 96060 |
| accgtctacg tgagtgtgtg caggggccaa gggacgcagt ctacagcttt gccttgtggg | 96120 |
| cattgcactt gccctctgc gttctgtgtt ttccagctcc cctggagggt caactttaaa  | 96180 |
| ctccgaataa attcagttag ccttgagaaa tatttgggca ttattgggtt ccgaatacct | 96240 |
| accacgcttt tttttttaag cctcccatgc caaggttaca gcacattcat tcatgtatga | 96300 |
| gataaagccc attcaacaa gttttctggt tatagcataa gcaggatata gtgtgtggac  | 96360 |
| tctctcactt tccagggtca tagtctgggg aggcctgcac acaaaggtaa agggccagga | 96420 |
| ggctggtgca aagcagcgtg gcttgagtgc caaccagtg gccacctgag ctccagaag   | 96480 |
| cagtcacatt acattatatt gttgacataa cagtagctat gggtgagagg cctgcaggag | 96540 |
| gaagggttg gctgcagttt gggatgccag atgaaaggat caggcaagt gaaagaatgt   | 96600 |
| gcaaaggaac tgcagcttat ggctatagt acaccttact ttactcttct ttgatgcttc  | 96660 |
| ttctattcct ttccctgtag cccctttgaa gttcaagttg gccctgaagc gggtagcag  | 96720 |
| aaagtccgtg cttggggccc tgggtccat ggtgggattg tcgggcggtc agcggacttc  | 96780 |
| gtggtagaat ccattggctc tgaagtgggg tctctgggta agtggacaca gctgaccagc | 96840 |
| atcttctgga ggactgagga ttacagggtc tccgggctgt gtcaggctgg atgttggggc | 96900 |
| cttgcttagc ctcaatacct ttagcttcct ggcctcctgg ccaccctaag ccatctctgc | 96960 |
| gtgctgctgt acatttgag ttgcctctga taccagcatt gattcattca ggagaccttg  | 97020 |
| agggcagaaa ccttatgtgg gtattgtgcc taaaacaatg cttggaacgt agtaaacact | 97080 |
| tagcaaatag tgttgactga ctttatagt ttagatgaat gaatgaatga attttgctga  | 97140 |
| aatttggatt tggaagataa atatttcctt tggagcacag ctgaagtata ttttaaatac | 97200 |
| atgtctaag tatatatgat cattttatat caggagtcag ccagcttttt ctataaaagg  | 97260 |
| ccagatggca aatattttcc acctgtgggc cttatggtct ctgtcacagt tatttgactc | 97320 |
| tgccgttgta gcctgaaagc agctatagga atacgtaaac aaacgtgtgt ggccatgttc | 97380 |
| cagtaaaact ttatttgcaa aagtaagcaa tgggccagat gtggccttca gactgtcggt | 97440 |
| tagcaacccg ttttaggtaa tagcaataag caaaagagaa aaataagaaa tcacatttaa | 97500 |
| ttttcccttc tagagagatg atatgaatcg tcttgatat tcttagtcta gagataatat  | 97560 |
| taagtctttt agtgtatcct tctagacttt tttctctata tatgcatgca aatattgatt | 97620 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tggtacagaa aatatcttag acaagtcttt atatctttat gcgtaaatat agggatatgcc | 97680 |
| ttcatTTTTc atagcttcca tggaaattcca ttgtatggct ctatccattg tcaggctctt | 97740 |
| cagttatttc cagggTTTTg ctataaaaac agtgctgact gtgtatcctt ggtaattgcc  | 97800 |
| ttcagataaa aaccagaag tggatttggg ggtgctaaga gtgggtgttg gttcaaggct   | 97860 |
| tttgccacat gttgccacat ctccaacaga agggtttgct ggttgactt cccctgttgg   | 97920 |
| atgatgataa aatacatata atgtatttaa tactatatat atatatatat atatatatcc  | 97980 |
| tcctggcctc aagtgatcca cctgcctcgg ccctcccaa gtgctgggat gacagggtg    | 98040 |
| agccaccaca ccagcccag gcctacattt gaaaaaaaa aaatatatat atattttcca    | 98100 |
| ccccttccat ctctactgaa gacttaatga gcttggtttt ggaagaaagg gatacaaaca  | 98160 |
| gatttcaatc ttctggccaa cacttggctt ttagggaggc agcgggaatg agctgtcgt   | 98220 |
| acatagaata ggtgctttcc accatataac caggagacc cttccacctc cacccttag    | 98280 |
| ggtttgccat tgaaggcccc tctcaggcaa agattgagta caacgaccag aatgatggat  | 98340 |
| cgtgtgatgt caaatactgg cccaaggagc ctggcgaata tgctgttcac atcatgtgtg  | 98400 |
| acgacgaaga catcaaggac agcccgta tggccttcat ccaccagcc acgggaggct     | 98460 |
| acaacctga tctggtgaat cagctgctgt gcttctgtct tcttgcctt ggccctggt     | 98520 |
| tcctcaccct catgcccga gttgccttaa gcagcatgtt gagagatggc agagaggaat   | 98580 |
| catttggaat ttaggaagga aacaggcctg catttgtttg tttgtttgtt tgtttgttg   | 98640 |
| tttgttttga gacagactct tgctctgtcg ccagcgctgg ggtacggtgg catgatcaca  | 98700 |
| gctcactgga acctctgcct cctgggttca agtgattctc gtgccttagc ctcccaagta  | 98760 |
| gctggaacta caggcatgtg ccaccacagc tggctaactt ttgtattgtt tagtagagat  | 98820 |
| ggggtttcac catgttggcc aggctggtct cgaactcctg gcctcaagt atccaccgc    | 98880 |
| ctcgccctc ccaaagtgt gggattacag gtgtgagcct ccacaccag ccaggccta      | 98940 |
| catttgaatc ctggtagtag cacttagcac ttttatagt ttgggcaagt aacttaccta   | 99000 |
| tctgactctt ggtgtcttcc totataagac aggaatgata gtagtctctg cttctagaga  | 99060 |
| gcttctagga tgattcagga ggtggcatgc ataaagacc cctttggctt atgcctggcc   | 99120 |
| catgcaggga gctccataag ctgttatttt cttgcaactc cgggatcat atgtcagtct   | 99180 |
| tacagccatt ttctatagtt attatttcaa ggtgctccat agataaagga ttttttttc   | 99240 |
| ctagtccgt gtctcttaag ttggagcaat gttccaaga gtgtcctctc aaaccttag     | 99300 |
| caggctgata agcatcaagt ctgagccagc ctggctgaca gggagttggc ccagaggcc   | 99360 |
| acgtgtgcta ctgttggccc acacgggcag ctgtccatag gctgatgtca gtctgggctg  | 99420 |
| gtagctaccc cgttttggcc aatgatatt cctttgcct ctagggcaa tgtgtccgt      | 99480 |
| ggtaaagatt ctgagtcccc tcaaagtggg aacgttgaaa ctgggcatga ctagaggtct  | 99540 |

# ES 2 720 763 T3

|            |             |             |             |            |             |        |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------|
| ctgccccagt | tgtagaagt   | tcttaggtc   | aactcagaat  | aaggcaggga | gcatgggtta  | 99600  |
| gtttgggcat | ggttttagaa  | caggggtttc  | caatattttg  | ccttccttg  | gccacactgg  | 99660  |
| aaggagaaga | attgtcttg   | gccacacata  | aaataactaat | gatagccgat | gaacaaaaac  | 99720  |
| aaaaacaaaa | aaaaaattgc  | aaaaaatTTT  | ataacatttt  | aagaaagttt | acaaattttgt | 99780  |
| gttggtgtc  | attcaaagcc  | atcctgggcc  | gcatgcgggc  | ttcaggccgt | gggttggtt   | 99840  |
| tgtagaga   | gttttctccc  | ttatgaggga  | gagacatttg  | tttttaagtt | acaacctact  | 99900  |
| ttagacttt  | acttcccata  | accaacctct  | tatgtggata  | ctgtaaaacc | agacacaggt  | 99960  |
| cattttgttc | ttccccacc   | ccctgggttac | ctgtctttgt  | ataagggttt | agttggggca  | 100020 |
| ttacacagaa | agagacttac  | tatctgcctt  | tgcttcaggt  | tcgagcatac | gggccaggtt  | 100080 |
| tggagaaatc | tggatgcatt  | gtcaacaacc  | tggccgagtt  | cactgtggat | cctaaggatg  | 100140 |
| ctggaagc   | tcctttaaag  | atatttgctc  | aggtaaattt  | cagggggcca | cctgtgcagg  | 100200 |
| taattgtcag | gtaacaagat  | ctgaccacgt  | aatggcaagt  | tgctgagtcc | atctgatctt  | 100260 |
| cagtttcttc | atctgcaccg  | tggaaatgat  | aagaagatta  | tcttataggg | ttatgtgagg  | 100320 |
| gttcagttag | actaccatgt  | agagtactgg  | gctttaaaaa  | aatcagcttt | ctgatttata  | 100380 |
| ttctgtggaa | atgaggcttg  | tttgtttcag  | gttattctat  | aatgtctttt | ggtgtggctg  | 100440 |
| aagctgtcga | ggccatgggg  | ggagatttgt  | aaacaaggat  | ttaaaaagta | tgttttattta | 100500 |
| atctaattga | atgtggccaa  | aggacttaaa  | tgagggaatt  | gagtggccaa | agctttgttt  | 100560 |
| ttgggtcact | tgctcttaat  | aactaaaaat  | aaataaatgc  | atgtcatatt | ttgtcactgg  | 100620 |
| ttgtcacctg | gttgtgaaaa  | tatggcacat  | tgtagttggg  | ccatgaagtt | ttgttgata   | 100680 |
| agcaagtggg | gacttggtctg | tcttgggagg  | ccacagtgc   | cctgtctgat | agagacagtg  | 100740 |
| tgagggccac | ctctggctct  | agctctggct  | tttttgagg   | atggggaagg | ccaacgcatt  | 100800 |
| gacatccaga | tgaagaaccg  | gatggacggc  | acatatgcat  | gctcatacac | cccgtgaag   | 100860 |
| gccatcaagc | acaccattgc  | tgtggtctgg  | ggaggcgtga  | acatcccga  | cagcccctac  | 100920 |
| agggtagggt | gtgaggcaga  | atcctggctg  | ttttatggaa  | atgcctggtc | atacaccagg  | 100980 |
| tctgggatcc | atgcctgaca  | gccaaaggcag | acatatggaa  | ggaacccatc | cctggtgggc  | 101040 |
| cttgaatgat | ggagggggccc | gaagggcaga  | gtgctccagc  | ctgctcagaa | gaactatttc  | 101100 |
| taacaatgtt | ttttaatagt  | atcttactgg  | gtccaagtgg  | aggagaactt | gatgaccttc  | 101160 |
| tccatgtctt | ctctaggtca  | acatcgggca  | aggtagccat  | cctcagaagg | tcaaagtgtt  | 101220 |
| tgggccaggt | gtggagagaa  | gtggtctgaa  | ggcaaatgaa  | cctacacact | tcacggtgga  | 101280 |
| ctgtactgag | gctggggaag  | gtgagaaagg  | gctttgttca  | accagtgat  | cattgtcccg  | 101340 |
| tggggaaggc | agttcttttc  | ataacgtttc  | aatgcctttt  | gaactaggaa | gtagtccatc  | 101400 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| tgaataggta atcatctact gagcctctga gtcattcctt agtgatatct ttgctaatacc | 101460 |
| atcatccctt tccccaaatc cttactcttt ctcaggtttc ttactagaaa cttcccaatt  | 101520 |
| gctttttgag ggtgttaacc tgagctggaa gagattgcac aggacatgct gtttcttgta  | 101580 |
| agctggtgct aataagctgg tctgttccag gtgatgtcag tgttggcatt aagtgtgatg  | 101640 |
| cccgggtggt aagtgaagat gaggaagacg tggattttga cattattcac aatgccaatg  | 101700 |
| atacgttcac agtcaaatat gtgcctcctg ctgctgggcg atacactatc aaagttctct  | 101760 |
| ttgcactcga ggtacgtggg ggggcctggg aggagatggg tggagtaggc ctggattctc  | 101820 |
| tttggccact tgtgtgcatg tctcatctac ttttgggtgt tttgttagta ttattatttt  | 101880 |
| tgagatggag tctcactctt tcaccaagc tagagtgcag tgggtgtgac ttggctcact   | 101940 |
| gcaacctctg cctcccaggt tcaagtgatc ctccacctc agcctcccaa gtagctgggg   | 102000 |
| actacaggct cataccacca ccagctaata ttttttttaa tttgttttta tttttttatt  | 102060 |
| ttttttttga gatggagttt tgctcttggt gcccaagctg gagtgcattg gcatgatctt  | 102120 |
| ggctcactgc aacctctgcc tcccgggttc aagtgattct cctgcctcag cctcccaagt  | 102180 |
| agctgggatt acaggccacc acgcctggct aatttttttg tatttttata gaaatggggt  | 102240 |
| ttcaccatgt tagccaggct ggtctcaaac ttctgacctc agatgatacg cctgccttgg  | 102300 |
| cctcccaaag tgctgggatt ctaggtgtga gccaccgtgc ctggccactc agctaattgt  | 102360 |
| tttgcathtt tagtagagac ggttgccag actgctctcg agctcctgac ctcaggccca   | 102420 |
| cctggcctcc caaagtgttg ggattatagg catgagccac cacatttggt ctcctttttg  | 102480 |
| gtgttttact gacagggaag ttgtcttgag aacactgctc aatcgttttc tctctggctc  | 102540 |
| cttacaacca agaaggaaaa aaaatttacc cagagctaaa ttattaccac tttctaacia  | 102600 |
| aagtgaggca gtgtgttcag tggttaaaag caggggtctg gagagagact agtttgtaat  | 102660 |
| aaattttcat caatattttg gttgaaatgc agtttagctc tagatatgtt ctactttgat  | 102720 |
| gcctttgaag caatgactgt ggtctccacc cttaaatttt tatagagaga ggtgatttga  | 102780 |
| agtttcagggt atgcaatagt gaagataggg tgagcaggat cctgaaagag agaattttga | 102840 |
| aatcctaggg attaaaatta accttacata aaaatggaaa tcttagtaga atgttctgtg  | 102900 |
| cctaaaggta gtggtcttga catccattta acctctctg cctttattcc aatagtctgc   | 102960 |
| aacattcttt ttgaagaatt ataatcatc tgtctctgat cacttcttgc atttcccag    | 103020 |
| accttagctc tcagctgtcc ctggaggaca tttccttccc ccagcccat gtattattgt   | 103080 |
| cgtttttggt tttattcttg ttggcatttt tcatcctgag tactcaacat tcagtattaa  | 103140 |
| aggctcaaag tcctcgggtt tgtttgtgac atcagggatc caggcattag agagtgcct   | 103200 |
| gttatagaag gccctttccc aatgctgggc ccttttggt tatcttacc ttctgtttac    | 103260 |
| ctgtggtaat agaagtctgc tcaccactcg ctaagtcaga gtgatgctaa gggtcacct   | 103320 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| ttgttgaagg ctccctgagc tctggtgtgt gcttcagggg ctttcctact aagactgtgt  | 103380 |
| ctctgtctaca ggaaatcccc gccagccctt tcagagtcaa agttgaccct tcccacgatg | 103440 |
| ccagcaaagt gaaggcagaa ggcccagggc tcagcaaagc aggtaagatg gcacgtctag  | 103500 |
| gttgtcctgg gccctctgc cagccggtgg cactgggcgt gtttcatcca cggccttgag   | 103560 |
| gaacttcata tccaccaaca ccaacaccaa gctggcaggt tttctgtgca gctctgatgc  | 103620 |
| agcagtggct ggccaggccc gttgctggct gtcataatag acctggtgct gttgaacctg  | 103680 |
| tctgacgggt tctcaaagt aaactactcc agctggtctg tctcctcact tcacagtata   | 103740 |
| tctttccagg tgtggaaaat gggaaaccga ccacttcac tgtctacacc aagggggtg    | 103800 |
| ggaaagcccc gctcaacgtg cagtccaaca gccctcttcc tggcgatgca gtgaaggatt  | 103860 |
| tggatatcat cgataattat gactactctc acacggttaa atatacacc acccaacagg   | 103920 |
| tagggctctt ctcccctctg ctcccctggc cccagccag gccctttct atgcagtcgg    | 103980 |
| tgctgggtca ctgtggacac caaggggtgt gagaggtgct ctgccaaagt gctccctgat  | 104040 |
| gggaggcagc tcctggcact ttgaaccct ctgggagcac ctataggaag cccaatgggt   | 104100 |
| tctatcaggt gaactgcaga attcccaaaa agcaagcagg aagctggtcc catatctcca  | 104160 |
| cctttggttt gcattttatc agagaaatgc tcagttcttg atattcaggc cctaatatct  | 104220 |
| atctttctgt tacacatgtg cacacatgtg cacacacaca cacatacaca cacacagtg   | 104280 |
| cattccctcg cggcctcacc agctgccttt tagtcttttc attaatcacc cacagaaaaa  | 104340 |
| gagctgctac acctttgtgt ttcttctctg gtccttttag cttagtttac cctttttatg  | 104400 |
| agggtgttga atgaggtctt ttctcaaaga gccagttcag cctttctgccc ctaaggccca | 104460 |
| gcacactatt tagggcagca aattattccc ctttacaaaa tgcaggattt cacatgtgat  | 104520 |
| cttaccatct aggctggctt actctgatta tttcaggcca taagggcctt aaaactgcct  | 104580 |
| ctctgtacaa gttaatgttt atttgtttta aaacattaaa aaaaatttgt atcgtggtaa  | 104640 |
| aatacacata acacaaaatt taccgtctta accattttta agtgtatagt tcattagtgt  | 104700 |
| taagtgcatt cattatgtcg tgcacccatc accaccatcc atctccataa ttctttacat  | 104760 |
| cttgtaaaac tgaagccctg tatccattat atttgtttta aattttgttt cgcttcatgt  | 104820 |
| tcacacctct ggggtctgga gagcagacat cctggcagaa aagtctggat tttaataactt | 104880 |
| aagcctagtg ttcggaagtgg ttgttccaag cctctgagat tcctttattc ttaagggaaa | 104940 |
| tgatcctgct gtgtttgaaa tgccatttgt aggagaagaa gggcaacgct ttctgcagaa  | 105000 |
| gcactgctca gaagccttgc tcccgtctgg gtcctctcag cgaggagcag tcaagagtca  | 105060 |
| agtggggaag aaagaggatt atagtgagga aggggtcatg gtgtaactgt cccctgagtt  | 105120 |
| tgggggctgc actcccttgg agatggaatc cttactgtga gaacatccct gcagtgggag  | 105180 |

# ES 2 720 763 T3

ggattccctg ggcgaaggga ttctgtgtgt cgtgttataa atgtggcccc ttacatccag 105240  
 gcttgctgct gtttgtgctt tcttcccaa atttttattt ttatttattt attttttaga 105300  
 caaaagtctt gctctgttgc ccaagctgga gtgcagtggc atgatctcag ctccactgcaa 105360  
 cctctgcctc ccaggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccagacag gtgggattac 105420  
 aggcacatgc caccacacct ggctaatttt tgtatttttg gtagagacgg ggtttcgcca 105480  
 tgttggccag gctggtctcc aactcctggg ctgaggcaat cctttcacct cagcctccaa 105540  
 acctgcggat attacaggca tgagccactg cgcctgacct cagtatttgt ctttttgtga 105600  
 ctgatttatt tttcttcta tatgtcctcc atgtttagc acgtgtcaga acttcattcc 105660  
 ttttcgaggc tgcattccac tgtatgtata tatgttttgc ttctctcttc gtctgttttt 105720  
 tgtttgtttt ttcttgagac tcgctctgtt cctcaagctg gagtggcact gtctcggctc 105780  
 actgcaacct ctgtctcctg ggttcaagtg attgtcctgc ctccagcctac cgagtagctg 105840  
 gaagtacagg cacgtgccac catgcccagc taatttttgt attttttagta tagatgtttc 105900  
 accatgttgg ccaaggtttc accatggggg ttcacatgt tggccaggcc ggtcttgaat 105960  
 tcctgatctc aggtgatctg cccacctcag cctccgaaag tgctgggatt ataggcatga 106020  
 gccaccgcgc ccggccatct tcatttgttg aagaacattt gggttgcttc cgtcttttgt 106080  
 ctgttgtgaa taatgctggg tgtacaaata tctctttgag tctctgcatt taattcttgt 106140  
 gattataaac ccgaaatgga attgctggat catatggaaa tctcttttta attttttgag 106200  
 aaactactat actgtattcc acagtggctg cactacttta cagtccctgc aacagcatgc 106260  
 aagggctcctg gtttctccac atccttgcta acatttgttt tttttctgtt tttttttttt 106320  
 gttgtgtgtg ttgttgttga tagtgacct cctgttgagt gtaagatggt gtcttattgt 106380  
 ggttttgatt tgcattttcc taatgattag tgatgctgat catcttttca tgtgcttatt 106440  
 ggtcctttgc atattttctt tggagaatta tctacttgc catttttata tcaaccttct 106500  
 taattttatg ttgagtttta ggaattctcc atgtattctg gatattagtt ccttatcaga 106560  
 taaatgattt gcaaataatat tctctcactc cttggtttgc cttttcacgc cgttaacagt 106620  
 tctcgtgtgc aggttataaa cgcggttct tatctccaga cttgctcttc ctgtgcttta 106680  
 aaataaaaaa tccaaaacaa aacattcatt attagtaatg ataaaactaa cactttttata 106740  
 gatagagcat tcttttctca tcaggccact caatagtaag taggtaatta ttttcctgct 106800  
 gatggttctg aggggtggtg ggagccttac tactgggtgc accacgctga atcttctttg 106860  
 ttgccaaatt ctccatattc tttaggagaa agcaccagaa agccatagct gtctgcgtac 106920  
 aatgactggg atcacaaggc catgacgtct tctaaaaaca ttttgtgact tctgctttat 106980  
 tctatgtcta tatgcctttt agtgttttgg ctgagccgtt agaaagtaag ttgcagatat 107040  
 caggacaggg tcagggtttg acctgcatcc ttggaaagga ctgcagaacc cagtaccca 107100

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| gacgtcccct gctgctggtt gaggcagaag tggagattag gagcctaggt ccggttttgt  | 107160 |
| cccctttgaa gtaatgctgg agtgggaggg tccttacttc agagtcaccc caaggtcaca  | 107220 |
| ttcatccagt tctctgatag cagcagggtt gagaaactgct gccatgctga gtactcactt | 107280 |
| agggctttgt gtccggatgc tcccaggatg cattcaagga gccgggtggg ccttggtggc  | 107340 |
| ggtcgttgcc accaagtggc aacatccaag ctgcttgaag ccaccacaa cccacaacc    | 107400 |
| aagagaagag aagaccaaag tcctcaggta aatcacaaat gtgaatgact tgcagggtgg  | 107460 |
| cactggggct cttctgttg tttgttgctt ggagctgggt ttattgtttt attatttggg   | 107520 |
| caacttgcaa ttctgcctat tttctatgg caaagaacac attaaatctc tccttagatt   | 107580 |
| gaatttcctt cccaccccca cccccagcac agagcctggc cctataagt ctctgtgtgg   | 107640 |
| attaatggct gtgagtgagc gaataaatga catggcgctt ggattcacia gcggagatgg  | 107700 |
| cctaagaacg ttgtaatctg gtagaggagt gatgccaaca cctcctcatt ctcccttgaa  | 107760 |
| ctctgttttc tgaagagcag ctaaaagctc aagactgggc taaggaagtg tgcccttgga  | 107820 |
| tgtggttaag agacctgggt cagcccagaa agccaccccc tgacacgggg gagggagcat  | 107880 |
| actttgaggg ctgacaccca caggcacacc ttctcatggt agtttttaggg tataacaggc | 107940 |
| tggaaatccc cagaaagtg gctgcttggg catgggtgtg tcctggcctg gtgtgggcgc   | 108000 |
| ttccccctca gaacacaggc tgtgccacgt ggggagccga ggtcctgcct gagtaaccca  | 108060 |
| ggtccctgat tgctggtttt gctccctgac acctgcaggc ctgccactcc acctcgaaa   | 108120 |
| gtccctgagt gacagcttgc aggtgcttgc ctgcttgggg tggatgagt atgtggatgg   | 108180 |
| ctgtaggatc ctgtgagtcc cttgaggatg caaaagtaga gcgcgttttg ccttagagga  | 108240 |
| atggacttgt tggcttgggg cttgaggacc ctcccagagg tcaaagactc ggttttatag  | 108300 |
| aagggagtg atttccctga ggactttggt cttctcttct cttggttgtg ggtggcttca   | 108360 |
| agcagcttaa atttctcacc gcacgttccc ctgctcagag cagtttgaga agctggtggc  | 108420 |
| aatgtctcca ttacgtgctg tgctgggagc cactaggatt ggggaccact ccatgtagta  | 108480 |
| ctctggcacc tttagaaatc cctgtgagct cacagaccct cacagagtaa cagcttctac  | 108540 |
| cttgaatgt tcttaacgtg gtggtcctgg ctgctcctgg agggccctaa aagggatgg    | 108600 |
| gctgaggggt gctctctcag tcccatcctc ttctgagctg tctggtcagt gtcttgtgta  | 108660 |
| tgtatatattt gaagaataag attcagggtt cagaagcatg tagaggagag tgaaactgtc | 108720 |
| ttgcagcctg cgaagtcgtg gcgaaatgca ctggccatca ctaccagac atccctcact   | 108780 |
| tcatagccct gttggggaat aaacacagtc cattccttag ttggggcctc aggggacact  | 108840 |
| ttaaaatgct gtaggcattg taggtgtaaa tctccgagat tttttccctc ccccttctta  | 108900 |
| ggttatatta ggtacagttc attttctatc tgagtttttg ttttgttttt gactggtaac  | 108960 |

|            |             |            |             |            |             |        |
|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|--------|
| aagagcatac | tttcttttat  | gggatgggtg | ggcttaactg  | gaagagggtt | tttccctctc  | 109020 |
| ttttttagca | cttcagagaa  | gaggccagaa | aactttatgc  | gggtgagga  | ggaggtatcc  | 109080 |
| ccaagacctc | tggttagcct  | gaggtctgct | tagtgagccc  | ctgaattgtt | aggggctgtg  | 109140 |
| gggaaacgga | agctcgggaa  | gagttggcac | gttgggaatg  | ccacgttggc | tgaagtagcg  | 109200 |
| agtcagtcct | gccttaaaaa  | gtacaaaaag | gagacctttc  | ctgccccttg | gctggctccc  | 109260 |
| agctctgttg | aatttgacct  | gtacacattt | taccaggaaa  | tgttgttcac | atgaggcagg  | 109320 |
| gggccaatg  | gttttgtgtg  | cagtgcctaa | aaatgctgga  | aaattaatcc | tctcttcatt  | 109380 |
| gatgcaacca | gttttttttt  | ttttttcttg | gcctttaccc  | ccttccttat | tacaaaagga  | 109440 |
| atgtgacaaa | atatacatag  | gccaaatgct | acaccctttt  | aacacttgat | cagcaacagc  | 109500 |
| tttcagcagg | gcctgcattc  | cagcaaggct | gctggattct  | tggggggaac | tcgtctctcc  | 109560 |
| ctcacacttt | cctgttacat  | tatgcctggc | cgattgtggt  | gaaggggatc | ttgatctact  | 109620 |
| gagacagcca | tgagatttct  | tggagcctcg | atttgagggg  | agggaacttg | gccaacctatg | 109680 |
| gagagaagaa | gccggctgtg  | tgccagcctg | gaaccggcga  | gaggagagaa | atggcgacac  | 109740 |
| catggctatc | gcgtgccacc  | cggccacccg | tgagggtgcc  | tgccaatcct | gcaagcacca  | 109800 |
| tctgccttca | cacttgcaat  | tttattttct | ttcacatgga  | aatggaagtt | cagatattgt  | 109860 |
| gcgatgggtc | tagcacagg   | ctaggtgaac | tcttgcaaat  | ccctgttgca | gcctgggggc  | 109920 |
| ctcaaactga | ttcctaggac  | agaaatgggt | ctgtttggtg  | agtggcccca | ggcccagctg  | 109980 |
| cactggctgg | cactgggtat  | gatgatgggg | agggtggtgtg | gcagagcagc | taggacacag  | 110040 |
| atttgggggc | catgggtatg  | aggcccagct | cgcaccctta  | ccaaggtgtg | tgacttgggg  | 110100 |
| cacgttcctt | taccagtctg  | agccacagtt | tcctctcctg  | aaaaaatgag | atgacagtag  | 110160 |
| gaactacccc | ttaggactgt  | tttgatcttg | aattgaggaa  | atgcataaaa | gcacatagca  | 110220 |
| tgggtccttg | tgtgtagaaa  | atgctcatta | agttgcttct  | gttattatta | gctgctctta  | 110280 |
| tttgatctaa | tttttctgtt  | attcttgcct | tgtggtcaaa  | agctagaaga | aatagatcta  | 110340 |
| agatactttc | tacattgatt  | ggaatcaagt | ctcccctgtc  | cgtgagaaga | atgagggatc  | 110400 |
| ttgaggggat | tttaaatgcc  | aagttagctt | tttggtagcc  | aaaggtaaac | tgagttttct  | 110460 |
| ctcttgttcc | agggaacat   | gcaggttctg | gtgacttacg  | gtggcgatcc | catccctaaa  | 110520 |
| agccctttca | ctgtgggtgt  | tgctgcaccg | ctggatctga  | gcaagataaa | actcaatggg  | 110580 |
| ctggaaaaca | gtaagtgcct  | gaatggagag | cagatgggtt  | gttgatgacc | ccccaacgtg  | 110640 |
| gctgctgggt | agattttctt  | caaaagggtg | aatttgcaga  | gaagcaaatt | ctatgttaag  | 110700 |
| agacttttga | gttgacacaga | ctttgggtcg | aattaaggcc  | gtggtgtgaa | gtaactgtga  | 110760 |
| ctgtgtctgc | cccttagcca  | caccgagact | cagctttctc  | atttgtacag | tggggggtgg  | 110820 |
| tcggcgggga | gaggttgaga  | acacccatgg | gaatattttg  | aaaattatat | gagctaattg  | 110880 |

# ES 2 720 763 T3

|            |            |            |            |            |            |        |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------|
| ttcagaggct | ggcacgtagt | cagccccctg | gcattgcagt | aggaagtttt | cattaanaag | 110940 |
| agaatttggg | ctatgttgct | ttctgatgag | tttctaactg | tgccagctat | ccttggaac  | 111000 |
| tgaatccgca | ctaaggttgc | gagtcaagca | taaatgccaa | atccctggca | ctcagaagtc | 111060 |
| actaccacca | cacctctgcc | ccatcccaat | gttcctttag | cttgtaggg  | attttactag | 111120 |
| tataagctca | tttcgcttat | tttcaatttt | ctgattat   | tttagtaggg | aaaatttcaa | 111180 |
| acagaaaagg | aaagagaata | gtataacatg | aacactgatg | tacttatcac | tcagcttcag | 111240 |
| atgtgcaaca | catgctcata | aatgat     | tttatacaag | taaaaatata | tccatttttc | 111300 |
| atctaaaaaa | cattacagtt | aagggataat | tccacttta  | ccctcacctc | tccttctccc | 111360 |
| tagggttaac | caaagttttc | aattcagttt | ctgttcttcc | agatcttctc | tctgcactca | 111420 |
| tacatataga | tgtgcctgtg | gaacacattt | ggctgtat   | attttgcatt | aaagttgccc | 111480 |
| tgctgtataa | acctacttct | tcggcctgcc | ttccaacagt | gcatctcggg | aatcattcac | 111540 |
| tcctacatct | tttcgctctg | tgtttactgc | tgagtggctc | cagactggat | gtacctcagg | 111600 |
| gctcacattc | acctggtttc | aggcttactg | aggcagggct | gagtgcatac | cccaggacg  | 111660 |
| gggcctcctg | tattcacctg | tgagggtttc | tccagagtac | cactagcagt | gccattagt  | 111720 |
| agcatcttcc | ttcactcgtg | acccaagtgc | acaagttgca | agcaaggcca | gctcccagtt | 111780 |
| gcagagatcc | aaagtgcag  | ctcactgttg | gcttttgtgg | ctggagcagc | cagctctgag | 111840 |
| tgtgtaaacg | tccactgccc | aacctgtca  | tgtgtccct  | tgtcactcct | ttcccaaga  | 111900 |
| cactgagagc | tttgactcca | gaacaggaaa | agcagggtgc | caattaggaa | agcctctttt | 111960 |
| ccggtgggaa | gtagcgatcc | gggacctcct | tgcctgtggg | tcggcagtg  | ccatcttgc  | 112020 |
| aggccctatg | ttccttcaga | gtcaagggtc | tctgggttgt | ggcaggggcc | ctgtgttccc | 112080 |
| agtgtttttg | ttttgggtaa | agtcctttcc | ctgttcttgt | ctaataaac  | acttggtgtt | 112140 |
| cctgcagccc | tgtttgcag  | agaccttttg | gaaacctca  | cgttacagtc | agttctcagc | 112200 |
| acttgcttca | atcggctcgc | atttggcagc | tctgtgactt | ctgctttctt | gagggggagg | 112260 |
| ggtgcctata | agatggagtt | ggctgccaag | aattagtaaa | taaaacattg | acttatgagg | 112320 |
| gtgtttggat | atcaagttaa | cacaaaaagt | aagtaaataa | gagacgacag | tgtcagatta | 112380 |
| caactttctg | gtcagcaaag | attgtggggg | caggtaaatt | tcactttgag | tccagcttg  | 112440 |
| gcaggtgct  | gcataatgca | ccctggacaa | gttacttaac | ctctctgagc | atcagtttcc | 112500 |
| ccatctgtga | aagccattgg | ttaataataa | atacccata  | ggattgtggg | gaaaattaag | 112560 |
| acaataacct | atttgtgctt | ggcatataaa | atgcattcag | taaatgatag | ccgttattgc | 112620 |
| tgtcatcact | aattgattat | tgtgccgaca | ctgttgttta | ctgaggctga | gatgctgatg | 112680 |
| atacttactc | agctttgctg | cttgtctct  | gcagcagctg | ttgcttacag | tggaggctga | 112740 |

# ES 2 720 763 T3

|             |             |             |             |            |            |        |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|--------|
| gataagtccc  | cgtgtccaaa  | gaaccattgc  | ttctgtgctc  | tggattgttc | ctgctgctga | 112800 |
| aaagggtcag  | ctcttcacct  | cagcttgtgt  | ttcttttcca  | ggggtggaag | ttgggaagga | 112860 |
| tcaggagttc  | accgttgata  | ccaggggggc  | aggaggccag  | gggaagctgg | acgtgacaat | 112920 |
| cctcagcccc  | tctcgggaag  | tcgtgccatg  | cctagtgaca  | cctgtgacag | gccgggagaa | 112980 |
| cagcacggcc  | aagttcatcc  | ctcgggagga  | ggggctgtat  | gctgtagacg | tgacctacga | 113040 |
| tggacaccct  | gtgcccggga  | gcccctacac  | agtggaggcc  | tcgctgccac | cagatcccag | 113100 |
| caaggtcagc  | ctttgctttt  | gtcccagaac  | ttgtctcatt  | gctgtcaaac | atgacaccat | 113160 |
| agtccttctc  | tggttcttcc  | tggcaaagac  | cttctgaaaa  | tcgttttgtg | atgaaagtta | 113220 |
| gcacaattca  | ctgtgaaagg  | tcccctgggt  | aggtgggtca  | caaccctgct | cctcctcttg | 113280 |
| ctctctgact  | acaagacttt  | ggtgaggggc  | tccctgtccc  | agagtcttct | ttcttcgctt | 113340 |
| gttagcataa  | tcacagtcct  | cactacaaag  | ccagcctgta  | aggggtaggt | gagttagcaa | 113400 |
| acgtggaggc  | ctctgcccag  | caccagctc   | acagacggag  | ctcaccctcc | agaagctaga | 113460 |
| atcatgtaat  | ataaaaatac  | attattctgg  | ccaggcgcgg  | tggctcatgc | ctgtaatccc | 113520 |
| agcacttttg  | gaggccgagg  | cgggcggatc  | atgaggtcag  | gagatcaaga | ccatcctggc | 113580 |
| taccacgggt  | aaaccccgtc  | tccactaaaa  | atacaaaaaa  | ttagctgggc | atggtggcgg | 113640 |
| gcacctgtag  | tcccagctac  | tcgggaggct  | gaggcaggag  | aatggtgtga | acctgggagg | 113700 |
| cggagcttgc  | agtgaagctga | gatcacacca  | ctgcactcca  | gcctgggcga | cagagcaaga | 113760 |
| ctccgtctca  | aaaaaaaaaa  | aaaaaaaaacc | acaaaaaaaa  | acattattct | tggtggggcg | 113820 |
| cagcggctca  | cgctgttaat  | cactgcactt  | tgggaggcca  | aggtggatgg | ataacttgag | 113880 |
| gtcaggaggt  | tgagaccaac  | ctggccaaca  | tggtgaaacc  | ccatctctac | taaaaataca | 113940 |
| aagattagct  | gggtgtggtg  | acgcatgcct  | gtaatcccag  | ctactcggga | ggctgaggtg | 114000 |
| ggataatcgc  | ttgaacctgg  | gaggcagagg  | ttgcagttag  | ctgagattgt | gccactgcac | 114060 |
| tccagcctgg  | gcaacagagt  | gagattccgt  | cccctccaaa  | aaaaaaaaaa | aaagttcatc | 114120 |
| gtcattttct  | catagtaacc  | ctgactcaag  | gggttttggg  | agatttccag | tggtctcaat | 114180 |
| gggtgtgaatc | ctatgaaggt  | gtcttatttg  | ttgaattaga  | ggtgaaagcc | tccttcctca | 114240 |
| ctctttttta  | gaaacagttt  | agttttatta  | ttatgcagaa  | tttggtgagc | aaattgcaac | 114300 |
| agcccaagcc  | acagctagct  | ccacaagagc  | ccttccatga  | gccctcaacc | tgggatctcg | 114360 |
| tgtatctttg  | ttggaatgga  | cattaggttt  | ccaagtccag  | gcctgtgatt | tagaagggtc | 114420 |
| aggttgggta  | ggagagagga  | gagtcttgga  | ggggctgctc  | catgggggtc | acacctctct | 114480 |
| cctgtggggt  | ttcgctgggtg | attgagttct  | gaggcatttg  | ctgcattgac | tgttgtagct | 114540 |
| ttaactcgtg  | tgcacgtgtg  | acacataaag  | ccccaaagaga | agggctgcct | ggctcagatg | 114600 |
| cacttccatg  | ctgattatat  | gcatgggtgt  | tgaaagcagt  | gctggctgag | cagcgatccc | 114660 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                      |        |
|----------------------------------------------------------------------|--------|
| agtgcagttt gactttattc tttgctcaaa taggtgaagg cccacgggtcc cggcctcgaa   | 114720 |
| ggtggtctcg tgggcaagcc tgccgagttc accatcgata ccaaaggagc tggtagtggg    | 114780 |
| ggtctgggct taacgggtga aggtccgtgc gagggcaaaa tcgagtgtct cgacaatggt    | 114840 |
| gatgggacct gctccgtctc ttaccttccc aaaaacccg gggagtactt cgtcaacatc     | 114900 |
| ctctttgaag aagtccacat acctgggtct cccttcaaag ctgacattga aatgcccttt    | 114960 |
| gacctctcta aagtcgtggc atcggggcca ggtctcgagc acgggaaggt gggtagaagct   | 115020 |
| ggcctcctta gcgtcgactg ctcggaagcg ggaccggggg ccctgggcct ggaagctgtc    | 115080 |
| tcggactcgg gaacaaaagc cgaagtcagt attcagaaca acaaagatgg cacctacgcg    | 115140 |
| gtgacctacg tgcccctgac ggccggcatg tacacgttga ccatgaagta tggtagcgaa    | 115200 |
| ctcgtgccac acttccccgc ccgggtcaag gtggagcccg ccgtggacac cagcaggatc    | 115260 |
| aaagtctttg gaccaggaat agaagggaaa ggtgggtttc atttaaaaaa aaaaaaaaaa    | 115320 |
| aaaaaaaaagac aagctgggac ttaagggtcta cctgaaactt ggagctgcaa actcagccac | 115380 |
| ctgcaggagc caggtgacat ataaggcggg gctcacctgt tccctctgcc tcggggagta    | 115440 |
| gttggggggc cctggtgaag gttaagcaca ttgcatttct ggggaccgtg ctactcaacc    | 115500 |
| cctgttttct gtttctccat ggggaacagg acctagcatt gtcagcagaa tctctagttt    | 115560 |
| tttggaagag cgagaaatct tgatttttct ctggaaactc aacatacaac atgttggeat    | 115620 |
| ttaattggaa aaaagttaa aatgtagtgt tgtctaacac ctgcatgcc aacagcaggt      | 115680 |
| tagtcttcaa cctttaacct gtctctgagc ccggtgtgag cagtcgtgtt gtcacttagc    | 115740 |
| cgtggctact ctagaaaggc cttctttggg atggaggggg ttaatatctc tgatttgaga    | 115800 |
| gttagaaaaa ccagttttcc agttactgaa attggacttc atgtgtcctg aagtgccaaag   | 115860 |
| aaccttggtt ctgggggttg cttttgggtc tggggtagtg gtggcagtg tagctatgtg     | 115920 |
| cttgctctgc agatgtgttc cgggaagcta ccaccgactt tacagttgac tctcgccgc     | 115980 |
| tgaccaggt tgggggtgac cacatcaagg cccacattgc caaccctca ggggcctcca      | 116040 |
| ccgagtgtt tgtcacagac aatgcggatg ggacctacca ggtggaatac acacccttg      | 116100 |
| agaaaggtga gccgccctgt cctcggactg gaccctcgtt cagagctgcc cttggtcatt    | 116160 |
| gcctcctggt ggctggtact gatgcctgcc ccatgtgcta ggcctgtctc agcagggcc     | 116220 |
| cgtgcagagt gacagagtgg aagtcagcgt ccgctgcagt cacctgcca ctcagtgcct     | 116280 |
| ggcttgctgg ccttggtgaa taggtgggct gggtttagcc tcagtctcac ctcagcaagt    | 116340 |
| tatggggtaa tgtcatgatg ttgtcattt gtgccattt tctttgcgta tgaatttctt      | 116400 |
| tcttcttgag tattaggaat tataaaaaat ttcaataaat agaaaacat aaagaaaaa      | 116460 |
| aagtgccatg tataatctcca ctacctggag atcggaagcc tgcgatattc tgatatagat   | 116520 |

# ES 2 720 763 T3

|             |             |            |             |             |             |        |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| atthtcagtc  | ttcttggtga  | tgcctgtttc | ttctgtttca  | cgggtttcgc  | tttttctttt  | 116580 |
| ggttaatggc  | tggatggtgt  | tttcccgaat | gagagtagtc  | tgtttaggat  | gactgacttg  | 116640 |
| aatatttgct  | tgggtggggt  | ggagtggctt | atgtgactgc  | agatagacgg  | tttgtattat  | 116700 |
| ttaaaagtca  | gatcatacct  | acattactgt | gggattgttt  | tgttttgttt  | tgaacagga   | 116760 |
| tgtcactctg  | ttgcccaggc  | tggagtgcag | tgggtgtgatc | acggctcact  | gcaggctcaa  | 116820 |
| cctcctgggc  | tcaaatgata  | ctcctgcctc | agccccctga  | gtagctggaa  | ctgcagggtg  | 116880 |
| gcaccaccac  | actcagctaa  | tttttgattt | ttttgtagag  | atggggtctc  | gccatgttgc  | 116940 |
| ccaggctggt  | cttgaaactcc | tggactcaag | tgatctaccc  | acctcggcct  | cccaaagtgc  | 117000 |
| tgggattata  | ggtgtaagcc  | actgccccca | gccacattac  | tgtgttttta  | accccccttt  | 117060 |
| ccaaataaca  | tagtatagca  | tgcagacttc | gatgctagat  | gaaactctga  | agtagagaat  | 117120 |
| catttttcac  | aaatagggga  | tttgtatgca | aatatgcgtt  | tctgtttgtt  | gttttgagca  | 117180 |
| ggtctccatg  | tagtgagggt  | gacatatgat | gacgtgccta  | tcccaaacag  | tcctttcaag  | 117240 |
| gtggctgtca  | ctgaaggctg  | ccagccatct | aggggtgcaag | cccaaggacc  | tggattgaaa  | 117300 |
| gaggccctta  | ccaacaagcc  | caatgtcttc | accgtgggta  | ccaggtaggc  | aaggccctac  | 117360 |
| atthggtgtc  | ttgagtctca  | cttttggtgc | tagattctac  | ctatgtgtca  | tggtttccta  | 117420 |
| acttttgata  | agatgaattt  | ttatttttat | aacatgtatt  | tccttctgta  | gagacttatg  | 117480 |
| ttacatagaa  | agaccaagca  | tacctaaaaa | acataccaaa  | gcacttgata  | atgggtcatga | 117540 |
| aactatthtag | caaaccagga  | gtcaatcaag | ctctataact  | tgataatgta  | aaaatttgta  | 117600 |
| gccaaccttg  | taagtatttt  | tattaaagtt | ggttgcaagg  | catatgcctg  | cgttgtactt  | 117660 |
| gcagtcctag  | ccagtgcatt  | tagataagaa | aaataggctg  | ggtgtggcgg  | ctcacacctg  | 117720 |
| taatctcagc  | acttcagggtg | gccgagacgg | gacaattgct  | tgaggccagg  | agtttgagac  | 117780 |
| cagcctggcc  | aacatggcaa  | aaccccatcc | ctacaagaaa  | tataaaaatt  | agctgggctt  | 117840 |
| ggtagtacac  | gcctgtaatc  | ccagctacta | cttgggaggg  | tgaggcatgt  | gaattgcttg  | 117900 |
| aacccaagag  | acatagggttg | cagtgaagcc | agaccgcgcc  | actgcaactcc | agcctgggca  | 117960 |
| atggagttag  | actctgtctc  | aggaaaaaga | aaaataaatg  | aagcataagc  | attgaaaatg  | 118020 |
| aggggtcaga  | gtgtctttac  | ttacattata | ctaattgtga  | attccctatg  | tgagaggtgt  | 118080 |
| agtaatttag  | ttggggtggc  | tacgtggaat | agttttataaa | gggaatttgc  | atgaattttg  | 118140 |
| gcaataagca  | gaccagcata  | aataaatggt | gcacatttca  | ctttcttttc  | cactctttcc  | 118200 |
| agaggcgag   | gaattgggtgg | gcttggcata | actgttgagg  | gaccatcaga  | gtcgaagata  | 118260 |
| aattgcagag  | acaacaagga  | tggcagctgc | agtgtctgagt | acattccttt  | cgcaccgggg  | 118320 |
| gattacgatg  | ttaatatcac  | atatggagga | gccacatcc   | ccggtgagct  | attcctcaga  | 118380 |
| gaggacccca  | gagaataatt  | gattttgcag | gaaaatgggt  | ttgattttgg  | ttatctctct  | 118440 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| gagtgaggaa aacaatctga tatttgtaat agctgcaaaa ggagagtttt tcttagggct  | 118500 |
| acatctccaa gattatctca actcccagta gaaccggtaa catggcaaaa agcatcggct  | 118560 |
| tagaattttg actggaaaca gttgtgcgtg tgttgaggga cctagttctt gattcagggg  | 118620 |
| aaagctggtt ctttacaaag ttgaaaatca cagtggctca cacctgtaat ccccaaactt  | 118680 |
| tgggaggcca aggcattgcag attgcttcag gtcaggagtt tgagaccagc ccaggcaaca | 118740 |
| tggggaatcc ccatctttac aagaaataca aaacttagct gagtgtgatg gtgcgtgcct  | 118800 |
| gtaatcctag ctatgtgggg tgggggctgt gatgggacga tgtctgagat gggagcctgg  | 118860 |
| gaggttgagt gagctgagat tgcgccactg cgctccagct tgggtgacag aggaagacct  | 118920 |
| tgtctcaaaa aaaaaaaaaa agaaaaagaa agaaaatttc taccttattt tgtgcttggc  | 118980 |
| tccttattca tgtgtcttgg tttctttttt ttcactgaca atactagtag ctgatcaaga  | 119040 |
| tatgcagatt caaattcttt cttttgtatt tagtgatgtc atgtgtaatc actgtgaaac  | 119100 |
| acggtttctc aactccggca ctatgacact ttgggctaga tgattctttg tgggtgggg   | 119160 |
| ctgtcctgtt cattgtagac ttttgtcagc atccctgccc tgtacctgct agatgcccat  | 119220 |
| agcagacttc tccttcccca ttcttatttg tggcaaccaa aaatgtctcc atatcttgcc  | 119280 |
| agatgtctta agggacaaaa tcacttcagc ctgaaccact gctgtaaaga ttcaaacaat  | 119340 |
| aaataaatat atgacttaag tagtgaaaga ccctcctcca tttgttttgg ggggaggact  | 119400 |
| ctccataggt tctagttatc tactcaaatg attgtcacc cccacacattt tatttattta  | 119460 |
| tttcaatagc tttgggttac aagtgcgttg tggttacatg gatgaattct atagtgtga   | 119520 |
| attctgagac cacctcccc gcccccattt ctaaaagggc aggcaagtgt gtggtgtgga   | 119580 |
| cagaagaccg agggctgggg ctgttctggg ccacttatgc cttgtcttag gtgtggtgtg  | 119640 |
| aagagggcaa agccccaccc caggaccca ggagcagaaa gagcctcagc ggggtcttgt   | 119700 |
| tcttctttct ctgggtcacg ctgagagggg aagggcaggt tgaggggcc actgctgggt   | 119760 |
| tctgggttaa ctctcaggca gctggagtgt ccactgacca cacgttttcc tgattccatt  | 119820 |
| cctgcttccc ccttaccaca tggaaatgtg cacacacact cacactcact ctctctcaca  | 119880 |
| ctgatcagaa agtattgaca ttcaactcag actgattcta ctcagatact catttaagcc  | 119940 |
| tcaagtcat taaaacaaca tgtttctcct caaacttgtg cttgcggctc attcaatata   | 120000 |
| gatttaaaaa attcctataa tcactagtct aggggacttc agctgtgggc aagacaaagt  | 120060 |
| tcctgccctc agggagctta ctgtctaggg cttttacaac taaaacttgt gatgactgct  | 120120 |
| atgaagaatg agaatggggc tcggtgacag aattcagagc tacgggcttg ttttgagtt   | 120180 |
| ttgtaacact tgcgttagga gagagtggg cacaggaaac gggtagaagg ctgctcccag   | 120240 |
| gaggggtgat gtggctccga cctggcaggc aacagtggag atgaacatct cctgtgcaa   | 120300 |

# ES 2 720 763 T3

|             |            |            |             |            |            |        |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|------------|--------|
| tgaaactttt  | tgactatggg | gaaaggctgg | tgagtgccac  | cagcttccga | atccccctta | 120360 |
| cagaaagggg  | tcagagtttg | tcccctgtgg | ccgacctgtg  | agcttaaagc | aaatggtcgt | 120420 |
| ctttgagcat  | aacaacagaa | agacactcat | ttgtggtttt  | cccatcaggt | gtggatggtg | 120480 |
| cctttttatg  | tttcaggctc | tctgttgcc  | cccagagagc  | caaatgccgg | cttttccaga | 120540 |
| acccacagaac | tttcccaggc | agagatat   | agtgaagtgt  | tggttggttt | tctaagcatc | 120600 |
| aggcttctta  | gctaaggcaa | cctatggggg | tactgccggg  | aaacagtcgg | ctacctgcca | 120660 |
| ccttctaatt  | tgctttcatg | gtaattctgg | gtgcttaa    | attagcctag | tttttcctgg | 120720 |
| cctgggttaa  | aaccggag   | ggagtatt   | ttaacaacgt  | gtcctgtctt | accogtaatg | 120780 |
| gcatgttgat  | ttcctgtgg  | aggccagctg | tggttggttg  | gtggcggtc  | cctagaccac | 120840 |
| tggttgact   | ggggttcaga | gtgcatgagg | aagaagatct  | ggcatgagg  | aatggtgaca | 120900 |
| tgtgtctggg  | catggaacag | gggagtggcg | gataatgctt  | gggtctgcc  | atcttgaca  | 120960 |
| gtttatctta  | ccgggtttg  | ttggtttttg | gtactctca   | tgctgagctc | agacaacttc | 121020 |
| tagtgaggc   | tctgacttaa | agattggcct | cagaggtagt  | cccttgccat | cagctgttga | 121080 |
| cattgaaatc  | ctcaactgtc | actctctaaa | gtaaagcccc  | cttttgttcc | tctcacccca | 121140 |
| gtgtggaggc  | ctgtgcttgt | ttgccagggc | cagccattta  | tttcacgtag | ctaaagacct | 121200 |
| ggatgccgtt  | gaaacccagc | tggtgttaga | aagccaggga  | ctcaattctt | tgtgtgtctt | 121260 |
| ggctgtctac  | catctcta   | tctacaaagt | ataaattctc  | tgggatgcaa | agcagagatc | 121320 |
| cctcagcttt  | cacggcagtc | attaactttg | ccagatacca  | tggggagcac | caggactccc | 121380 |
| atgcgaggca  | gaggtgcacg | tagccccttg | gtgatggcg   | tggtagcctg | aggcatgctg | 121440 |
| ccgttogctg  | gatggggagg | tcccctcca  | cagtggagtc  | catgagtgtc | cttggcctag | 121500 |
| cccttgtttc  | tctgtttagc | acttctctag | caaactacta  | tctcctctcc | tgcactcctc | 121560 |
| tgtgcttcat  | ctttaaaact | gacaccctca | aggagtccaga | ggccctcagg | gtcccccg   | 121620 |
| gggtcagcca  | tgtagcagga | gctcagctta | cactcaggaa  | gacggcaagg | cttcaccagg | 121680 |
| tggccgagtg  | accgagaagg | ctgagtgtgg | tcagaagg    | ccagctgcat | tggagggaga | 121740 |
| ggagtctggg  | ggacacacag | gagccatgtg | tgggggacag  | ggctggatgt | gggctgcagg | 121800 |
| gcctgccc    | ctctctccgt | tctgttgctc | caccacttg   | cttctcctt  | cagttgctcc | 121860 |
| agcagcctgt  | ctcctccctc | gcctctagc  | tctgcatgt   | gctgaggcct | ctctacttga | 121920 |
| agcacctctc  | tgtctgctcc | ctctgtgccc | gcaactgaga  | tgttactgga | aagctttctc | 121980 |
| tggtctcccc  | cagaccagg  | taattgcctc | ctgagtgtc   | caccttcac  | accccaaata | 122040 |
| tggtatgtag  | gatgttagag | tgacttgctt | gcctcatcct  | tctcctgcag | ttgtgggttc | 122100 |
| ctgggggg    | ttaaccgctc | aggatccagc | acgtggcaca  | acatctgcac | gtagttagtg | 122160 |
| ttctgtgaga  | atggttgaca | acaatgagta | ggcacatgag  | cagtgcacac | agtgaggcag | 122220 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| ggggagctga ccgaggcctg catggccgag gtcccggggg agcagcagtg ctattctggg  | 122280 |
| tgtgcacaag gtggtctcca attcccagct tgtgctcaga atcccacaac ctctcttcca  | 122340 |
| ggcagcccct tcagggttcc tgtgaaggat gttgtggacc ccagcaaggt caagattgcc  | 122400 |
| ggccccgggc tgggctcagg cgtccgagcc cgtgtcctgc agtccttcac ggtggacagc  | 122460 |
| agcaaggctg gcctggctcc gctggaagtg agggttcttg gcccacgagg taagtgtgca  | 122520 |
| ccctgccttc ctgcagacat tcatctgccc caggcagggg cagctgtaac ccagagcaga  | 122580 |
| tgctttgctt ttgagtttgc tcatgagctt aaaattaaat taaaaaaat tattgtttca   | 122640 |
| tttctagtta aacagtagaa attcctgctt acaagtaagc aggcttgta tttctccagt   | 122700 |
| gatctgtccc cccatttaat aatatggcta tcaatttctt agaggaagca gcagtatttg  | 122760 |
| ggctgtcata tgtaatatgg tggcgactgt ttcattatgt gtttcagcat ttgtgagggg  | 122820 |
| gtgggttgct ctggatgtgg cagatgggtg ggtttggagg tgataactca ttgagatac   | 122880 |
| ttggtgtcca tgtgttacat accagaacct ctgggaatgc caggcacatg atgcacgtga  | 122940 |
| tacgtggctt tgtcattgtc ttagttcccc agagagagag tgtgtcttgg ggaatgggct  | 123000 |
| ttgttggaac tttggcctgc cttgttgga gcttggaact tgggtttggt aaggctagcg   | 123060 |
| ggccatatag ggacaaagcc ctgaagtgca ttggaacttg ccttttttga taagtgacca  | 123120 |
| tgtttcctcc tccagcactt aaaatgtgcc tttctccac atagaggaca gtgtgcctaa   | 123180 |
| tttcttacgt aatctggatt ttctctgcca atgatatgtt cttggattca cagaagtggc  | 123240 |
| aaatgggggt ttccctcttt gaagaggaac cttctccttc atgggggttca gcaggagggt | 123300 |
| ttatcttttg aagctcaggg cagaaatggg ttgggggaaa ttaggtcatg ggtctgggat  | 123360 |
| cagattctgt gaagttactg agcttcagga cctgcatgtg tttgtgtgca tgtatgtgtc  | 123420 |
| cctgtgtatg tgtgaatgag agagggagaa aaagaagaaa gagaagcttt acttgatat   | 123480 |
| ctgcctctat tatgaaggac tctcaagtaa cagccttttg attttagctg acgacacgga  | 123540 |
| ttcccagtc tggcgagcc cttgaaagc ctttcagag ttcttttaag gtgacccgaa      | 123600 |
| gggtgacttt aataagacag gtttgcatth tcccatggct gctgaattat gtaacccaaa  | 123660 |
| tgcttcttgc tggcctcact tctaaaattg cttacacctg cctcatctgc tttgcttaat  | 123720 |
| gagcatgcca tcctttgatt aacctaccct ggagttgacc catccttgac tgtcacgttg  | 123780 |
| gaagctggga tctggactct gcaacccaac gcgtgccttg attatgtttt agcataatct  | 123840 |
| ctaacatctc cacaggcttc acctgaggg tccccttgcc ccatgagatt ggcacctca    | 123900 |
| cctgccctgc acctatgccc cagcatgctg gtaccacagt gttctttgct caaagggtggc | 123960 |
| cacaagtctt gactagccag cccattgggt aatttttgct cttcacaatt ctggactctt  | 124020 |
| tggcagtgct tcagctgtag agtaaaattg ccacatccta agcgtgccta accagcttga  | 124080 |

# ES 2 720 763 T3

|            |             |             |            |             |            |        |
|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|--------|
| aaggttatat | tgtgtcttca  | acacacatca  | tccacatata | ccctccagca  | gcaagcacag | 124140 |
| gcagtctcct | taattatact  | ctagggcaga  | ctgagtgtat | tttagccaac  | aaaagctaa  | 124200 |
| aggtgtctct | cggggtcatt  | tctgcaacca  | tgaattgggg | atcctgtgat  | ttttttcagg | 124260 |
| cctgtgatta | tggttgctgg  | cctttttgtt  | actcatcagt | ggaaaccaat  | agctcttggg | 124320 |
| gatggatgtg | gtcctatttc  | agactcagcc  | aagggtggag | taaaggtgag  | gccaggcagc | 124380 |
| tccttaaacc | tctcatctct  | gtcctcaggc  | ttggtggagc | cagtgaacgt  | ggtggacaat | 124440 |
| ggagatggca | cacacacagt  | aacctacacc  | ccatctcagg | agggacetta  | catggtctca | 124500 |
| gttaaatatg | ctgatgaaga  | gattcctcgc  | aggtaagctc | catccatctg  | cccatccatt | 124560 |
| cctccatcag | tctatctgtc  | cacccatcca  | ttcctccatc | agtccatcca  | cccatccgtt | 124620 |
| cctccatcat | tccatccatc  | cactcatcca  | ttcctccatc | agtccatcca  | tccacccatc | 124680 |
| cattcctcca | tcagtcctatc | catccatcca  | ttctttcatc | attccatcca  | tccacccatc | 124740 |
| cattcctcca | tcagtcctgc  | taccattcca  | tagaggcagc | aagtattaca  | tagaacctgc | 124800 |
| aacttgctac | cacacactag  | ccttgatatt  | tgtggctccc | gctctctcac  | tccccagtt  | 124860 |
| cctttcagac | atctttagtt  | taaaggtgag  | ctgaaattaa | gaagttggaa  | atcctaacca | 124920 |
| cgtgtggtgg | gattcgctctg | taatcccagc  | tacttgggag | actgagatga  | gaggatcact | 124980 |
| tgagcccaag | agtttgaggc  | cagcctgggc  | aacatagacc | ctcccctgac  | atctctggaa | 125040 |
| aaaaaaaaa  | aaaaaaaaa   | aaaaaagcaa  | tagtagtaga | caatcattga  | tgaataaaat | 125100 |
| aatttattag | tttattagag  | gcttcctttt  | ggtgttttgg | tgaacctgca  | agtagttttc | 125160 |
| tgattgggac | aggacaaagg  | tctttacttc  | agggtttgct | tgataaaagc  | atttccaaaa | 125220 |
| ggttttacat | agaaaccttg  | ttccttggtg  | atattaatac | aaaaaaaaat  | gttacataag | 125280 |
| ctcttcacct | cttgaacaa   | tctctaaggg  | ttttcttttc | tttttttaaa  | aaatcatgcc | 125340 |
| ccttaagatg | aaaaactttc  | acctatattc  | cctaacacat | attttatata  | gagataagca | 125400 |
| tattagctct | atgtagaaat  | atgtaattta  | taaattacat | ttgtatattg  | ctttactaat | 125460 |
| ataccatgta | ccatatgaag  | catactatag  | aataattata | gatacagaat  | atagaataag | 125520 |
| atgagatata | aatattaaaa  | ctgaagttcc  | agtattctct | ttccatttgg  | tgaccatgat | 125580 |
| cttagcataa | aaaagtggg   | gtaaatgtgt  | ttaaccctgt | gtttcccaa   | ctaatttgtg | 125640 |
| aactcttcct | ccccaaacta  | cttgtatccc  | ttggaacaga | ggtccccaac  | ccttgagcgc | 125700 |
| tggactggtg | tggtgacacg  | gcattgttagg | aattgggccc | cacgggtggtg | ggtgagccat | 125760 |
| cattactgcc | tgagccctgc  | ctcctgtcag  | atcagcagct | gcattagatt  | ctcataggag | 125820 |
| tgcgaaacct | attgtgaact  | gcacatgaga  | aggatctaga | ttgcacactc  | cttgtgagaa | 125880 |
| tctaactagt | gcctgatgat  | ctgagggtga  | acagttttat | cctgaaagca  | ttccccacc  | 125940 |
| agggcccctg | gtcttctacg  | aaaccagtcc  | ctagtgccta | aaaggttggg  | gaccgctgcc | 126000 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| ttggaacaca ctcaggacaa aaccagtctg tcatatgatg gttactacct catagttgta  | 126060 |
| aatttctgct agacttaggc accttgacta actcactgtc ttatctgctg tagaaatccc  | 126120 |
| cttttccatc ccactcttat gtgtaagaaa agtcagatgc agctgggttg acatgtatct  | 126180 |
| ttattgacta ggggtgtgtg gtgtgtgtct atcaagtccc ttcaaggcca aggtccttcc  | 126240 |
| cacatatgat gccagcaaa tgactgccag tggccccggc cttagttcct atgggtgtgc   | 126300 |
| tgccagtcta cctgtggact ttgcaattga tgcccagat gccggggaag gcctgcttgc   | 126360 |
| tgttcaaata acggttaact ggagttatct tctgagccaa accttaatcc taagacttaa  | 126420 |
| tttctgggcc agatttaaga acaagggttt caataaccga tttctgactc aatgcaagtt  | 126480 |
| gtttgttaga ttttcccacc aaagagtcag taaatgtgca gaagcagaag cagctcacct  | 126540 |
| gagagatttg aggggtgtgc tccaagaacc acttttttgt gaattttcat gtttttttac  | 126600 |
| tacatctatt cctatgtttt tatttttatt ttttttaaag atggggtttc accatgttgc  | 126660 |
| ccaatctggt cttgaactct cttgggttca agcagctgtc ctgcctcaac ctcccaaagt  | 126720 |
| gctgggattg cagacatgag aactgtgcc cgtcccctat gtttttattt ttaaattgtt   | 126780 |
| taaattactc tttggttcat ttaagactaa gttatgtgtc atatcacagt aaaccttaaa  | 126840 |
| ataagagtgg ctgaaataaa tgagattatt ctctcttgtt aagggaacccc aggctaagcc | 126900 |
| acctgggtgc cctgcagctc accaaggaag tcagctccat ctctctgtc ctctacctag   | 126960 |
| catgtggcct ctgtccttaa ggtctcctcc tggaccataa ggctgccagt gctctggcca  | 127020 |
| tcacatccac atggcaggcc agaaggagga agaaagaagg gaaaaagggg tcctcccagc  | 127080 |
| tcagtgggct ctcttaagca gccctgccaa aagtcacatc tagacttcca ttcccttctg  | 127140 |
| atttgttggg ggttgggtcac aattcacatt acctagtggc aaggatgcta ggaagtggat | 127200 |
| tcccactctc tgggagcggg gcacctagct aagagttatg gtctgtttaa taaagagaaa  | 127260 |
| agggagactg gatgtgtgtg tgtgtgagca gaagcctctg cctcctcccc tcctacatt   | 127320 |
| tcagaggatt tcgagctaaa aactcttgg ttcacctgac aacaaaatta ctaaaaattg   | 127380 |
| gccatgtctg tcatggtgtt aaagggatct gtgaccctct actctcccta ccaaaaaaca  | 127440 |
| aaacaaaact agattgtatt aagccatcaa ttctgtctgt ttccactaga ggcactaatt  | 127500 |
| ggaaaatatg tcagggtttt ccatgaatgt tttctacatc ttgacaacat cctaaatagc  | 127560 |
| atctctctat gatccacagg accaagaagg aaaacccaaa agagccattg tccatgacaa  | 127620 |
| taaagatggc acgtatgtgt tcacctacat ccccgacaag actgggctgt atatgattgg  | 127680 |
| agtcacctac gggggtgacg acatcccact ttctccttat cgcacccgag ccacacagac  | 127740 |
| gggtgatgcc agcaagtgcc tggccacggg tgagtacagg gcatctcaag gtcaggggca  | 127800 |
| caggctttgc aatcagaaa cggggccgta gcccttctct gtgacttaca agctacatga   | 127860 |

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| tctgggcacg ttgctcaacc tcactgaact tcagtttgac atagattgaa gctctttgtt  | 127920 |
| tttatttgga gaacatttag atccaagaag ctcttctaag gaacagagac tgttttacag  | 127980 |
| ggttactgca aagatttagat gaggtcaggc atgaaaaatg cttagcacag tgctaggtac | 128040 |
| atgataacta ttattatatg cttttgaaat gttgagaacc caactctgat ggcggctccc  | 128100 |
| atgaaaagca gcacatttct gccttttatg agtagatagt tactcaggat tcattcaaga  | 128160 |
| gcatttcagg tcagcatttag agaaacacat ttaaggatct aggttttttt catcatgcat | 128220 |
| atgtaaacct ctcaggaatt ctccatgaat atttgagcat cacagtttct ttggtttctt  | 128280 |
| tctttttttt tcccctcctt tttccttcag tttctaagac acaactattg actgtcacag  | 128340 |
| gccattcttt tttttttttt tttttttttt gagatggagt cttgctctgt tgcccaggct  | 128400 |
| ggagtgcagt gacgcaatct cagctcactg cagcctcagc ctctgagta gctgggacca   | 128460 |
| caggtgccca cgaccatgcc cggctaagtt ttgtattttt agtggattca gggtttcacc  | 128520 |
| ataattggcc aggctggtct cgaactcctg gcctcaagtg atctgccctc ctcagcctcc  | 128580 |
| caaagtgctg ggattacagg tgtgagcacc acgcctggcc ggcttttcag tttttaagaa  | 128640 |
| cagcccttgg gcagctcagt gctgctgctc aagcagattt taaaacacga atccccatct  | 128700 |
| ctaaaatgag acagatttac ttctttttaa ataagaagac taaacacagg accacccttg  | 128760 |
| atgtgttctg tttctctctt agcccatctt tttttgaatg gagaaaatct gggctttcac  | 128820 |
| ggcaagggtg tgaattgctc agcgtggccc tttttggctc acccatggca aaaaatggaa  | 128880 |
| aaatttttga atgcaggcca atccaccacc tcctaggtct atgcagctgc cagcgacaac  | 128940 |
| cagatcatct ttactaattg atggcatggt aacggttgat ggggacttcc cccttgcctt  | 129000 |
| gcaggcccta tttcctcccc cagcttgggc agaagcctga gctgaatact tgcttttttg  | 129060 |
| ccacacctct gggctctgtc ttcagggtct tccacagatt gactccagtc ttctcttcca  | 129120 |
| ctcctccctg aacaaactgt tottgccacc ctccctatta ctctacgca cttggctcat   | 129180 |
| atctaccaat gtgcttttag ttcattgctt tctgcatthc ctgatatgtg gatcctgtgt  | 129240 |
| aaaggggagc cagaaatcaa gagagagact ggtcactggg gagaggttgc aagtctccct  | 129300 |
| tagctaacag caccatcct tcagggttca gccatgtthc ctttctttag gaagcccttt   | 129360 |
| gtcagtgcgg caaccctggg atataaatc ttagaacctt tgccatagata tgctgccaga  | 129420 |
| cacttctctg aggaacagtt tgttattht tctgtaactt agttcctctt cagcatttcc   | 129480 |
| actgcagttg gaaatgtcgt tottggtgcc tggccctggt aacatcttga gagcaggac   | 129540 |
| tgtgtcttgc ccacctttat gtgtacctgg cacttaagaa aatgcccatt atgtttgcta  | 129600 |
| ttgaaagtca accttcattg ccataccttt aatgctggc aaaccaggc taacctttag    | 129660 |
| tcaacactca gagcttacag atgctcctta ttagtaagt aattgatgac gtaacccttt   | 129720 |
| gagcaacacc tgatcagggg atctttggga tatccctctg aatggcagca gttggaggcc  | 129780 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |        |
|---------------------------------------------------------------------|--------|
| taacattttac aggcacagac aacatggatg ggtatgattt gttcttgggc ctccaggatg  | 129840 |
| tgtgtccata cttccattct cttccctga actcttctcc aggtcctgga atcgcccca     | 129900 |
| ctgtgaaaac tggcgaagaa gtaggctttg tgggtgatgc caagactgcc gggaagggtg   | 129960 |
| aagtgacctg cacggttctg accccagatg gcactgaggc cgaggccgat gtcattgaga   | 130020 |
| atgaagatgg aacctatgac atcttctaca cagctgccaa gccgggcaca tatgtgatct   | 130080 |
| atgtgcgctt cggtggtgtt gatattccta acagcccctt cactgtcatg gtaaggaaaa   | 130140 |
| ttccttctcc cgagcatgct gttattggtg gaaactgtaa cagctgccgt ttgttgaacc   | 130200 |
| ctgactagga taccctcttc accttttttt tcctttggaa aaaaatttgt taagcagtca   | 130260 |
| tgaccttgta gagtcccaga gtaattctta gaaactcaga gacccttttg ctgtaagggt   | 130320 |
| ttttagggaa tcttactggc caccaagggtg tctatcataa taagggactt gggcaatata  | 130380 |
| ctggcctaag cccaggcatt ttgaaagata actcctcaga aaaacacacc tttatgaaa    | 130440 |
| tgtttctaca taaaacatga caggttttta accggccagc tcttccttct tccatcttca   | 130500 |
| tggccattct ccatggctgg aggagagagc ttcctgatgc tgttttgttt ggagacttga   | 130560 |
| ctctgaaatc ccaggactca aagtacctcc acttgtgttt tggaaagatt cacactttat   | 130620 |
| gtatgagggg gaaataacctc gtcttttgca gctaggaaca tctggaataa aaggaggaaa  | 130680 |
| ccattatgca aacacctggg ttagtgaatg accaaggtct ttcattttca gttgtgagtt   | 130740 |
| acttatagat ctccctctgt ttattttatt ttattattac ataatagatc ttcttctgaa   | 130800 |
| tattcttcaa ccaggaaaag ggttagaaac cttggggaca ttacctcatt gaacctcaa    | 130860 |
| aaccaagcat cggttgcttt tttacaaatg aagcatgctt ggtctagaca gacaccaa     | 130920 |
| accatgctgt catcctcact ggtgtccttt gatactgtgg tcagcagccg cacttgacca   | 130980 |
| caaggtttat aggcccttaa tgacctggcc ttgtgcacag ccgacaaagc accttcta     | 131040 |
| tatttcattt tgtgcagcaa tggagagggtg catgaagact ccattccaaa ctccaaagct  | 131100 |
| cagggacttt cttccgaaca gtctatactc tgtttagtag ttattccctt ccatcgacgt   | 131160 |
| ctgtttatct gtaaacagca tgccagagat ctggaggctc ttttatgtct caagtatgta   | 131220 |
| aatgtaaaca cttgtcaact tttgacattg ttcattttaag agtggttttc tcctgtagga  | 131280 |
| agaaagaaat acagctggga agttgatgtc cttattcaca gagaagggtg ccagttgtag   | 131340 |
| ttttcagaat ctgttttttag cccatagtgg gttttatctg gttgggttaga attaggtgga | 131400 |
| aggagggaag agcagccaag cactgagcag tgggtcatggg cctgctgggtg caatgatttg | 131460 |
| ggggtaagag aagaccatat tgggaaggtc tacgtgagaa agtcagagta aaaaaattga   | 131520 |
| ggaccctttt tgcagaagtg gaggcttcca aactcagtaa taagtgtctt ctagcccctg   | 131580 |
| aatacacaca aagcaagaat actttgtgtt taccactgc cccctgacca ctgctgaagg    | 131640 |

cagaaaggga cgatcaccta cagtacctgg tttgggtctt tattctctca ttccaggag 131700  
 agaaccttaa ctagatggac tgactgactg ttcattggct ttggttgggt agattccctg 131760  
 cttccctcta taagtttgac gccaaaaaag gacaccgacc agcactgcag tcatagcaaa 131820  
 tgtctcaagg agaccacacag ggtggtttct tcaaatacac tactcacaca cagcacatgg 131880  
 agtcatggac aaacagctta actgccatt gcctttgaga agtcctggac caaaggccat 131940  
 agctcagcca ttgaaagatc ttccttctga ctgatatgtc cctgcatagc tccaacctgt 132000  
 gcaggcagag gatagggctg ttccaaatgt cgctcacaga gctgcctttg cctttctgca 132060  
 gatccaaga tacacacaaa gcagttaaca tgggtaaata ggccttcctc tgtaggagag 132120  
 ggcttctgat tcttattctt tcttatggcg gaagagggtg ttgagagggg ttcccttgct 132180  
 gttggttctg ttgaatcagg agcattaaat cttttttgtt tttttttgag acagaatctc 132240  
 actctgtcac ccaggctgga gtacagtggg gcaatctcag ctctctgcaa cctccacctc 132300  
 ctgggtttta gcgattctcc tgcctcagcc tcccagtag ctgggattat aggcacctgc 132360  
 caccacgcct ggctattttt tgtatattta gtagagatgg ggtttcacca tgttgccag 132420  
 gctggttaact cctgacctcc agtgatccac ctgccttggc ctcccaaagt gctgggatta 132480  
 ccggcatgag ccactgcgcc cagccatgag cattaaagct aagatttggt gaaaatgaat 132540  
 ttataaaaaa ctttagaaac attaaactgct gagcatgggt gctcatgcct gaaatctcag 132600  
 cagtttggga ggccaagggt agagggttgc tggatcccag gagtttaaga ccagcctggg 132660  
 caatacagtg agaccccatc tctacaaaaa aaaaaaata ataattagcc tgggtgtggtg 132720  
 gtgcacgcct ctagtcccaa ctgctcagga ggctgagggt ggaggatcac ctgggccag 132780  
 aagggtgagg ctgtagtaag ctgagattgc gccactgcac tccagcctgg atgacagagc 132840  
 aaaactctgc ctcaaaaaa attaaataat taaccacagt agacatttat caagtaaaaa 132900  
 aagaactttt tcctgattct gtgctgcaga gatgccttgt gttagttttt acctacttac 132960  
 acttcacaca cctcactttc atgcctgggg tcacaccgta catactgctt tcgcaccttg 133020  
 cttccttccc tcaatgtgtc ataggtaccc ttacatattg attcattgga cctgactgcc 133080  
 atgttccact ggacagactc accagaatth atttgaccaa atcccttcca gatggacatt 133140  
 ggggtgcttt agttttgcac gaccacagac agcaccagtc aaggtcctta cacacatcaa 133200  
 ttaactatgg agtctccgc cagcttaggt ctgctgtgcta caagtggggt tgtgggctca 133260  
 cagggcagtc gcatctgaca gttgaagaga ggacaccaac tgccttccaa aagggcagta 133320  
 agaaagtgtc cttcgctaga gtgagtggt cactgcagtt caagatggag cagtggggga 133380  
 agcagctctg tgggtgtagt ctactgagt tatccttcca gtatggttcc caactaatct 133440  
 ccatttgcca ctgaccaggc cacagatggg gaagtcacag ccgtggagga ggcaccggt 133500  
 aatgcagtgc ccctggatt caggccctgg gtacaatttt gggtttttcc tttttgtgtt 133560

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| tctgtgttta ctcagccttc atttcagaaa atctgccatc tgcttctggg attgcttaag  | 133620 |
| ccctgtgggt gtctgtgtca ttggtgtgcc cctcactgat cagcccatca cgatgatccc  | 133680 |
| tgctttttct gtaataagat cacctttgcg tcaccatccg tgctccacga atcgccagcc  | 133740 |
| gtcgtgtctg tgatcacgct cgggtgcagtt tgtctctgtg tttaaagaga aagacagaca | 133800 |
| gctgtctgca gccctcctgc tgcctctcaa agccgccact tgcacattca gtttctgttc  | 133860 |
| agggggaaaag ccaccctctg ctactctctg ccacttaaaa tgcaccttct tttccaggcc | 133920 |
| acaagcaact aaacctttcc agatggagcc tcttgggact catagacatt gctgtctctc  | 133980 |
| acttttccac tttcccgagg gtgctgctgg gaattttaca aacagactcc cgagtgattg  | 134040 |
| ctaacagttg gtcagcatga cctctccagt ccctcaggtt ctaccctggg tctggagcca  | 134100 |
| cttagacaaa gcccatacca caatgggcag ccgcattccc aaatcccggc ctactggct   | 134160 |
| tgtagaattc ccagcagctc taaccctgt agcttcacca gctcccgctg ttgtctgctt   | 134220 |
| taccagtgta ccaactgcct ctgttttttag gtgaccgaag aggcctatgt ccagtgagt  | 134280 |
| gacatgaacg gcctgggatt taagcctttt gacctgtca ttccgtttg tgtcaggaaa    | 134340 |
| ggagaaatca ctggtaagca cttgccataa aggccgtctc attctcactt gctctcacga  | 134400 |
| gcttcccaga atggtgctgg ggaggtgtgt ccactgtccc ccagaccag gctcctaac    | 134460 |
| ccagggtcac gagttcttg tctccggtgt tgggccgtgg gctcctgaaa ctacagaata   | 134520 |
| tgccacgtgt gtgtttctct gaagaagtgg ctactgaca acttgatta ctttcttgag    | 134580 |
| cagtcccatg attctctcta ggttaaaaac tgctgtgttt agataacctca tgactgtcg  | 134640 |
| gttcttggtt gccccttttt cctgccttct cttatttgac ttttccagat gtgactttga  | 134700 |
| cactgagtct gtcatacagg agttcctttc tcccctcagc ctcttttcaa tggccactt   | 134760 |
| ctctttgggt tgatgctcta tgtatccagc tggtttcatg gtgttctcaa gtcctttctg  | 134820 |
| agcttgattt tgccagttgt agaaaactct ttaagagttg tctgctatat tttgtggaag  | 134880 |
| ccaaatggaa ctggaaaaaa aaaaaagaaa agagcaaatg gtctctccca ttgtgggact  | 134940 |
| tgaatgtttt aggcagcaac gaatgttctt gggctctggaa acctttattt tgaatacatc | 135000 |
| tgtgccttgg gctctgcttc tctggggaag gttgctgggt ggcttcattg ccccgctct   | 135060 |
| ctgtgctcca taggagaggt ccacatgcct tctgggaaga cagccacacc tgagattgtg  | 135120 |
| gacaacaagg acggcacggt cactgttaga tatgccccca ctgaggtcgg gctccatgag  | 135180 |
| atgcacatca aatacatggg cagccacatc cctggtaagc tgagtcagca ggcccagcag  | 135240 |
| ggctccacca ttcaggggca tccgggcagc ctgcagacac tcctcagccg ctttgagggg  | 135300 |
| agcagctctc ggcagcaggc tggagaatgc agcgttggtg cccctgtgaa accaaacagt  | 135360 |
| ctgggaccct agcaggtcca gctgatttct ggaagggatg atgtagctca gtgtcttggg  | 135420 |

|            |             |             |            |            |             |        |
|------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|--------|
| tcacagtgc  | ggcctttggg  | tctgtggttg  | tttatctttg | tcactacgct | gagtgtggcc  | 135480 |
| agaggtcaag | ctgggagaaa  | aatgggaggc  | atggtgaggg | actttccagc | ctggcctgca  | 135540 |
| gagccctgtg | tgggctggag  | gcttggggcc  | aggtcagagg | tggaagaaga | ggaccagcag  | 135600 |
| ccctggaaga | agaggaccag  | cagccctcta  | caagggaagc | cagcccaggt | ttcatgggtc  | 135660 |
| accaaccagc | acagtgtcac  | cagttcattc  | tttctttttg | tagttgtatt | tgttttttaa  | 135720 |
| tttagtattt | tgaataggta  | acacattctc  | atggttcaaa | aataaaaatg | atacgaagaa  | 135780 |
| agttttcctt | cctacccctc  | tccttgaact  | agactatcat | aaattttttt | atgttcgatt  | 135840 |
| tcagagtttc | agggttttat  | ttttattttt  | tttgtggaga | tagggtctca | ctgtgttgca  | 135900 |
| cagattggtc | tcaaactcct  | gtcctcaagc  | agacctcccg | cctttgtctc | ctaaagtgtt  | 135960 |
| gggataacag | gcatgagccg  | ccacgcctgg  | ccaatttcag | agtattttta | agactctcca  | 136020 |
| tgcaaacgga | aatacagata  | tataagagag  | tgtcttccca | gccttccctc | atgtggacga  | 136080 |
| accattacat | atttgaccat  | ttccctattg  | gagggcattt | tggttcttcc | tgcctctgct  | 136140 |
| gtccccagtg | ttgctgcgca  | aatcgacttt  | tcccctagtc | acctcacact | cacaaagatg  | 136200 |
| tatctgtgag | atttagttac  | cagaggaggc  | aatgctaggg | ccccagtgca | ggcatctatg  | 136260 |
| attttgacag | atcttgccaa  | attgcccttc  | agaggggctg | ttgcagttca | cacgccctct  | 136320 |
| ggccatggag | aagagcacct  | tcttttccac  | aaaatttgcc | agtagaatat | ggtatcaaat  | 136380 |
| ttttggagct | ttgccagtct  | gatggttgga  | aagaaacaga | atctcagcgt | tgctttattt  | 136440 |
| gtatttctct | tgtgaatgag  | accacacaac  | tttccctatg | tctatttgta | tttctttttc  | 136500 |
| tgtgaactga | acatttggat  | ccacggcctg  | tttttctatt | tggttattgg | cctttgtcat  | 136560 |
| atagtttcta | agagcaatgt  | aaacattgga  | gagattagcc | ctttgtggta | ggagttgcaa  | 136620 |
| atgtttctct | gagattggca  | tttacttttag | ttgtctgtat | gtaaatattg | tttaaagcaa  | 136680 |
| aaatgtatta | tctgcttcta  | tttaaattatt | ctaaagcggc | agatggagag | agaggaaaaa  | 136740 |
| atgtctttct | cacatctgcc  | atccacttcc  | actgctggtg | tgagttgtgt | atcttttcag  | 136800 |
| atgtttctct | ctgtatctac  | aaacatacat  | ataattttat | tctattttgt | tttaaagga   | 136860 |
| atagcataat | ggtattcata  | gtttatagca  | acttgctttt | tttcttttta | atgcatcata  | 136920 |
| ttatggataa | tttctcaagt  | cagtaaacat  | gggtcttcct | cactcttttt | aatggcccat  | 136980 |
| gagtagatca | gcatttatth  | aaccggctcc  | ctgttgtaaa | cacttaggtc | ttttcctgat  | 137040 |
| gtgcacccga | acactgcaga  | aatgaaagtg  | cttacatagg | gctaggagtc | ggggtgggca  | 137100 |
| gagaagacca | ctgtgggggt  | gattccttac  | aggttgaatg | gcatgggcaa | atggccttcc  | 137160 |
| aaaagccctt | tccacttacc  | ttccctctgg  | ccatgggtcc | tttcaccacc | cagtgcacaaa | 137220 |
| gtttcttctc | tattttgtcag | gttgggctgg  | taccttacct | tagccccctt | cctcatctgg  | 137280 |
| agcagcttcc | aggattgttt  | ttcttatggt  | gtgattgaag | gaataatact | gcgtagaccc  | 137340 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| tctctgatgt cctaggatgg cgggggatgg gaggtgcatg tgcattctct tctgtctctt  | 137400 |
| catgcctctg cttaggaggg gccagacctg tagagaggtg gacgtcaaga tgccagttgt  | 137460 |
| ccagggtctt cggttcacccc ttaatgagca ccaattttgt ttgtgtcctt cgtaaaccce | 137520 |
| gagagcccac tccagttcta cgtgaactac cccaacagtg gaagtgtttc tgcatacggg  | 137580 |
| ccaggcctcg tgtatggagt ggccaacaaa actgccacct tcaccatcgt cacagaggat  | 137640 |
| gcaggagaag gtactgtgtg gtttacgtgt ttatacgccct ccagctgtcc atttgagggg | 137700 |
| tgaagtggac acggttccag ggtggctttt aaaagtgaga caatcgaatg gtagtatttg  | 137760 |
| tcttctcttt tctctcgtgt aaatctgttt cttctttaga gccgcttcgt cttctaccca  | 137820 |
| gacagacatt tttgaagtcc tttgtgttct aactgaaatc agattcatgc tatgaaatac  | 137880 |
| tttatgtgac ttgtctggaa ttttaagtgtg ttttggttgg tgatgttttt gttcttgttg | 137940 |
| cacatgtatc cacaagacca catgacttac tgagtggctc tttttgataa agctgtgtgc  | 138000 |
| ccattcccgt ggtattcatg gataatccca aatctgtggt tctaattggga tttccgtgat | 138060 |
| ggcagccagt gcctgatggg cagggacaat ccacctctgc cctccaccac ccaccgtctc  | 138120 |
| ctatgtgtaa ttgatgtaca cggctccttc cttttctcat cccatgcac ctagagagtag  | 138180 |
| agagagctcc agggttactt gcagtgaaga actcagatgt ttgggggtttc ttctcagtg  | 138240 |
| gtgtttttac tgcgtggact gcttcattct gacagatgtc cctttgcca cagctcacgt   | 138300 |
| ggagtgcgtc aatccattgt cccagcatc agggctgccc tggatgagtt gttaaaagga   | 138360 |
| aactcttaaa acaaggcaac tctctcccta acaccctgc atccctgttc ccactttag    | 138420 |
| gtggtctgga cttggctatt gaggggccct caaaagcaga aatcagctgc attgacaata  | 138480 |
| aagatgggac atgcacagt acctacctgc cgactctgcc aggcgactac agcattctgg   | 138540 |
| tcaagtacaa tgacaagcac atccctggca gccccttcac agccaagatc acaggtaggg  | 138600 |
| ttgtctggct tctgggtct tctcgtggg aagtatggct gcctctgact gccaccctcc    | 138660 |
| ttatcagacc cctggcagca ggctagacgt ctctttgagt ttaggtttca cagagacttg  | 138720 |
| ttgaggagga gcaggggatg gaatgcaatt ttggattagc taaatccttc tcttgctgat  | 138780 |
| aatccaggaa aatgcgagag ctagtatttg gagcacactt ttattgtgcc agtgtgactc  | 138840 |
| tagggtgcaa agagaaagct ctcatatgga gtgttcgaat catacttact gcaatagtgc  | 138900 |
| atgaagtgca tgagcttaga catgcccttc agcgtcacta ctaggtaaat tttctgctat  | 138960 |
| cccttttaca gatgggaaaa ctgaggcttg gcaaggtagt ggtgtagcca agttcacata  | 139020 |
| taggtaaaca gatccagggt atcaaatcc aaagcccatg ctccctcacct tgctgtgttc  | 139080 |
| aggttatgct ttcagtgggt tataaggaag atgcacaagg cagatcctgt tccccaccg   | 139140 |
| tatttagacc tgtctgtgaa gcagccagta gtactgtgtg gaatgtggtc attgtttacc  | 139200 |

|                                                                     |        |
|---------------------------------------------------------------------|--------|
| tagaaatgcc cacagccatg ccaggcaggt atgagggtgcc ttcaactaac aaaaattcct  | 139260 |
| atatttttatt ttatttttga gacagagtct cactctatca cccaggctgg agtttttagtg | 139320 |
| gcatgatctc ggctcactgt gacctctacc tcttggttcc aagcgattct cctgcctcag   | 139380 |
| cctcctgaat agctgggatt acagcaccca ccaccacacc cagcttattt ttgtattttt   | 139440 |
| aatagagatg aagtttcacc atgttggaaca ggctggctct gaactcctga cctcaagtga  | 139500 |
| ttcgtctgcc tcagcctctc aaagtgttg gattaggcac ctggcccaa gattccttta     | 139560 |
| aaatgtggtc catgaggact caagtctcta ggtcctgcca gcttcttgct ttgtctgcaa   | 139620 |
| gcaggcatga atcccatcat tcttcatttg ttgggtctac tcagtgttca aggcctattt   | 139680 |
| ttttttcact taactttgtg taattagtct ttgcgtgttc atccgtgaac agcatatggc   | 139740 |
| atggcagctc tgtgaagcca gggtaaccac atgtaacggg agtccttttt gggggatgtt   | 139800 |
| tcccagatga cagcaggcgg tgctcccagg tgaagttggg ctcagccgct gacttcctgc   | 139860 |
| tcgacatcag tgagactgac ctcagcagcc tgacggccag cattaaggcc ccatctggcc   | 139920 |
| gagacgagcc ctgtctcctg aagaggctgc ccaacaacca cattggtgag ctaggctacc   | 139980 |
| cttcctggct ggagccagga catcttgggt gggagatggg gactcttgca gtcctttctt   | 140040 |
| gggaatgggt agcacaatgg agtgtgatgt gataaacctg ctgggtcaca cgcacgataa   | 140100 |
| atgcccgaag gtattttgtc atttgtatat cgacactctg gattgttggg tgtcaggaaa   | 140160 |
| gaggacatat ttctatttct gagagtgtgt ctctctcctg cttcctctcc gccatcccct   | 140220 |
| tacaagcccc aatctgtgtt ctggtccagg catctccttc atccccggg aagtgggcga    | 140280 |
| acatctggtc agcatcaaga aaaatggcaa ccatgtggcc aacagccccg tgtctatcat   | 140340 |
| ggtggtccag tcggagattg gtgacgcccg ccgagccaaa gtctatggcc gcggcctgtc   | 140400 |
| agaaggccgg actttcgaga tgtctgactt catcgtggac acaagggatg caggtctgtg   | 140460 |
| tggtcccagg ggagaggccc agagcttgtg ggaaccgact tattttgctg aggcagcgtc   | 140520 |
| atcttttcat cctaccaact ccttttcctt tctgagcatc cttcaagcta taggtccttc   | 140580 |
| tgcttgcatg gtcttttatg cctcatgacc attggcaaaa atgggattgt ctttgttttt   | 140640 |
| tagatgatga aactgaggct tgcaaggttt agagccccct ctgcactagg atctgaaccc   | 140700 |
| agagccacaa cacctcgcaa acccctgttt tcttatctgc tctcccacc ttgttctcag    | 140760 |
| cttcccagcg tctctccaag caaagaatgt tgggttgatt ggccaagacc atggctcatct  | 140820 |
| gagcagagct tttgtggaaa tgaagcatct ctttctgttt tctctttgag atggtttgag   | 140880 |
| ttagattgtg tctcttccaa gcttgccaca cccagtgcc tccagtcac tgctttcttg     | 140940 |
| aaggatggcc acgctgggtga attctagaca aattctaacc cggggagagg gctggagaat  | 141000 |
| ttctggctct ggttgggaga tactccctgt taaacctctg gatatgctga cctagctgag   | 141060 |
| gtagccaggg gctattttaa aattcaaaat ctcagatctg gctgtggata aacccccaa    | 141120 |

# ES 2 720 763 T3

|            |            |            |            |            |             |        |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|--------|
| gtggtacgtg | cagtacttgg | aggcgtgagg | gcagaaggtc | ctccccagca | gtttgtacgg  | 141180 |
| gacacatcat | ctatgggata | ttagtaaata | tccttaagga | aaggcttctg | tgggtcaaac  | 141240 |
| caggttcagc | aggttatttc | actatggggc | ttctcaggac | gcttaacctc | ctcatccccc  | 141300 |
| tctgggcttt | gcaaacgagg | ccgccattgc | tttctttctg | ctatgtagaa | atagattgag  | 141360 |
| gcgtaaggg  | cggatgtcct | ttctccattc | atcaggctcc | ctcttcctga | ggagctgctg  | 141420 |
| tcagaacagc | ctggggctgc | tgtgttgag  | gttatgggtg | catatccttg | gcgggtggaag | 141480 |
| gccccagcaa | agtggacatc | cagacggagg | acctggaaga | tggcacctgc | aaagtctcct  | 141540 |
| acttccctac | cgtgcctggg | gtttatatcg | tctccaccaa | attcgctgac | gagcacgtgc  | 141600 |
| ctggtatgtg | cattccattc | ccctccagg  | gggatgcttg | ggttttctgt | aaatgctgtg  | 141660 |
| ccttggcctc | tggcctgctc | acaggagcct | tcttgggtct | tgcagggagc | ccatttaccg  | 141720 |
| tgaagatcag | tggggaggga | agagtcaaag | agagcatcac | ccgcaccagt | cgggccccgt  | 141780 |
| ccgtggccac | tgtcgggagc | atttgtgacc | tgaacctgaa | aatcccaggt | gggcgtcggg  | 141840 |
| gactagtagg | gtggggaagc | cttggctcca | gccttcaggg | cagtgggtgc | ctttgggaac  | 141900 |
| caagtttagg | catggcccag | aacacagtat | ccaagtcggc | tgtgctgacc | ttttcatttc  | 141960 |
| acttcatttc | attatgttct | tctatgttta | ttttcacaga | gtctcatcca | agaaaaacaa  | 142020 |
| atgtttacct | tgtacctttt | ttcctcttcc | aaataaaaaa | agctttattg | tgtcacatgg  | 142080 |
| gggaaacgta | gatatgcttt | tagattttta | gattaactat | ctgtcaaata | gaatcatgtc  | 142140 |
| agtgaagaaa | ctggccctgc | cgatgccagg | gtctggaagt | atttaagagg | tggcagccca  | 142200 |
| gcggcatcct | tctagtattt | ctctttcatt | cctgaaatta | gaacgagggc | tgtgctgcag  | 142260 |
| aactcgctgg | gccacatcta | gccctttgg  | ggtgaattgt | tcttcttggg | ccccgattag  | 142320 |
| ccagtcaaca | ggtcacacag | tctgtctgaa | atgtgttcca | agtcttttct | ataaagaatc  | 142380 |
| cttccagagg | gaagccactg | tgagtgaaaa | ttttgaggct | cctctgcccc | gaagttggca  | 142440 |
| tgtcctgtgg | aattgcacaa | attctacaga | gaagggaat  | ctaaatcgct | ttcagatgga  | 142500 |
| gcttgtgttg | cgagctctgg | agaggggggt | gtctttctac | actgcatctc | ccatccttcc  | 142560 |
| taacgagtca | cggagctgtc | gactccgcct | tcttggcttt | agttaacagg | ttcttcttgt  | 142620 |
| gtagtcacat | caacgtcggg | tcacatggga | atgtggtaaa | gcctcattac | tgtagagttc  | 142680 |
| agacatgatc | acttaaaaag | agctttattg | ggccgggcgc | ggtggcttac | tcctataatc  | 142740 |
| ccagcacttt | ggggggccga | ggcaggcaga | tcacctgagg | tcaggagttc | gagaccagcc  | 142800 |
| tggctaaca  | ggcaaaaacc | tatctcttct | aaaaatacaa | aaataagcag | ggcgtggtgg  | 142860 |
| cgggcacctg | taatcccacc | tactcaggag | gctgaggcac | aagaattgct | taaacctggg  | 142920 |
| aggtggagg  | tgcagtgagc | tgaattgca  | ccgctgcact | ccagcctggg | caacaaagt   | 142980 |

agactccttc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagagc tgtactgacg gtttgtagtc 143040  
 ataaacagtt cgtgtgcctc aagggtgggg gaggaagtgt cacctcccag agagagcttg 143100  
 gttcacattt taggtacaga gttggaccct ggctgcccc aacctcatagc cacgtctgct 143160  
 cactttccag tcacattggt gtactcatcc actgtttttg tgggcatctt cccacctcaa 143220  
 aaaatagaca tccacatcat ctctttcatg accctgataa aatgccattt cattcaatgg 143280  
 aactattggt gatagaaaa gagagattcc atttcatgtc tagatgacg aaccttcgtt 143340  
 actcatctct gtgcctcagc tcccatcacc agggctgctg tgacatttgc caccctgtgc 143400  
 tcaggctgtg ggctggatgc ccaggagtgg gctgggctgg tgcatttcag atgctgccat 143460  
 gccttggcag accgccctcc acatttctcc atactcccc accagcactg gggtgtctc 143520  
 tccttctcac tttggccaac ctgatggaaa aacatggcat tcagtgttca gtttcatac 143580  
 ttcgattact agtgatatgt gtactgtgtt ttcttttcat ttgctttaca tttctcattt 143640  
 ggcaaaattt ctgtgctctg cttatttctt gaggaactag caagtatctg cagtgtggac 143700  
 gtttaccctt tctcttaagt ctcttccagc tcttggccat tttgttatc ttttagttac 143760  
 ttagtaccag atgactctgg gtgaggctcg attttccact cattacccaa atgatcctct 143820  
 cggagatccc ctctcctta atggaggaca gctcactaac ttcagatgct ctcgggaccc 143880  
 aggttttgcg gggcatcttt gtcagtttgg gctgctgtag caaaatcaca tgaactaggt 143940  
 ggcaaccaac agaaatgtat gcctcacagt tgtggaggct ggaagtcaa gatcagggtc 144000  
 cagcatggcc agattgtggt gagggcctcc ttccaggtg caaacgaca gcgtcccctt 144060  
 gtatcctcac atgctggaga acggaggag ccagctgtct gggactctta caaggccact 144120  
 gaccccatca cagggtcgct ccactttcat gaccttatct aatcctaatt gcctcctcaa 144180  
 ggcccatgat aatcccatca cattgttggg ggtagggttt caatatttga attttgagg 144240  
 gacacaaaca ttcagttcat tacatgggtg accctctttt caacctccct tcccttttct 144300  
 gtcctcaggg gtcagagtca tgaactgctc tgcccagatc ctgtggggct ggaggggtgca 144360  
 gtttcatact ggctctaggt gatggcagtg ctccgtgcc cgcatgcggc cgcctggcct 144420  
 caccacggca gtgcaggcac agtcgttggc atgacgtgag cagctcacgg agagtgatgt 144480  
 ggtcttgctg cctagcactg gtgaccgag acattgcttt tctgaaagtg tggcccctgg 144540  
 tctttggttt gctcaaagct ttgctcacgc atggtttccc ctctgccatt gggacttaca 144600  
 tatgttcacc tttttctcta actttgtctt gttgcctaaa agaaatgcca aagcttcttg 144660  
 acggtaaagg atgatggctc ttgttttcta cccttaccta tctgtggaaa ggagcccgtc 144720  
 tgtgcatgat ggatgaccac gtcacctttg gcaaaaagtc tcagtgcccc cagcatgggt 144780  
 ggcctgaagg gccctgcccc ctccatgctg gccacagaag ggcaggcacc cagcctgaag 144840  
 ggaaggaagc ctgggcacct cacgtccacc gggctgcaca cacttgctc tcggctgctt 144900

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| gccctgcatg tccctgccctg tctcaggccc ttgccctaac cctcttctct cccccaacct | 144960 |
| ccctccctct ttcagaaatc aacagcagtg atatgtcggc ccacgtcacc agccctctg   | 145020 |
| gccgtgtgac tgaggcagag attgtgccca tggggaagaa ctcacactgc gtccggtttg  | 145080 |
| tgccccagga gatgggcgtg cacacggtca gcgtcaagta ccgtgggcag cacgtcaccg  | 145140 |
| gcagcccctt ccagttcacc gtggggccac ttggtgaagg aggcgcccac aagggtcggg  | 145200 |
| caggaggccc tggcctggag agaggagaag cgggagtcac aggtgagcat tgcgggcagg  | 145260 |
| atcttcactt gggaagaata gaggtagacc caggcagtggt gggcaccac atactttttt  | 145320 |
| gccccatttg aaagagaaga cttctgatag gtggcattaa gggcattatt taaaacaagg  | 145380 |
| catcatgact aagtctggca cagtttgtaa ctaagctttg ctacttacg taaagccaaa   | 145440 |
| caggtttctt actgggagcc tccttgagc ccgtatctta ttagtggtga cctgagtctc   | 145500 |
| taattgggga gcagagtaat acggtttcca gagcatcttt cagggtgat gttctgtgga   | 145560 |
| acatactaga aagctacaaa actgactgta agcatccttt cctgtggttg ccgctggtg   | 145620 |
| gaagatctgt agggaaaaaa tggaacattc tcatctttct ctggcttggg taagggtgat  | 145680 |
| tcatttttta aattttttat ttaatatctt tttctctctt gtttgtaga gatggggtcc   | 145740 |
| cactatcttg ctccagactgg tcttgaactc ctgggctcaa gtgatcctcc tgccttggcc | 145800 |
| tcctaaagtg ctgggattat aggcagtagc cactgtgcct ggcgggttaa gatgtattca  | 145860 |
| gggctgggag tggtggctca cacctgtaac tctagcactt tgcaaggccg aggcaggcag  | 145920 |
| actgcctgag ctccaggagt caagaccagc ctgggcaaca cggtgaaacc ccatctttac  | 145980 |
| taaaaataaa aagaaattag ctgggcatgg cggcatgagc ctgtagtctc agctactcgg  | 146040 |
| gaggctgaga caggagaatt gcttgaacac aggagatgga gcttgagtg agctgagatt   | 146100 |
| gcaccactgc actccagcct gggcagcaga gcaagactcc gtctcaaaaa aaaaaaaaaa  | 146160 |
| aagacatgtc ttcagaggac tccagatgtc ctgtgaattt agttatcact agtgatgctt  | 146220 |
| aggaaacttc agcaatggac cttggacctt gcttgggttc tgcttggggt tggagaaaga  | 146280 |
| ggaaagggct agcaacagac gaaacctagc actgcaggtt tgaacaagga tggagaggg   | 146340 |
| acaggggctc tgtggggctc agtcactaac caggtttctc tttgctctca gctgagttca  | 146400 |
| gcatttgagc ccgggaagca ggcgctggag gcctctccat cgctgttgag ggccccagta  | 146460 |
| aggccgagat tacattcgat gaccataaaa atgggtcgtg cgggtgatct tatattgcc   | 146520 |
| aagagcctgg tatgtattca gggttcacia gaggacattt tccttggttg aacatgatta  | 146580 |
| ggttgcaagg aacagaaatc catcaagttt gctgaagtca atgaggaatc tatgtgtatg  | 146640 |
| ggcacatggg acagcctcct agaaatccag ttgcaagata catggccaga cctcttaagg  | 146700 |
| gtgggaacgc ttgttctggt tgccttttgc ctttctccat tagcctctct gcttcttgct  | 146760 |

# ES 2 720 763 T3

|             |             |             |             |            |            |        |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|--------|
| ttcattcaat  | tgctccattc  | tttccaccaa  | ccagcctctg  | tctgcccacc | catggctacc | 146820 |
| ctggctggct  | gccccagaag  | agtggccttg  | gcatctgagc  | tccctctagc | aggagctctt | 146880 |
| aaccttttgt  | gtgccattga  | ctcttgccat  | ctggcgaaagc | ctatggggac | tgttcttggg | 146940 |
| ataatgtttt  | aaagcacata  | aatgaaata   | tgtcacatta  | taaaagaaat | cattgatatt | 147000 |
| atagtacagt  | tacaaaaatc  | ttacaagaac  | aaatatgcaa  | catagaaaca | tgcatatctt | 147060 |
| cgtaataaca  | ttaaatacata | agatttggtg  | acagtatatt  | aactgtcatc | aaagtgacaa | 147120 |
| agtaataagt  | gaaaatgata  | cgtcaaaata  | actgtaaaat  | gacataaaaa | tatatgatth | 147180 |
| ttaatggtga  | tgtaagtcac  | atgtacttat  | aatgtgctgt  | gatttcttgt | caacatttct | 147240 |
| gaagaaagga  | aatggtaaata | ttcagttaga  | gaatggtgaa  | aattaaaacg | taattttttc | 147300 |
| cccattgaag  | tccatggatc  | tgctgaattc  | aatacaggcc  | atttggggac | cctgtgagcc | 147360 |
| ccggttaaga  | gtccctggcc  | ttacccact   | aaggaaatca  | tatcggccca | gcctcagcca | 147420 |
| ggcgactccc  | actcaaccaa  | tcagctgtgg  | ccattgagga  | gggctgggtc | tctctgaagg | 147480 |
| catttttagcc | cttggtgaga  | agcaagagtc  | cactctgggt  | ccagagtctc | tgaaatgatg | 147540 |
| ggactttcct  | gtcctcatag  | gtaactacga  | ggtgtccatc  | aagttcaatg | atgagcacat | 147600 |
| cccggaaagc  | ccctacctgg  | tgccggtcat  | cgcaccctcc  | gacgacgccc | gccgcctcac | 147660 |
| tgttatgagc  | cttcagggtga | gatgcaagga  | agcatccatc  | tccttggccg | caggccacca | 147720 |
| gtgagacccc  | tggactcctg  | aggctgcttc  | aatgtcccct  | taggtgctga | ggcccccttt | 147780 |
| cacattttga  | ccacagatgt  | caccagtcac  | ctggggagct  | ttcctgtggc | agagtcaact | 147840 |
| ccccatacac  | ttagggcgga  | tgacacttgg  | ggcgagcaaa  | aacagagcca | cagtcaacaa | 147900 |
| cacaccttaa  | tgtttgggga  | cacgtttggt  | tttaaagggt  | tatttaagag | aaacaaagga | 147960 |
| agcctgttta  | taactgggtta | agggataaca  | agggctttca  | aaacaaaacc | aacacaaaaa | 148020 |
| taacagtgca  | gtgatgtttt  | agcctgctgt  | tggttggtgc  | ctttcttcaa | gaaagtcatg | 148080 |
| tgcaacttac  | tgtgattcat  | taataagtgt  | gcagggaact  | atattaagag | ctttatcagt | 148140 |
| gttacctcag  | taaatccttg  | caatagcctg  | acaagtaggt  | tctcttgacc | ccattttaat | 148200 |
| gatggaaaaa  | cagagataca  | aggaggtttt  | gtccactggg  | aaccagctag | tatgaggcag | 148260 |
| aacaggcaca  | gtgtggctcc  | agaacctgta  | tttttggttg  | ttgttggttg | ttgttgaggc | 148320 |
| agagtctcgc  | tctgtcacc   | aggctggagt  | gcagtggcat  | gatctcggct | cactgaaacc | 148380 |
| tctgcctccc  | aggttcaagt  | gattctctctg | cctcagcctc  | ctgagtagct | gagactccag | 148440 |
| gcacgcgcca  | tcacaccg    | ctaatttttg  | gatttttctg  | agagatggg  | ttgcaccatg | 148500 |
| ttggccaggc  | tggtctcaaa  | ctcctgacct  | gaggtgatcc  | acccactca  | acctcccaaa | 148560 |
| gtgctgggat  | tacagacgtg  | agccactgtg  | cctggccaga  | acctgtgccc | ttaacggcaa | 148620 |
| cctctctaac  | ccccacctga  | tggttggtgca | cacggttgca  | tagtccatcc | cattaggata | 148680 |

# ES 2 720 763 T3

|            |             |            |             |            |             |        |
|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|--------|
| ccaggagatg | caacattttt  | cctcgtccta | aacaggtcac  | ttaattcaag | gttgtagtag  | 148740 |
| caccttcagc | caaactaaga  | accatcgggg | atgcctctgg  | gtttttgccc | aggacactga  | 148800 |
| aaaataatta | ggtgtctgaa  | ctgggagtag | caattaagtt  | gtgaaataac | atcgaaatcc  | 148860 |
| caaagtatga | tttctgggta  | agagtttcta | aatagccttg  | agctgcccc  | agttcttgaa  | 148920 |
| aatattggat | tcattaaaa   | ccaatctgat | gtctaagatt  | ggtgatatca | ttggcttttag | 148980 |
| ttccatacac | ttggttttaca | tttgagattc | taatcttact  | ctgaggggaa | ctgggatacc  | 149040 |
| tccagttggt | ccaaacatta  | gtctttcatt | tagagacgta  | aacagaaccc | aaaccagact  | 149100 |
| cagtccacac | attgaagcgg  | cctcatccgg | agaataccaa  | gggtactaac | tggttactgt  | 149160 |
| ggtgtagatg | tttttcttgt  | gtttcattta | aaggcttctt  | aacagaagtg | tcttttgttg  | 149220 |
| ccaacttaac | taaaacctac  | ggagggagat | aaaccagca   | cttattgagg | gcaggagctg  | 149280 |
| ccctcatgca | tctcgaagat  | ttctttcaaa | tctgccgagg  | catttatctc | cctcttgagg  | 149340 |
| atttagcggc | aagcggattc  | aggtaatgta | aatgattctg  | tctaaaagga | gctggtttg   | 149400 |
| aaaaatcccc | tccaggaaac  | ttctgtagag | tgctctcgtc  | atagctgggt | cataaatggt  | 149460 |
| tcagtaagtg | cacagcaggc  | tgtttcttaa | gcttttgtaa  | ccagctgctg | ccgcaggaga  | 149520 |
| agtgtgttca | tcagcatcgc  | cccctgttct | tcccgggtca  | tttgatgccg | agtgatatgt  | 149580 |
| aaattattga | tcagagattt  | tgccgaggcc | cacgcaagca  | acatctgggt | ctgggttagca | 149640 |
| aagagaggca | tgtatcgttt  | tgtcttgctt | ttgagacttt  | ttaggaaatt | ggagtaggct  | 149700 |
| ggcacttggt | gtgggggtgg  | gatgggagtg | atctggtgat  | caaagaccct | ctaattctgt  | 149760 |
| gttctgtcct | ccctcctcag  | tctatatccc | ctagggcagc  | acagtcceat | agtaggttct  | 149820 |
| gcagtgatca | aaatgcttca  | agtctatgct | atgcagcatg  | atagccacta | accatatgtg  | 149880 |
| actattgaac | atctgaaatg  | tgccagagg  | aaccaaggag  | ctggatgttt | agttttattt  | 149940 |
| aagtgcatta | agttgaaata  | tatgtatata | tggcctcgtg  | gctggtgact | accaaattag  | 150000 |
| ccagtgcagc | tttaggacct  | tgccatgaag | atgtggttct  | tgggccagtt | cttggacctc  | 150060 |
| agcatcacct | gagaacttca  | gtcccagacc | cactggaaaa  | gaatctgtat | tttaataaga  | 150120 |
| tccccagatg | gtttgcttac  | acattaagtg | tgagccatgc  | tgcttcagag | ttattgcctg  | 150180 |
| aggagtggct | gtccgaccaa  | gtctaaatca | aaattactga  | cttgtaaaat | gctgctgttc  | 150240 |
| aggattggct | agtcttaaaa  | tatctcaaat | gttggttgctc | agctttgttc | ttaaccatct  | 150300 |
| gaacttctaa | tcccctcctc  | ccagaagagg | agatagtctc  | caagacaaag | tatggggagt  | 150360 |
| gaaactgac  | cagggaagag  | caaaagctat | gtctttctat  | ggcttcttgt | ggggatacaa  | 150420 |
| cctctaaatg | catattaata  | tttaataata | agctgacgtt  | ttcgagcctc | tctgtgtatg  | 150480 |
| ggctaggccc | tgtgataaat  | gttttgcatg | cacagcttca  | tttgatcttt | atagtagccc  | 150540 |

# ES 2 720 763 T3

|            |             |             |             |            |            |        |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|--------|
| tcgagataga | tcgttattat  | gcccatttta  | cagatgagga  | aactgagact | cgaagagggt | 150600 |
| tggcacccta | gatatatagc  | taggaaatgg  | taggaaatcc  | agatccagct | gattcttaac | 150660 |
| tgctatggag | tactgccttc  | tttgcacacg  | tagcccttta  | taatatgttc | ctccagggtc | 150720 |
| gcccttgaga | taacaaacag  | cataacataa  | aactgtgttc  | gtgttcgtga | gtgcatgact | 150780 |
| ttgttagctg | cagtatcctc  | ttaaaagagg  | acactttttt  | gacctggaac | atactggggt | 150840 |
| ttctggcctg | catgggcatt  | atcttggtatg | ctgagatgat  | agtccttttg | accaggatgt | 150900 |
| ctcaagtatc | caagcccaga  | aatcatctct  | tctaggctga  | atcaagatgg | tttgcataag | 150960 |
| agaccatgca | gatgcacgtc  | tctgctatct  | tacattaaaa  | atgcagaatg | gtcacctgc  | 151020 |
| cctttgttgt | catatgttat  | atagaaaaac  | ctatttgcac  | gagaactgtc | acccacagtt | 151080 |
| ttgggtaggg | tcagtgtgtg  | ccactgagca  | ggaacgccga  | gggccataac | ctgtctgatg | 151140 |
| tattaaattc | tcaggaatcg  | ggattaaaag  | ttaaccagcc  | agcatccttt | gctataaggt | 151200 |
| tgaatggcgc | aaaaggcaag  | attgatgcaa  | aggtgcacag  | ccctctgga  | gccgtggagg | 151260 |
| agtgccacgt | gtctgagctg  | gagccagggtg | agcaggaggc  | ctgctggggg | gtcccagcac | 151320 |
| cagcactttc | cagcagaatg  | ttcctgtaaa  | tgtgtgtccc  | aaggaggggc | tgatcagttt | 151380 |
| cattactgcc | agtgagcctc  | tgaattccct  | ttgctgttgc  | cagatattgt | ttataaatta | 151440 |
| gggttttaac | atgtgccagg  | gatagggaga  | ccctttatgc  | taggagagaa | tgctcattct | 151500 |
| ttctttcttt | tttaaacaaa  | tgctgggctg  | ggtacagtgc  | cttaacctga | gaggtcaagg | 151560 |
| ctgcagttag | ctatgatgca  | gtgagctatg  | attgtgccac  | tgaactccag | cctgggtgac | 151620 |
| agagttagac | cctgtctcca  | gaaaaaaaac  | aaaaaaacaa  | aaaaacacat | acacacaaca | 151680 |
| caaaaacaaa | tgcttctttg  | ttttctgtta  | gtttttcaga  | ttccttttgc | atgacattca | 151740 |
| tcataaattt | tctttcatat  | tgtaacaaca  | tcttacagat  | ttttattcat | tgaccttatg | 151800 |
| gcacgagtaa | gcataatttg  | atctcacttt  | actctaaagg  | aaaagtaggt | taatgttctg | 151860 |
| taaatttaaa | aaagaaaatc  | tgggtctcta  | ggccctaagt  | tcctaagatt | tttcttgctt | 151920 |
| ggtgccttgg | tatatggaat  | tctctgattt  | aatcaacttt  | aaagagacag | tgttaccggt | 151980 |
| gaacataata | aattttattaa | gtgtcagaaa  | cttgaaggaa  | ggtataaggc | tcaaagagtt | 152040 |
| gctcaaagtt | tagtgaaggc  | ctggccaaaa  | agcagatgat  | gaccccaaat | gatcactagt | 152100 |
| accacaggag | aactgtgaag  | caaattggtaa | agatggtcag  | agcaggagag | agaaatagtt | 152160 |
| tctgcctcgg | tgagttcagg  | agggcttctc  | agaggagggtg | acatttgatg | tgggccttga | 152220 |
| tgtatgagga | ggagacctat  | gattactgcc  | ttatagggca  | tttgttgtgt | gcctggctgt | 152280 |
| atctgtatag | tgtagttgga  | aatctagggt  | ctgaccaggc  | atggtggctc | acacctgtaa | 152340 |
| tctcagcact | ttgggaggat  | cagttgagcc  | caggagtttg  | ggaccaacct | gggtaacata | 152400 |
| gtgagacccc | ttctctacaa  | aaaaaagtaa  | aaaaaaaatt  | agccaggcat | ggtggcacac | 152460 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |        |
|---------------------------------------------------------------------|--------|
| acctgtagtc tacttggtggg ggatgaggtg ggaggattgc ttatgtccag gaggtcgaga  | 152520 |
| ctgctgtgag ctgtgatcat gccattgcac tccagcctgg gtaacacagc aagaccctgt   | 152580 |
| ctcaaaaaga aagaaaaagg aatgtaggct ctgtgtgaac atttagatct atgtttccta   | 152640 |
| gtaggcagaa aggcagtggg gagcctcagg aggaacaagt gtaaaggatg gggtcagatc   | 152700 |
| ctggtttttag tctgaaaggc caagtggcaa gctgggtgctc ccagagtggg ccatttgagg | 152760 |
| aagcagtggc actggaaatg gagaggaggg acttgaggcc agagatctat ggtggctata   | 152820 |
| gagagtgaga gagagaatcc attccaaaat gttccacgta gcttagtgat tgggtcggaa   | 152880 |
| gatgacagtg cagttatcag aactagggcc agccaggcag agggtgggtg aggattggtc   | 152940 |
| agggccttaa agggtttaat attttacttt gaggggtttt gaaggatccc caatacccaa   | 153000 |
| atggagatgt ttactagatc actgtgaggt ttggtggcct cagccccaac agtccctcac   | 153060 |
| tgggtaccct ccctcttctc ttaaagccaa tgtgcttcag gggaaagctaa ctccaccca   | 153120 |
| gacaggattt gaaccctac agatgtatga gatcattagc atgacacagt tactattgat    | 153180 |
| tgcaaattac agaataccca gctcaagcca actcacacaa taaaggggcc cagtaagttg   | 153240 |
| cataactaga aagttcaaga catccaagac aggttttcagc aatttgattt ggtcattgag  | 153300 |
| ctgcgccctg caaggcgtca aatatttctg ctgttctgct ttgtgggcct ggttctggcc   | 153360 |
| ttcctcttgg tggcaggatg gccttcctct tgggtggcagg atggctgcag cagcaccaga  | 153420 |
| tgtcccacct tcacgccaca tcaattaaga gagacacct ctcaggattc ttagaagtcg    | 153480 |
| agagcctcct tcccagaag tctccagcac gtctgccttc ccctctcact gacctggaca    | 153540 |
| catgcccact gctgagtcac ttctgtggc taaagaaatg ccatgtgctc attgactaag    | 153600 |
| gcttagtgaa gaaggatttt tccctgatcc actcaggac cacacctgga catggcggtg    | 153660 |
| gagccagctt cccctacaac acattggctt taaggaggc ggatggggac tgttgagga     | 153720 |
| tgttcagtgc caaaggacgt aggtgcaca gttcatgga ggtgcacctc tgtggagacg     | 153780 |
| tccagaggca gggagaagag ctttggggaa cacaattct gagagggatg aagagtacta    | 153840 |
| ggcaccaggg agagaccgag agactacctg gagaggtagg aggagaacag gctctgcacc   | 153900 |
| ctgggcagga gggcttcaag gaggaagcgg cagtcagggtg gtgcacaatg ggtagatgtt  | 153960 |
| ctaggtgccc acttcagtta acagattacc ttgctacatg ctgtgacca aacgcacagc    | 154020 |
| cacaaacctg ccctgtgggg gcagttccta gctttgagct taattaagga gcattaatgc   | 154080 |
| cagttggaac cgtttttttt ccccttcaag tggccaaata gagaaacata gaagaagtga   | 154140 |
| ggttttcttt tttcccttca tataatttcc tttttatttc ttgttatgcc ttcccaaac    | 154200 |
| agagacattg aacagtagtt agaattggcca tctcccaatg tttaaaaaca aactgaactc  | 154260 |
| cccaatgggt gaacaaagta aagagtagta acctggagtt cagctgagta agccgctgcg   | 154320 |

# ES 2 720 763 T3

|            |            |            |            |            |             |        |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|--------|
| gagccttaag | tggtgaggtc | ttccaatttc | agagtgtgt  | gtcttcaact | tgtatcatca  | 154380 |
| ttttagtga  | aaaacataat | ttaatttttg | tgaaatgaga | ttcatctcgt | gacaggatta  | 154440 |
| gtaacagcat | tcacagaatt | tcacactgaa | gaagtgaggt | tttctaaaga | aaggaagtgt  | 154500 |
| tcttctgagg | caggggtcag | agtcttgtcc | tgtgtttata | ggatttgcaa | tgtggatgcg  | 154560 |
| tttccttg   | ggctgatgag | ggatacccag | ggggtctgtc | tggttctgaa | atccaggatg  | 154620 |
| ctgagtgcc  | ggctccctgt | agaactgttg | attttaaatg | ggccatctca | gcttggcctc  | 154680 |
| catcctttat | cctcactgaa | ctcaggggtg | tccatttgc  | tgatttcacc | ctgtgccttt  | 154740 |
| gctcattctc | ctagataagt | atgctgttcg | cttcatccct | catgagaatg | gtgtccacac  | 154800 |
| catcgatgtc | aagttcaatg | ggagccacgt | ggttggaagc | cccttcaaag | tcgcggttg   | 154860 |
| ggagcctgga | caagcgggga | accctgccct | ggtgtccgcc | tatggcacgg | gactcgaagg  | 154920 |
| gggcaccaca | ggtaaccac  | tcttctgctt | cttgaagcct | taactgaacc | agctccaggg  | 154980 |
| accaagccag | atggaaatcc | tcaagcccca | tgaaagcttt | ttacacgtac | tccccgtgga  | 155040 |
| aactggggtc | atgcacactt | cggagcgct  | tgctgtccaa | agctgttttg | ggagttgcgg  | 155100 |
| tttgaccac  | gataaatcca | gagtgagagc | tcgatggccg | tgttatcaca | cctcattact  | 155160 |
| gttagttgtg | attcagattc | cttcctctgc | caagtttctt | gactttcaga | acaggatgct  | 155220 |
| gatagtcagg | gaacacagca | cagtgtcatt | aattttgagg | gtttctttgc | ctgcacagaa  | 155280 |
| ttcatgatgc | gtccaagtgg | gtcctaccc  | gtctgttctt | tcatggtacc | aggctcccag  | 155340 |
| aatgcactg  | aagcagcaat | aagacctgtc | ccagcctatc | tcctcctctt | ttactctca   | 155400 |
| gatcttaatg | gaggaggaga | aaagactgaa | atgttcaaag | aattctgaag | cttttttagac | 155460 |
| ccgttacaat | ttacttttat | tctttgccac | agatgggaca | tgtttgatta | tgaaagatac  | 155520 |
| aggcagtga  | gaagtaaata | aagtgagact | cactccatct | tctctcctcc | tccccacct   | 155580 |
| gggtctgga  | gcaaacggct | ctgggaagg  | aggaccttca | ccctgtctgt | catctcattg  | 155640 |
| tctgtcttca | ttcttggttg | ctgggttgg  | tagctaattg | gttcattaga | caagcagaca  | 155700 |
| cagagttttg | cttttgtctt | acagaaagaa | tcttactgta | tccactgtgt | ggtatagctt  | 155760 |
| gtgtttttgc | tttgacatct | taaagatctt | tccatgtcag | aacagatctt | cccctccttt  | 155820 |
| tcctggctgt | agtgagaatt | cctgctgtga | atgcagtta  | tttgaacagg | tggcacggg   | 155880 |
| tggtgcgcag | tgagtgcgtc | actgttatgg | aggctgccag | ggtggagagt | cagtccttag  | 155940 |
| tctttgcagg | ggaagtgcgc | agtgtggact | cactggggca | tgtttgcat  | tggtgttact  | 156000 |
| ttggaccctc | ttgggaaagc | agtatgtcct | ggtttcttga | gtctcttg   | tgtgtacccc  | 156060 |
| caccccgcat | aaggagagt  | ggatggagca | gacttgccct | ccaggggtga | ggggtgagt   | 156120 |
| gctgcatggt | tgcttgcat  | ccagccctag | gagcaagtga | cctgtgtggc | caagggggcc  | 156180 |
| tctccgggtg | caggagtga  | tggtgggctg | gcaggctgcc | cgggactctg | gccaaagcag  | 156240 |

|                                                                     |        |
|---------------------------------------------------------------------|--------|
| tggcctcagc aaagccaccc acaggggtgg tgtgagtgtc gccagactcc ccaggcaaat   | 156300 |
| ccagcccggc tccacgtga actctgggccc tgcggcttgc cttttgtgaa aggcattgga   | 156360 |
| tcattttacc gtaagtgatg tccattttac agatgtggaa agtgagatgc agaggttgag   | 156420 |
| tcactcccca aacaacactc ccccaaaaag cagtcagctg ggaggaggca gaaccaggaa   | 156480 |
| tcagtctaca tccgtgacct cagagcctat gcgctgaacc cccgagcttg gccccctctc   | 156540 |
| taagtggctg gctcaccagc aggcagtgtc tgcattccca gcccaacttg gggatgtcct   | 156600 |
| aaaccaggac ccctgtctc ccagccactc agggagtactt tccaggcagc agtgctggca   | 156660 |
| cttgggcccct gacaaggtac tcacctttga gggcccagggt ggggtcctct cggcacttgg | 156720 |
| agcgcgtggc aggccttcagg ccaggcctca cagcagctgc tgggggtctcc cactactggc | 156780 |
| aggaagcatc tcaccctcct gctggctcat gccgctgtgc ctggggccctc tccattttcc  | 156840 |
| ttttggctgt tcgcacacct ttttgggagc ttgggtttca ggctgtgctc tgcaagtgtc   | 156900 |
| ggacgctgct gagagaagga gttgctcttg cagggaagct cctagccagg aggggagagg   | 156960 |
| tacagaaccg cctgcttcaa accctgtgta aatattgtc ttgtcacagg gaaggcgct     | 157020 |
| tgtttttcca gccctcctgc tccaagcct ttccttaa atccattctg agattacaca      | 157080 |
| gctgcagtgt gcatggaatg aaaaggtatc tgtgcttggc cgccagagcg ccagtatcc    | 157140 |
| tgaccttctg aacaaagcaa acctccctct gtttttaatg ggtgagtttg ctgtatctct   | 157200 |
| tggctcaagc tttaaatggt ccattctgta gattttggag taggggaatg tggagaattt   | 157260 |
| ggggcgggac cctgctggag gcggttgag aggcgtggag atagaccagg gagctccaga    | 157320 |
| ttctttggag ccgctgagca attttcctaa tgaaatggtc cagggaacccc agtgtgtctg  | 157380 |
| gggtatacca gaagggcctc cttccttaac tgccttgaag aacaagcagt gctgcgttta   | 157440 |
| acatgcatta aactcacagg aactgagctg gacatatttg aggggggtgg ggaagaccgc   | 157500 |
| cacgcccaga gatgttttgt ggtgtcagat acagggtata gctagaggca gtggtgagag   | 157560 |
| acttctgctt ttggattttt ttccttccat cttctctcag gtaagtgtt tagctccaag    | 157620 |
| ttggacagac tttatgttta aatcccagtt ctgctggtcc ccagctgtgt gactccagat   | 157680 |
| gaattatctg acttcactgt gcctctgctt cctttcctgt aaaacaggat taataacagg   | 157740 |
| accacaccaa taggcttgtt tggagctgta gaggaggtaa cagccaagta gtagctcttg   | 157800 |
| tcccataacc cctgctttct cttttccac ctgctcttcc ctgccctttt gggccctcac    | 157860 |
| agtcaagatg aactgatttt tggttggtca aaatattgca ttagggccaa atgggtgcgg   | 157920 |
| tggctcatgc ctgtaataca agcacttttg aaggccaagg cagaaagatt gtttgaggcc   | 157980 |
| aagagtttga gaccagcctg ggtgacatag taaaactcca tctctaccaa aaaaaaat     | 158040 |
| ttttaagac gaacttagga atgaaacagc ttgttaaaaa atggtggaac tttccctgc     | 158100 |

# ES 2 720 763 T3

|            |            |            |            |            |             |        |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|--------|
| agccacatca | tttcaacttc | actttaaaaa | tatctttttg | gcctggcaca | gtggctcaca  | 158160 |
| cctgtaatcc | cagcactttg | ggaggtggag | gtgggaggat | cacttgagcc | taggagtttg  | 158220 |
| agaccagccc | aggcaacaca | gcaaaacccc | atctctacaa | aaaaatttaa | aaattagcca  | 158280 |
| ggcgtggtgg | tgcatgcctg | aagtcccagc | tactttggag | gctgaggcag | gaggatggct  | 158340 |
| tgagcctgga | agattgacgc | tgtggtgagc | tgtgatcatg | ccaccgtact | ccagcctggg  | 158400 |
| caacagagga | agactttatc | taaaaaaaa  | aatattagta | ataaggccgg | gtgcgttggc  | 158460 |
| tcatgcctgt | aatcctagca | ctttgggaga | ccaaggtggg | cagatcactt | gaggtcagga  | 158520 |
| gctcaagacc | agcctggcca | acatggtgag | accccatctc | tactaaagaa | atacaaaaat  | 158580 |
| tagctgggca | tggtggcgag | tgccctgta  | cccagcta   | caggaagctg | aagcaggaga  | 158640 |
| atcgcttgaa | cctgggaggg | ggaggttgca | ataagccaag | atcatggtac | tgcaactccag | 158700 |
| cctgggcaac | agagcgagac | tctatctcaa | tcaatcaatc | aataaaatat | ctttccttat  | 158760 |
| catcacctta | cagctgcttc | ctggatggac | acactgtctc | cttggtgctc | acctcccgtc  | 158820 |
| tcttccctac | gtagccccag | gcctcagagc | tgctgcttga | ggggcttctt | ggctgcacag  | 158880 |
| attagatacc | atgatgaggt | tgagatagtg | ttgggggtgg | accttggggc | aggagcctca  | 158940 |
| agagcttcca | ggaacagctg | ggttgtgttt | gagagttgca | cgatagcagc | tcttttgttt  | 159000 |
| ttattgatat | ccagaacaat | aattctttct | ctggactagg | agctataatt | aaacccaaat  | 159060 |
| atttcccagc | tggggcagtg | tctagggctc | tggcagaagc | atagccctgc | atggggatgc  | 159120 |
| tatgccaggc | atgccccata | gagggcactg | tagcaggcat | gcgccagacc | tgatgactga  | 159180 |
| aggaggctct | ccctgggcca | gctaagttgt | ctcagggtcg | cagttagggg | atctgaggca  | 159240 |
| gctccactgc | ccatccaggg | gtcaagagat | gagcctggca | ccagagccat | gcagacatgg  | 159300 |
| ttcaaaccgg | gctctaccac | tttctggttg | tgtagcgtga | ctggccccct | ccctgagccg  | 159360 |
| cagagtcatt | tgtgaagcag | gaatcacgga | aaggattcca | taccacatgc | gtaaatggtg  | 159420 |
| ctgtgcacag | gacctggagc | cggagtgggg | tacgcatgcc | ccgtcagcgg | gagctgctgt  | 159480 |
| tctgttcctg | tgcttggtgc | tggaattcac | ggcaaagtgg | gtgggctggc | aggtcacagt  | 159540 |
| ggctgcaccc | ggtctgcagc | acagtgcctg | gggtgagggc | tgaggaggaa | gggaggagat  | 159600 |
| gcttggcctc | cctggcttct | ccaagtctac | ccggagaaga | aaggacagtc | agagggggccc | 159660 |
| acgcctcccc | cacaccctcg | gagggagagc | tggaactctg | tggtgaagc  | agcacttcag  | 159720 |
| gctcacagtg | tgactcaggc | ttcttgccct | cagccacaat | ggctcatgcc | cagaggagag  | 159780 |
| aacaggggtg | ccaggctgtt | ggtgcttggt | ggcgaaatgt | cagccatgct | cctcctgcct  | 159840 |
| tggcctagaa | aaggagagcc | ccaccccgca | gggcctgagg | ttctctctgc | cagaagttca  | 159900 |
| gagctagtgc | cagtgggttc | ccatgccacc | agggtaggcc | ctctgtaagg | ggatctatgt  | 159960 |
| gtgtccctca | ccacggcctc | agtgtctcca | ggaaagccct | ccaagtcac  | aacacagcat  | 160020 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| tttctattcc tttctcccag gtatccagtc ggaattcttt attaacacca cccgagcagg  | 160080 |
| tccagggaca ttatccgtca ccatcgaagg cccatccaag gttaaaatgg attgccagga  | 160140 |
| aacacctgaa gggtagaaaag tcatgtacac ccccatggct cctggtaact acctgatcag | 160200 |
| cgtcaaatac ggtgggcccac accacatcgt gggcagtcct ttcaaggcca aggtgacagg | 160260 |
| taacgaacaa ccaccttcgg agttactctc ccttcctggg gagctggttg tgtcagatca  | 160320 |
| atcatagtgg aaactatgga tggttttaga tgtgttaaag ctactttgaa ctttgaatgt  | 160380 |
| cagtaaatag tatgagatgt cagagggcag tgtttgaaac ttacaaaagt ccacagagtg  | 160440 |
| gagccgtgca gaagttgaga aagcatgtta ggatgttagg tggttttcta tctctaacag  | 160500 |
| gaaagaatac atattgaaat cttacgtatt tgtttagatc agggctctgaa aaatccctg  | 160560 |
| atttctaatt ttcacttgaa aaataatcaa aaagttttcc tataacttata aaaatgtgtc | 160620 |
| tcctccaaaa cactggaaaa aataccaaac tatgaaaacc acttcacagc caccacccaa  | 160680 |
| ggtaaccacc ataaacactg tagtaaatcc cttccacacg tcatgattca ctgttacata  | 160740 |
| aagaatgtag gttcatcgca ggaaaattag aaaattcaga tagaaaaatc atcctttctc  | 160800 |
| atccacagaa tcattttttg atatttcatt atatgtcatc ccaaactttt acactgctta  | 160860 |
| tacatagact attttatgtc aatagaaaga tgtgaattcc acaggcacat ctttggtggg  | 160920 |
| tagggggtgg ggggattggg agggtccttg gccttgtcag ccaaggccag actcatccat  | 160980 |
| ttgccagaa agccagatcc tagttgtatg ggggtgggat cctaggggtt tagaagacat   | 161040 |
| tatgggtgtg agatacaggt gtgttggtct ttgtgttggg gtgcgcgggc tctcctgggg  | 161100 |
| ttactgtgta gggtagctgc ctgtcctctg gctgagagac ccctcttgat ctggccattc  | 161160 |
| atgcctgtcc ccctccctcc tgtatcttag gccagcgtct agttagccct ggctcagcca  | 161220 |
| acgagacctc atccatcctg gtggagtcag tgaccaggtc gtctacagag acctgtata   | 161280 |
| gcgccattcc caaggcatcc tcggacgcca gcaaggtagc ctctaagggg gcagggtctc  | 161340 |
| caaaggcctt tgtgggcccag aagagttcct tcctggtgga ctgcagcaaa gctggtaggt | 161400 |
| gtctgggcct tttcaagggt ggggtggggc aggggcaggc tgggcaccct gggtagactg  | 161460 |
| gccttccttg ctgaggtctc ctgcagtgcc caccctcatg taggccagcc gtttgcaagt  | 161520 |
| aacctcgtc atgacctgt tctcctgcac ttaatatatt taaatgattt ccttctcttt    | 161580 |
| tgccttttga acttgggtat ttatttgggt ttcaagggtc ggttgcttg gttctggcat   | 161640 |
| ccagtacacc tgggctggaa acctagtacc gccacttcac tcattcattc gtttgttcta  | 161700 |
| aaacttattt agccatgtga ccttggaag ttattaaatc tctttccaaa agtcagtttc   | 161760 |
| ctcttctcgg aagtacctc cttaagggtgc ttgtgagagt aaacaagaag attctcatag  | 161820 |
| ccaacactta gaatagccct tactgtgtgc taggttttga caccataac tcttaaacct   | 161880 |

|             |             |            |            |            |            |        |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|--------|
| cacaactagt  | tcgtgaggta  | tgtgctgttc | tcattccctg | tttacagatg | gggaagctga | 161940 |
| gctagggaga  | ggtgagattc  | cagtccaagg | tcaccaggt  | agcaagtggc | agggcagggg | 162000 |
| ttcgaaccca  | caccgtcagg  | ctctatgagc | ctctgcttgt | aattgccacg | ctctcccacc | 162060 |
| tcttaggggc  | cccagcatta  | tcgtggaagc | accttacctt | tggtctcat  | atttcctctt | 162120 |
| cttcctgtgc  | ctgtcctgat  | gcacccgggt | ggagtaacca | ccttttgctt | cctaggctcc | 162180 |
| aacatgctgc  | tgatcggggg  | ccatggggcc | accacccctt | gcgaggaggt | ctccatgaag | 162240 |
| catgtaggca  | accagcaata  | caacgtcaca | tacgtcgtca | aggagagggg | cgattatgtg | 162300 |
| ctggctgtga  | agtggggggg  | ggaacacatc | cctggcagcc | cttttcatgt | cacagtgcct | 162360 |
| taaaacagtt  | ttctcaaatc  | ctggagagag | ttcttgtggt | tgcttttgtt | gcttgtttgt | 162420 |
| aattcatttt  | atacaaagcc  | ctccagcctg | tttgtggggc | tgaaacccca | tccttaaaat | 162480 |
| attgctgttg  | taaaatgcct  | tcagaaataa | gtcctagact | ggactcttga | gggacatatt | 162540 |
| ggagaatcct  | aagaaatgca  | agcttgttca | gggggctgag | aagatcctga | gtacactagg | 162600 |
| tgcaaaccag  | aactcttggt  | ggaacagacc | agccactgca | gcagacagac | caggaacaca | 162660 |
| atgagactga  | catttcaaaa  | aaacaaaact | ggctagcctg | agctgctggt | tcactcttca | 162720 |
| gcattttatga | aacaaggcta  | ggggaagatg | ggcagagaaa | aaggggacac | ctagtttggt | 162780 |
| tgtcatttgg  | caaaggagat  | gacttaaaat | ccgcttaatc | tcttccagtg | tccgtgttaa | 162840 |
| tgtatttggc  | tattagatca  | ctagcactgc | tttaccgctc | ctcatcgcca | acacccccat | 162900 |
| gctctgtggc  | cttcttacac  | ttctcagagg | gcagagtggc | agccgggcac | cctacagaaa | 162960 |
| ctcagagggc  | agagtggcag  | ccaggcccac | atgtctctca | agtacctgtc | ccctcgctct | 163020 |
| ggtgattatt  | tcttgagaaa  | tcaccacacg | agaccatccc | ggcagtcatg | gttttgcttt | 163080 |
| agttttccaa  | gtccgtttca  | gtcccttctt | tggtctgaag | aaattctgca | gtggcgagca | 163140 |
| gtttccact   | tgccaaagat  | cccttttaac | caacactagc | ccttggtttt | aacacacgct | 163200 |
| ccagcccttc  | atcagcctgg  | gcagctttac | caaaatgttt | aaagtgatct | cagagggggc | 163260 |
| catggattaa  | cgccctcatc  | ccaaggctcg | tcccatgaca | taacactcca | caccgcggcc | 163320 |
| agccaacttc  | atgggtcact  | ttttctggaa | aataatgatc | tgtacagaca | ggacagaatg | 163380 |
| aaactcctgc  | gggtctttgg  | cctgaaagt  | gggaatggtt | gggggagaga | agggcagcag | 163440 |
| cttattggtg  | gtcttttcac  | cattggcaga | aacagtgaga | gctgtgtggt | gcagaaatcc | 163500 |
| agaaatgagg  | tgtagggaat  | tttgctgccc | ttcctgcaga | cctgagctgg | ctttggaatg | 163560 |
| agggttaaagt | gtcaggggacg | ttgcctgagc | ccaaatgtgt | agtgtggtct | gggcaggcag | 163620 |
| acctttaggt  | tttgctgctt  | agtcctgagg | aagtggccac | tcttgtggca | ggtgtagtat | 163680 |
| ctggggcgag  | tgttgggggt  | aaaagcccac | cctacagaaa | gtggaacagc | ccggagcctg | 163740 |
| atgtgaaagg  | accacgggtg  | ttgtaagctg | ggacacggaa | gccaaactgg | aatcaaacgc | 163800 |
| cgactgtaaa  | ttgtatctta  | taacttatta | aataaaacat | ttgctccgta | aagttg     | 163856 |
| <210> 22    |             |            |            |            |            |        |
| <211> 2633  |             |            |            |            |            |        |

# ES 2 720 763 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Pro Val Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys  
1 5 10 15

Ile Gln Gln Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys  
20 25 30

Val Asn Lys Arg Ile Gly Asn Leu Gln Thr Asp Leu Ser Asp Gly Leu  
35 40 45

Arg Leu Ile Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg  
50 55 60

Lys Tyr His Gln Arg Pro Thr Phe Arg Gln Met Gln Leu Glu Asn Val  
65 70 75 80

Ser Val Ala Leu Glu Phe Leu Asp Arg Glu Ser Ile Lys Leu Val Ser  
85 90 95

Ile Asp Ser Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly  
100 105 110

Leu Val Trp Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Val Trp  
115 120 125

Glu Asp Glu Gly Asp Asp Asp Ala Lys Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg  
130 135 140

Leu Leu Gly Trp Ile Gln Asn Lys Ile Pro Tyr Leu Pro Ile Thr Asn  
145 150 155 160

Phe Asn Gln Asn Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp  
165 170 175

Ser Cys Ala Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ser Trp Asp Pro Gln  
180 185 190

Lys Pro Val Asp Asn Ala Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp  
195 200 205

Leu Gly Val Pro Gln Val Ile Thr Pro Glu Glu Ile Ile His Pro Asp

# ES 2 720 763 T3

|                                                                 |                                             |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 210                                                             |                                             | 215 |     | 220 |
| Val Asp Glu His Ser                                             | Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala |     |     |     |
| 225                                                             | 230                                         | 235 | 240 |     |
| Lys Leu Lys Pro Gly                                             | Ala Pro Leu Lys Pro Lys Leu Asn Pro Lys Lys |     |     |     |
|                                                                 | 245                                         | 250 | 255 |     |
| Ala Arg Ala Tyr Gly Arg Gly Ile Glu Pro Thr Gly Asn Met Val Lys |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 260                                         | 265 | 270 |     |
| Gln Pro Ala Lys Phe Thr Val Asp Thr Ile Ser Ala Gly Gln Gly Asp |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 275                                         | 280 | 285 |     |
| Val Met Val Phe Val Glu Asp Pro Glu Gly Asn Lys Glu Glu Ala Gln |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 290                                         | 295 | 300 |     |
| Val Thr Pro Asp Ser Asp Lys Asn Lys Thr Tyr Ser Val Glu Tyr Leu |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 305                                         | 310 | 315 | 320 |
| Pro Lys Val Thr Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 325                                         | 330 | 335 |     |
| His Ile Ser Lys Ser Pro Phe Glu Val Ser Val Asp Lys Ala Gln Gly |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 340                                         | 345 | 350 |     |
| Asp Ala Ser Lys Val Thr Ala Lys Gly Pro Gly Leu Glu Ala Val Gly |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 355                                         | 360 | 365 |     |
| Asn Ile Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly Ala |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 370                                         | 375 | 380 |     |
| Gly Val Gly Asp Ile Gly Val Glu Val Glu Asp Pro Gln Gly Lys Asn |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 385                                         | 390 | 395 | 400 |
| Thr Val Glu Leu Leu Val Glu Asp Lys Gly Asn Gln Val Tyr Arg Cys |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 405                                         | 410 | 415 |     |
| Val Tyr Lys Pro Met Gln Pro Gly Pro His Val Val Lys Ile Phe Phe |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 420                                         | 425 | 430 |     |
| Ala Gly Asp Thr Ile Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Gln Val Gly Glu |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 435                                         | 440 | 445 |     |
| Ala Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu Gln Pro |                                             |     |     |     |
|                                                                 | 450                                         | 455 | 460 |     |

# ES 2 720 763 T3

Lys Gly Val Arg Ile Arg Glu Thr Thr Asp Phe Lys Val Asp Thr Lys  
 465 470 475 480  
 Ala Ala Gly Ser Gly Glu Leu Gly Val Thr Met Lys Gly Pro Lys Gly  
 485 490 495  
 Leu Glu Glu Leu Val Lys Gln Lys Asp Phe Leu Asp Gly Val Tyr Ala  
 500 505 510  
 Phe Glu Tyr Tyr Pro Ser Thr Pro Gly Arg Tyr Ser Ile Ala Ile Thr  
 515 520 525  
 Trp Gly Gly His His Ile Pro Lys Ser Pro Phe Glu Val Gln Val Gly  
 530 535 540  
 Pro Glu Ala Gly Met Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu His  
 545 550 555 560  
 Gly Gly Ile Val Gly Arg Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ser Ile Gly  
 565 570 575  
 Ser Glu Val Gly Ser Leu Gly Phe Ala Ile Glu Gly Pro Ser Gln Ala  
 580 585 590  
 Lys Ile Glu Tyr Asn Asp Gln Asn Asp Gly Ser Cys Asp Val Lys Tyr  
 595 600 605  
 Trp Pro Lys Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Ile Met Cys Asp Asp  
 610 615 620  
 Glu Asp Ile Lys Asp Ser Pro Tyr Met Ala Phe Ile His Pro Ala Thr  
 625 630 635 640  
 Gly Gly Tyr Asn Pro Asp Leu Val Arg Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Glu  
 645 650 655  
 Lys Ser Gly Cys Ile Val Asn Asn Leu Ala Glu Phe Thr Val Asp Pro  
 660 665 670  
 Lys Asp Ala Gly Lys Ala Pro Leu Lys Ile Phe Ala Gln Asp Gly Glu  
 675 680 685  
 Gly Gln Arg Ile Asp Ile Gln Met Lys Asn Arg Met Asp Gly Thr Tyr  
 690 695 700  
 Ala Cys Ser Tyr Thr Pro Val Lys Ala Ile Lys His Thr Ile Ala Val  
 705 710 715 720

# ES 2 720 763 T3

Val Trp Gly Gly Val Asn Ile Pro His Ser Pro Tyr Arg Val Asn Ile  
725 730 735

Gly Gln Gly Ser His Pro Gln Lys Val Lys Val Phe Gly Pro Gly Val  
740 745 750

Glu Arg Ser Gly Leu Lys Ala Asn Glu Pro Thr His Phe Thr Val Asp  
755 760 765

Cys Thr Glu Ala Gly Glu Gly Asp Val Ser Val Gly Ile Lys Cys Asp  
770 775 780

Ala Arg Val Leu Ser Glu Asp Glu Glu Asp Val Asp Phe Asp Ile Ile  
785 790 795 800

His Asn Ala Asn Asp Thr Phe Thr Val Lys Tyr Val Pro Pro Ala Ala  
805 810 815

Gly Arg Tyr Thr Ile Lys Val Leu Phe Ala Ser Gln Glu Ile Pro Ala  
820 825 830

Ser Pro Phe Arg Val Lys Val Asp Pro Ser His Asp Ala Ser Lys Val  
835 840 845

Lys Ala Glu Gly Pro Gly Leu Ser Lys Ala Gly Val Glu Asn Gly Lys  
850 855 860

Pro Thr His Phe Thr Val Tyr Thr Lys Gly Ala Gly Lys Ala Pro Leu  
865 870 875 880

Asn Val Gln Phe Asn Ser Pro Leu Pro Gly Asp Ala Val Lys Asp Leu  
885 890 895

Asp Ile Ile Asp Asn Tyr Asp Tyr Ser His Thr Val Lys Tyr Thr Pro  
900 905 910

Thr Gln Gln Gly Asn Met Gln Val Leu Val Thr Tyr Gly Gly Asp Pro  
915 920 925

Ile Pro Lys Ser Pro Phe Thr Val Gly Val Ala Ala Pro Leu Asp Leu  
930 935 940

Ser Lys Ile Lys Leu Asn Gly Leu Glu Asn Arg Val Glu Val Gly Lys  
945 950 955 960

Asp Gln Glu Phe Thr Val Asp Thr Arg Gly Ala Gly Gly Gln Gly Lys  
965 970 975

# ES 2 720 763 T3

Leu Asp Val Thr Ile Leu Ser Pro Ser Arg Lys Val Val Pro Cys Leu  
 980 985 990

Val Thr Pro Val Thr Gly Arg Glu Asn Ser Thr Ala Lys Phe Ile Pro  
 995 1000 1005

Arg Glu Glu Gly Leu Tyr Ala Val Asp Val Thr Tyr Asp Gly His  
 1010 1015 1020

Pro Val Pro Gly Ser Pro Tyr Thr Val Glu Ala Ser Leu Pro Pro  
 1025 1030 1035

Asp Pro Ser Lys Val Lys Ala His Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly  
 1040 1045 1050

Leu Val Gly Lys Pro Ala Glu Phe Thr Ile Asp Thr Lys Gly Ala  
 1055 1060 1065

Gly Thr Gly Gly Leu Gly Leu Thr Val Glu Gly Pro Cys Glu Ala  
 1070 1075 1080

Lys Ile Glu Cys Ser Asp Asn Gly Asp Gly Thr Cys Ser Val Ser  
 1085 1090 1095

Tyr Leu Pro Thr Lys Pro Gly Glu Tyr Phe Val Asn Ile Leu Phe  
 1100 1105 1110

Glu Glu Val His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ala Asp Ile Glu  
 1115 1120 1125

Met Pro Phe Asp Pro Ser Lys Val Val Ala Ser Gly Pro Gly Leu  
 1130 1135 1140

Glu His Gly Lys Val Gly Glu Ala Gly Leu Leu Ser Val Asp Cys  
 1145 1150 1155

Ser Glu Ala Gly Pro Gly Ala Leu Gly Leu Glu Ala Val Ser Asp  
 1160 1165 1170

Ser Gly Thr Lys Ala Glu Val Ser Ile Gln Asn Asn Lys Asp Gly  
 1175 1180 1185

Thr Tyr Ala Val Thr Tyr Val Pro Leu Thr Ala Gly Met Tyr Thr  
 1190 1195 1200

Leu Thr Met Lys Tyr Gly Gly Glu Leu Val Pro His Phe Pro Ala

# ES 2 720 763 T3

|                                                                               |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 1205                                                                          | 1210 | 1215 |
| Arg Val Lys Val Glu Pro Ala Val Asp Thr Ser Arg Ile Lys Val<br>1220 1225 1230 |      |      |
| Phe Gly Pro Gly Ile Glu Gly Lys Asp Val Phe Arg Glu Ala Thr<br>1235 1240 1245 |      |      |
| Thr Asp Phe Thr Val Asp Ser Arg Pro Leu Thr Gln Val Gly Gly<br>1250 1255 1260 |      |      |
| Asp His Ile Lys Ala His Ile Ala Asn Pro Ser Gly Ala Ser Thr<br>1265 1270 1275 |      |      |
| Glu Cys Phe Val Thr Asp Asn Ala Asp Gly Thr Tyr Gln Val Glu<br>1280 1285 1290 |      |      |
| Tyr Thr Pro Phe Glu Lys Gly Leu His Val Val Glu Val Thr Tyr<br>1295 1300 1305 |      |      |
| Asp Asp Val Pro Ile Pro Asn Ser Pro Phe Lys Val Ala Val Thr<br>1310 1315 1320 |      |      |
| Glu Gly Cys Gln Pro Ser Arg Val Gln Ala Gln Gly Pro Gly Leu<br>1325 1330 1335 |      |      |
| Lys Glu Ala Phe Thr Asn Lys Pro Asn Val Phe Thr Val Val Thr<br>1340 1345 1350 |      |      |
| Arg Gly Ala Gly Ile Gly Gly Leu Gly Ile Thr Val Glu Gly Pro<br>1355 1360 1365 |      |      |
| Ser Glu Ser Lys Ile Asn Cys Arg Asp Asn Lys Asp Gly Ser Cys<br>1370 1375 1380 |      |      |
| Ser Ala Glu Tyr Ile Pro Phe Ala Pro Gly Asp Tyr Asp Val Asn<br>1385 1390 1395 |      |      |
| Ile Thr Tyr Gly Gly Ala His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Arg Val<br>1400 1405 1410 |      |      |
| Pro Val Lys Asp Val Val Asp Pro Ser Lys Val Lys Ile Ala Gly<br>1415 1420 1425 |      |      |
| Pro Gly Leu Gly Ser Gly Val Arg Ala Arg Val Leu Gln Ser Phe<br>1430 1435 1440 |      |      |

# ES 2 720 763 T3

|         |                 |      |                 |      |             |
|---------|-----------------|------|-----------------|------|-------------|
| Thr Val | Asp Ser Ser Lys | Ala  | Gly Leu Ala Pro | Leu  | Glu Val Arg |
| 1445    |                 | 1450 |                 | 1455 |             |
| Val Leu | Gly Pro Arg Ala | Asp  | Asp Thr Asp Ser | Gln  | Ser Trp Arg |
| 1460    |                 | 1465 |                 | 1470 |             |
| Ser Pro | Leu Lys Ala Leu | Ser  | Glu Phe Phe Lys | Gly  | Asp Pro Lys |
| 1475    |                 | 1480 |                 | 1485 |             |
| Gly Asp | Phe Asn Lys Thr | Gly  | Leu Val Glu Pro | Val  | Asn Val Val |
| 1490    |                 | 1495 |                 | 1500 |             |
| Asp Asn | Gly Asp Gly Thr | His  | Thr Val Thr Tyr | Thr  | Pro Ser Gln |
| 1505    |                 | 1510 |                 | 1515 |             |
| Glu Gly | Pro Tyr Met Val | Ser  | Val Lys Tyr Ala | Asp  | Glu Glu Ile |
| 1520    |                 | 1525 |                 | 1530 |             |
| Pro Arg | Ser Pro Phe Lys | Val  | Lys Val Leu Pro | Thr  | Tyr Asp Ala |
| 1535    |                 | 1540 |                 | 1545 |             |
| Ser Lys | Val Thr Ala Ser | Gly  | Pro Gly Leu Ser | Ser  | Tyr Gly Val |
| 1550    |                 | 1555 |                 | 1560 |             |
| Pro Ala | Ser Leu Pro Val | Asp  | Phe Ala Ile Asp | Ala  | Arg Asp Ala |
| 1565    |                 | 1570 |                 | 1575 |             |
| Gly Glu | Gly Leu Leu Ala | Val  | Gln Ile Thr Asp | Gln  | Glu Gly Lys |
| 1580    |                 | 1585 |                 | 1590 |             |
| Pro Lys | Arg Ala Ile Val | His  | Asp Asn Lys Asp | Gly  | Thr Tyr Ala |
| 1595    |                 | 1600 |                 | 1605 |             |
| Val Thr | Tyr Ile Pro Asp | Lys  | Thr Gly Arg Tyr | Met  | Ile Gly Val |
| 1610    |                 | 1615 |                 | 1620 |             |
| Thr Tyr | Gly Gly Asp Asp | Ile  | Pro Leu Ser Pro | Tyr  | Arg Ile Arg |
| 1625    |                 | 1630 |                 | 1635 |             |
| Ala Thr | Gln Thr Gly Asp | Ala  | Ser Lys Cys Leu | Ala  | Thr Gly Pro |
| 1640    |                 | 1645 |                 | 1650 |             |
| Gly Ile | Ala Ser Thr Val | Lys  | Thr Gly Glu Glu | Val  | Gly Phe Val |
| 1655    |                 | 1660 |                 | 1665 |             |
| Val Asp | Ala Lys Thr Ala | Gly  | Lys Gly Lys Val | Thr  | Cys Thr Val |
| 1670    |                 | 1675 |                 | 1680 |             |

# ES 2 720 763 T3

|                 |                         |                                 |             |
|-----------------|-------------------------|---------------------------------|-------------|
| Leu Thr<br>1685 | Pro Asp Gly Thr<br>1690 | Glu Ala Glu Ala Asp Val<br>1695 | Ile Glu Asn |
| Glu Asp<br>1700 | Gly Thr Tyr Asp<br>1705 | Ile Phe Tyr Thr Ala Ala<br>1710 | Lys Pro Gly |
| Thr Tyr<br>1715 | Val Ile Tyr Val<br>1720 | Arg Phe Gly Gly Val Asp<br>1725 | Ile Pro Asn |
| Ser Pro<br>1730 | Phe Thr Val Met<br>1735 | Ala Thr Asp Gly Glu Val<br>1740 | Thr Ala Val |
| Glu Glu<br>1745 | Ala Pro Val Asn<br>1750 | Ala Cys Pro Pro Gly Phe<br>1755 | Arg Pro Trp |
| Val Thr<br>1760 | Glu Glu Ala Tyr<br>1765 | Val Pro Val Ser Asp Met<br>1770 | Asn Gly Leu |
| Gly Phe<br>1775 | Lys Pro Phe Asp<br>1780 | Leu Val Ile Pro Phe Ala<br>1785 | Val Arg Lys |
| Gly Glu<br>1790 | Ile Thr Gly Glu<br>1795 | Val His Met Pro Ser Gly<br>1800 | Lys Thr Ala |
| Thr Pro<br>1805 | Glu Ile Val Asp<br>1810 | Asn Lys Asp Gly Thr Val<br>1815 | Thr Val Arg |
| Tyr Ala<br>1820 | Pro Thr Glu Val<br>1825 | Gly Leu His Glu Met His<br>1830 | Ile Lys Tyr |
| Met Gly<br>1835 | Ser His Ile Pro<br>1840 | Glu Ser Pro Leu Gln Phe<br>1845 | Tyr Val Asn |
| Tyr Pro<br>1850 | Asn Ser Gly Ser<br>1855 | Val Ser Ala Tyr Gly Pro<br>1860 | Gly Leu Val |
| Tyr Gly<br>1865 | Val Ala Asn Lys<br>1870 | Thr Ala Thr Phe Thr Ile<br>1875 | Val Thr Glu |
| Asp Ala<br>1880 | Gly Glu Gly Gly<br>1885 | Leu Asp Leu Ala Ile Glu<br>1890 | Gly Pro Ser |
| Lys Ala<br>1895 | Glu Ile Ser Cys<br>1900 | Ile Asp Asn Lys Asp Gly<br>1905 | Thr Cys Thr |
| Val Thr<br>1910 | Tyr Leu Pro Thr<br>1915 | Leu Pro Gly Asp Tyr Ser<br>1920 | Ile Leu Val |

# ES 2 720 763 T3

|             |     |     |     |     |     |             |     |     |     |     |             |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|
| Lys<br>1925 | Tyr | Asn | Asp | Lys | His | Ile<br>1930 | Pro | Gly | Ser | Pro | Phe<br>1935 | Thr | Ala | Lys |
| Ile<br>1940 | Thr | Asp | Asp | Ser | Arg | Arg<br>1945 | Cys | Ser | Gln | Val | Lys<br>1950 | Leu | Gly | Ser |
| Ala<br>1955 | Ala | Asp | Phe | Leu | Leu | Asp<br>1960 | Ile | Ser | Glu | Thr | Asp<br>1965 | Leu | Ser | Ser |
| Leu<br>1970 | Thr | Ala | Ser | Ile | Lys | Ala<br>1975 | Pro | Ser | Gly | Arg | Asp<br>1980 | Glu | Pro | Cys |
| Leu<br>1985 | Leu | Lys | Arg | Leu | Pro | Asn<br>1990 | Asn | His | Ile | Gly | Ile<br>1995 | Ser | Phe | Ile |
| Pro<br>2000 | Arg | Glu | Val | Gly | Glu | His<br>2005 | Leu | Val | Ser | Ile | Lys<br>2010 | Lys | Asn | Gly |
| Asn<br>2015 | His | Val | Ala | Asn | Ser | Pro<br>2020 | Val | Ser | Ile | Met | Val<br>2025 | Val | Gln | Ser |
| Glu<br>2030 | Ile | Gly | Asp | Ala | Arg | Arg<br>2035 | Ala | Lys | Val | Tyr | Gly<br>2040 | Arg | Gly | Leu |
| Ser<br>2045 | Glu | Gly | Arg | Thr | Phe | Glu<br>2050 | Met | Ser | Asp | Phe | Ile<br>2055 | Val | Asp | Thr |
| Arg<br>2060 | Asp | Ala | Gly | Tyr | Gly | Gly<br>2065 | Ile | Ser | Leu | Ala | Val<br>2070 | Glu | Gly | Pro |
| Ser<br>2075 | Lys | Val | Asp | Ile | Gln | Thr<br>2080 | Glu | Asp | Leu | Glu | Asp<br>2085 | Gly | Thr | Cys |
| Lys<br>2090 | Val | Ser | Tyr | Phe | Pro | Thr<br>2095 | Val | Pro | Gly | Val | Tyr<br>2100 | Ile | Val | Ser |
| Thr<br>2105 | Lys | Phe | Ala | Asp | Glu | His<br>2110 | Val | Pro | Gly | Ser | Pro<br>2115 | Phe | Thr | Val |
| Lys<br>2120 | Ile | Ser | Gly | Glu | Gly | Arg<br>2125 | Val | Lys | Glu | Ser | Ile<br>2130 | Thr | Arg | Thr |
| Ser<br>2135 | Arg | Ala | Pro | Ser | Val | Ala<br>2140 | Thr | Val | Gly | Ser | Ile<br>2145 | Cys | Asp | Leu |
| Asn<br>2150 | Leu | Lys | Ile | Pro | Glu | Ile<br>2155 | Asn | Ser | Ser | Asp | Met<br>2160 | Ser | Ala | His |

# ES 2 720 763 T3

|                             |                     |             |  |      |
|-----------------------------|---------------------|-------------|--|------|
| 2150                        |                     | 2155        |  | 2160 |
| Val Thr Ser Pro Ser Gly Arg | Val Thr Glu Ala Glu | Ile Val Pro |  |      |
| 2165                        | 2170                | 2175        |  |      |
| Met Gly Lys Asn Ser His Cys | Val Arg Phe Val Pro | Gln Glu Met |  |      |
| 2180                        | 2185                | 2190        |  |      |
| Gly Val His Thr Val Ser Val | Lys Tyr Arg Gly Gln | His Val Thr |  |      |
| 2195                        | 2200                | 2205        |  |      |
| Gly Ser Pro Phe Gln Phe Thr | Val Gly Pro Leu Gly | Glu Gly Gly |  |      |
| 2210                        | 2215                | 2220        |  |      |
| Ala His Lys Val Arg Ala Gly | Gly Pro Gly Leu Glu | Arg Gly Glu |  |      |
| 2225                        | 2230                | 2235        |  |      |
| Ala Gly Val Pro Ala Glu Phe | Ser Ile Trp Thr Arg | Glu Ala Gly |  |      |
| 2240                        | 2245                | 2250        |  |      |
| Ala Gly Gly Leu Ser Ile Ala | Val Glu Gly Pro Ser | Lys Ala Glu |  |      |
| 2255                        | 2260                | 2265        |  |      |
| Ile Thr Phe Asp Asp His Lys | Asn Gly Ser Cys Gly | Val Ser Tyr |  |      |
| 2270                        | 2275                | 2280        |  |      |
| Ile Ala Gln Glu Pro Gly Asn | Tyr Glu Val Ser Ile | Lys Phe Asn |  |      |
| 2285                        | 2290                | 2295        |  |      |
| Asp Glu His Ile Pro Glu Ser | Pro Tyr Leu Val Pro | Val Ile Ala |  |      |
| 2300                        | 2305                | 2310        |  |      |
| Pro Ser Asp Asp Ala Arg Arg | Leu Thr Val Met Ser | Leu Gln Glu |  |      |
| 2315                        | 2320                | 2325        |  |      |
| Ser Gly Leu Lys Val Asn Gln | Pro Ala Ser Phe Ala | Ile Arg Leu |  |      |
| 2330                        | 2335                | 2340        |  |      |
| Asn Gly Ala Lys Gly Lys Ile | Asp Ala Lys Val His | Ser Pro Ser |  |      |
| 2345                        | 2350                | 2355        |  |      |
| Gly Ala Val Glu Glu Cys His | Val Ser Glu Leu Glu | Pro Asp Lys |  |      |
| 2360                        | 2365                | 2370        |  |      |
| Tyr Ala Val Arg Phe Ile Pro | His Glu Asn Gly Val | His Thr Ile |  |      |
| 2375                        | 2380                | 2385        |  |      |

# ES 2 720 763 T3

|      |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Asp  | Val | Lys | Phe | Asn | Gly | Ser  | His | Val | Val | Gly | Ser  | Pro | Phe | Lys |
| 2390 |     |     |     |     |     | 2395 |     |     |     |     | 2400 |     |     |     |
| Val  | Arg | Val | Gly | Glu | Pro | Gly  | Gln | Ala | Gly | Asn | Pro  | Ala | Leu | Val |
| 2405 |     |     |     |     |     | 2410 |     |     |     |     | 2415 |     |     |     |
| Ser  | Ala | Tyr | Gly | Thr | Gly | Leu  | Glu | Gly | Gly | Thr | Thr  | Gly | Ile | Gln |
| 2420 |     |     |     |     |     | 2425 |     |     |     |     | 2430 |     |     |     |
| Ser  | Glu | Phe | Phe | Ile | Asn | Thr  | Thr | Arg | Ala | Gly | Pro  | Gly | Thr | Leu |
| 2435 |     |     |     |     |     | 2440 |     |     |     |     | 2445 |     |     |     |
| Ser  | Val | Thr | Ile | Glu | Gly | Pro  | Ser | Lys | Val | Lys | Met  | Asp | Cys | Gln |
| 2450 |     |     |     |     |     | 2455 |     |     |     |     | 2460 |     |     |     |
| Glu  | Thr | Pro | Glu | Gly | Tyr | Lys  | Val | Met | Tyr | Thr | Pro  | Met | Ala | Pro |
| 2465 |     |     |     |     |     | 2470 |     |     |     |     | 2475 |     |     |     |
| Gly  | Asn | Tyr | Leu | Ile | Ser | Val  | Lys | Tyr | Gly | Gly | Pro  | Asn | His | Ile |
| 2480 |     |     |     |     |     | 2485 |     |     |     |     | 2490 |     |     |     |
| Val  | Gly | Ser | Pro | Phe | Lys | Ala  | Lys | Val | Thr | Gly | Gln  | Arg | Leu | Val |
| 2495 |     |     |     |     |     | 2500 |     |     |     |     | 2505 |     |     |     |
| Ser  | Pro | Gly | Ser | Ala | Asn | Glu  | Thr | Ser | Ser | Ile | Leu  | Val | Glu | Ser |
| 2510 |     |     |     |     |     | 2515 |     |     |     |     | 2520 |     |     |     |
| Val  | Thr | Arg | Ser | Ser | Thr | Glu  | Thr | Cys | Tyr | Ser | Ala  | Ile | Pro | Lys |
| 2525 |     |     |     |     |     | 2530 |     |     |     |     | 2535 |     |     |     |
| Ala  | Ser | Ser | Asp | Ala | Ser | Lys  | Val | Thr | Ser | Lys | Gly  | Ala | Gly | Leu |
| 2540 |     |     |     |     |     | 2545 |     |     |     |     | 2550 |     |     |     |
| Ser  | Lys | Ala | Phe | Val | Gly | Gln  | Lys | Ser | Ser | Phe | Leu  | Val | Asp | Cys |
| 2555 |     |     |     |     |     | 2560 |     |     |     |     | 2565 |     |     |     |
| Ser  | Lys | Ala | Gly | Ser | Asn | Met  | Leu | Leu | Ile | Gly | Val  | His | Gly | Pro |
| 2570 |     |     |     |     |     | 2575 |     |     |     |     | 2580 |     |     |     |
| Thr  | Thr | Pro | Cys | Glu | Glu | Val  | Ser | Met | Lys | His | Val  | Gly | Asn | Gln |
| 2585 |     |     |     |     |     | 2590 |     |     |     |     | 2595 |     |     |     |
| Gln  | Tyr | Asn | Val | Thr | Tyr | Val  | Val | Lys | Glu | Arg | Gly  | Asp | Tyr | Val |
| 2600 |     |     |     |     |     | 2605 |     |     |     |     | 2610 |     |     |     |
| Leu  | Ala | Val | Lys | Trp | Gly | Glu  | Glu | His | Ile | Pro | Gly  | Ser | Pro | Phe |
| 2615 |     |     |     |     |     | 2620 |     |     |     |     | 2625 |     |     |     |
| His  | Val | Thr | Val | Pro |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
| 2630 |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |

<210> 23

# ES 2 720 763 T3

<211> 9560

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 23

|             |            |            |             |             |            |      |
|-------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------|
| gcggccagg   | gcgggcggcc | gcagagcagc | accggccgtg  | gctccggtag  | cagcaagttc | 60   |
| gaaccccgt   | cccgtccgc  | ttcggttctc | gtccttcgg   | cccttgggcc  | tccaaacacc | 120  |
| agtccccgg   | agctcgttg  | gcattgcgct | ctccccgca   | ccaggatgcc  | ggtaaccgag | 180  |
| aaggatctag  | ctgaggacgc | gccttggaag | aagatccagc  | agaacacgtt  | cacacgctgg | 240  |
| tgcaacgagc  | acctcaagt  | cgtgaacaaa | cgcctcggca  | acctgcagac  | cgacctgagc | 300  |
| gacgggctgc  | ggctcatcgc | gctgctcgag | gtgctcagcc  | agaagcgcac  | gtaccgcaag | 360  |
| taccatcagc  | ggcccacctt | tgcgcagatg | cagctcgaga  | atgtgtccgt  | ggcgctcgag | 420  |
| ttcctggacc  | gtgagagcat | caagctcgtg | tccatcgata  | gcaaagccat  | tgtggatggg | 480  |
| aacctgaagc  | tcactcttgg | tctgggtgtg | acgtgatcc   | tccactactc  | catctccatg | 540  |
| cccgtgtggg  | aggatgaagg | ggatgatgat | gccaaagaagc | agacgccaaa  | gcagaggctg | 600  |
| ctgggggtgga | ttcagaacaa | gatcccctac | ttgcccatca  | ccaactttaa  | ccagaactgg | 660  |
| caagacggca  | aagccctggg | agccctggta | gacagctgtg  | ctccaggtct  | gtgccagac  | 720  |
| tgggaatcct  | gggacccgca | gaagcctgtg | gataatgcac  | gagaagccat  | gcagcaggca | 780  |
| gatgactggc  | tgggtgtccc | acaggtcatc | actcctgaag  | aatcattca   | cccggatgtg | 840  |
| gacgagcact  | cagttatgac | ttacctgtcc | cagttcccca  | aagccaagct  | caagccgggg | 900  |
| gctcctctca  | aacccaaact | caacccgaag | aaagccaggg  | cctatggcag  | aggaatcgag | 960  |
| cccactggaa  | acatggtgaa | gcagccagcc | aagttcactg  | tggacaccat  | cagcgccggg | 1020 |
| caaggagacg  | tgatggtgtt | tggtgaggac | ccagaaggga  | acaaagagga  | ggcacaagtg | 1080 |
| acctctgaca  | gtgacaagaa | caagacatac | tctgtggagt  | atctgcccaa  | ggtcaccggg | 1140 |
| ctacacaaag  | tcacagtcct | ctttgcagga | cagcacatct  | ccaagagccc  | atttgaagtg | 1200 |
| agtgttgaca  | agggccaggg | agatgccagt | aaagtcactg  | caaaagggtcc | agggttggaa | 1260 |
| gctgtaggga  | acatcgccaa | taagcccacc | tactttgaca  | tctatacggc  | aggagctggt | 1320 |
| gtgggtgaca  | ttggtgtgga | ggtggaagat | ccccagggga  | agaacaccgt  | ggagtgtctc | 1380 |
| gtggaagaca  | aaggaaacca | ggtgtatcga | tgtgtgtaca  | aacccatgca  | gcctggccct | 1440 |
| cacgtggtca  | agatcttctt | tgctggggac | actattccta  | agagtccctt  | cgttgtgcag | 1500 |
| gttggggaag  | cctgcaatcc | aaatgcctgc | cgggccagtg  | gccgaggcct  | acaacccaaa | 1560 |

5

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ggcgtccgta tccgggagac cacagatttc aagggtgaca ccaaagctgc aggaagtggg  | 1620 |
| gagctcgggtg taaccatgaa gggctctaag ggtctggagg agctggtgaa gcagaaagac | 1680 |
| tttctggatg gggctctacgc attcagtat taccacagca ccccggggag atacagcatt  | 1740 |
| gccatcacat gggggggaca ccacattcca aagagccctt ttgaagttca agttggccct  | 1800 |
| gaagcgggta tgcagaaagt ccgtgcttgg ggccctgggc tccatggtgg gattgtcggg  | 1860 |
| cggtcagcgg acttcgtggt agaatccatt ggctctgaag tggggtctct ggggtttgcc  | 1920 |
| attgaaggcc cctctcaggc aaagattgag tacaacgacc agaattgatg atcgtgtgat  | 1980 |
| gtcaaatact ggccaagga gcctggcgaa tatgctgttc acatcatgtg tgacgacgaa   | 2040 |
| gacatcaagg acagcccgta catggccttc atccaccag ccacgggagg ctacaacctt   | 2100 |
| gatctggttc gagcatacgg gccaggtttg gagaaatctg gatgcattgt caacaacctg  | 2160 |
| gccgagttca ctgtggatcc taaggatgct ggaaaagctc ccttaaagat atttgctcag  | 2220 |
| gatggggaag gccaacgcat tgacatccag atgaagaacc ggatggacgg cacatatgca  | 2280 |
| tgctcataca ccccggtgaa ggccatcaag cacaccattg ctgtggtctg gggaggcgtg  | 2340 |
| aacatcccg cagccccccta cagggtcaac atcgggcaag gtagccatcc tcagaaggtc  | 2400 |
| aaagtgtttg ggccaggtgt ggagagaagt ggtctgaagg caaatgaacc tacacacttc  | 2460 |
| acggtggact gtactgaggc tggggaaggat gatgtcagtg ttggcattaa gtgtgatgcc | 2520 |
| cgggtgttaa gtgaagatga ggaagacgtg gattttgaca ttattcacia tgccaatgat  | 2580 |
| acgttcacag tcaaatatgt gcctcctgct gctgggcgat acactatcaa agttctcttt  | 2640 |
| gcattctcagg aaatccccgc cagcccttcc agagtcaaag ttgacccttc ccacgatgcc | 2700 |
| agcaaagtga aggcagaagg cccagggtct agcaaagcag gtgtggaaaa tgggaaaccg  | 2760 |
| acccacttca ctgtctacac caagggggct gggaaagccc cgctcaacgt gcagttcaac  | 2820 |
| agccctcttc ctggcgatgc agtgaaggat ttggatatca tcgataatta tgactactct  | 2880 |
| cacacggtta aatatacacc caccacaacag ggcaacatgc aggttctggt gacttacggt | 2940 |
| ggcgatccca tccctaaaag ccctttcact gtgggtgttg ctgcaccgct ggatctgagc  | 3000 |
| aagataaaac tcaatgggct ggaaaacagg gtggaagttg ggaaggatca ggagttcacc  | 3060 |
| gttgatacca ggggggcagg aggccagggg aagctggacg tgacaatcct cagcccctct  | 3120 |
| cgggaaggctg tgccatgcct agtgacacct gtgacaggcc gggagaacag cacggccaag | 3180 |
| ttcatccctc gggaggaggg gctgtatgct gtagacgtga cctacgatgg acaccctgtg  | 3240 |
| cccgaggagcc cctacacagt ggaggcctcg ctgccaccag atcccagcaa ggtgaaggcc | 3300 |
| cacggtcccc gcctcgaagg tggctctctg ggcaagcctg ccgagttcac catcgatacc  | 3360 |
| aaaggagctg gtactggagg tctgggctta acgggtggaag gtccgtgcga ggccaaaatc | 3420 |
| gagtgtcccg acaatggtga tgggacctgc tccgtctctt accttcccac aaaaccggg   | 3480 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gagtacttcg tcaacatcct ctttgaagaa gtccacatac ctgggtctcc cttcaaagct   | 3540 |
| gacattgaaa tgccctttga cccctctaaa gtcgtggcat cggggccagg tctcgagcac   | 3600 |
| gggaaggtgg gtgaagctgg cctccttagc gtcgactgct cggaagcggg accggggggcc  | 3660 |
| ctgggcctgg aagctgtctc ggactcggga acaaaagccg aagtcagtat tcagaacaac   | 3720 |
| aaagatggca cctacgcggt gacctacgtg cccctgacgg ccggcatgta cacgttgacc   | 3780 |
| atgaagtatg gtggcgaact cgtgccacac ttccccgccc gggccaaggt ggagcccggc   | 3840 |
| gtggacacca gcaggatcaa agtctttgga ccaggaatag aagggaaaga tgtgttccgg   | 3900 |
| gaagctacca ccgactttac agttgactct cggccgctga cccaggttgg gggtgaccac   | 3960 |
| atcaaggccc acattgccaa cccctcaggg gcctccaccg agtgctttgt cacagacaat   | 4020 |
| gcggatggga cctaccaggt ggaatacaca ccctttgaga aaggtctcca tgtagtggag   | 4080 |
| gtgacatatg atgacgtgcc tatcccaaac agtcccttca agtggtgtgt cactgaaggc   | 4140 |
| tgccagccat ctaggggtga agcccaagga cctggattga aagaggcctt taccaacaag   | 4200 |
| cccaatgtct tcaccgtggt taccagaggc gcaggaattg gtgggcttgg cataactgtt   | 4260 |
| gagggaccat cagagtcgaa gataaattgc agagacaaca aggatggcag ctgcagtgtc   | 4320 |
| gagtacattc ctttcgcacc gggggattac gatgttaata tcacatatgg aggagcccac   | 4380 |
| atccccggca gcccttcag ggttcctgtg aaggatgttg tggacccag caaggtcaag     | 4440 |
| attgccggcc ccgggctggg ctcaggcgtc cgagcccgtg tcctgcagtc cttcacggtg   | 4500 |
| gacagcagca aggctggcct ggctccgctg gaagtgaggg ttctggggcc acgagctgac   | 4560 |
| gacacggatt ccagtcatg gcgcagcccc ttgaaagccc tttcagagtt ctttaaaggt    | 4620 |
| gacccgaagg gtgactttaa taagacaggc ttggtggagc cagtgaacgt ggtggacaat   | 4680 |
| ggagatggca cacacacagt aacctacacc ccattctcagg agggacctta catggtctca  | 4740 |
| gttaaatatg ctgatgaaga gattcctcgc agtcccttca aggtcaaggt ccttcccaca   | 4800 |
| tatgatgcca gcaaagtgac tgccagtggc cccggcctta gttcctatgg tgtgcctgcc   | 4860 |
| agtctacctg tggactttgc aattgatgcc cgagatgccg gggaaagcct gcttgctgtt   | 4920 |
| caaataacgg accaagaagg aaaacccaaa agagccattg tccatgacaa taaagatggc   | 4980 |
| acgtatgctg tcacctacat ccccgacaag actgggcgct atatgattgg agtcacctac   | 5040 |
| gggggtgacg acatcccact ttctccttat cgcattccgag ccacacagac gggatgatgcc | 5100 |
| agcaagtgcc tggccacggg tcctggaatc gcctccactg tgaaaactgg cgaagaagta   | 5160 |
| ggctttgtgg ttgatgcaa gactgccggg aagggtaaag tgacctgcac ggttctgacc    | 5220 |
| ccagatggca ctgaggccga ggccgatgtc attgagaatg aagatggaac ctatgacatc   | 5280 |
| ttctacacag ctgccaaagcc gggcacatat gtgatctatg tgcgcttcgg tgggtgtgat  | 5340 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| attcctaaca gcccttcac tgtcatggcc acagatgggg aagtcacagc cgtggaggag   | 5400 |
| gcaccggtaa atgcatgtcc ccctggattc aggccctggg tgaccgaaga ggcctatgtc  | 5460 |
| ccagtgagtg acatgaacgg cctgggattt aagccttttg acctggtcat tccgtttgct  | 5520 |
| gtcaggaaag gagaaatcac tggagaggtc cacatgcctt ctgggaagac agccacacct  | 5580 |
| gagattgtgg acaacaagga cggcacggtc actgttagat atgccccac tgaggtcggg   | 5640 |
| ctccatgaga tgcacatcaa atacatgggc agccacatcc ctgagagccc actccagttc  | 5700 |
| tacgtgaact accccaacag tgggaagtgtt tctgcatacg gtccaggcct cgtgtatgga | 5760 |
| gtggccaaca aaactgccac cttcaccatc gtcacagagg atgcaggaga aggtggtctg  | 5820 |
| gacttggcta ttgaggggcc ctcaaaagca gaaatcagct gcattgacaa taaagatggg  | 5880 |
| acatgcacag tgacctacct gccgactctg ccaggcgact acagcattct ggtcaagtac  | 5940 |
| aatgacaagc acatccctgg cagccccctc acagccaaga tcacagatga cagcaggcgg  | 6000 |
| tgctcccagg tgaagttggg ctcagccgct gacttcctgc tcgacatcag tgagactgac  | 6060 |
| ctcagcagcc tgacggccag cattaaggcc ccatctggcc gagacgagcc ctgtctcctg  | 6120 |
| aagaggctgc ccaacaacca cattggcatc tccttcatcc cccgggaagt gggcgaacat  | 6180 |
| ctggtcagca tcaagaaaaa tggcaaccat gtggccaaca gccccgtgc tatcatggtg   | 6240 |
| gtccagtcgg agattggtga cggccgcga gccaaagtct atggccgcgg cctgtcagaa   | 6300 |
| ggccggactt tcgagatgtc tgacttcacg gtggacacaa gggatgcagg ttatggtggc  | 6360 |
| atatccttgg cgggtgaagg cccagcaaaa gtggacatcc agacggagga cctggaagat  | 6420 |
| ggcacctgca aagtctccta cttccctacc gtgcctgggg tttatatcgt ctccaccaaa  | 6480 |
| ttcgtgacg agcacgtgcc tgggagccca tttaccgtga agatcagtgg ggagggaaga   | 6540 |
| gtcaaagaga gcatcacccg caccagtcgg gccccgtccg tggccactgt cgggagcatt  | 6600 |
| tgtgacctga acctgaaaat ccagaaaatc aacagcagtg atatgtcggc ccacgtcacc  | 6660 |
| agccccctctg gccgtgtgac tgaggcagag attgtgcca tggggaagaa ctcacactgc  | 6720 |
| gtccggtttg tgccccagga gatgggcgtg cacacggtca gcgtcaagta ccgtgggcag  | 6780 |
| cacgtcaccg gcagccccct ccagttcacc gtggggccac ttggtgaagg aggcgcccac  | 6840 |
| aagggtcggg caggaggccc tggcctggag agaggagaag cgggagtccc agctgagttc  | 6900 |
| agcatttgga cccgggaagc aggcgtgga ggcctctcca tcgctgttga gggccccagt   | 6960 |
| aaggccgaga ttacattcga tgaccataaa aatgggtcgt gcggtgtatc ttatattgcc  | 7020 |
| caagagcctg gtaactacga ggtgtccatc aagttcaatg atgagcacat cccggaaagc  | 7080 |
| ccctacctgg tgccggtcat cgcaccctcc gacgacgcc gccgcctcac tgttatgagc   | 7140 |
| cttcaggaat cgggattaaa agttaaccag ccagcatcct ttgctataag gttgaatggc  | 7200 |
| gcaaaaggca agattgatgc aaaggtgcac agccccctctg gagccgtgga ggagtgccac | 7260 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gtgtctgagc tggagccaga taagtatgct gttcgcttca tccctcatga gaatgggtgc  | 7320 |
| cacaccatcg atgtcaagtt caatgggagc cacgtggttg gaagcccctt caaagtgcgc  | 7380 |
| gttggggagc ctggacaagc ggggaaccct gccctggtgt ccgcctatgg cacgggactc  | 7440 |
| gaagggggca ccacaggtat ccagtcggaa ttctttatta acaccacccg agcaggtcca  | 7500 |
| gggacattat ccgtcaccat cgaaggccca tccaaggtta aaatggattg ccaggaaaca  | 7560 |
| cctgaagggc acaaagtcac gtacaccccc atggctcctg gtaactacct gatcagcgtc  | 7620 |
| aaatacgggt ggcccaacca catcgtgggc agtcccttca aggccaaggt gacaggccag  | 7680 |
| cgtctagtta gccctggctc agccaacgag acctcatcca tcctgggtga gtcagtgacc  | 7740 |
| aggctcgtcta cagagacctg ctatagcgcc attcccaagg catcctcgga cgccagcaag | 7800 |
| gtgacctcta agggggcagg gctctcaaag gcctttgtgg gccagaagag ttccttcctg  | 7860 |
| gtggactgca gcaaagctgg ctccaacatg ctgctgatcg ggggccatgg gccaccacc   | 7920 |
| ccctgcgagg aggtctccat gaagcatgta ggcaaccagc aatacaacgt cacatacgtc  | 7980 |
| gtcaaggaga ggggcgatta tgtgctggct gtgaagtggg gggaggaaca catccctggc  | 8040 |
| agcccttttc atgtcacagt gccttaaaac agtttttctca aatcctggag agagtctctg | 8100 |
| tggttgcttt tggtgcttgt ttgtaattca ttttatacaa agccctccag cctgtttgtg  | 8160 |
| gggctgaaac cccatcccta aaatattgct gttgtaaaat gccttcagaa ataagtccta  | 8220 |
| gactggactc ttgagggaca tattggagaa tcttaagaaa tgcaagcttg ttcagggggc  | 8280 |
| tgagaagatc ctgagtacac taggtgcaaa ccagaactct tggtggaaca gaccagccac  | 8340 |
| tgacgagac agaccaggaa cacaatgaga ctgacatttc aaaaaaaca aactggctag    | 8400 |
| cctgagctgc tggttcactc ttcagcattt atgaaacaag gctaggggaa gatgggcaga  | 8460 |
| gaaaaagggg acacctagtt tggttgtcat ttggcaaagg agatgactta aaatccgctt  | 8520 |
| aatctcttcc agtgtccgtg ttaatgtatt tggctattag atcactagca ctgctttacc  | 8580 |
| gctcctcatc gccaacaccc ccagtctctg tggccttctt acacttctca gagggcagag  | 8640 |
| tggcagccgg gcaccctaca gaaactcaga gggcagagtg gcagccaggc ccacatgtct  | 8700 |
| ctcaagtacc tgtcccctcg ctctggtgat tatttcttgc agaataacca cagagacca   | 8760 |
| tcccggcagt catggttttg ctttagtttt ccaagtccgt ttcagtccct tccttgggtct | 8820 |
| gaagaaattc tgacgtggcg agcagtttcc cacttgccaa agatcccttt taaccaacac  | 8880 |
| tagcccttgt ttttaacaca cgctccagcc cttcatcagc ctgggcagtc ttacaaaat   | 8940 |
| gtttaaagtg atctcagagg ggcccatgga ttaacgccct catcccaagg tccgtcccat  | 9000 |
| gacataacac tccacacccg cccagccaa cttcatgggt cactttttct ggaaaataat   | 9060 |
| gatctgtaca gacaggacag aatgaaactc ctgcggtctt ttggcctgaa agttgggaat  | 9120 |

# ES 2 720 763 T3

gggtggggga gagaagggca gcagcttatt ggtggtcttt tcaccattgg cagaaacagt 9180  
 gagagctgtg tgggtgcagaa atccagaaat gaggtgtagg gaattttgcc tgccttcctg 9240  
 cagacctgag ctggcttttg aatgaggtta aagtgtcagg gacgttgcct gagcccaaat 9300  
 gtgtagtggt gtctgggcag gcagaccttt aggttttgct gcttagtcct gaggaagtgg 9360  
 ccactcttgt ggcaggtgta gtatctgggg cgagtgttgg gggtaaaagc ccaccctaca 9420  
 gaaagtggaa cagcccgag cctgatgtga aaggaccacg ggtgttgtaa gctgggacac 9480  
 ggaagccaaa ctggaatcaa acgccgactg taaattgtat cttataactt attaaataaa 9540  
 acatttgctc cgtaaagttg 9560  
 <210> 24  
 <211> 2591  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 24  
 Met Pro Val Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys  
 1 5 10 15  
 Ile Gln Gln Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys  
 20 25 30  
 Val Asn Lys Arg Ile Gly Asn Leu Gln Thr Asp Leu Ser Asp Gly Leu  
 35 40 45  
 Arg Leu Ile Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg  
 50 55 60  
 Lys Tyr His Gln Arg Pro Thr Phe Arg Gln Met Gln Leu Glu Asn Val  
 65 70 75 80  
 Ser Val Ala Leu Glu Phe Leu Asp Arg Glu Ser Ile Lys Leu Val Ser  
 85 90 95  
 Ile Asp Ser Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly  
 100 105 110  
 Leu Val Trp Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Val Trp  
 115 120 125  
 Glu Asp Glu Gly Asp Asp Asp Ala Lys Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg  
 130 135 140  
 Leu Leu Gly Trp Ile Gln Asn Lys Ile Pro Tyr Leu Pro Ile Thr Asn  
 145 150 155 160

# ES 2 720 763 T3

Phe Asn Gln Asn Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp  
 165 170 175  
 Ser Cys Ala Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ser Trp Asp Pro Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Val Asp Asn Ala Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp  
 195 200 205  
 Leu Gly Val Pro Gln Val Ile Thr Pro Glu Glu Ile Ile His Pro Asp  
 210 215 220  
 Val Asp Glu His Ser Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Lys Pro Gly Ala Pro Leu Lys Pro Lys Leu Asn Pro Lys Lys  
 245 250 255  
 Ala Arg Ala Tyr Gly Arg Gly Ile Glu Pro Thr Gly Asn Met Val Lys  
 260 265 270  
 Gln Pro Ala Lys Phe Thr Val Asp Thr Ile Ser Ala Gly Gln Gly Asp  
 275 280 285  
 Val Met Val Phe Val Glu Asp Pro Glu Gly Asn Lys Glu Glu Ala Gln  
 290 295 300  
 Val Thr Pro Asp Ser Asp Lys Asn Lys Thr Tyr Ser Val Glu Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Pro Lys Val Thr Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln  
 325 330 335  
 His Ile Ser Lys Ser Pro Phe Glu Val Ser Val Asp Lys Ala Gln Gly  
 340 345 350  
 Asp Ala Ser Lys Val Thr Ala Lys Gly Pro Gly Leu Glu Ala Val Gly  
 355 360 365  
 Asn Ile Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly Ala  
 370 375 380  
 Gly Val Gly Asp Ile Gly Val Glu Val Glu Asp Pro Gln Gly Lys Asn  
 385 390 395 400  
 Thr Val Glu Leu Leu Val Glu Asp Lys Gly Asn Gln Val Tyr Arg Cys  
 405 410 415

# ES 2 720 763 T3

Val Tyr Lys Pro Met Gln Pro Gly Pro His Val Val Lys Ile Phe Phe  
 420 425 430  
 Ala Gly Asp Thr Ile Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Gln Val Gly Glu  
 435 440 445  
 Ala Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu Gln Pro  
 450 455 460  
 Lys Gly Val Arg Ile Arg Glu Thr Thr Asp Phe Lys Val Asp Thr Lys  
 465 470 475 480  
 Ala Ala Gly Ser Gly Glu Leu Gly Val Thr Met Lys Gly Pro Lys Gly  
 485 490 495  
 Leu Glu Glu Leu Val Lys Gln Lys Asp Phe Leu Asp Gly Val Tyr Ala  
 500 505 510  
 Phe Glu Tyr Tyr Pro Ser Thr Pro Gly Arg Tyr Ser Ile Ala Ile Thr  
 515 520 525  
 Trp Gly Gly His His Ile Pro Lys Ser Pro Phe Glu Val Gln Val Gly  
 530 535 540  
 Pro Glu Ala Gly Met Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu His  
 545 550 555 560  
 Gly Gly Ile Val Gly Arg Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ser Ile Gly  
 565 570 575  
 Ser Glu Val Gly Ser Leu Gly Phe Ala Ile Glu Gly Pro Ser Gln Ala  
 580 585 590  
 Lys Ile Glu Tyr Asn Asp Gln Asn Asp Gly Ser Cys Asp Val Lys Tyr  
 595 600 605  
 Trp Pro Lys Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Ile Met Cys Asp Asp  
 610 615 620  
 Glu Asp Ile Lys Asp Ser Pro Tyr Met Ala Phe Ile His Pro Ala Thr  
 625 630 635 640  
 Gly Gly Tyr Asn Pro Asp Leu Val Arg Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Glu  
 645 650 655  
 Lys Ser Gly Cys Ile Val Asn Asn Leu Ala Glu Phe Thr Val Asp Pro  
 660 665 670

# ES 2 720 763 T3

Lys Asp Ala Gly Lys Ala Pro Leu Lys Ile Phe Ala Gln Asp Gly Glu  
 675 680 685  
 Gly Gln Arg Ile Asp Ile Gln Met Lys Asn Arg Met Asp Gly Thr Tyr  
 690 695 700  
 Ala Cys Ser Tyr Thr Pro Val Lys Ala Ile Lys His Thr Ile Ala Val  
 705 710 715 720  
 Val Trp Gly Gly Val Asn Ile Pro His Ser Pro Tyr Arg Val Asn Ile  
 725 730 735  
 Gly Gln Gly Ser His Pro Gln Lys Val Lys Val Phe Gly Pro Gly Val  
 740 745 750  
 Glu Arg Ser Gly Leu Lys Ala Asn Glu Pro Thr His Phe Thr Val Asp  
 755 760 765  
 Cys Thr Glu Ala Gly Glu Gly Asp Val Ser Val Gly Ile Lys Cys Asp  
 770 775 780  
 Ala Arg Val Leu Ser Glu Asp Glu Glu Asp Val Asp Phe Asp Ile Ile  
 785 790 795 800  
 His Asn Ala Asn Asp Thr Phe Thr Val Lys Tyr Val Pro Pro Ala Ala  
 805 810 815  
 Gly Arg Tyr Thr Ile Lys Val Leu Phe Ala Ser Gln Glu Ile Pro Ala  
 820 825 830  
 Ser Pro Phe Arg Val Lys Val Asp Pro Ser His Asp Ala Ser Lys Val  
 835 840 845  
 Lys Ala Glu Gly Pro Gly Leu Ser Lys Ala Gly Val Glu Asn Gly Lys  
 850 855 860  
 Pro Thr His Phe Thr Val Tyr Thr Lys Gly Ala Gly Lys Ala Pro Leu  
 865 870 875 880  
 Asn Val Gln Phe Asn Ser Pro Leu Pro Gly Asp Ala Val Lys Asp Leu  
 885 890 895  
 Asp Ile Ile Asp Asn Tyr Asp Tyr Ser His Thr Val Lys Tyr Thr Pro  
 900 905 910  
 Thr Gln Gln Gly Asn Met Gln Val Leu Val Thr Tyr Gly Gly Asp Pro

# ES 2 720 763 T3

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

# ES 2 720 763 T3

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

# ES 2 720 763 T3

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

# ES 2 720 763 T3

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

# ES 2 720 763 T3

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

# ES 2 720 763 T3

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

# ES 2 720 763 T3

|      |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| His  | Thr | Ile | Asp | Val | Lys | Phe  | Asn | Gly | Ser | His | Val  | Val | Gly | Ser |
| 2345 |     |     |     |     |     | 2350 |     |     |     |     | 2355 |     |     |     |
| Pro  | Phe | Lys | Val | Arg | Val | Gly  | Glu | Pro | Gly | Gln | Ala  | Gly | Asn | Pro |
| 2360 |     |     |     |     |     | 2365 |     |     |     |     | 2370 |     |     |     |
| Ala  | Leu | Val | Ser | Ala | Tyr | Gly  | Thr | Gly | Leu | Glu | Gly  | Gly | Thr | Thr |
| 2375 |     |     |     |     |     | 2380 |     |     |     |     | 2385 |     |     |     |
| Gly  | Ile | Gln | Ser | Glu | Phe | Phe  | Ile | Asn | Thr | Thr | Arg  | Ala | Gly | Pro |
| 2390 |     |     |     |     |     | 2395 |     |     |     |     | 2400 |     |     |     |
| Gly  | Thr | Leu | Ser | Val | Thr | Ile  | Glu | Gly | Pro | Ser | Lys  | Val | Lys | Met |
| 2405 |     |     |     |     |     | 2410 |     |     |     |     | 2415 |     |     |     |
| Asp  | Cys | Gln | Glu | Thr | Pro | Glu  | Gly | Tyr | Lys | Val | Met  | Tyr | Thr | Pro |
| 2420 |     |     |     |     |     | 2425 |     |     |     |     | 2430 |     |     |     |
| Met  | Ala | Pro | Gly | Asn | Tyr | Leu  | Ile | Ser | Val | Lys | Tyr  | Gly | Gly | Pro |
| 2435 |     |     |     |     |     | 2440 |     |     |     |     | 2445 |     |     |     |
| Asn  | His | Ile | Val | Gly | Ser | Pro  | Phe | Lys | Ala | Lys | Val  | Thr | Gly | Gln |
| 2450 |     |     |     |     |     | 2455 |     |     |     |     | 2460 |     |     |     |
| Arg  | Leu | Val | Ser | Pro | Gly | Ser  | Ala | Asn | Glu | Thr | Ser  | Ser | Ile | Leu |
| 2465 |     |     |     |     |     | 2470 |     |     |     |     | 2475 |     |     |     |
| Val  | Glu | Ser | Val | Thr | Arg | Ser  | Ser | Thr | Glu | Thr | Cys  | Tyr | Ser | Ala |
| 2480 |     |     |     |     |     | 2485 |     |     |     |     | 2490 |     |     |     |
| Ile  | Pro | Lys | Ala | Ser | Ser | Asp  | Ala | Ser | Lys | Val | Thr  | Ser | Lys | Gly |
| 2495 |     |     |     |     |     | 2500 |     |     |     |     | 2505 |     |     |     |
| Ala  | Gly | Leu | Ser | Lys | Ala | Phe  | Val | Gly | Gln | Lys | Ser  | Ser | Phe | Leu |
| 2510 |     |     |     |     |     | 2515 |     |     |     |     | 2520 |     |     |     |
| Val  | Asp | Cys | Ser | Lys | Ala | Gly  | Ser | Asn | Met | Leu | Leu  | Ile | Gly | Val |
| 2525 |     |     |     |     |     | 2530 |     |     |     |     | 2535 |     |     |     |
| His  | Gly | Pro | Thr | Thr | Pro | Cys  | Glu | Glu | Val | Ser | Met  | Lys | His | Val |
| 2540 |     |     |     |     |     | 2545 |     |     |     |     | 2550 |     |     |     |
| Gly  | Asn | Gln | Gln | Tyr | Asn | Val  | Thr | Tyr | Val | Val | Lys  | Glu | Arg | Gly |
| 2555 |     |     |     |     |     | 2560 |     |     |     |     | 2565 |     |     |     |
| Asp  | Tyr | Val | Leu | Ala | Val | Lys  | Trp | Gly | Glu | Glu | His  | Ile | Pro | Gly |
| 2570 |     |     |     |     |     | 2575 |     |     |     |     | 2580 |     |     |     |
| Ser  | Pro | Phe | His | Val | Thr | Val  | Pro |     |     |     |      |     |     |     |
| 2585 |     |     |     |     |     | 2590 |     |     |     |     |      |     |     |     |

<210> 25

# ES 2 720 763 T3

<211> 9434

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 25

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gcggccaggg gcgggcggcc gcagagcagc accggccgtg gctccggtag cagcaagttc  | 60   |
| gaaccccgtc cccgctccgc ttcggttctc gtccttcgg cccttgggcc tccaaacacc   | 120  |
| agtccccggc agctcgttgc gcattgcgct ctccccgcca ccaggatgcc ggtaaccgag  | 180  |
| aaggatctag ctgaggacgc gccttggaag aagatccagc agaacacgtt cacacgctgg  | 240  |
| tgcaacgagc acctcaagtg cgtgaacaaa cgcctcggca acctgcagac cgacctgagc  | 300  |
| gacgggctgc ggctcatcgc gctgctcgag gtgctcagcc agaagcgcgt gtaccgcaag  | 360  |
| taccatcagc ggcccacctt tcgccagatg cagctcgaga atgtgtccgt ggcgctcgag  | 420  |
| ttcctggacc gtgagagcat caagctcgtg tccatcgata gaaagccat tgtggatggg   | 480  |
| aacctgaagc tcactcttggg tctgggtgtg acgctgatcc tccactactc catctccatg | 540  |
| cccgtgtggg aggatgaagg ggatgatgat gccaaagaagc agacgccaaa gcagaggctg | 600  |
| ctgggggtgga ttcagaacaa gatcccctac ttgcccatca ccaactttaa ccagaactgg | 660  |
| caagacggca aagccctggg agccctggta gacagctgtg ctccaggctc gtgccagac   | 720  |
| tgggaatcct gggacccgca gaagcctgtg gataatgcac gagaagccat gcagcaggca  | 780  |
| gatgactggc tgggtgtccc acaggtcatc actcctgaag aaatcattca cccggatgtg  | 840  |
| gacgagcact cagttatgac ttacctgtcc cagttcccca aagccaagct caagccgggg  | 900  |
| gctcctctca aacccaaact caaccggaag aaagccaggg cctatggcag aggaatcgag  | 960  |
| cccactggaa acatggtgaa gcagccagcc aagttcactg tggacaccat cagcgccggg  | 1020 |
| caaggagacg tgatggtgtt tgttgaggac ccagaaggga acaaagagga ggcacaagtg  | 1080 |
| accctgaca gtgacaagaa caagacatac tctgtggagt atctgcccaa ggtcaccggg   | 1140 |
| ctacacaaag tcacagtcct ctttgagga cagcacatct ccaagagccc atttgaagtg   | 1200 |
| agtgttgaca agggccaggg agatgccagt aaagtcactg caaaagggtc agggttggaa  | 1260 |
| gctgtaggga acatcgccaa taagcccacc tactttgaca tctatacggc aggagctggt  | 1320 |
| gtgggtgaca ttggtgtgga ggtggaagat cccagggga agaacaccgt ggagtgtctc   | 1380 |
| gtggaagaca aaggaaacca ggtgtatcga tgtgtgtaca aacccatgca gcctggccct  | 1440 |
| cacgtggtca agatcttctt tgctggggac actattccta agagtccctt cgttgtgcag  | 1500 |
| gttggggaag cctgcaatcc aaatgcctgc cgggccagtg gccgaggcct acaacccaaa  | 1560 |

5

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ggcgtccgta tccgggagac cacagatttc aaggttgaca ccaaagctgc aggaagtggg  | 1620 |
| gagctcgggtg taaccatgaa gggtcctaag ggtctggagg agctggtgaa gcagaaagac | 1680 |
| tttctggatg gggctctacgc attcgagtat taccacagca ccccggggag atacagcatt | 1740 |
| gccatcacat ggggggggaca ccacattcca aagagcccct ttgaagttca agttggccct | 1800 |
| gaagcgggta tgcagaaagt ccgtgcttgg ggccctgggc tccatggtgg gattgtcggg  | 1860 |
| cggtcagcgg acttcgtggt agaatccatt ggctctgaag tggggtctct ggggtttgcc  | 1920 |
| attgaaggcc cctctcaggc aaagattgag tacaacgacc agaattgatgg atcgtgtgat | 1980 |
| gtcaaatact ggcccaagga gcctggcgaa tatgctgttc acatcatgtg tgacgacgaa  | 2040 |
| gacatcaagg acagccccta catggccttc atccaccag ccacgggagg ctacaaccct   | 2100 |
| gatctggttc gagcatacgg gccaggtttg gagaaatctg gatgcattgt caacaacctg  | 2160 |
| gccgagttca ctgtggatcc taaggatgct ggaaaagctc ccttaaagat atttgctcag  | 2220 |
| gatggggaag gccaacgcat tgacatccag atgaagaacc ggatggacgg cacatatgca  | 2280 |
| tgctcataca ccccggtgaa ggccatcaag cacaccattg ctgtggtctg gggaggcgtg  | 2340 |
| aacatcccgc acagccccta cagggtcaac atcgggcaag gtagccatcc tcagaaggtc  | 2400 |
| aaagtgtttg ggccagggtg ggagagaagt ggtctgaagg caaatgaacc tacacacttc  | 2460 |
| acggtggact gtactgaggc tggggaagggt gatgtcagtg ttggcattaa gtgtgatgcc | 2520 |
| cgggtgttaa gtgaagatga ggaagacgtg gattttgaca ttattcacia tgccaatgat  | 2580 |
| acgttcacag tcaaatatgt gcctcctgct gctgggcgat aactatcaa agttctcttt   | 2640 |
| gcattctcagg aaatccccgc cagccctttc agagtcaaag ttgaccttc ccacgatgcc  | 2700 |
| agcaaagtga aggcagaagg cccagggttc agcaaagcag gtgtggaaaa tgggaaaccg  | 2760 |
| accacttca ctgtctacac caagggggct gggaaagccc cgctcaacgt gcagttcaac   | 2820 |
| agccctcttc ctggcgatgc agtgaaggat ttggatatca tcgataatta tgactactct  | 2880 |
| cacacggtta aatatacacc caccacacag ggcaacatgc aggttctggt gacttacggt  | 2940 |
| ggcgatccca tcctaaaaag ccctttcact gtgggtgttg ctgcaccgct ggatctgagc  | 3000 |
| aagataaaac tcaatgggct ggaaaacagg gtggaagttg ggaaggatca ggagttcacc  | 3060 |
| gttgatacca ggggggcagg aggccagggg aagctggacg tgacaatcct cagcccctct  | 3120 |
| cgggaaggctg tgccatgcct agtgacacct gtgacaggcc gggagaacag cacggccaag | 3180 |
| ttcatccctc gggaggaggg gctgtatgct gtagacgtga cctacgatgg acaccctgtg  | 3240 |
| cccgggagcc cctacacagt ggaggcctcg ctgccaccag atcccagcaa ggtgaaggcc  | 3300 |
| cacggtcccc gcctcgaagg tggctctcgtg ggcaagcctg ccgagttcac catcgatacc | 3360 |
| aaaggagctg gtactggagg tctgggctta acggtggaag gtccgtgcga ggccaaaatc  | 3420 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gagtgcctccg acaatggtga tgggacctgc tccgtctctt accttcccac aaaacccggg | 3480 |
| gagtacttcg tcaacatcct ctttgaagaa gtccacatac ctgggtctcc cttcaaagct  | 3540 |
| gacattgaaa tgccctttga cccctctaaa gtcgtggcat cggggccagg tctcgagcac  | 3600 |
| gggaaggtgg gtgaagctgg cctccttagc gtcgactgct cggaagcggg accggggggcc | 3660 |
| ctgggcctgg aagctgtctc ggactcggga acaaaagccg aagtcagtat tcagaacaac  | 3720 |
| aaagatggca cctacgcggg gacctacgtg cccctgacgg ccggcatgta cacgttgacc  | 3780 |
| atgaagtatg gtggcgaact cgtgccacac tccccgccc gggtcaaggt ggagcccgcc   | 3840 |
| gtggacacca gcaggatcaa agtctttgga ccaggaatag aagggaaaga tgtgttccgg  | 3900 |
| gaagctacca ccgactttac agttgactct cggccgctga cccaggttgg ggtgaccac   | 3960 |
| atcaaggccc acattgccaa cccctcaggg gcctccaccg agtgctttgt cacagacaat  | 4020 |
| gcggatggga cctaccaggt ggaatacaca ccctttgaga aaggtctcca tgtagtggag  | 4080 |
| gtgacatatg atgacgtgcc tatcccaaac agtcccttca aggtggctgt cactgaaggc  | 4140 |
| tgccagccat ctagggtgca agcccaagga cctggattga aagaggcctt taccaacaag  | 4200 |
| cccaatgtct tcaccgtggg taccagaggc gcaggaattg gtgggcttgg cataactgtt  | 4260 |
| gagggaccat cagagtcgaa gataaattgc agagacaaca aggatggcag ctgcagtgt   | 4320 |
| gagtacattc ctttcgcacc gggggattac gatgttaata tcacatatgg aggagcccac  | 4380 |
| atccccggca gccccttcag ggttcctgtg aaggatgttg tggaccccag caaggtcaag  | 4440 |
| attgccggcc ccgggctggg ctccaggctc cgagcccgtg tcctgcagtc cttcacggtg  | 4500 |
| gacagcagca aggctggcct ggctccgctg gaagtggggg ttctggggcc acgaggcttg  | 4560 |
| gtggagccag tgaacgtggg ggacaatgga gatggcacac acacagtaac ctacacccca  | 4620 |
| tctcaggagg gaccttacat ggtctcagtt aaatatgctg atgaagagat tcctcgcagt  | 4680 |
| cccttcaagg tcaaggtcct tcccacatat gatgccagca aagtgactgc cagtggcccc  | 4740 |
| ggccttagtt cctatggtgt gcctgccagt ctacctgtgg actttgcaat tgatgcccga  | 4800 |
| gatgccgggg aaggcctgct tgctgttcaa ataacggacc aagaaggaaa acccaaaaga  | 4860 |
| gccattgtcc atgacaataa agatggcacg tatgctgtca cctacatccc cgacaagact  | 4920 |
| gggcgctata tgattggagt cacctacggg ggtgacgaca tcccactttc tccttatcgc  | 4980 |
| atccgagcca cacagacggg tgatgccagc aagtgcctgg ccacgggtcc tggaatcgcc  | 5040 |
| tccactgtga aaactggcga agaagtaggc tttgtggttg atgccaagac tgccgggaag  | 5100 |
| ggtaaagtga cctgcacggg tctgacccca gatggcactg aggccgaggc cgatgtcatt  | 5160 |
| gagaatgaag atggaaccta tgacatcttc tacacagctg ccaagccggg cacatatgtg  | 5220 |
| atctatgtgc gcttcggttg tgttgatatt cctaacagcc ccttactgt catggccaca   | 5280 |
| gatggggaag tcacagccgt ggaggaggca ccggtgaccg aagaggccta tgtcccagt   | 5340 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| agtgacatga acggcctggg atttaagcct tttgacctgg tcattccgtt tgctgtcagg  | 5400 |
| aaaggagaaa tcaactggaga ggtccacatg ccttctggga agacagccac acctgagatt | 5460 |
| gtggacaaca aggacggcac ggtcactgtt agatatgccc ccaactgaggt cgggctccat | 5520 |
| gagatgcaca tcaaatacat gggcagccac atccctgaga gcccaactcca gttctacgtg | 5580 |
| aactacccca acagtggaa ggtttctgca tacgggtccag gcctcgtgta tggagtggcc  | 5640 |
| aacaaaactg ccaccttcac catcgtcaca gaggatgcag gagaagggtg tctggacttg  | 5700 |
| gctattgagg gccctcaaaa agcagaaatc agctgcattg acaataaaga tgggacatgc  | 5760 |
| acagtgcact acctgccgac tctgccaggc gactacagca ttctgggtcaa gtacaatgac | 5820 |
| aagcacatcc ctggcagccc cttcacagcc aagatcacag atgacagcag gcggtgctcc  | 5880 |
| caggatgaagt tgggctcagc cgctgacttc ctgctcgaca tcagtgcagc tgacctcagc | 5940 |
| agcctgcagg ccagcattaa ggcccatctt ggccgagacg agccctgtct cctgaagagg  | 6000 |
| ctgcccaaca accacattgg catctccttc atcccccgga aagtgggcca acatctggtc  | 6060 |
| agcatcaaga aaaatggcaa ccatgtggcc aacagccccg tgtctatcat ggtggtccag  | 6120 |
| tcggagattg gtgacgcccc ccgagccaaa gtctatggcc gcggcctgtc agaaggccgg  | 6180 |
| actttcgaga tgtctgactt catcgtggac acaagggatg cagggttatg tggcatatcc  | 6240 |
| ttggcgggtg aaggccccag caaagtggac atccagacgg aggacctgga agatggcacc  | 6300 |
| tgcaaaagtct cctacttccc taccgtgcct ggggtttata tcgtctccac caaattcgct | 6360 |
| gacgagcacg tgccctgggag cccatttacc gtgaagatca gtggggaggg aagagtcaaa | 6420 |
| gagagcatca cccgcaccag tcgggccccg tccgtggcca ctgtcgggag cattttgac   | 6480 |
| ctgaacctga aaatcccaga aatcaacagc agtgatatgt cggccacagt caccagcccc  | 6540 |
| tctggccgtg tgactgaggc agagattgtg cccatgggga agaactcaca ctgcgtccgg  | 6600 |
| tttgtgcccc aggagatggg cgtgcacacg gtcagcgtca agtaccgtgg gcagcacgtc  | 6660 |
| accggcagcc ccttcagtt caccgtgggg ccaacttggtg aaggaggcgc ccacaagggtg | 6720 |
| cgggcaggag gccctggcct ggagagagga gaagcgggag tcccagctga gttcagcatt  | 6780 |
| tggaccgggg aagcaggcgc tggaggcctc tccatcgctg ttgagggccc cagtaaggcc  | 6840 |
| gagattacat tcgatgacca taaaaatggg tcgtgcgggtg tatcttatat tgcccaagag | 6900 |
| cctggttaact acgaggtgtc catcaagttc aatgatgagc acatcccga aagcccctac  | 6960 |
| ctggtgccgg tcatcgcacc ctccgacgac gccgcgccgc tcaactgttat gaggcttcag | 7020 |
| gaatcgggat taaaagttaa ccagccagca tcctttgcta taaggttgaa tggcgcaaaa  | 7080 |
| ggcaagattg atgcaaaggc gcacagcccc tctggagccg tggaggagtg ccacgtgtct  | 7140 |
| gagctggagc cagataagta tgctgttcgc ttcacccctc atgagaatgg tgtccacacc  | 7200 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atcgatgtca agttcaatgg gagccacgtg gttggaagcc ccttcaaagt gcgcgttggg  | 7260 |
| gagcctggac aagcggggaa ccctgccctg gtgtccgcct atggcacggg actcgaaggg  | 7320 |
| ggcaccacag gtatccagtc ggaattcttt attaacacca cccgagcagg tccagggaca  | 7380 |
| ttatccgtca ccatcgaagg cccatccaag gttaaaatgg attgccagga aacacctgaa  | 7440 |
| gggtacaaag tcatgtacac ccccatggct cctggtaact acctgatcag cgtcaaatac  | 7500 |
| ggtagggccca accacatcgt gggcagtcct ttcaaggcca aggtgacagg ccagcgtcta | 7560 |
| gttagccctg gctcagccaa cgagacctca tccatcctgg tggagtcagt gaccaggtcg  | 7620 |
| tctacagaga cctgctatag cgccattccc aaggcatcct cggacgccag caaggtgacc  | 7680 |
| tctaaggggg cagggctctc aaaggccttt gtgggcccaga agagttcctt cctggtggac | 7740 |
| tgcagcaaag ctggctccaa catgctgctg atcggggtcc atgggcccac caccctctgc  | 7800 |
| gaggaggtct ccatgaagca tgtaggcaac cagcaataca acgtcacata cgtcgtcaag  | 7860 |
| gagaggggag attatgtgct ggctgtgaag tggggggagg aacacatccc tggcagccct  | 7920 |
| tttcatgtca cagtgcctta aaacagtttt ctcaaactct ggagagagtt cttgtggttg  | 7980 |
| cttttgttgc ttgtttgtaa ttcattttat acaaagccct ccagcctgtt tgtggggctg  | 8040 |
| aaaccccatc cctaaaatat tgctgttgta aaatgccttc agaaataagt cctagactgg  | 8100 |
| actcttgagg gacatattgg agaactctaa gaaatgcaag cttgttcagg gggctgagaa  | 8160 |
| gatcctgagt acactagggtg caaaccagaa ctcttggttg aacagaccag ccactgcagc | 8220 |
| agacagacca ggaacacaat gagactgaca tttcaaaaaa acaaaactgg ctagcctgag  | 8280 |
| ctgctgggtc actccttcagc atttatgaaa caaggctagg ggaagatggg cagagaaaaa | 8340 |
| ggggacacct agtttggttg tcatttggca aaggagatga cttaaaatcc gcttaatctc  | 8400 |
| ttccagtgtc cgtgttaatg tatttggcta ttagatcact agcactgctt taccgctcct  | 8460 |
| catcgccaac acccccatgc tctgtggcct tcttacactt ctgagagggc agagtggcag  | 8520 |
| ccgggcaccc tacagaaact cagagggcag agtggcagcc aggccacat gtctctcaag   | 8580 |
| tacctgtccc ctgcgtctgg tgattatttc ttgcagaatc accacacgag accatcccg   | 8640 |
| cagtcatggt tttgctttag ttttccaagt ccgtttcagt cccttccttg gtctgaagaa  | 8700 |
| attctgcagt ggcgagcagt ttcccacttg ccaaagatcc cttttaacca acactagccc  | 8760 |
| ttgtttttta cacacgctcc agcccttcat cagcctgggc agtcttacca aaatgtttaa  | 8820 |
| agtgatctca gaggggccc tggattaacg ccctcatccc aaggccgctc ccatgacata   | 8880 |
| acactccaca cccgccccag ccaacttcat gggtcacttt ttctggaaaa taatgatctg  | 8940 |
| tacagacagg acagaatgaa actcctgcgg gtctttggcc tgaaagtggg gaatgggttg  | 9000 |
| gggagagaag ggcagcagct tattggtggc tttttacca ttggcagaaa cagtgagagc   | 9060 |
| tgtgtggtgc agaaatccag aaatgaggtg tagggaattt tgctgcctt cctgcagacc   | 9120 |

# ES 2 720 763 T3

5

```

tgagctggct ttggaatgag gttaaagtgt cagggacggt gcctgagccc aaatgtgtag      9180
tgtggtctgg gcaggcagac ctttaggttt tgctgcttag tcctgaggaa gtggccactc      9240
ttgtggcagg ttagtatctt ggggcgagtg ttgggggtaa aagcccaccc tacagaaagt      9300
ggaacagccc ggagcctgat gtgaaaggac cacgggtggt gtaagctggg acacggaagc      9360
caaaactggaa tcaaacgccg actgtaaatt gtatcttata acttattaaa taaaacattt      9420
gctccgtaaa gttg                                                              9434
<210> 26
<211> 2578
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 26
Met Pro Val Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys
1          5          10          15

Ile Gln Gln Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys
          20          25          30

Val Asn Lys Arg Ile Gly Asn Leu Gln Thr Asp Leu Ser Asp Gly Leu
          35          40          45

Arg Leu Ile Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg
50          55          60

Lys Tyr His Gln Arg Pro Thr Phe Arg Gln Met Gln Leu Glu Asn Val
65          70          75          80

Ser Val Ala Leu Glu Phe Leu Asp Arg Glu Ser Ile Lys Leu Val Ser
          85          90          95

Ile Asp Ser Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly
          100          105          110

Leu Val Trp Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Val Trp
          115          120          125

Glu Asp Glu Gly Asp Asp Asp Ala Lys Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg
          130          135          140

Leu Leu Gly Trp Ile Gln Asn Lys Ile Pro Tyr Leu Pro Ile Thr Asn
145          150          155          160

Phe Asn Gln Asn Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp
          165          170          175

```

# ES 2 720 763 T3

Ser Cys Ala Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ser Trp Asp Pro Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Val Asp Asn Ala Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp  
 195 200 205  
 Leu Gly Val Pro Gln Val Ile Thr Pro Glu Glu Ile Ile His Pro Asp  
 210 215 220  
 Val Asp Glu His Ser Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Lys Pro Gly Ala Pro Leu Lys Pro Lys Leu Asn Pro Lys Lys  
 245 250 255  
 Ala Arg Ala Tyr Gly Arg Gly Ile Glu Pro Thr Gly Asn Met Val Lys  
 260 265 270  
 Gln Pro Ala Lys Phe Thr Val Asp Thr Ile Ser Ala Gly Gln Gly Asp  
 275 280 285  
 Val Met Val Phe Val Glu Asp Pro Glu Gly Asn Lys Glu Glu Ala Gln  
 290 295 300  
 Val Thr Pro Asp Ser Asp Lys Asn Lys Thr Tyr Ser Val Glu Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Pro Lys Val Thr Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln  
 325 330 335  
 His Ile Ser Lys Ser Pro Phe Glu Val Ser Val Asp Lys Ala Gln Gly  
 340 345 350  
 Asp Ala Ser Lys Val Thr Ala Lys Gly Pro Gly Leu Glu Ala Val Gly  
 355 360 365  
 Asn Ile Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly Ala  
 370 375 380  
 Gly Val Gly Asp Ile Gly Val Glu Val Glu Asp Pro Gln Gly Lys Asn  
 385 390 395 400  
 Thr Val Glu Leu Leu Val Glu Asp Lys Gly Asn Gln Val Tyr Arg Cys  
 405 410 415  
 Val Tyr Lys Pro Met Gln Pro Gly Pro His Val Val Lys Ile Phe Phe  
 420 425 430

# ES 2 720 763 T3

Ala Gly Asp Thr Ile Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Gln Val Gly Glu  
 435 440 445  
 Ala Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu Gln Pro  
 450 455 460  
 Lys Gly Val Arg Ile Arg Glu Thr Thr Asp Phe Lys Val Asp Thr Lys  
 465 470 475 480  
 Ala Ala Gly Ser Gly Glu Leu Gly Val Thr Met Lys Gly Pro Lys Gly  
 485 490 495  
 Leu Glu Glu Leu Val Lys Gln Lys Asp Phe Leu Asp Gly Val Tyr Ala  
 500 505 510  
 Phe Glu Tyr Tyr Pro Ser Thr Pro Gly Arg Tyr Ser Ile Ala Ile Thr  
 515 520 525  
 Trp Gly Gly His His Ile Pro Lys Ser Pro Phe Glu Val Gln Val Gly  
 530 535 540  
 Pro Glu Ala Gly Met Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu His  
 545 550 555 560  
 Gly Gly Ile Val Gly Arg Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ser Ile Gly  
 565 570 575  
 Ser Glu Val Gly Ser Leu Gly Phe Ala Ile Glu Gly Pro Ser Gln Ala  
 580 585 590  
 Lys Ile Glu Tyr Asn Asp Gln Asn Asp Gly Ser Cys Asp Val Lys Tyr  
 595 600 605  
 Trp Pro Lys Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Ile Met Cys Asp Asp  
 610 615 620  
 Glu Asp Ile Lys Asp Ser Pro Tyr Met Ala Phe Ile His Pro Ala Thr  
 625 630 635 640  
 Gly Gly Tyr Asn Pro Asp Leu Val Arg Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Glu  
 645 650 655  
 Lys Ser Gly Cys Ile Val Asn Asn Leu Ala Glu Phe Thr Val Asp Pro  
 660 665 670  
 Lys Asp Ala Gly Lys Ala Pro Leu Lys Ile Phe Ala Gln Asp Gly Glu

# ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 675 |     |     |     |     | 680 |     |     |     |     | 685 |     |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Arg | Ile | Asp | Ile | Gln | Met | Lys | Asn | Arg | Met | Asp | Gly | Thr | Tyr |
| 690 |     |     |     |     |     | 695 |     |     |     |     | 700 |     |     |     |     |
| Ala | Cys | Ser | Tyr | Thr | Pro | Val | Lys | Ala | Ile | Lys | His | Thr | Ile | Ala | Val |
| 705 |     |     |     |     | 710 |     |     |     |     | 715 |     |     |     |     | 720 |
| Val | Trp | Gly | Gly | Val | Asn | Ile | Pro | His | Ser | Pro | Tyr | Arg | Val | Asn | Ile |
|     |     |     |     | 725 |     |     |     |     | 730 |     |     |     |     | 735 |     |
| Gly | Gln | Gly | Ser | His | Pro | Gln | Lys | Val | Lys | Val | Phe | Gly | Pro | Gly | Val |
|     |     |     | 740 |     |     |     |     | 745 |     |     |     |     | 750 |     |     |
| Glu | Arg | Ser | Gly | Leu | Lys | Ala | Asn | Glu | Pro | Thr | His | Phe | Thr | Val | Asp |
|     |     | 755 |     |     |     |     | 760 |     |     |     |     | 765 |     |     |     |
| Cys | Thr | Glu | Ala | Gly | Glu | Gly | Asp | Val | Ser | Val | Gly | Ile | Lys | Cys | Asp |
|     | 770 |     |     |     |     | 775 |     |     |     |     | 780 |     |     |     |     |
| Ala | Arg | Val | Leu | Ser | Glu | Asp | Glu | Glu | Asp | Val | Asp | Phe | Asp | Ile | Ile |
| 785 |     |     |     |     | 790 |     |     |     |     | 795 |     |     |     |     | 800 |
| His | Asn | Ala | Asn | Asp | Thr | Phe | Thr | Val | Lys | Tyr | Val | Pro | Pro | Ala | Ala |
|     |     |     | 805 |     |     |     |     |     | 810 |     |     |     |     | 815 |     |
| Gly | Arg | Tyr | Thr | Ile | Lys | Val | Leu | Phe | Ala | Ser | Gln | Glu | Ile | Pro | Ala |
|     |     |     | 820 |     |     |     |     | 825 |     |     |     |     | 830 |     |     |
| Ser | Pro | Phe | Arg | Val | Lys | Val | Asp | Pro | Ser | His | Asp | Ala | Ser | Lys | Val |
|     |     | 835 |     |     |     |     | 840 |     |     |     |     | 845 |     |     |     |
| Lys | Ala | Glu | Gly | Pro | Gly | Leu | Ser | Lys | Ala | Gly | Val | Glu | Asn | Gly | Lys |
|     | 850 |     |     |     |     | 855 |     |     |     |     | 860 |     |     |     |     |
| Pro | Thr | His | Phe | Thr | Val | Tyr | Thr | Lys | Gly | Ala | Gly | Lys | Ala | Pro | Leu |
| 865 |     |     |     |     | 870 |     |     |     |     | 875 |     |     |     |     | 880 |
| Asn | Val | Gln | Phe | Asn | Ser | Pro | Leu | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Lys | Asp | Leu |
|     |     |     | 885 |     |     |     |     |     | 890 |     |     |     |     | 895 |     |
| Asp | Ile | Ile | Asp | Asn | Tyr | Asp | Tyr | Ser | His | Thr | Val | Lys | Tyr | Thr | Pro |
|     |     |     | 900 |     |     |     |     | 905 |     |     |     |     | 910 |     |     |
| Thr | Gln | Gln | Gly | Asn | Met | Gln | Val | Leu | Val | Thr | Tyr | Gly | Gly | Asp | Pro |
|     |     | 915 |     |     |     |     | 920 |     |     |     |     | 925 |     |     |     |

# ES 2 720 763 T3

Ile Pro Lys Ser Pro Phe Thr Val Gly Val Ala Ala Pro Leu Asp Leu  
930 935 940

Ser Lys Ile Lys Leu Asn Gly Leu Glu Asn Arg Val Glu Val Gly Lys  
945 950 955 960

Asp Gln Glu Phe Thr Val Asp Thr Arg Gly Ala Gly Gly Gln Gly Lys  
965 970 975

Leu Asp Val Thr Ile Leu Ser Pro Ser Arg Lys Val Val Pro Cys Leu  
980 985 990

Val Thr Pro Val Thr Gly Arg Glu Asn Ser Thr Ala Lys Phe Ile Pro  
995 1000 1005

Arg Glu Glu Gly Leu Tyr Ala Val Asp Val Thr Tyr Asp Gly His  
1010 1015 1020

Pro Val Pro Gly Ser Pro Tyr Thr Val Glu Ala Ser Leu Pro Pro  
1025 1030 1035

Asp Pro Ser Lys Val Lys Ala His Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly  
1040 1045 1050

Leu Val Gly Lys Pro Ala Glu Phe Thr Ile Asp Thr Lys Gly Ala  
1055 1060 1065

Gly Thr Gly Gly Leu Gly Leu Thr Val Glu Gly Pro Cys Glu Ala  
1070 1075 1080

Lys Ile Glu Cys Ser Asp Asn Gly Asp Gly Thr Cys Ser Val Ser  
1085 1090 1095

Tyr Leu Pro Thr Lys Pro Gly Glu Tyr Phe Val Asn Ile Leu Phe  
1100 1105 1110

Glu Glu Val His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ala Asp Ile Glu  
1115 1120 1125

Met Pro Phe Asp Pro Ser Lys Val Val Ala Ser Gly Pro Gly Leu  
1130 1135 1140

Glu His Gly Lys Val Gly Glu Ala Gly Leu Leu Ser Val Asp Cys  
1145 1150 1155

Ser Glu Ala Gly Pro Gly Ala Leu Gly Leu Glu Ala Val Ser Asp  
1160 1165 1170

# ES 2 720 763 T3

|                 |                             |                             |             |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| Ser Gly<br>1175 | Thr Lys Ala Glu Val<br>1180 | Ser Ile Gln Asn Asn<br>1185 | Lys Asp Gly |
| Thr Tyr<br>1190 | Ala Val Thr Tyr Val<br>1195 | Pro Leu Thr Ala Gly<br>1200 | Met Tyr Thr |
| Leu Thr<br>1205 | Met Lys Tyr Gly Gly<br>1210 | Glu Leu Val Pro His<br>1215 | Phe Pro Ala |
| Arg Val<br>1220 | Lys Val Glu Pro Ala<br>1225 | Val Asp Thr Ser Arg<br>1230 | Ile Lys Val |
| Phe Gly<br>1235 | Pro Gly Ile Glu Gly<br>1240 | Lys Asp Val Phe Arg<br>1245 | Glu Ala Thr |
| Thr Asp<br>1250 | Phe Thr Val Asp Ser<br>1255 | Arg Pro Leu Thr Gln<br>1260 | Val Gly Gly |
| Asp His<br>1265 | Ile Lys Ala His Ile<br>1270 | Ala Asn Pro Ser Gly<br>1275 | Ala Ser Thr |
| Glu Cys<br>1280 | Phe Val Thr Asp Asn<br>1285 | Ala Asp Gly Thr Tyr<br>1290 | Gln Val Glu |
| Tyr Thr<br>1295 | Pro Phe Glu Lys Gly<br>1300 | Leu His Val Val Glu<br>1305 | Val Thr Tyr |
| Asp Asp<br>1310 | Val Pro Ile Pro Asn<br>1315 | Ser Pro Phe Lys Val<br>1320 | Ala Val Thr |
| Glu Gly<br>1325 | Cys Gln Pro Ser Arg<br>1330 | Val Gln Ala Gln Gly<br>1335 | Pro Gly Leu |
| Lys Glu<br>1340 | Ala Phe Thr Asn Lys<br>1345 | Pro Asn Val Phe Thr<br>1350 | Val Val Thr |
| Arg Gly<br>1355 | Ala Gly Ile Gly Gly<br>1360 | Leu Gly Ile Thr Val<br>1365 | Glu Gly Pro |
| Ser Glu<br>1370 | Ser Lys Ile Asn Cys<br>1375 | Arg Asp Asn Lys Asp<br>1380 | Gly Ser Cys |
| Ser Ala<br>1385 | Glu Tyr Ile Pro Phe<br>1390 | Ala Pro Gly Asp Tyr<br>1395 | Asp Val Asn |
| Ile Thr<br>1400 | Tyr Gly Gly Ala His<br>1405 | Ile Pro Gly Ser Pro<br>1410 | Phe Arg Val |

# ES 2 720 763 T3

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

# ES 2 720 763 T3

|                                          |                                         |      |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|------|
| 1640                                     | 1645                                    | 1650 |
| Thr Pro Asp Gly Thr Glu Ala<br>1655 1660 | Glu Ala Asp Val Ile Glu Asn Glu<br>1665 |      |
| Asp Gly Thr Tyr Asp Ile Phe<br>1670 1675 | Tyr Thr Ala Ala Lys Pro Gly Thr<br>1680 |      |
| Tyr Val Ile Tyr Val Arg Phe<br>1685 1690 | Gly Gly Val Asp Ile Pro Asn Ser<br>1695 |      |
| Pro Phe Thr Val Met Val Thr<br>1700 1705 | Glu Glu Ala Tyr Val Pro Val Ser<br>1710 |      |
| Asp Met Asn Gly Leu Gly Phe<br>1715 1720 | Lys Pro Phe Asp Leu Val Ile Pro<br>1725 |      |
| Phe Ala Val Arg Lys Gly Glu<br>1730 1735 | Ile Thr Gly Glu Val His Met Pro<br>1740 |      |
| Ser Gly Lys Thr Ala Thr Pro<br>1745 1750 | Glu Ile Val Asp Asn Lys Asp Gly<br>1755 |      |
| Thr Val Thr Val Arg Tyr Ala<br>1760 1765 | Pro Thr Glu Val Gly Leu His Glu<br>1770 |      |
| Met His Ile Lys Tyr Met Gly<br>1775 1780 | Ser His Ile Pro Glu Ser Pro Leu<br>1785 |      |
| Gln Phe Tyr Val Asn Tyr Pro<br>1790 1795 | Asn Ser Gly Ser Val Ser Ala Tyr<br>1800 |      |
| Gly Pro Gly Leu Val Tyr Gly<br>1805 1810 | Val Ala Asn Lys Thr Ala Thr Phe<br>1815 |      |
| Thr Ile Val Thr Glu Asp Ala<br>1820 1825 | Gly Glu Gly Gly Leu Asp Leu Ala<br>1830 |      |
| Ile Glu Gly Pro Ser Lys Ala<br>1835 1840 | Glu Ile Ser Cys Ile Asp Asn Lys<br>1845 |      |
| Asp Gly Thr Cys Thr Val Thr<br>1850 1855 | Tyr Leu Pro Thr Leu Pro Gly Asp<br>1860 |      |
| Tyr Ser Ile Leu Val Lys Tyr<br>1865 1870 | Asn Asp Lys His Ile Pro Gly Ser<br>1875 |      |

# ES 2 720 763 T3

|      |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Pro  | Phe | Thr | Ala | Lys | Ile | Thr  | Asp | Asp | Ser | Arg | Arg  | Cys | Ser | Gln |
| 1880 |     |     |     |     |     | 1885 |     |     |     |     | 1890 |     |     |     |
| Val  | Lys | Leu | Gly | Ser | Ala | Ala  | Asp | Phe | Leu | Leu | Asp  | Ile | Ser | Glu |
| 1895 |     |     |     |     |     | 1900 |     |     |     |     | 1905 |     |     |     |
| Thr  | Asp | Leu | Ser | Ser | Leu | Thr  | Ala | Ser | Ile | Lys | Ala  | Pro | Ser | Gly |
| 1910 |     |     |     |     |     | 1915 |     |     |     |     | 1920 |     |     |     |
| Arg  | Asp | Glu | Pro | Cys | Leu | Leu  | Lys | Arg | Leu | Pro | Asn  | Asn | His | Ile |
| 1925 |     |     |     |     |     | 1930 |     |     |     |     | 1935 |     |     |     |
| Gly  | Ile | Ser | Phe | Ile | Pro | Arg  | Glu | Val | Gly | Glu | His  | Leu | Val | Ser |
| 1940 |     |     |     |     |     | 1945 |     |     |     |     | 1950 |     |     |     |
| Ile  | Lys | Lys | Asn | Gly | Asn | His  | Val | Ala | Asn | Ser | Pro  | Val | Ser | Ile |
| 1955 |     |     |     |     |     | 1960 |     |     |     |     | 1965 |     |     |     |
| Met  | Val | Val | Gln | Ser | Glu | Ile  | Gly | Asp | Ala | Arg | Arg  | Ala | Lys | Val |
| 1970 |     |     |     |     |     | 1975 |     |     |     |     | 1980 |     |     |     |
| Tyr  | Gly | Arg | Gly | Leu | Ser | Glu  | Gly | Arg | Thr | Phe | Glu  | Met | Ser | Asp |
| 1985 |     |     |     |     |     | 1990 |     |     |     |     | 1995 |     |     |     |
| Phe  | Ile | Val | Asp | Thr | Arg | Asp  | Ala | Gly | Tyr | Gly | Gly  | Ile | Ser | Leu |
| 2000 |     |     |     |     |     | 2005 |     |     |     |     | 2010 |     |     |     |
| Ala  | Val | Glu | Gly | Pro | Ser | Lys  | Val | Asp | Ile | Gln | Thr  | Glu | Asp | Leu |
| 2015 |     |     |     |     |     | 2020 |     |     |     |     | 2025 |     |     |     |
| Glu  | Asp | Gly | Thr | Cys | Lys | Val  | Ser | Tyr | Phe | Pro | Thr  | Val | Pro | Gly |
| 2030 |     |     |     |     |     | 2035 |     |     |     |     | 2040 |     |     |     |
| Val  | Tyr | Ile | Val | Ser | Thr | Lys  | Phe | Ala | Asp | Glu | His  | Val | Pro | Gly |
| 2045 |     |     |     |     |     | 2050 |     |     |     |     | 2055 |     |     |     |
| Ser  | Pro | Phe | Thr | Val | Lys | Ile  | Ser | Gly | Glu | Gly | Arg  | Val | Lys | Glu |
| 2060 |     |     |     |     |     | 2065 |     |     |     |     | 2070 |     |     |     |
| Ser  | Ile | Thr | Arg | Thr | Ser | Arg  | Ala | Pro | Ser | Val | Ala  | Thr | Val | Gly |
| 2075 |     |     |     |     |     | 2080 |     |     |     |     | 2085 |     |     |     |
| Ser  | Ile | Cys | Asp | Leu | Asn | Leu  | Lys | Ile | Pro | Glu | Ile  | Asn | Ser | Ser |
| 2090 |     |     |     |     |     | 2095 |     |     |     |     | 2100 |     |     |     |
| Asp  | Met | Ser | Ala | His | Val | Thr  | Ser | Pro | Ser | Gly | Arg  | Val | Thr | Glu |
| 2105 |     |     |     |     |     | 2110 |     |     |     |     | 2115 |     |     |     |

# ES 2 720 763 T3

|      |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Ala  | Glu | Ile | Val | Pro | Met | Gly  | Lys | Asn | Ser | His | Cys  | Val | Arg | Phe |
| 2120 |     |     |     |     |     | 2125 |     |     |     |     | 2130 |     |     |     |
| Val  | Pro | Gln | Glu | Met | Gly | Val  | His | Thr | Val | Ser | Val  | Lys | Tyr | Arg |
| 2135 |     |     |     |     |     | 2140 |     |     |     |     | 2145 |     |     |     |
| Gly  | Gln | His | Val | Thr | Gly | Ser  | Pro | Phe | Gln | Phe | Thr  | Val | Gly | Pro |
| 2150 |     |     |     |     |     | 2155 |     |     |     |     | 2160 |     |     |     |
| Leu  | Gly | Glu | Gly | Gly | Ala | His  | Lys | Val | Arg | Ala | Gly  | Gly | Pro | Gly |
| 2165 |     |     |     |     |     | 2170 |     |     |     |     | 2175 |     |     |     |
| Leu  | Glu | Arg | Gly | Glu | Ala | Gly  | Val | Pro | Ala | Glu | Phe  | Ser | Ile | Trp |
| 2180 |     |     |     |     |     | 2185 |     |     |     |     | 2190 |     |     |     |
| Thr  | Arg | Glu | Ala | Gly | Ala | Gly  | Gly | Leu | Ser | Ile | Ala  | Val | Glu | Gly |
| 2195 |     |     |     |     |     | 2200 |     |     |     |     | 2205 |     |     |     |
| Pro  | Ser | Lys | Ala | Glu | Ile | Thr  | Phe | Asp | Asp | His | Lys  | Asn | Gly | Ser |
| 2210 |     |     |     |     |     | 2215 |     |     |     |     | 2220 |     |     |     |
| Cys  | Gly | Val | Ser | Tyr | Ile | Ala  | Gln | Glu | Pro | Gly | Asn  | Tyr | Glu | Val |
| 2225 |     |     |     |     |     | 2230 |     |     |     |     | 2235 |     |     |     |
| Ser  | Ile | Lys | Phe | Asn | Asp | Glu  | His | Ile | Pro | Glu | Ser  | Pro | Tyr | Leu |
| 2240 |     |     |     |     |     | 2245 |     |     |     |     | 2250 |     |     |     |
| Val  | Pro | Val | Ile | Ala | Pro | Ser  | Asp | Asp | Ala | Arg | Arg  | Leu | Thr | Val |
| 2255 |     |     |     |     |     | 2260 |     |     |     |     | 2265 |     |     |     |
| Met  | Ser | Leu | Gln | Glu | Ser | Gly  | Leu | Lys | Val | Asn | Gln  | Pro | Ala | Ser |
| 2270 |     |     |     |     |     | 2275 |     |     |     |     | 2280 |     |     |     |
| Phe  | Ala | Ile | Arg | Leu | Asn | Gly  | Ala | Lys | Gly | Lys | Ile  | Asp | Ala | Lys |
| 2285 |     |     |     |     |     | 2290 |     |     |     |     | 2295 |     |     |     |
| Val  | His | Ser | Pro | Ser | Gly | Ala  | Val | Glu | Glu | Cys | His  | Val | Ser | Glu |
| 2300 |     |     |     |     |     | 2305 |     |     |     |     | 2310 |     |     |     |
| Leu  | Glu | Pro | Asp | Lys | Tyr | Ala  | Val | Arg | Phe | Ile | Pro  | His | Glu | Asn |
| 2315 |     |     |     |     |     | 2320 |     |     |     |     | 2325 |     |     |     |
| Gly  | Val | His | Thr | Ile | Asp | Val  | Lys | Phe | Asn | Gly | Ser  | His | Val | Val |
| 2330 |     |     |     |     |     | 2335 |     |     |     |     | 2340 |     |     |     |
| Gly  | Ser | Pro | Phe | Lys | Val | Arg  | Val | Gly | Glu | Pro | Gly  | Gln | Ala | Gly |
| 2345 |     |     |     |     |     | 2350 |     |     |     |     | 2355 |     |     |     |

# ES 2 720 763 T3

|      |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Asn  | Pro | Ala | Leu | Val | Ser | Ala  | Tyr | Gly | Thr | Gly | Leu  | Glu | Gly | Gly |
| 2360 |     |     |     |     |     | 2365 |     |     |     |     | 2370 |     |     |     |
| Thr  | Thr | Gly | Ile | Gln | Ser | Glu  | Phe | Phe | Ile | Asn | Thr  | Thr | Arg | Ala |
| 2375 |     |     |     |     |     | 2380 |     |     |     |     | 2385 |     |     |     |
| Gly  | Pro | Gly | Thr | Leu | Ser | Val  | Thr | Ile | Glu | Gly | Pro  | Ser | Lys | Val |
| 2390 |     |     |     |     |     | 2395 |     |     |     |     | 2400 |     |     |     |
| Lys  | Met | Asp | Cys | Gln | Glu | Thr  | Pro | Glu | Gly | Tyr | Lys  | Val | Met | Tyr |
| 2405 |     |     |     |     |     | 2410 |     |     |     |     | 2415 |     |     |     |
| Thr  | Pro | Met | Ala | Pro | Gly | Asn  | Tyr | Leu | Ile | Ser | Val  | Lys | Tyr | Gly |
| 2420 |     |     |     |     |     | 2425 |     |     |     |     | 2430 |     |     |     |
| Gly  | Pro | Asn | His | Ile | Val | Gly  | Ser | Pro | Phe | Lys | Ala  | Lys | Val | Thr |
| 2435 |     |     |     |     |     | 2440 |     |     |     |     | 2445 |     |     |     |
| Gly  | Gln | Arg | Leu | Val | Ser | Pro  | Gly | Ser | Ala | Asn | Glu  | Thr | Ser | Ser |
| 2450 |     |     |     |     |     | 2455 |     |     |     |     | 2460 |     |     |     |
| Ile  | Leu | Val | Glu | Ser | Val | Thr  | Arg | Ser | Ser | Thr | Glu  | Thr | Cys | Tyr |
| 2465 |     |     |     |     |     | 2470 |     |     |     |     | 2475 |     |     |     |
| Ser  | Ala | Ile | Pro | Lys | Ala | Ser  | Ser | Asp | Ala | Ser | Lys  | Val | Thr | Ser |
| 2480 |     |     |     |     |     | 2485 |     |     |     |     | 2490 |     |     |     |
| Lys  | Gly | Ala | Gly | Leu | Ser | Lys  | Ala | Phe | Val | Gly | Gln  | Lys | Ser | Ser |
| 2495 |     |     |     |     |     | 2500 |     |     |     |     | 2505 |     |     |     |
| Phe  | Leu | Val | Asp | Cys | Ser | Lys  | Ala | Gly | Ser | Asn | Met  | Leu | Leu | Ile |
| 2510 |     |     |     |     |     | 2515 |     |     |     |     | 2520 |     |     |     |
| Gly  | Val | His | Gly | Pro | Thr | Thr  | Pro | Cys | Glu | Glu | Val  | Ser | Met | Lys |
| 2525 |     |     |     |     |     | 2530 |     |     |     |     | 2535 |     |     |     |
| His  | Val | Gly | Asn | Gln | Gln | Tyr  | Asn | Val | Thr | Tyr | Val  | Val | Lys | Glu |
| 2540 |     |     |     |     |     | 2545 |     |     |     |     | 2550 |     |     |     |
| Arg  | Gly | Asp | Tyr | Val | Leu | Ala  | Val | Lys | Trp | Gly | Glu  | Glu | His | Ile |
| 2555 |     |     |     |     |     | 2560 |     |     |     |     | 2565 |     |     |     |
| Pro  | Gly | Ser | Pro | Phe | His | Val  | Thr | Val | Pro |     |      |     |     |     |
| 2570 |     |     |     |     |     | 2575 |     |     |     |     |      |     |     |     |

<210> 27  
 <211> 9395  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 27

# ES 2 720 763 T3

|            |             |             |            |             |            |      |
|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|------|
| gcggccaggg | gcgggcccgc  | gcagagcagc  | accggccgtg | gctccggtag  | cagcaagtcc | 60   |
| gaaccccgtc | cccgcctccg  | ttcggttctc  | gctccttcgg | cccttgggcc  | tccaaacacc | 120  |
| agtccccggc | agctcgttgc  | gcattgcgct  | ctccccgcca | ccaggatgcc  | ggtaaccgag | 180  |
| aaggatctag | ctgaggacgc  | gccttggaag  | aagatccagc | agaacacggt  | cacacgctgg | 240  |
| tgcaacgagc | acctcaagtg  | cgtgaacaaa  | cgcctcggca | acctgcagac  | cgacctgagc | 300  |
| gacgggtctg | ggctcatcgc  | gctgctcgag  | gtgctcagcc | agaagcgcct  | gtaccgcaag | 360  |
| taccatcagc | ggccacacct  | tcgccagatg  | cagctcgaga | atgtgtccgt  | ggcgctcgag | 420  |
| ttcctggacc | gtgagagcat  | caagctcgtg  | tccatcgata | gcaaagccat  | tgtggatggg | 480  |
| aacctgaagc | tcatcttggg  | tctggtgtgg  | acgctgatcc | tccactactc  | catctccatg | 540  |
| cccgtgtggg | aggatgaagg  | ggatgatgat  | gccaaagaag | agacgccaaa  | gcagaggctg | 600  |
| ctggggtgga | ttcagaacaa  | gatccccctac | ttgcccatca | ccaactttaa  | ccagaactgg | 660  |
| caagacggca | aagccctggg  | agccctggta  | gacagctgtg | ctccaggtct  | gtgcccgagc | 720  |
| tgggaatcct | gggacccgca  | gaagcctgtg  | gataatgcac | gagaagccat  | gcagcaggca | 780  |
| gatgactggc | tgggtgtccc  | acaggtcatc  | actcctgaag | aaatcattca  | cccggatgtg | 840  |
| gacgagcact | cagttatgac  | ttacctgtcc  | cagttcccca | aagccaagct  | caagccgggg | 900  |
| gctcctctca | aacccaaact  | caacccgaag  | aaagccaggg | cctatggcag  | aggaatcgag | 960  |
| cccactggaa | acatgggtgaa | gcagccagcc  | aagttcactg | tggacaccat  | cagcgccggg | 1020 |
| caaggagacg | tgatgggtgt  | tgttgaggac  | ccagaaggga | acaaagagga  | ggcacaagtg | 1080 |
| acccttgaca | gtgacaagaa  | caagacatac  | tctgtggagt | atctgcccaa  | ggtcaccggg | 1140 |
| ctacacaaag | tcacagtcct  | ctttgcagga  | cagcacatct | ccaagagccc  | atttgaagtg | 1200 |
| agtgttgaca | aggcccaggg  | agatgccagt  | aaagtcactg | caaaagggtcc | agggttggaa | 1260 |
| gctgtaggga | acatcgccaa  | taagcccacc  | tactttgaca | tctatacggc  | aggagctggt | 1320 |
| gtgggtgaca | ttggtgtgga  | ggtggaagat  | ccccagggga | agaacaccgt  | ggagttgctc | 1380 |
| gtggaagaca | aaggaaacca  | ggtgtatcga  | tgtgtgtaca | aacccatgca  | gcctggccct | 1440 |
| cacgtggtca | agatcttctt  | tgctggggac  | actattccta | agagtccctt  | cgttgtgcag | 1500 |
| gttggggaag | cctgcaatcc  | aaatgcctgc  | cgggccagtg | gccgaggcct  | acaacccaaa | 1560 |
| ggcgtccgta | tccggggagac | cacagatttc  | aaggttgaca | ccaaagctgc  | aggaagtggg | 1620 |
| gagctcgggt | taaccatgaa  | gggtcctaag  | ggtctggagg | agctgggtgaa | gcagaaagac | 1680 |
| tttctggatg | gggtctacgc  | attcgagtat  | taccccagca | ccccggggag  | atacagcatt | 1740 |

|             |             |            |             |            |            |      |
|-------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------|
| gccatcacat  | gggggggaca  | ccacattcca | aagagcccct  | ttgaagttca | agttggccct | 1800 |
| gaagcgggta  | tgcagaaagt  | ccgtgcttgg | ggccctgggc  | tccatggtgg | gattgtcggg | 1860 |
| cggtcagcgg  | acttcgtggt  | agaatccatt | ggctctgaag  | tggggtctct | ggggtttgcc | 1920 |
| attgaaggcc  | cctctcaggc  | aaagattgag | tacaacgacc  | agaatgatgg | atcgtgtgat | 1980 |
| gtcaaatact  | ggcccaagga  | gcctggcgaa | tatgctgttc  | acatcatgtg | tgacgacgaa | 2040 |
| gacatcaagg  | acagcccgtg  | catggccttc | atccaccag   | ccacgggagg | ctacaaccct | 2100 |
| gatctggttc  | gagcatacgg  | gccaggtttg | gagaaatctg  | gatgcattgt | caacaacctg | 2160 |
| gccgagttca  | ctgtggatcc  | taaggatgct | ggaaaagctc  | ccttaaagat | atttgctcag | 2220 |
| gatggggaag  | gccaacgcat  | tgacatccag | atgaagaacc  | ggatggacgg | cacatatgca | 2280 |
| tgctcataca  | ccccggtgaa  | ggccatcaag | cacaccattg  | ctgtggtctg | gggaggcgtg | 2340 |
| aacatcccgc  | acagccccta  | cagggtcaac | atcgggcaag  | gtagccatcc | tcagaaggtc | 2400 |
| aaagtgtttg  | ggccaggtgt  | ggagagaagt | ggtctgaagg  | caaataaacc | tacacacttc | 2460 |
| acggtggact  | gtactgaggc  | tggggaaggt | gatgtcagtg  | ttggcattaa | gtgtgatgcc | 2520 |
| cgggtgttaa  | gtgaagatga  | ggaagacgtg | gattttgaca  | ttattcacia | tgccaatgat | 2580 |
| acgttcacag  | tcaaatatgt  | gcctcctgct | gctgggcgat  | acactatcaa | agttctcttt | 2640 |
| gcatctcagg  | aaatcccgcg  | cagccctttc | agagtcaaag  | ttgacccttc | ccacgatgcc | 2700 |
| agcaaagtga  | aggcagaagg  | cccagggctc | agcaaagcag  | gtgtggaaaa | tgggaaaccg | 2760 |
| accacattca  | ctgtctacac  | caagggggct | gggaaagccc  | cgtcaacgt  | gcagttcaac | 2820 |
| agccctcttc  | ctggcgatgc  | agtgaaggat | ttggatatca  | tcgataatta | tgactactct | 2880 |
| cacacgggta  | aatatacacc  | cacccaacag | ggcaacatgc  | aggttctggt | gacttacggt | 2940 |
| ggcgatccca  | tccctaaaag  | ccctttcact | gtgggtgttg  | ctgcaccgct | ggatctgagc | 3000 |
| aagataaaac  | tcaatgggct  | ggaaaacagg | gtggaagttg  | ggaaggatca | ggagttcacc | 3060 |
| gttgatacca  | ggggggcagg  | aggccagggg | aagctggacg  | tgacaatcct | cagcccctct | 3120 |
| cgggaaggtcg | tgccatgcct  | agtgacacct | gtgacaggcc  | gggagaacag | cacggccaag | 3180 |
| ttcatccctc  | gggaggaggg  | gctgtatgct | gtagacgtga  | cctacgatgg | acaccctgtg | 3240 |
| cccgggagcc  | cctacacagt  | ggaggcctcg | ctgccaccag  | atcccagcaa | ggtgaaggcc | 3300 |
| cacggtcccc  | gcctcgaagg  | tgggtctcgt | ggcaagcctg  | ccgagttcac | catcgatacc | 3360 |
| aaaggagctg  | gtactggagg  | tctgggctta | acgggtggaag | gtccgtgcga | ggccaaaatc | 3420 |
| gagtgtctcc  | acaatgggtga | tgggacctgc | tccgtctctt  | accttcccac | aaaacccggg | 3480 |
| gagtacttcg  | tcaacatcct  | ctttgaagaa | gtccacatac  | ctgggtctcc | cttcaaagct | 3540 |
| gacattgaaa  | tgccctttga  | cccctctaaa | gtcgtggcat  | cggggccagg | tctcgagcac | 3600 |
| gggaaggtgg  | gtgaagctgg  | cctccttagc | gtcgactgct  | cgggaagcgg | accggggggc | 3660 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| ctgggcctgg aagctgtctc ggactcggga acaaaagccg aagtcagtat tcagaacaac | 3720 |
| aaagatggca cctacgcggt gacctacgtg cccctgacgg ccggcatgta cacgttgacc | 3780 |
| atgaagtatg gtggcgaact cgtgccacac ttccccgccc gggtaaggt ggagcccgcc  | 3840 |
| gtggacacca gcaggatcaa agtctttgga ccaggaatag aagggaaga tgtgttccgg  | 3900 |
| gaagctacca ccgactttac agttgactct cggccgctga cccaggttg gggtgaccac  | 3960 |
| atcaaggccc acattgccaa cccctcaggg gcctccaccg agtgctttgt cacagacaat | 4020 |
| gcggtatgga cctaccaggt ggaatacaca ccctttgaga aaggtctcca tgtagtggag | 4080 |
| gtgacatatg atgacgtgcc tatcccaaac agtcccttca agtggtgtgt cactgaaggc | 4140 |
| tgccagccat ctagggtgca agcccaagga cctggattga aagaggcctt taccaacaag | 4200 |
| cccaatgtct tcaccgtggt taccagaggc gcaggaattg gtgggcttg cataactgtt  | 4260 |
| gagggaccat cagagtcgaa gataaattgc agagacaaca aggatggcag ctgcagtgt  | 4320 |
| gagtacattc ttttcgcacc gggggattac gatgttaata tcacatatgg aggagcccac | 4380 |
| atccccggca gccccttcag ggttcctgtg aaggatgttg tggacccag caaggtcaag  | 4440 |
| attgccggcc ccgggctggg ctcaggcgtc cgagcccggt tcctgcagtc cttcacggtg | 4500 |
| gacagcagca aggctggcct ggctccgctg gaagtgaggg ttctgggccc acgaggcttg | 4560 |
| gtggagccag tgaacgtggt ggacaatgga gatggcacac acacagtaac ctacacccca | 4620 |
| tctcaggagg gaccttacat ggtctcagtt aaatatgctg atgaagagat tcctcgcagt | 4680 |
| cccttcaagg tcaaggctct tcccacatat gatgccagca aagtgactgc cagtggcccc | 4740 |
| ggccttagtt cctatggtgt gcctgccagt ctacctgtgg actttgcaat tgatgccga  | 4800 |
| gatgccgggg aaggcctgct tgctgttcaa ataacggacc aagaaggaaa acccaaaaga | 4860 |
| gccattgtcc atgacaataa agatggcacg tatgctgtca cctacatccc cgacaagact | 4920 |
| gggcgctata tgattggagt cacctacggg ggtgacgaca tcccactttc tccttatcgc | 4980 |
| atccgagcca cacagacggg tgatgccagc aagtgcctgg ccacgggtcc tggaatcgcc | 5040 |
| tccactgtga aaactggcga agaagtaggc tttgtggttg atgccaagac tgccgggaag | 5100 |
| ggtaaagtga cctgcacggt tctgacccca gatggcactg aggccgaggc cgatgtcatt | 5160 |
| gagaatgaag atggaaccta tgacatcttc tacacagctg ccaagccggg cacatatgtg | 5220 |
| atctatgtgc gcttcggtgg tgttgatatt cctaacagcc ccttactgt catggtgacc  | 5280 |
| gaagaggcct atgtcccagt gagtgacatg aacggcctgg gatttaagcc ttttgacctg | 5340 |
| gtcattccgt ttgctgtcag gaaaggagaa atcactggag aggtccacat gccttctggg | 5400 |
| aagacagcca cacctgagat tgtggacaac aaggacggca cggtcactgt tagatatgcc | 5460 |
| cccactgagg tcgggctcca tgagatgcac atcaaataca tgggcagcca catccctgag | 5520 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| agcccactcc agttctacgt gaactacccc aacagtggaa gtgtttctgc atacgggtcca  | 5580 |
| ggcctcgtgt atggagtggc caacaaaact gccaccttca ccatcgtcac agaggatgca   | 5640 |
| ggagaagggtg gtctggactt ggctattgag ggccccctcaa aagcagaaat cagctgcatt | 5700 |
| gacaataaag atgggacatg cacagtgacc tacctgccga ctctgccagg cgactacagc   | 5760 |
| attctgggtca agtacaatga caagcacatc cctggcagcc ccttcacagc caagatcaca  | 5820 |
| gatgacagca ggcggtgctc ccaggtgaag ttgggctcag ccgctgactt cctgctcgac   | 5880 |
| atcagtgaga ctgacctcag cagcctgacg gccagcatta aggccccatc tggccgagac   | 5940 |
| gagccctgtc tcctgaagag gctgcccac aaccacattg gcatctcctt catcccccg     | 6000 |
| gaagtgggagc aacatctgggt cagcatcaag aaaaatggca accatgtggc caacagcccc | 6060 |
| gtgtctatca tgggtgtcca gtcggagatt ggtgacgccc gccgagccaa agtctatggc   | 6120 |
| cgcggcctgt cagaaggccg gactttcgag atgtctgact tcatcgtgga cacaaggat    | 6180 |
| gcaggttatg gtggcatatc cttggcgggtg gaaggcccca gcaaagtgga catccagacg  | 6240 |
| gaggacctgg aagatggcac ctgcaaagtc tcctacttcc ctaccgtgcc tggggtttat   | 6300 |
| atcgtctcca ccaaattcgc tgacgagcac gtgcctggga gccatttac cgtgaagatc    | 6360 |
| agtggggagg gaagagtcaa agagagcatc acccgacca gtccgggccc gtccgtggcc    | 6420 |
| actgtcggga gcatttgtga cctgaacctg aaaatcccag aaatcaacag cagtgatatg   | 6480 |
| tcggcccacg tcaccagccc ctctggccgt gtgactgagg cagagattgt gcccatggg    | 6540 |
| aagaactcac actgcgtccg gtttgtgcc caggagatgg gcgtgcacac ggtcagcgtc    | 6600 |
| aagtaccgtg ggcagcacgt caccggcagc cccttccagt tcaccgtggg gccacttgg    | 6660 |
| gaaggaggcg ccacaaaggt gcgggcagga ggccctggcc tggagagagg agaagcggga   | 6720 |
| gtcccagctg agttcagcat ttggaccgg gaagcaggcg ctggaggcct ctccatcgct    | 6780 |
| gttgagggcc ccagtaaggc cgagattaca ttogatgacc ataaaaatgg gtcgtgcggt   | 6840 |
| gtatcttata ttgccaaga gcctggtaac tacgaggtgt ccatcaagtt caatgatgag    | 6900 |
| cacatcccgg aaagccccta cctggtgccg gtcacgcac cctccgacga cgcgcccg      | 6960 |
| ctcactgtta tgagccttca ggaatcggga ttaaaagtta accagccagc atcctttgct   | 7020 |
| ataaggttga atggcgcaaa aggcaagatt gatgcaaagg tgcacagccc ctctggagcc   | 7080 |
| gtggaggagt gccacgtgtc tgagctggag ccagataagt atgctgttcg ctccatccct   | 7140 |
| catgagaatg gtgtccacac catcgatgtc aagttcaatg ggagccacgt ggttgaagc    | 7200 |
| cccttcaaag tgcgcgttgg ggagcctgga caagcgggga accctgccct ggtgtccgcc   | 7260 |
| tatggcacgg gactcgaagg gggcaccaca ggtatccagt cggaattctt tattaacacc   | 7320 |
| acccgagcag gtccagggac attatccgtc accatcgaag gccatccaa ggttaaaatg    | 7380 |
| gattgccagg aaacacctga aggtacaaa gtcatgtaca ccccatggc tcctggtaac     | 7440 |

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| tacctgatca gcg tcaaata cgg tggggccc aaccacatcg tgggcagtcc cttcaaggcc | 7500 |
| aaggtgacag gccagcgtct agttagccct ggctcagcca acgagacctc atccatcctg    | 7560 |
| gtggagtcag tgaccaggtc gtctacagag acctgctata gcgccattcc caaggcatcc    | 7620 |
| tcggacgcca gcaaggtgac ctctaagggg gcagggctct caaaggcctt tgtggggccag   | 7680 |
| aagagttcct tcctggtgga ctgcagcaaa gctggctcca acatgctgct gatcggggtc    | 7740 |
| catgggcccc ccacccccctg cgaggagggtc tccatgaagc atgtaggcaa ccagcaatac  | 7800 |
| aacgtcacat acgtcgtcaa ggagaggggc gattatgtgc tggctgtgaa gtggggggag    | 7860 |
| gaacacatcc ctggcagccc ttttcatgtc acagtgcctt aaaacagttt tctcaaatcc    | 7920 |
| tggagagagt tcttgtggtt gcttttgttg cttgtttgta attcatttta taaaaagccc    | 7980 |
| tccagcctgt ttgtggggct gaaaccccat ccctaaaata ttgctgttgt aaaatgcctt    | 8040 |
| cagaaataag tcctagactg gactcttgag ggacatattg gagaatctta agaaatgcaa    | 8100 |
| gcttgttcag ggggctgaga agatcctgag tacactaggt gcaaaccaga actcttggtg    | 8160 |
| gaacagacca gccactgcag cagacagacc aggaacacaa tgagactgac atttcaaaaa    | 8220 |
| aacaaaactg gctagcctga gctgctggtt cactcttcag catttatgaa acaaggctag    | 8280 |
| gggaagatgg gcagagaaaa aggggacacc tagtttggtt gtcatttggc aaaggagatg    | 8340 |
| acttaaaatc cgcttaatct cttccagtgt ccgtgttaat gtatttggct attagatcac    | 8400 |
| tagcactgct ttaccgctcc tcacgcgcaa ccccccatg ctctgtggcc ttcttacact     | 8460 |
| tctcagaggg cagagtggca gccgggcacc ctacagaaac tcagagggca gagtggcagc    | 8520 |
| caggcccaca tgtctctcaa gtacctgtcc cctcgctctg gtgattatct cttgcagaat    | 8580 |
| caccacacga gaccatcccg gcagtcattg ttttgcttta gttttccaag tccgtttcag    | 8640 |
| tcccttcctt ggtctgaaga aattctgcag tggcgagcag tttccactt gccaaagatc     | 8700 |
| ccttttaacc aacactagcc cttgttttta acacacgctc cagcccttca tcagcctggg    | 8760 |
| cagtcttacc aaaatgttta aagtgatctc agagggggccc atggattaac gccctcatcc   | 8820 |
| caaggtccgt cccatgacat aacactccac acccgcccca gccaaacttca tgggtcactt   | 8880 |
| tttctggaaa ataatgatct gtacagacag gacagaatga aactcctgcg ggtctttggc    | 8940 |
| ctgaaagtgt ggaatggtg ggggagagaa gggcagcagc ttattggtg tcttttcacc      | 9000 |
| attggcagaa acagtgcag ctgtgtggtg cagaaatcca gaaatgaggt gtagggaatt     | 9060 |
| ttgcctgcct tcctgcagac ctgagctggc tttggaatga ggttaaagtg tcagggacgt    | 9120 |
| tgcttgagcc caaatgtgta gtgtggtctg ggcaggcaga cctttagggt ttgctgctta    | 9180 |
| gtcctgagga agtggccact cttgtggcag gtgtagtata tggggcgagt gttgggggta    | 9240 |
| aaagcccacc ctacagaaag tggaacagcc cggagcctga tgtgaaagga ccacgggtgt    | 9300 |
| tgtaaagctgg gacacggaag ccaaactgga atcaaacgcc gactgtaaat tgtatcttat   | 9360 |
| aacttattaa ataaaacatt tgctccgtaa agttg                               | 9395 |

5

<210> 28

<211> 2602

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Pro Val Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys  
1 5 10 15

Ile Gln Gln Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys  
20 25 30

Val Asn Lys Arg Ile Gly Asn Leu Gln Thr Asp Leu Ser Asp Gly Leu  
35 40 45

Arg Leu Ile Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg  
50 55 60

Lys Tyr His Gln Arg Pro Thr Phe Arg Gln Met Gln Leu Glu Asn Val  
65 70 75 80

Ser Val Ala Leu Glu Phe Leu Asp Arg Glu Ser Ile Lys Leu Val Ser  
85 90 95

Ile Asp Ser Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly  
100 105 110

Leu Val Trp Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Val Trp  
115 120 125

Glu Asp Glu Gly Asp Asp Asp Ala Lys Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg  
130 135 140

Leu Leu Gly Trp Ile Gln Asn Lys Ile Pro Tyr Leu Pro Ile Thr Asn  
145 150 155 160

Phe Asn Gln Asn Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp  
165 170 175

Ser Cys Ala Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ser Trp Asp Pro Gln  
180 185 190

Lys Pro Val Asp Asn Ala Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp  
195 200 205

# ES 2 720 763 T3

Leu Gly Val Pro Gln Val Ile Thr Pro Glu Glu Ile Ile His Pro Asp  
 210 215 220  
 Val Asp Glu His Ser Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Lys Pro Gly Ala Pro Leu Lys Pro Lys Leu Asn Pro Lys Lys  
 245 250 255  
 Ala Arg Ala Tyr Gly Arg Gly Ile Glu Pro Thr Gly Asn Met Val Lys  
 260 265 270  
 Gln Pro Ala Lys Phe Thr Val Asp Thr Ile Ser Ala Gly Gln Gly Asp  
 275 280 285  
 Val Met Val Phe Val Glu Asp Pro Glu Gly Asn Lys Glu Glu Ala Gln  
 290 295 300  
 Val Thr Pro Asp Ser Asp Lys Asn Lys Thr Tyr Ser Val Glu Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Pro Lys Val Thr Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln  
 325 330 335  
 His Ile Ser Lys Ser Pro Phe Glu Val Ser Val Asp Lys Ala Gln Gly  
 340 345 350  
 Asp Ala Ser Lys Val Thr Ala Lys Gly Pro Gly Leu Glu Ala Val Gly  
 355 360 365  
 Asn Ile Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly Ala  
 370 375 380  
 Gly Val Gly Asp Ile Gly Val Glu Val Glu Asp Pro Gln Gly Lys Asn  
 385 390 395 400  
 Thr Val Glu Leu Leu Val Glu Asp Lys Gly Asn Gln Val Tyr Arg Cys  
 405 410 415  
 Val Tyr Lys Pro Met Gln Pro Gly Pro His Val Val Lys Ile Phe Phe  
 420 425 430  
 Ala Gly Asp Thr Ile Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Gln Val Gly Glu  
 435 440 445  
 Ala Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu Gln Pro  
 450 455 460

# ES 2 720 763 T3

Lys Gly Val Arg Ile Arg Glu Thr Thr Asp Phe Lys Val Asp Thr Lys  
 465 470 475 480  
 Ala Ala Gly Ser Gly Glu Leu Gly Val Thr Met Lys Gly Pro Lys Gly  
 485 490 495  
 Leu Glu Glu Leu Val Lys Gln Lys Asp Phe Leu Asp Gly Val Tyr Ala  
 500 505 510  
 Phe Glu Tyr Tyr Pro Ser Thr Pro Gly Arg Tyr Ser Ile Ala Ile Thr  
 515 520 525  
 Trp Gly Gly His His Ile Pro Lys Ser Pro Phe Glu Val Gln Val Gly  
 530 535 540  
 Pro Glu Ala Gly Met Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu His  
 545 550 555 560  
 Gly Gly Ile Val Gly Arg Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ser Ile Gly  
 565 570 575  
 Ser Glu Val Gly Ser Leu Gly Phe Ala Ile Glu Gly Pro Ser Gln Ala  
 580 585 590  
 Lys Ile Glu Tyr Asn Asp Gln Asn Asp Gly Ser Cys Asp Val Lys Tyr  
 595 600 605  
 Trp Pro Lys Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Ile Met Cys Asp Asp  
 610 615 620  
 Glu Asp Ile Lys Asp Ser Pro Tyr Met Ala Phe Ile His Pro Ala Thr  
 625 630 635 640  
 Gly Gly Tyr Asn Pro Asp Leu Val Arg Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Glu  
 645 650 655  
 Lys Ser Gly Cys Ile Val Asn Asn Leu Ala Glu Phe Thr Val Asp Pro  
 660 665 670  
 Lys Asp Ala Gly Lys Ala Pro Leu Lys Ile Phe Ala Gln Asp Gly Glu  
 675 680 685  
 Gly Gln Arg Ile Asp Ile Gln Met Lys Asn Arg Met Asp Gly Thr Tyr  
 690 695 700  
 Ala Cys Ser Tyr Thr Pro Val Lys Ala Ile Lys His Thr Ile Ala Val  
 705 710 715 720

# ES 2 720 763 T3

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

ES 2 720 763 T3

[illegible]

# ES 2 720 763 T3

|                 |                             |                                 |             |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------|
| Leu Thr<br>1205 | Met Lys Tyr Gly<br>1210     | Gly Glu Leu Val Pro His<br>1215 | Phe Pro Ala |
| Arg Val<br>1220 | Lys Val Glu Pro Ala<br>1225 | Val Asp Thr Ser Arg<br>1230     | Ile Lys Val |
| Phe Gly<br>1235 | Pro Gly Ile Glu Gly<br>1240 | Lys Asp Val Phe Arg<br>1245     | Glu Ala Thr |
| Thr Asp<br>1250 | Phe Thr Val Asp Ser<br>1255 | Arg Pro Leu Thr Gln<br>1260     | Val Gly Gly |
| Asp His<br>1265 | Ile Lys Ala His Ile<br>1270 | Ala Asn Pro Ser Gly<br>1275     | Ala Ser Thr |
| Glu Cys<br>1280 | Phe Val Thr Asp Asn<br>1285 | Ala Asp Gly Thr Tyr<br>1290     | Gln Val Glu |
| Tyr Thr<br>1295 | Pro Phe Glu Lys Gly<br>1300 | Leu His Val Val Glu<br>1305     | Val Thr Tyr |
| Asp Asp<br>1310 | Val Pro Ile Pro Asn<br>1315 | Ser Pro Phe Lys Val<br>1320     | Ala Val Thr |
| Glu Gly<br>1325 | Cys Gln Pro Ser Arg<br>1330 | Val Gln Ala Gln Gly<br>1335     | Pro Gly Leu |
| Lys Glu<br>1340 | Ala Phe Thr Asn Lys<br>1345 | Pro Asn Val Phe Thr<br>1350     | Val Val Thr |
| Arg Gly<br>1355 | Ala Gly Ile Gly Gly<br>1360 | Leu Gly Ile Thr Val<br>1365     | Glu Gly Pro |
| Ser Glu<br>1370 | Ser Lys Ile Asn Cys<br>1375 | Arg Asp Asn Lys Asp<br>1380     | Gly Ser Cys |
| Ser Ala<br>1385 | Glu Tyr Ile Pro Phe<br>1390 | Ala Pro Gly Asp Tyr<br>1395     | Asp Val Asn |
| Ile Thr<br>1400 | Tyr Gly Gly Ala His<br>1405 | Ile Pro Gly Ser Pro<br>1410     | Phe Arg Val |
| Pro Val<br>1415 | Lys Asp Val Val Asp<br>1420 | Pro Ser Lys Val Lys<br>1425     | Ile Ala Gly |
| Pro Gly<br>1430 | Leu Gly Ser Gly Val<br>1435 | Arg Ala Arg Val Leu<br>1440     | Gln Ser Phe |

# ES 2 720 763 T3

|      |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Thr  | Val | Asp | Ser | Ser | Lys | Ala  | Gly | Leu | Ala | Pro | Leu  | Glu | Val | Arg |
| 1445 |     |     |     |     |     | 1450 |     |     |     |     | 1455 |     |     |     |
| Val  | Leu | Gly | Pro | Arg | Gly | Leu  | Val | Glu | Pro | Val | Asn  | Val | Val | Asp |
| 1460 |     |     |     |     |     | 1465 |     |     |     |     | 1470 |     |     |     |
| Asn  | Gly | Asp | Gly | Thr | His | Thr  | Val | Thr | Tyr | Thr | Pro  | Ser | Gln | Glu |
| 1475 |     |     |     |     |     | 1480 |     |     |     |     | 1485 |     |     |     |
| Gly  | Pro | Tyr | Met | Val | Ser | Val  | Lys | Tyr | Ala | Asp | Glu  | Glu | Ile | Pro |
| 1490 |     |     |     |     |     | 1495 |     |     |     |     | 1500 |     |     |     |
| Arg  | Ser | Pro | Phe | Lys | Val | Lys  | Val | Leu | Pro | Thr | Tyr  | Asp | Ala | Ser |
| 1505 |     |     |     |     |     | 1510 |     |     |     |     | 1515 |     |     |     |
| Lys  | Val | Thr | Ala | Ser | Gly | Pro  | Gly | Leu | Ser | Ser | Tyr  | Gly | Val | Pro |
| 1520 |     |     |     |     |     | 1525 |     |     |     |     | 1530 |     |     |     |
| Ala  | Ser | Leu | Pro | Val | Asp | Phe  | Ala | Ile | Asp | Ala | Arg  | Asp | Ala | Gly |
| 1535 |     |     |     |     |     | 1540 |     |     |     |     | 1545 |     |     |     |
| Glu  | Gly | Leu | Leu | Ala | Val | Gln  | Ile | Thr | Asp | Gln | Glu  | Gly | Lys | Pro |
| 1550 |     |     |     |     |     | 1555 |     |     |     |     | 1560 |     |     |     |
| Lys  | Arg | Ala | Ile | Val | His | Asp  | Asn | Lys | Asp | Gly | Thr  | Tyr | Ala | Val |
| 1565 |     |     |     |     |     | 1570 |     |     |     |     | 1575 |     |     |     |
| Thr  | Tyr | Ile | Pro | Asp | Lys | Thr  | Gly | Arg | Tyr | Met | Ile  | Gly | Val | Thr |
| 1580 |     |     |     |     |     | 1585 |     |     |     |     | 1590 |     |     |     |
| Tyr  | Gly | Gly | Asp | Asp | Ile | Pro  | Leu | Ser | Pro | Tyr | Arg  | Ile | Arg | Ala |
| 1595 |     |     |     |     |     | 1600 |     |     |     |     | 1605 |     |     |     |
| Thr  | Gln | Thr | Gly | Asp | Ala | Ser  | Lys | Cys | Leu | Ala | Thr  | Gly | Pro | Gly |
| 1610 |     |     |     |     |     | 1615 |     |     |     |     | 1620 |     |     |     |
| Ile  | Ala | Ser | Thr | Val | Lys | Thr  | Gly | Glu | Glu | Val | Gly  | Phe | Val | Val |
| 1625 |     |     |     |     |     | 1630 |     |     |     |     | 1635 |     |     |     |
| Asp  | Ala | Lys | Thr | Ala | Gly | Lys  | Gly | Lys | Val | Thr | Cys  | Thr | Val | Leu |
| 1640 |     |     |     |     |     | 1645 |     |     |     |     | 1650 |     |     |     |
| Thr  | Pro | Asp | Gly | Thr | Glu | Ala  | Glu | Ala | Asp | Val | Ile  | Glu | Asn | Glu |
| 1655 |     |     |     |     |     | 1660 |     |     |     |     | 1665 |     |     |     |
| Asp  | Gly | Thr | Tyr | Asp | Ile | Phe  | Tyr | Thr | Ala | Ala | Lys  | Pro | Gly | Thr |
| 1670 |     |     |     |     |     | 1675 |     |     |     |     | 1680 |     |     |     |

# ES 2 720 763 T3

|                 |                             |                             |             |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| Tyr Val<br>1685 | Ile Tyr Val Arg Phe<br>1690 | Gly Gly Val Asp Ile<br>1695 | Pro Asn Ser |
| Pro Phe<br>1700 | Thr Val Met Ala Thr<br>1705 | Asp Gly Glu Val Thr<br>1710 | Ala Val Glu |
| Glu Ala<br>1715 | Pro Val Asn Ala Cys<br>1720 | Pro Pro Gly Phe Arg<br>1725 | Pro Trp Val |
| Thr Glu<br>1730 | Glu Ala Tyr Val Pro<br>1735 | Val Ser Asp Met Asn<br>1740 | Gly Leu Gly |
| Phe Lys<br>1745 | Pro Phe Asp Leu Val<br>1750 | Ile Pro Phe Ala Val<br>1755 | Arg Lys Gly |
| Glu Ile<br>1760 | Thr Gly Glu Val His<br>1765 | Met Pro Ser Gly Lys<br>1770 | Thr Ala Thr |
| Pro Glu<br>1775 | Ile Val Asp Asn Lys<br>1780 | Asp Gly Thr Val Thr<br>1785 | Val Arg Tyr |
| Ala Pro<br>1790 | Thr Glu Val Gly Leu<br>1795 | His Glu Met His Ile<br>1800 | Lys Tyr Met |
| Gly Ser<br>1805 | His Ile Pro Glu Ser<br>1810 | Pro Leu Gln Phe Tyr<br>1815 | Val Asn Tyr |
| Pro Asn<br>1820 | Ser Gly Ser Val Ser<br>1825 | Ala Tyr Gly Pro Gly<br>1830 | Leu Val Tyr |
| Gly Val<br>1835 | Ala Asn Lys Thr Ala<br>1840 | Thr Phe Thr Ile Val<br>1845 | Thr Glu Asp |
| Ala Gly<br>1850 | Glu Gly Gly Leu Asp<br>1855 | Leu Ala Ile Glu Gly<br>1860 | Pro Ser Lys |
| Ala Glu<br>1865 | Ile Ser Cys Ile Asp<br>1870 | Asn Lys Asp Gly Thr<br>1875 | Cys Thr Val |
| Thr Tyr<br>1880 | Leu Pro Thr Leu Pro<br>1885 | Gly Asp Tyr Ser Ile<br>1890 | Leu Val Lys |
| Tyr Asn<br>1895 | Asp Lys His Ile Pro<br>1900 | Gly Ser Pro Phe Thr<br>1905 | Ala Lys Ile |
| Thr Asp         | Asp Ser Arg Arg Cys         | Ser Gln Val Lys Leu         | Gly Ser Ala |

# ES 2 720 763 T3

| 1910            | 1915                        | 1920                        |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Ala Asp<br>1925 | Phe Leu Leu Asp<br>1930     | Ile Ser Glu Thr Asp<br>1935 |
| Thr Ala<br>1940 | Ser Ile Lys Ala Pro<br>1945 | Glu Pro Cys Leu<br>1950     |
| Leu Lys<br>1955 | Arg Leu Pro Asn Asn<br>1960 | His Ile Gly Ile Ser<br>1965 |
| Arg Glu<br>1970 | Val Gly Glu His Leu<br>1975 | Val Ser Ile Lys Lys<br>1980 |
| His Val<br>1985 | Ala Asn Ser Pro Val<br>1990 | Val Val Gln Ser Glu<br>1995 |
| Ile Gly<br>2000 | Asp Ala Arg Arg Ala<br>2005 | Lys Val Tyr Gly Arg<br>2010 |
| Glu Gly<br>2015 | Arg Thr Phe Glu Met<br>2020 | Ser Asp Phe Ile Val<br>2025 |
| Asp Ala<br>2030 | Gly Tyr Gly Gly Ile<br>2035 | Ser Leu Ala Val Glu<br>2040 |
| Lys Val<br>2045 | Asp Ile Gln Thr Glu<br>2050 | Asp Leu Glu Asp Gly<br>2055 |
| Val Ser<br>2060 | Tyr Phe Pro Thr Val<br>2065 | Pro Gly Val Tyr Ile<br>2070 |
| Lys Phe<br>2075 | Ala Asp Glu His Val<br>2080 | Pro Gly Ser Pro Phe<br>2085 |
| Ile Ser<br>2090 | Gly Glu Gly Arg Val<br>2095 | Lys Glu Ser Ile Thr<br>2100 |
| Arg Ala<br>2105 | Pro Ser Val Ala Thr<br>2110 | Val Gly Ser Ile Cys<br>2115 |
| Leu Lys<br>2120 | Ile Pro Glu Ile Asn<br>2125 | Ser Ser Asp Met Ser<br>2130 |
| Thr Ser<br>2135 | Pro Ser Gly Arg Val<br>2140 | Thr Glu Ala Glu Ile<br>2145 |

# ES 2 720 763 T3

|      |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Gly  | Lys | Asn | Ser | His | Cys | Val  | Arg | Phe | Val | Pro | Gln  | Glu | Met | Gly |
| 2150 |     |     |     |     |     | 2155 |     |     |     |     | 2160 |     |     |     |
| Val  | His | Thr | Val | Ser | Val | Lys  | Tyr | Arg | Gly | Gln | His  | Val | Thr | Gly |
| 2165 |     |     |     |     |     | 2170 |     |     |     |     | 2175 |     |     |     |
| Ser  | Pro | Phe | Gln | Phe | Thr | Val  | Gly | Pro | Leu | Gly | Glu  | Gly | Gly | Ala |
| 2180 |     |     |     |     |     | 2185 |     |     |     |     | 2190 |     |     |     |
| His  | Lys | Val | Arg | Ala | Gly | Gly  | Pro | Gly | Leu | Glu | Arg  | Gly | Glu | Ala |
| 2195 |     |     |     |     |     | 2200 |     |     |     |     | 2205 |     |     |     |
| Gly  | Val | Pro | Ala | Glu | Phe | Ser  | Ile | Trp | Thr | Arg | Glu  | Ala | Gly | Ala |
| 2210 |     |     |     |     |     | 2215 |     |     |     |     | 2220 |     |     |     |
| Gly  | Gly | Leu | Ser | Ile | Ala | Val  | Glu | Gly | Pro | Ser | Lys  | Ala | Glu | Ile |
| 2225 |     |     |     |     |     | 2230 |     |     |     |     | 2235 |     |     |     |
| Thr  | Phe | Asp | Asp | His | Lys | Asn  | Gly | Ser | Cys | Gly | Val  | Ser | Tyr | Ile |
| 2240 |     |     |     |     |     | 2245 |     |     |     |     | 2250 |     |     |     |
| Ala  | Gln | Glu | Pro | Gly | Asn | Tyr  | Glu | Val | Ser | Ile | Lys  | Phe | Asn | Asp |
| 2255 |     |     |     |     |     | 2260 |     |     |     |     | 2265 |     |     |     |
| Glu  | His | Ile | Pro | Glu | Ser | Pro  | Tyr | Leu | Val | Pro | Val  | Ile | Ala | Pro |
| 2270 |     |     |     |     |     | 2275 |     |     |     |     | 2280 |     |     |     |
| Ser  | Asp | Asp | Ala | Arg | Arg | Leu  | Thr | Val | Met | Ser | Leu  | Gln | Glu | Ser |
| 2285 |     |     |     |     |     | 2290 |     |     |     |     | 2295 |     |     |     |
| Gly  | Leu | Lys | Val | Asn | Gln | Pro  | Ala | Ser | Phe | Ala | Ile  | Arg | Leu | Asn |
| 2300 |     |     |     |     |     | 2305 |     |     |     |     | 2310 |     |     |     |
| Gly  | Ala | Lys | Gly | Lys | Ile | Asp  | Ala | Lys | Val | His | Ser  | Pro | Ser | Gly |
| 2315 |     |     |     |     |     | 2320 |     |     |     |     | 2325 |     |     |     |
| Ala  | Val | Glu | Glu | Cys | His | Val  | Ser | Glu | Leu | Glu | Pro  | Asp | Lys | Tyr |
| 2330 |     |     |     |     |     | 2335 |     |     |     |     | 2340 |     |     |     |
| Ala  | Val | Arg | Phe | Ile | Pro | His  | Glu | Asn | Gly | Val | His  | Thr | Ile | Asp |
| 2345 |     |     |     |     |     | 2350 |     |     |     |     | 2355 |     |     |     |
| Val  | Lys | Phe | Asn | Gly | Ser | His  | Val | Val | Gly | Ser | Pro  | Phe | Lys | Val |
| 2360 |     |     |     |     |     | 2365 |     |     |     |     | 2370 |     |     |     |
| Arg  | Val | Gly | Glu | Pro | Gly | Gln  | Ala | Gly | Asn | Pro | Ala  | Leu | Val | Ser |
| 2375 |     |     |     |     |     | 2380 |     |     |     |     | 2385 |     |     |     |

# ES 2 720 763 T3

Ala Tyr Gly Thr Gly Leu Glu Gly Gly Thr Thr Gly Ile Gln Ser  
2390 2395 2400

Glu Phe Phe Ile Asn Thr Thr Arg Ala Gly Pro Gly Thr Leu Ser  
2405 2410 2415

Val Thr Ile Glu Gly Pro Ser Lys Val Lys Met Asp Cys Gln Glu  
2420 2425 2430

Thr Pro Glu Gly Tyr Lys Val Met Tyr Thr Pro Met Ala Pro Gly  
2435 2440 2445

Asn Tyr Leu Ile Ser Val Lys Tyr Gly Gly Pro Asn His Ile Val  
2450 2455 2460

Gly Ser Pro Phe Lys Ala Lys Val Thr Gly Gln Arg Leu Val Ser  
2465 2470 2475

Pro Gly Ser Ala Asn Glu Thr Ser Ser Ile Leu Val Glu Ser Val  
2480 2485 2490

Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Cys Tyr Ser Ala Ile Pro Lys Ala  
2495 2500 2505

Ser Ser Asp Ala Ser Lys Val Thr Ser Lys Gly Ala Gly Leu Ser  
2510 2515 2520

Lys Ala Phe Val Gly Gln Lys Ser Ser Phe Leu Val Asp Cys Ser  
2525 2530 2535

Lys Ala Gly Ser Asn Met Leu Leu Ile Gly Val His Gly Pro Thr  
2540 2545 2550

Thr Pro Cys Glu Glu Val Ser Met Lys His Val Gly Asn Gln Gln  
2555 2560 2565

Tyr Asn Val Thr Tyr Val Val Lys Glu Arg Gly Asp Tyr Val Leu  
2570 2575 2580

Ala Val Lys Trp Gly Glu Glu His Ile Pro Gly Ser Pro Phe His  
2585 2590 2595

Val Thr Val Pro  
2600  
<210> 29  
<211> 9467  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 29

# ES 2 720 763 T3

|             |            |             |            |            |            |      |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| gcggccaggg  | gcgggcccgc | gcagagcagc  | accggccgtg | gctccggtag | cagcaagttc | 60   |
| gaaccccgtc  | cccgtccgc  | ttcggttctc  | gctccttcgg | cccttgggcc | tccaaacacc | 120  |
| agtccccggc  | agctcgttgc | gcattgcgct  | ctccccgcca | ccaggatgcc | ggtaaccgag | 180  |
| aaggatctag  | ctgaggacgc | gccttggaag  | aagatccagc | agaacacggt | cacacgctgg | 240  |
| tgcaacgagc  | acctcaagtg | cgtgaacaaa  | cgcacccgga | acctgcagac | cgacctgagc | 300  |
| gacgggctgc  | ggctcatcgc | gctgctcgag  | gtgctcagcc | agaagcgcac | gtaccgcaag | 360  |
| taccatcagc  | ggcccacctt | tcgccagatg  | cagctcgaga | atgtgtccgt | ggcgctcgag | 420  |
| ttcctggacc  | gtgagagcat | caagctcgtg  | tccatcgata | gcaaagccat | tgtggatggg | 480  |
| aacctgaagc  | tcatcttggg | tctggtgtgg  | acgctgatcc | tccactactc | catctccatg | 540  |
| cccgtgtggg  | aggatgaagg | ggatgatgat  | gccaaagaag | agacgccaaa | gcagaggctg | 600  |
| ctggggtgga  | ttcagaacaa | gatccccctac | ttgcccatca | ccaactttaa | ccagaactgg | 660  |
| caagacggga  | aagccctggg | agccctggta  | gacagctgtg | ctccaggtct | gtgccagac  | 720  |
| tgggaatcct  | gggacccgca | gaagcctgtg  | gataatgcac | gagaagccat | gcagcaggca | 780  |
| gatgactggc  | tgggtgtccc | acaggtcatc  | actcctgaag | aatcattca  | cccggatgtg | 840  |
| gacgagcact  | cagttatgac | ttacctgtcc  | cagttcccca | aagccaagct | caagccgggg | 900  |
| gctcctctca  | aacccaaact | caacccgaag  | aaagccaggg | cctatggcag | aggaatcgag | 960  |
| cccactggaa  | acatggtgaa | gcagccagcc  | aagttcactg | tggacaccat | cagcgccggg | 1020 |
| caaggagacg  | tgatggtgtt | tggtgaggac  | ccagaaggga | acaaagagga | ggcacaagtg | 1080 |
| accctgaca   | gtgacaagaa | caagacatac  | tctgtggagt | atctgcccaa | ggtcaccggg | 1140 |
| ctacacaaag  | tcacagtcct | ctttgcagga  | cagcacatct | ccaagagccc | atttgaagtg | 1200 |
| agtgttgaca  | aggcccaggg | agatgccagt  | aaagtcactg | caaaagggtc | agggttggaa | 1260 |
| gctgtaggga  | acatcgccaa | taagcccacc  | tactttgaca | tctatacggc | aggagctggt | 1320 |
| gtgggtgaca  | ttggtgtgga | ggtggaagat  | cccagggga  | agaacaccgt | ggagttgctc | 1380 |
| gtggaagaca  | aaggaaacca | ggtgtatcga  | tgtgtgtaca | aacccatgca | gcctggccct | 1440 |
| cacgtggtca  | agatcttctt | tgctggggac  | actattccta | agagtcctct | cggtgtgcag | 1500 |
| gttggggaag  | cctgcaatcc | aatgcctgc   | cgggccagtg | gccgaggcct | acaacccaaa | 1560 |
| ggcgtccgta  | tccgggagac | cacagatttc  | aaggttgaca | ccaaagctgc | aggaagtggg | 1620 |
| gagctcgggtg | taaccatgaa | gggtcctaag  | ggtctggagg | agctggtgaa | gcagaaagac | 1680 |
| tttctggatg  | gggtctacgc | attcgagtat  | taccccagca | ccccggggag | atacagcatt | 1740 |
| gccatcacat  | gggggggaca | ccacattcca  | aagagcccct | ttgaagttca | agttggccct | 1800 |

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gaagcgggta tgcagaaagt ccgtgcttgg ggcctgggc tccatggtgg gattgtcggg    | 1860 |
| cggtcagcgg acttcgtggt agaatccatt ggctctgaag tggggtctct ggggtttgcc   | 1920 |
| attgaaggcc cctctcaggc aaagattgag tacaacgacc agaataatgg atcgtgtgat   | 1980 |
| gtcaaaact ggcceaagga gcctggcgaa tatgctgttc acatcatgtg tgacgacgaa    | 2040 |
| gacatcaagg acagcccgtg catggccttc atccaccag ccacgggagg ctacaaccct    | 2100 |
| gatctggttc gagcatacgg gccaggtttg gagaaatctg gatgcattgt caacaacctg   | 2160 |
| gccgagtcca ctgtggatcc taaggatgct ggaaaagctc ccttaaagat atttgctcag   | 2220 |
| gatggggaag gccaacgcat tgacatccag atgaagaacc ggatggacgg cacatatgca   | 2280 |
| tgctcataca ccccggtgaa ggccatcaag cacaccattg ctgtggtctg gggaggcgtg   | 2340 |
| aacatcccgc acagccccta cagggtcaac atcgggcaag gtagccatcc tcagaaggtc   | 2400 |
| aaagtgtttg ggccagggtg ggagagaagt ggtctgaagg caaatgaacc tacacacttc   | 2460 |
| acgggtggact gtactgaggc tggggaaggat gatgtcagtg ttggcattaa gtgtgatgcc | 2520 |
| cgggtgttaa gtgaagatga ggaagacgtg gattttgaca ttattcaca tgccaatgat    | 2580 |
| acgttcacag tcaaatatgt gcctcctgct gctgggcgat aactatcaa agttctcttt    | 2640 |
| gcctctcagg aaatccccgc cagccctttc agagtcaaag ttgacccttc ccacgatgcc   | 2700 |
| agcaaagtga aggcagaagg cccagggttc agcaaagcag gtgtggaaaa tgggaaaccg   | 2760 |
| accacttca ctgtctacac caagggggct gggaaagccc cgctcaacgt gcagttcaac    | 2820 |
| agccctcttc ctggcgatgc agtgaaggat ttggatatca tcgataatta tgactactct   | 2880 |
| cacacggtta aatatacacc caccaacag ggcaacatgc aggttctggt gacttacggt    | 2940 |
| ggcgatocca tccctaaaag ccctttcact gtgggtgttg ctgcaccgct ggatctgagc   | 3000 |
| aagataaac tcaatgggct ggaaaacagg gtggaagttg ggaaggatca ggagttcacc    | 3060 |
| gttgatacca ggggggcagg aggccagggg aagctggacg tgacaatcct cagcccctct   | 3120 |
| cggaaggctg tgccatgcct agtgacacct gtgacaggcc gggagaacag cacggccaag   | 3180 |
| ttcatccctc gggaggaggg gctgtatgct gtagacgtga cctacgatgg acaccctgtg   | 3240 |
| cccgggagcc cctacacagt ggaggcctcg ctgccaccag atcccagcaa ggtgaaggcc   | 3300 |
| cacggtcccg gcctcgaagg tggctctgtg ggcaagcctg ccgagttcac catcgatacc   | 3360 |
| aaaggagctg gtactggagg tctgggctta acggtggaag gtccgtgcga ggccaaaatc   | 3420 |
| gagtgtccg acaatggtga tgggacctgc tccgtctctt accttccac aaaaccggg      | 3480 |
| gagtacttcg tcaacatcct ctttgaagaa gtccacatac ctgggtctcc cttcaaagct   | 3540 |
| gacattgaaa tgccctttga cccctctaaa gtcgtggcat cggggccagg tctcgagcac   | 3600 |
| gggaagggtg gtgaagctgg cctccttagc gtcgactgct cggaagcggg accgggggcc   | 3660 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| ctgggcctgg aagctgtctc ggactcggga acaaaagccg aagtcagtat tcagaacaac   | 3720 |
| aaagatggca cctacgcggt gacctacgtg cccctgacgg ccggcatgta cacgttgacc   | 3780 |
| atgaagtatg gtggcgaact cgtgccacac ttccccgccc ggggtcaagggt ggagcccgcc | 3840 |
| gtggacacca gcaggatcaa agtctttgga ccaggaatag aagggaaaga tgtgttccgg   | 3900 |
| gaagctacca ccgactttac agttgactct cggccgctga cccaggttgg gggtgaccac   | 3960 |
| atcaaggccc acattgccaa cccctcaggg gcctccaccg agtgctttgt cacagacaat   | 4020 |
| gcggatggga cctaccaggt ggaatacaca ccctttgaga aaggtctcca tgtagtggag   | 4080 |
| gtgacatatg atgacgtgcc tatcccaaac agtcccttca aggtggctgt cactgaaggc   | 4140 |
| tgccagccat ctagggtgca agcccaagga cctggattga aagaggcctt taccaacaag   | 4200 |
| cccaatgtct tcaccgtggt taccagaggc gcaggaattg gtgggcttgg cataactgtt   | 4260 |
| gagggacccat cagagtcgaa gataaattgc agagacaaca aggatggcag ctgcagtgt   | 4320 |
| gagtacattc ctttcgcacc gggggattac gatgttaata tcacatatgg aggagccac    | 4380 |
| atccccggca gcccttcag ggttcctgtg aaggatgttg tggacccag caagggtcaag    | 4440 |
| attgccggcc ccgggctggg ctccaggcgtc cgagcccggtg tcctgcagtc cttcacggtg | 4500 |
| gacagcagca aggctggcct ggctccgctg gaagtgaggg ttctgggccc acgaggcttg   | 4560 |
| gtggagccag tgaacgtggt ggacaatgga gatggcacac acacagtaac ctacacccca   | 4620 |
| tctcaggagg gacctacat ggtctcagtt aaatatgctg atgaagagat tcctcgagct    | 4680 |
| cccttcaagg tcaaggtcct tcccacatat gatgccagca aagtgactgc cagtggcccc   | 4740 |
| ggccttagtt cctatggtgt gcctgccagt ctacctgtgg actttgcaat tgatgcccgga  | 4800 |
| gatgccgggg aaggcctgct tgctgttcaa ataacggacc aagaaggaaa acccaaaaga   | 4860 |
| gccattgtcc atgacaataa agatggcacg tatgctgtca cctacatccc cgacaagact   | 4920 |
| gggcgctata tgattggagt cacctacggg ggtgacgaca tcccactttc tccttatcgc   | 4980 |
| atccgagcca cacagacggg tgatgccagc aagtgcctgg ccacgggtcc tggaatcgcc   | 5040 |
| tccactgtga aaactggcga agaagtaggc tttgtggttg atgccaagac tgccgggaag   | 5100 |
| ggtaaagtga cctgcacggt tctgacccca gatggcactg aggccgaggc cgatgtcatt   | 5160 |
| gagaatgaag atggaaccta tgacatcttc tacacagctg ccaagccggg cacatatgtg   | 5220 |
| atctatgtgc gcttcggttg tgttgatatt cctaacagcc ccttactgt catggccaca    | 5280 |
| gatggggaag tcacagccgt ggaggaggca ccggtaaagt catgtccccc tggattcagg   | 5340 |
| ccctgggtga ccgaagaggc ctatgtccca gtgagtgaac tgaacggcct gggatttaag   | 5400 |
| ccttttgacc tggtcattcc gtttgctgtc aggaaaggag aaatcactgg agaggccac    | 5460 |
| atgccttctg ggaagacagc cacacctgag attgtggaca acaaggacgg cacggtcact   | 5520 |
| gtagatatg cccccactga ggtcgggctc catgagatgc acatcaaata catgggcagc    | 5580 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| cacatccctg agagcccact ccagttctac gtgaactacc ccaacagtgg aagtgtttct   | 5640 |
| gcatacggtc caggcctcgt gtatggagtg gccacaacaaa ctgccacctt caccatcgtc  | 5700 |
| acagaggatg caggagaagg tggctctggac ttggctattg agggcccctc aaaagcagaa  | 5760 |
| atcagctgca ttgacaataa agatggggaca tgcacagtga cctacctgcc gactctgcca  | 5820 |
| ggcgactaca gcattctggt caagtacaat gacaagcaca tccctggcag ccccttcaca   | 5880 |
| gccaaagatca cagatgacag caggcgggtgc tcccaggtga agttgggctc agccgctgac | 5940 |
| ttcctgctcg acatcagtga gactgacctc agcagcctga cggccagcat taaggcccca   | 6000 |
| tctggccgag acgagccctg tctcctgaag aggctgcccc acaaccacat tggcatctcc   | 6060 |
| ttcatcccc gggaagtggg cgaacatctg gtcagcatca agaaaaatgg caaccatgtg    | 6120 |
| gccaaacagcc ccgtgtctat catggtgggtc cagtcggaga ttggtgacgc ccgccgagcc | 6180 |
| aaagtctatg gccgcggcct gtcagaaggc cggactttcg agatgtctga cttcatcgtg   | 6240 |
| gacacaaggg atgcaggtta tgggtggcata tccttgccgg tggaaggccc cagcaaagtg  | 6300 |
| gacatccaga cggaggacct ggaagatggc acctgcaaag tctcctactt ccctaccgtg   | 6360 |
| cctgggggttt atatcgtctc caccaaattc gctgacgagc acgtgcctgg gagccattt   | 6420 |
| accgtgaaga tcagtgggga gggaagagtc aaagagagca tcacccgcac cagtcggggc   | 6480 |
| ccgtccgtgg ccaactgtcgg gagcatthgt gacctgaacc tgaaaatccc agaaatcaac  | 6540 |
| agcagtgata tgtcggccca cgtcaccagc ccctctggcc gtgtgactga ggcagagatt   | 6600 |
| gtgcccatgg ggaagaactc aactgcgtc cggtttgtgc cccaggagat gggcgtgcac    | 6660 |
| acggtcagcg tcaagtaccg tgggcagcac gtcaccggca gccccttcca gttcacctg    | 6720 |
| gggccacttg gtgaaggagg cggccacaag gtgcgggcag gaggccctgg cctggagaga   | 6780 |
| ggagaagcgg gagtcccagc tgagttcagc atttggacct gggaagcagg cgctggaggc   | 6840 |
| ctctccatcg ctgttgaggg cccagtaag gccgagatta cattcgatga ccataaaaat    | 6900 |
| gggtcgtgcg gtgtatctta tattgccaa gagcctggta actacgaggt gtccatcaag    | 6960 |
| ttcaatgatg agcacatccc ggaaagcccc tacctggtgc cggtcacgc accctccgac    | 7020 |
| gacgcccgcg gcctcactgt tatgagcctt cagggaatcg gattaaaagt taaccagcca   | 7080 |
| gcatcccttg ctataaggtt gaatggcgca aaaggcaaga ttgatgcaaa ggtgcacagc   | 7140 |
| ccctctggag ccgtggagga gtgccacgtg tctgagctgg agccagataa gtatgctgtt   | 7200 |
| cgcttcatcc ctcatgagaa tgggtgccac accatcgatg tcaagttcaa tgggagccac   | 7260 |
| gtggttgga gccccttcaa agtgcgcgtt ggggagcctg gacaagcggg gaaccctgcc    | 7320 |
| ctggtgtccg cctatggcac gggactcgaa gggggcacca caggatatcca gtcggaattc  | 7380 |
| tttattaaca ccacccgagc aggtccaggg acattatccg tcaccatcga aggcccatcc   | 7440 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| aaggttaaaa tggattgcc a ggaacacct gaaggggtaca aagtcattgta ccccccatg  | 7500 |
| gctcctggta actacctgat cagcgtcaaa tacgggtggc ccaaccacat cgtgggcagt   | 7560 |
| cccttcaagg ccaaggtgac aggccagcgt ctagtttagc ctggctcagc caacgagacc   | 7620 |
| tcattccatcc tgggtggagtc agtgaccagg tcgtctacag agacctgcta tagcgccatt | 7680 |
| cccaaggcat cctcggacgc cagcaagggtg acctctaagg gggcagggtc ctcaaaggcc  | 7740 |
| tttgtgggcc agaagagttc cttcctgggtg gactgcagca aagctggctc caacatgctg  | 7800 |
| ctgatcgggg tccatggggc caccacccc tgcgaggagg tctccatgaa gcatgtaggc    | 7860 |
| aaccagcaat acaacgtcac atacgtcgtc aaggagaggg gcgattatgt gctggctgtg   | 7920 |
| aagtgggggg aggaacacat ccctggcagc ccttttcatg tcacagtgcc ttaaaacagt   | 7980 |
| tttctcaaat cctggagaga gttcttgttg ttgcttttgt tgcttgtttg taattcattt   | 8040 |
| tatacaaagc cctccagcct gtttgtgggg ctgaaacccc atccctaaaa tattgctgtt   | 8100 |
| gtaaaatgcc ttcagaaata agtcctagac tggactcttg agggacatat tggagaatct   | 8160 |
| taagaaatgc aagcttgttc agggggctga gaagatcctg agtacactag gtgcaaacca   | 8220 |
| gaactccttg tggaacagac cagccactgc agcagacaga ccaggaacac aatgagactg   | 8280 |
| acattttcaa aaaacaaaac tggctagcct gagctgctgg ttcactcttc agcatttatg   | 8340 |
| aaacaaggct aggggaagat gggcagagaa aaaggggaca cctagtttgg ttgtcatttg   | 8400 |
| gcaaaggaga tgacttaaaa tccgcttaat ctcttccagt gtccgtgtta atgtatttgg   | 8460 |
| ctattagatc actagcactg ctttaccgct cctcatcgcc aacaccccga tgctctgtgg   | 8520 |
| ccttcttaca cttctcagag ggcagagtgg cagccgggca ccctacagaa actcagaggg   | 8580 |
| cagagtggca gccaggccca catgtctctc aagtaacctgt cccctcgctc tggtgattat  | 8640 |
| ttcttgcaga atcaccacac gagaccatcc cggcagtcct ggttttgctt tagttttcca   | 8700 |
| agtccgtttc agtcccttcc ttggtctgaa gaaattctgc agtggcgagc agtttccac    | 8760 |
| ttgccaaaga tcccttttaa ccaacactag cccttggttt taacacacgc tccagccctt   | 8820 |
| catcagcctg ggcagctotta ccaaaatggt taaagtgatc tcagaggggc ccatggatta  | 8880 |
| acgccctcat cccaagggtc gtcccatgac ataacactcc acaccgccc cagccaactt    | 8940 |
| catgggtcac ttttctgga aaataatgat ctgtacagac aggcagaaat gaaactcctg    | 9000 |
| cgggtccttg gcctgaaagt tgggaatggt tgggggagag aagggcagca gcttattggt   | 9060 |
| ggtcttttca ccattggcag aaacagttag agctgtgtgg tgcagaaatc cagaaatgag   | 9120 |
| gtgtagggaa ttttgctgc cttcctgcag acctgagctg gctttggaat gaggttaaag    | 9180 |
| tgtcagggac gttgcctgag cccaaatgtg tagtgtgtgc tgggcaggca gaccttagg    | 9240 |
| ttttgctgct tagtctgag gaagtggcca ctcttgtggc aggtgtagta tctggggcga    | 9300 |
| gtgttggggg taaaagccca ccctacagaa agtggaacag cccggagcct gatgtgaaag   | 9360 |
| gaccacgggt gttgtaagct gggacacgga agccaaactg gaatcaaacg ccgactgtaa   | 9420 |
| attgtatctt ataacttatt aaataaaaca tttgctccgt aaagttg                 | 9467 |

5

<210> 30  
 <211> 193  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 30

Met Val Ala Pro Lys Ser His Thr Asp Asp Trp Ala Pro Gly Pro Phe  
 1 5 10 15

Ser Ser Lys Pro Gln Arg Ser Gln Leu Gln Ile Phe Ser Ser Val Leu  
 20 25 30

Gln Thr Ser Leu Leu Phe Leu Leu Met Gly Leu Arg Ala Ser Gly Lys  
 35 40 45

Asp Ser Ala Pro Thr Val Val Ser Gly Ile Leu Gly Gly Ser Val Thr  
 50 55 60

Leu Pro Leu Asn Ile Ser Val Asp Thr Glu Ile Glu Asn Val Ile Trp  
 65 70 75 80

Ile Gly Pro Lys Asn Ala Leu Ala Phe Ala Arg Pro Lys Glu Asn Val  
 85 90 95

Thr Ile Met Val Lys Ser Tyr Leu Gly Arg Leu Asp Ile Thr Lys Trp  
 100 105 110

Ser Tyr Ser Leu Cys Ile Ser Asn Leu Thr Leu Asn Asp Ala Gly Ser  
 115 120 125

Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu Val Thr Thr Glu Glu  
 130 135 140

Glu Phe Thr Leu Phe Val Tyr Ala Pro Phe Ile Glu Lys Leu Ser Val  
 145 150 155 160

His Val Ile Glu Gly Asp His Arg Thr Leu Leu Glu Gly Ser Gly Leu  
 165 170 175

Glu Ser Ile Ile Ser Thr Leu Ala Glu Pro Arg Val Ser Val Arg Glu  
 180 185 190

Gly  
 <210> 31  
 <211> 1525  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 31

10

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| acatacacat acacatgcac acacacactc atatacacat gcagaagctg tgacacgtgc  | 60   |
| ggaagctgtg gtaagtgcac cctccttcag tctcagttct gaaaatagat catcatgggtg | 120  |
| gcaccaaaga gtcacacaga tgactgggct cctgggcctt tctccagtaa gccacagagg  | 180  |
| agtcagctgc aaatattctc ttctgttcta cagacctctc tcctcttcct gctcatggga  | 240  |
| ctaagagcct ctggaaagga ctcagcccca acagtgggtg cagggatcct aggggggttcc | 300  |
| gtgactctcc ccctaaacat ctcagtagac acagagattg agaacgtcat ctggattgggt | 360  |
| cccaaaaatg ctcttgcttt cgcacgtccc aaagaaaatg taaccattat ggtcaaaagc  | 420  |
| tacctgggcc gactagacat caccaagtgg agttactccc tgtgcatcag caatctgact  | 480  |
| ctgaatgatg caggatccta caaagcccag ataaaccaa ggaattttga agtcaccact   | 540  |
| gaggaggaat tcaccctgtt cgtctatgca ccattttattg aaaagttgtc cgtccacgtc | 600  |
| atcgaggggtg accaccgcac actcctggag ggcagcggcc tggagtccat catcagcacc | 660  |
| ctggctgagc cacgtgtgag cgtgcgggag ggctaggccc tcgccccac ctgccactgg   | 720  |
| agaccgtcc gccatcccca cctcacgcc gcgcagcaga gctggaaggg tcctgccgat    | 780  |
| gggaccctgc caggcccagt gccactgccc cccgaggctg ctagacgtgg gcgttaggcg  | 840  |
| tgtcccacc acccgccgc tcccatggca cgtcgggaac accggagccg ccaacttggg    | 900  |
| gactcctggt ctgtgaagag ccgctgacgc ccgcaggaac cgggctgggc cttgtgtgcc  | 960  |
| agtgggggtt gtgcttggtc tttctccgct tggatttgct tatattattgc attgctggta | 1020 |
| gagactccca agcctgtcca ccctgcaaag actcctcggg cagcatgcgg gtcccgcaca  | 1080 |
| ctgcacccat ttcttgatg tccctgcag gcgcgggagg ccatccgggc ctgctggctg    | 1140 |
| cggccccctc tcagccaggc ctggctcagc ccactgcgtg ggaggtcacc ggccactccc  | 1200 |
| cgaggagctg ggatccccg gatgcaggcc cacagtgcgg ggctgcacc atgatgcgga    | 1260 |
| gctggcctcc aacctgcgg gccgcgccag gcaccaactc agtgtttgtc agtgtttgtt   | 1320 |
| tttccaagaa atggttcaaa ttgctgctca gattttttaa tttactgtag ctgccagtgt  | 1380 |
| acacgtgtgg accccatttt atttttacac caatttggtg aaaatgctgc tttcctcagc  | 1440 |
| ctccccacaa ttaaactgca catggtctct aaaaaataa aaataaataa ataaataaat   | 1500 |
| aaataaaaag tatcttttct ccca                                         | 1525 |
| <210> 32                                                           |      |
| <211> 641                                                          |      |
| <212> PRT                                                          |      |
| <213> Homo sapiens                                                 |      |
| <400> 32                                                           |      |

# ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Val | Ala | Pro | Lys | Ser | His | Thr | Asp | Asp | Trp | Ala | Pro | Gly | Pro | Phe | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Ser | Lys | Pro | Gln | Arg | Ser | Gln | Leu | Gln | Ile | Phe | Ser | Ser | Val | Leu | 20  | 25  | 30  |     |
| Gln | Thr | Ser | Leu | Leu | Phe | Leu | Leu | Met | Gly | Leu | Arg | Ala | Ser | Gly | Lys | 35  | 40  | 45  |     |
| Asp | Ser | Ala | Pro | Thr | Val | Val | Ser | Gly | Ile | Leu | Gly | Gly | Ser | Val | Thr | 50  | 55  | 60  |     |
| Leu | Pro | Leu | Asn | Ile | Ser | Val | Asp | Thr | Glu | Ile | Glu | Asn | Val | Ile | Trp | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Ile | Gly | Pro | Lys | Asn | Ala | Leu | Ala | Phe | Ala | Arg | Pro | Lys | Glu | Asn | Val | 85  | 90  | 95  |     |
| Thr | Ile | Met | Val | Lys | Ser | Tyr | Leu | Gly | Arg | Leu | Asp | Ile | Thr | Lys | Trp | 100 | 105 | 110 |     |
| Ser | Tyr | Ser | Leu | Cys | Ile | Ser | Asn | Leu | Thr | Leu | Asn | Asp | Ala | Gly | Ser | 115 | 120 | 125 |     |
| Tyr | Lys | Ala | Gln | Ile | Asn | Gln | Arg | Asn | Phe | Glu | Val | Thr | Thr | Glu | Glu | 130 | 135 | 140 |     |
| Glu | Phe | Thr | Leu | Phe | Val | Tyr | Glu | Gln | Leu | Gln | Glu | Pro | Gln | Val | Thr | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Met | Lys | Ser | Val | Lys | Val | Ser | Glu | Asn | Phe | Ser | Cys | Asn | Ile | Thr | Leu | 165 | 170 | 175 |     |
| Met | Cys | Ser | Val | Lys | Gly | Ala | Glu | Lys | Ser | Val | Leu | Tyr | Ser | Trp | Thr | 180 | 185 | 190 |     |
| Pro | Arg | Glu | Pro | His | Ala | Ser | Glu | Ser | Asn | Gly | Gly | Ser | Ile | Leu | Thr | 195 | 200 | 205 |     |
| Val | Ser | Arg | Thr | Pro | Cys | Asp | Pro | Asp | Leu | Pro | Tyr | Ile | Cys | Thr | Ala | 210 | 215 | 220 |     |
| Gln | Asn | Pro | Val | Ser | Gln | Arg | Ser | Ser | Leu | Pro | Val | His | Val | Gly | Gln | 225 | 230 | 235 | 240 |

# ES 2 720 763 T3

Phe Cys Thr Asp Pro Gly Ala Ser Arg Gly Gly Thr Thr Gly Glu Thr  
 245 250 255  
 Val Val Gly Val Leu Gly Glu Pro Val Thr Leu Pro Leu Ala Leu Pro  
 260 265 270  
 Ala Cys Arg Asp Thr Glu Lys Val Val Trp Leu Phe Asn Thr Ser Ile  
 275 280 285  
 Ile Ser Lys Glu Arg Glu Glu Ala Ala Thr Ala Asp Pro Leu Ile Lys  
 290 295 300  
 Ser Arg Asp Pro Tyr Lys Asn Arg Val Trp Val Ser Ser Gln Asp Cys  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Lys Ile Ser Gln Leu Lys Ile Glu Asp Ala Gly Pro Tyr His  
 325 330 335  
 Ala Tyr Val Cys Ser Glu Ala Ser Ser Val Thr Ser Met Thr His Val  
 340 345 350  
 Thr Leu Leu Ile Tyr Arg Arg Leu Arg Lys Pro Lys Ile Thr Trp Ser  
 355 360 365  
 Leu Arg His Ser Glu Asp Gly Ile Cys Arg Ile Ser Leu Thr Cys Ser  
 370 375 380  
 Val Glu Asp Gly Gly Asn Thr Val Met Tyr Thr Trp Thr Pro Leu Gln  
 385 390 395 400  
 Lys Glu Ala Val Val Ser Gln Gly Glu Ser His Leu Asn Val Ser Trp  
 405 410 415  
 Arg Ser Ser Glu Asn His Pro Asn Leu Thr Cys Thr Ala Ser Asn Pro  
 420 425 430  
 Val Ser Arg Ser Ser His Gln Phe Leu Ser Glu Asn Ile Cys Ser Gly  
 435 440 445  
 Pro Glu Arg Asn Thr Lys Leu Trp Ile Gly Leu Phe Leu Met Val Cys  
 450 455 460  
 Leu Leu Cys Val Gly Ile Phe Ser Trp Cys Ile Trp Lys Arg Lys Gly  
 465 470 475 480  
 Arg Cys Ser Val Pro Ala Phe Cys Ser Ser Gln Ala Glu Ala Pro Ala  
 485 490 495

# ES 2 720 763 T3

Asp Thr Pro Gly Tyr Glu Lys Leu Asp Thr Pro Leu Arg Pro Ala Arg  
500 505 510

Gln Gln Pro Thr Pro Thr Ser Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asn Leu Thr  
515 520 525

Thr Glu Glu Asp Glu Asp Arg Pro Glu Val His Lys Pro Ile Ser Gly  
530 535 540

Arg Tyr Glu Val Phe Asp Gln Val Thr Gln Glu Gly Ala Gly His Asp  
545 550 555 560

Pro Ala Pro Glu Gly Gln Ala Asp Tyr Asp Pro Val Thr Pro Tyr Val  
565 570 575

Thr Glu Val Glu Ser Val Val Gly Glu Asn Thr Met Tyr Ala Gln Val  
580 585 590

Phe Asn Leu Gln Gly Lys Thr Pro Val Ser Gln Lys Glu Glu Ser Ser  
595 600 605

Ala Thr Ile Tyr Cys Ser Ile Arg Lys Pro Gln Val Val Pro Pro Pro  
610 615 620

Gln Gln Asn Asp Leu Glu Ile Pro Glu Ser Pro Thr Tyr Glu Asn Phe  
625 630 635 640

Thr

<210> 33

<211> 2508

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 33

acatacacat acacatgcac acacacactc atatacacat gcagaagctg tgacacgtgc 60

ggaagctgtg gtaagtgcac cctccttcag tctcagttct gaaaatagat catcatgggtg 120

gcaccaaaga gtcacacaga tgactgggct cctgggcctt tctccagtaa gccacagagg 180

agtcagctgc aaatattctc ttctgttcta cagacctctc tcctcttcct gctcatggga 240

ctaagagcct ctggaaagga ctcagcccca acagtgggtg cagggatcct aggggggttcc 300

gtgactctcc ccctaaacat ctcagtagac acagagattg agaacgtcat ctggattggg 360

cccaaaaatg ctcttgcttt cgcacgtccc aaagaaaatg taaccattat ggtcaaaagc 420

tacctgggcc gactagacat caccaagtgg agttactccc tgtgcatcag caatctgact 480

5

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctgaatgatg caggatccta caaagcccag ataaacccaaa ggaattttga agtcaccact | 540  |
| gaggaggaat tcaccctgtt cgtctatgag cagctgcagg agccccaagt caccatgaag  | 600  |
| tctgtgaagg tgtctgagaa cttctcctgt aacatcactc taatgtgctc cgtgaagggg  | 660  |
| gcagagaaaa gtgttctgta cagctggacc ccaaggaac cccatgcttc tgagtccaat   | 720  |
| ggaggctcca ttcttaccgt ctcccgaaca ccatgtgacc cagacctgcc atacatctgc  | 780  |
| acagcccaga acccctcag ccagagaagc tcctcctctg tccatgttg gcagttctgt    | 840  |
| acagatccag gagcctccag aggaggaaca acgggggaga ctgtggtagg ggtcctggga  | 900  |
| gagccagtca ccctgccact tgcactccca gcctgccggg acacagagaa ggttgtctgg  | 960  |
| ttgtttaaca catccatcat tagcaaagag agggagaag cagcaacggc agatccactc   | 1020 |
| attaaatcca gggatcctta caagaacagg gtgtgggtct ccagccagga ctgctccctg  | 1080 |
| aagatcagcc agctgaagat agaggacgcc ggcccctacc atgcctacgt gtgctcagag  | 1140 |
| gcctccagcg tcaccagcat gacacatgtc accctgtcct tctaccgag gctgaggaag   | 1200 |
| cccaaatca cgtggagcct caggcacagt gaggatggca tctgcaggat cagcctgacc   | 1260 |
| tgctccgtgg aggacggggg aaacactgtc atgtacacat ggaccccgct gcagaaggaa  | 1320 |
| gctgttgtgt cccaagggga atcacacctc aatgtctcat ggagaagcag tgaaaatcac  | 1380 |
| cccaacctca catgcacagc cagcaacctc gtcagcagga gttccacca gtttctttct   | 1440 |
| gagaacatct gttcaggacc tgagagaaac acaaagcttt ggattgggtt gttcctgatg  | 1500 |
| gtttgccttc tgtgcgttg gatcttcagc tgggtgcattt ggaagcgaa aggacggtgt   | 1560 |
| tcagtccag ccttctgttc cagccaagct gaggccccag cggatacacc aggatatgag   | 1620 |
| aagctggaca ctcccctcag gcctgccagg caacagccta ccccaccto agacagcagc   | 1680 |
| tctgacagca acctcacaac tgaggaggat gaggacaggc ctgaggtgca caagcccatc  | 1740 |
| agtggaagat atgaggtatt tgaccaggtc actcaggagg gcgctggaca tgaccagcc   | 1800 |
| cctgagggcc aagcagacta tgatcccgtc actccatatg tcacggaagt tgagtctgtg  | 1860 |
| gttgagaga acaccatgta tgcacaagt tccaacttac agggaaagac cccagtttct    | 1920 |
| cagaaggaag agagctcagc cacaatctac tgctccatac ggaaacctca ggtggtgcca  | 1980 |
| ccaccacaac agaattgatct tgagattcct gaaagtccta cctatgaaaa ttccacctga | 2040 |
| aaggaaaagc agctgctgcc tctctcctgg gaccgtgggg ttggaaagtc agctggacct  | 2100 |
| catggggcct ggggctcaca gacagaagca cctcagaatt tccttcagtg cctcagagat  | 2160 |
| gcctggatgt ggcccctccc cctccttctc acccttaagg actcccaaac ccattaatag  | 2220 |
| ttcagacaca ggctccttct tggagcctat gggcttcaga tgtctttgcc ccatttgtca  | 2280 |
| cctcgacac ttatagcgtt tctctcctga aattctacca agactggtca aatgttgctg   | 2340 |
| aggggcctgg accagctgtc ctttacacca ctttctcaac actgctgaaa agaaccacaag | 2400 |
| agaattgtca cacatgacac aagatgtaca taatatcatg ctactgcag tgttatttaa   | 2460 |
| aataaaaggc aggaataaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa             | 2508 |

# ES 2 720 763 T3

5

<210> 34

<211> 565

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Val Ala Pro Lys Ser His Thr Asp Asp Trp Ala Pro Gly Pro Phe  
1 5 10 15

Ser Ser Lys Pro Gln Arg Ser Gln Leu Gln Ile Phe Ser Ser Val Leu  
20 25 30

Gln Thr Ser Leu Leu Phe Leu Leu Met Gly Leu Arg Ala Ser Gly Lys  
35 40 45

Asp Ser Ala Pro Thr Val Val Ser Gly Ile Leu Gly Gly Ser Val Thr  
50 55 60

Leu Pro Leu Asn Ile Ser Val Asp Thr Glu Ile Glu Asn Val Ile Trp  
65 70 75 80

Ile Gly Pro Lys Asn Ala Leu Ala Phe Ala Arg Pro Lys Glu Asn Val  
85 90 95

Thr Ile Met Val Lys Ser Tyr Leu Gly Arg Leu Asp Ile Thr Lys Trp  
100 105 110

Ser Tyr Ser Leu Cys Ile Ser Asn Leu Thr Leu Asn Asp Ala Gly Ser  
115 120 125

Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu Val Thr Thr Glu Glu  
130 135 140

Glu Phe Thr Leu Phe Val Tyr Glu Gln Leu Gln Glu Pro Gln Val Thr  
145 150 155 160

Met Lys Ser Val Lys Val Ser Glu Asn Phe Ser Cys Asn Ile Thr Leu  
165 170 175

Met Cys Ser Val Lys Gly Ala Glu Lys Ser Val Leu Tyr Ser Trp Thr  
180 185 190

Pro Arg Glu Pro His Ala Ser Glu Ser Asn Gly Gly Ser Ile Leu Thr  
195 200 205

# ES 2 720 763 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ser | Arg | Thr | Pro | Cys | Asp | Pro | Asp | Leu | Pro | Tyr | Ile | Cys | Thr | Ala | 210 | 215 | 220 |
| Gln | Asn | Pro | Val | Ser | Gln | Arg | Ser | Ser | Leu | Pro | Val | His | Val | Gly | Gln | 225 | 230 | 235 |
| Phe | Cys | Thr | Asp | Pro | Gly | Ala | Ser | Arg | Gly | Gly | Thr | Thr | Gly | Glu | Thr | 245 | 250 | 255 |
| Val | Val | Gly | Val | Leu | Gly | Glu | Pro | Val | Thr | Leu | Pro | Leu | Ala | Leu | Pro | 260 | 265 | 270 |
| Ala | Cys | Arg | Asp | Thr | Glu | Lys | Val | Val | Trp | Leu | Phe | Asn | Thr | Ser | Ile | 275 | 280 | 285 |
| Ile | Ser | Lys | Glu | Arg | Glu | Glu | Ala | Ala | Thr | Ala | Asp | Pro | Leu | Ile | Lys | 290 | 295 | 300 |
| Ser | Arg | Asp | Pro | Tyr | Lys | Asn | Arg | Val | Trp | Val | Ser | Ser | Gln | Asp | Cys | 305 | 310 | 315 |
| Ser | Leu | Lys | Ile | Ser | Gln | Leu | Lys | Ile | Glu | Asp | Ala | Gly | Pro | Tyr | His | 325 | 330 | 335 |
| Ala | Tyr | Val | Cys | Ser | Glu | Ala | Ser | Ser | Val | Thr | Ser | Met | Thr | His | Val | 340 | 345 | 350 |
| Thr | Leu | Leu | Ile | Tyr | Arg | Pro | Glu | Arg | Asn | Thr | Lys | Leu | Trp | Ile | Gly | 355 | 360 | 365 |
| Leu | Phe | Leu | Met | Val | Cys | Leu | Leu | Cys | Val | Gly | Ile | Phe | Ser | Trp | Cys | 370 | 375 | 380 |
| Ile | Trp | Lys | Arg | Lys | Gly | Arg | Cys | Ser | Val | Pro | Ala | Phe | Cys | Ser | Ser | 385 | 390 | 395 |
| Gln | Ala | Glu | Ala | Pro | Ala | Asp | Thr | Pro | Glu | Pro | Thr | Ala | Gly | His | Thr | 405 | 410 | 415 |
| Leu | Tyr | Ser | Val | Leu | Ser | Gln | Gly | Tyr | Glu | Lys | Leu | Asp | Thr | Pro | Leu | 420 | 425 | 430 |
| Arg | Pro | Ala | Arg | Gln | Gln | Pro | Thr | Pro | Thr | Ser | Asp | Ser | Ser | Ser | Asp | 435 | 440 | 445 |
| Ser | Asn | Leu | Thr | Thr | Glu | Glu | Asp | Glu | Asp | Arg | Pro | Glu | Val | His | Lys | 450 | 455 | 460 |

# ES 2 720 763 T3

Pro Ile Ser Gly Arg Tyr Glu Val Phe Asp Gln Val Thr Gln Glu Gly  
465 470 475 480

Ala Gly His Asp Pro Ala Pro Glu Gly Gln Ala Asp Tyr Asp Pro Val  
485 490 495

Thr Pro Tyr Val Thr Glu Val Glu Ser Val Val Gly Glu Asn Thr Met  
500 505 510

Tyr Ala Gln Val Phe Asn Leu Gln Gly Lys Thr Pro Val Ser Gln Lys  
515 520 525

Glu Glu Ser Ser Ala Thr Ile Tyr Cys Ser Ile Arg Lys Pro Gln Val  
530 535 540

Val Pro Pro Pro Gln Gln Asn Asp Leu Glu Ile Pro Glu Ser Pro Thr  
545 550 555 560

Tyr Glu Asn Phe Thr  
565

<210> 35

<211> 2280

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 35

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| acatacacat acacatgcac acacacactc atatacacat gcagaagctg tgacacgtgc  | 60  |
| ggaagctgtg gtaagtgcac cctccttcag tctcagttct gaaaatagat catcatgggtg | 120 |
| gcaccaaaga gtcacacaga tgactgggct cctgggcctt tctccagtaa gccacagagg  | 180 |
| agtcagctgc aaatattctc ttctgttcta cagacctctc tcctcttcct gctcatggga  | 240 |
| ctaagagcct ctggaaagga ctcagcccca acagtgggtg cagggatcct aggggggttc  | 300 |
| gtgactctcc ccctaaacat ctcagtagac acagagattg agaacgtcat ctggattggt  | 360 |
| cccaaaaatg ctcttgcttt cgcacgtccc aaagaaaatg taaccattat ggtcaaaagc  | 420 |
| tacctgggcc gactagacat caccaagtgg agttactccc tgtgcatcag caatctgact  | 480 |
| ctgaatgatg caggatccta caaagcccag ataaaccaa ggaattttga agtcaccact   | 540 |
| gaggaggaat tcaccctgtt cgtctatgag cagctgcagg agccccaagt caccatgaag  | 600 |
| tctgtgaagg tgtctgagaa cttctcctgt aacatcactc taatgtgctc cgtgaagggg  | 660 |
| gcagagaaaa gtgttctgta cagctggacc ccaagggaac cccatgcttc tgagtccaat  | 720 |
| ggaggtcca ttcttaccgt ctcccgaaca ccatgtgacc cagacctgcc atacatctgc   | 780 |
| acagcccaga acccgtcag ccagagaagc tcctccctg tccatgttg gcagttctgt     | 840 |

# ES 2 720 763 T3

acagatccag gagcctccag aggaggaaca acgggggaga ctgtggtagg ggtcctggga 900  
gagccagtca ccctgccact tgcactccca gcctgccggg acacagagaa ggttgtctgg 960  
ttgtttaaca catccatcat tagcaaagag agggagaag cagcaacggc agatccactc 1020  
attaaatcca gggatcctta caagaacagg gtgtgggtct ccagccagga ctgctccctg 1080  
aagatcagcc agctgaagat agaggacgcc ggccctacc atgcctacgt gtgctcagag 1140  
gcctccagcg tcaccagcat gacacatgtc accctgctca tctaccgacc tgagagaaac 1200  
acaaagcttt ggattgggtt gttcctgatg gtttgccttc tgtgcgttgg gatcttcagc 1260  
tggtgcattt ggaagcgaag aggacggtgt tcagtcccag cttctgttc cagccaagct 1320  
gaggccccag cggatacacc agaaccaca gctggccaca cgctatactc tgtgctctcc 1380  
caaggatatg agaagctgga cactcccctc aggcctgcc ggcaacagcc tacaccacc 1440  
tcagacagca gctctgacag caacctcaca actgaggagg atgaggacag gcctgaggtg 1500  
cacaagccca tcagtgaag atatgaggta ttgaccagg tctctcagga gggcgctgga 1560  
catgaccag cccctgaggg ccaagcagac tatgatcccg tctctcata tgtcacgaa 1620  
gttgagtctg tggttgaga gaacaccatg tatgcacaag tgttcaactt acagggaaag 1680  
acccagcttt ctcagaagga agagagctca gccacaatct actgctccat acggaaacct 1740  
caggtggtgc caccaccaca acagaatgat cttgagattc ctgaaagtcc tacctatgaa 1800  
aatttcacct gaaaggaaaa gcagctgctg cctctctcct gggaccgtgg ggttggaag 1860  
tcagctggac ctcatggggc ctggggctca cagacagaag cacctcagaa tttccttcag 1920  
tgcctcagag atgcctggat gtggccctc cccctccttc tcacccttaa ggactcccaa 1980  
acccattaat agttcagaca caggctcctt cttggagcct atgggcttca gatgtcttg 2040  
ccccatttgt cacctcgac acttatagcg tttcctctc gaaattctac caagactggt 2100  
caaatgttgc tgaggggcct ggaccagctg tcctttacac caccttctca aactgctga 2160  
aaagaacca agagaattgt cacacatgac acaagatgta cataatatca tgctcactgc 2220  
agtgttattt aaaataaaag gcaggaaata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

<210> 36

<211> 655

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Val Ala Pro Lys Ser His Thr Asp Asp Trp Ala Pro Gly Pro Phe  
1 5 10 15

Ser Ser Lys Pro Gln Arg Ser Gln Leu Gln Ile Phe Ser Ser Val Leu  
20 25 30

# ES 2 720 763 T3

Gln Thr Ser Leu Leu Phe Leu Leu Met Gly Leu Arg Ala Ser Gly Lys  
 35 40 45  
 Asp Ser Ala Pro Thr Val Val Ser Gly Ile Leu Gly Gly Ser Val Thr  
 50 55 60  
 Leu Pro Leu Asn Ile Ser Val Asp Thr Glu Ile Glu Asn Val Ile Trp  
 65 70 75 80  
 Ile Gly Pro Lys Asn Ala Leu Ala Phe Ala Arg Pro Lys Glu Asn Val  
 85 90 95  
 Thr Ile Met Val Lys Ser Tyr Leu Gly Arg Leu Asp Ile Thr Lys Trp  
 100 105 110  
 Ser Tyr Ser Leu Cys Ile Ser Asn Leu Thr Leu Asn Asp Ala Gly Ser  
 115 120 125  
 Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu Val Thr Thr Glu Glu  
 130 135 140  
 Glu Phe Thr Leu Phe Val Tyr Glu Gln Leu Gln Glu Pro Gln Val Thr  
 145 150 155 160  
 Met Lys Ser Val Lys Val Ser Glu Asn Phe Ser Cys Asn Ile Thr Leu  
 165 170 175  
 Met Cys Ser Val Lys Gly Ala Glu Lys Ser Val Leu Tyr Ser Trp Thr  
 180 185 190  
 Pro Arg Glu Pro His Ala Ser Glu Ser Asn Gly Gly Ser Ile Leu Thr  
 195 200 205  
 Val Ser Arg Thr Pro Cys Asp Pro Asp Leu Pro Tyr Ile Cys Thr Ala  
 210 215 220  
 Gln Asn Pro Val Ser Gln Arg Ser Ser Leu Pro Val His Val Gly Gln  
 225 230 235 240  
 Phe Cys Thr Asp Pro Gly Ala Ser Arg Gly Gly Thr Thr Gly Glu Thr  
 245 250 255  
 Val Val Gly Val Leu Gly Glu Pro Val Thr Leu Pro Leu Ala Leu Pro  
 260 265 270  
 Ala Cys Arg Asp Thr Glu Lys Val Val Trp Leu Phe Asn Thr Ser Ile  
 275 280 285

# ES 2 720 763 T3

Ile Ser Lys Glu Arg Glu Glu Ala Ala Thr Ala Asp Pro Leu Ile Lys  
 290 295 300  
 Ser Arg Asp Pro Tyr Lys Asn Arg Val Trp Val Ser Ser Gln Asp Cys  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Lys Ile Ser Gln Leu Lys Ile Glu Asp Ala Gly Pro Tyr His  
 325 330 335  
 Ala Tyr Val Cys Ser Glu Ala Ser Ser Val Thr Ser Met Thr His Val  
 340 345 350  
 Thr Leu Leu Ile Tyr Arg Arg Leu Arg Lys Pro Lys Ile Thr Trp Ser  
 355 360 365  
 Leu Arg His Ser Glu Asp Gly Ile Cys Arg Ile Ser Leu Thr Cys Ser  
 370 375 380  
 Val Glu Asp Gly Gly Asn Thr Val Met Tyr Thr Trp Thr Pro Leu Gln  
 385 390 395 400  
 Lys Glu Ala Val Val Ser Gln Gly Glu Ser His Leu Asn Val Ser Trp  
 405 410 415  
 Arg Ser Ser Glu Asn His Pro Asn Leu Thr Cys Thr Ala Ser Asn Pro  
 420 425 430  
 Val Ser Arg Ser Ser His Gln Phe Leu Ser Glu Asn Ile Cys Ser Gly  
 435 440 445  
 Pro Glu Arg Asn Thr Lys Leu Trp Ile Gly Leu Phe Leu Met Val Cys  
 450 455 460  
 Leu Leu Cys Val Gly Ile Phe Ser Trp Cys Ile Trp Lys Arg Lys Gly  
 465 470 475 480  
 Arg Cys Ser Val Pro Ala Phe Cys Ser Ser Gln Ala Glu Ala Pro Ala  
 485 490 495  
 Asp Thr Pro Glu Pro Thr Ala Gly His Thr Leu Tyr Ser Val Leu Ser  
 500 505 510  
 Gln Gly Tyr Glu Lys Leu Asp Thr Pro Leu Arg Pro Ala Arg Gln Gln  
 515 520 525  
 Pro Thr Pro Thr Ser Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asn Leu Thr Thr Glu

# ES 2 720 763 T3

530                                      535                                      540  
 Glu Asp Glu Asp Arg Pro Glu Val His Lys Pro Ile Ser Gly Arg Tyr  
 545                                      550                                      555                                      560  
 Glu Val Phe Asp Gln Val Thr Gln Glu Gly Ala Gly His Asp Pro Ala  
 565                                      570                                      575  
 Pro Glu Gly Gln Ala Asp Tyr Asp Pro Val Thr Pro Tyr Val Thr Glu  
 580                                      585                                      590  
 Val Glu Ser Val Val Gly Glu Asn Thr Met Tyr Ala Gln Val Phe Asn  
 595                                      600                                      605  
 Leu Gln Gly Lys Thr Pro Val Ser Gln Lys Glu Glu Ser Ser Ala Thr  
 610                                      615                                      620  
 Ile Tyr Cys Ser Ile Arg Lys Pro Gln Val Val Pro Pro Pro Gln Gln  
 625                                      630                                      635                                      640  
 Asn Asp Leu Glu Ile Pro Glu Ser Pro Thr Tyr Glu Asn Phe Thr  
 645                                      650                                      655

<210> 37

<211> 2550

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 37

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| acatacacat acacatgcac acacacactc atatacacat gcagaagctg tgacacgtgc  | 60  |
| ggaagctgtg gtaagtgcac cctccttcag tctcagttct gaaaatagat catcatgggtg | 120 |
| gcaccaaaga gtcacacaga tgactgggct cctgggcctt tctccagtaa gccacagagg  | 180 |
| agtcagctgc aaatattctc ttctgttcta cagacctctc tcctcttcct gctcatggga  | 240 |
| ctaagagcct ctggaaagga ctcagcccca acagtgggtgt cagggatcct agggggttcc | 300 |
| gtgactctcc ccctaaacat ctcagtagac acagagattg agaacgtcat ctggatttgt  | 360 |
| cccaaaaatg ctcttgcttt cgcacgtccc aaagaaaatg taaccattat ggtcaaaagc  | 420 |
| tacctgggcc gactagacat caccaagtgg agttactccc tgtgcatcag caatctgact  | 480 |
| ctgaatgatg caggatccta caaagcccag ataaaccaa ggaattttga agtcaccact   | 540 |
| gaggaggaat tcaccctgtt cgtctatgag cagctgcagg agccccaagt caccatgaag  | 600 |
| tctgtgaagg tgtctgagaa cttctcctgt aacatcactc taatgtgctc cgtgaagggg  | 660 |
| gcagagaaaa gtgttctgta cagctggacc ccaagggaac cccatgcttc tgagtccaat  | 720 |
| ggaggctcca ttcttaccgt ctcccgaaca ccatgtgacc cagacctgcc atacatctgc  | 780 |

|                    |             |            |            |            |            |      |
|--------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------|
| acagcccaga         | accccgctcag | ccagagaagc | tccctccctg | tccatggttg | gcagttctgt | 840  |
| acagatccag         | gagcctccag  | aggaggaaca | acgggggaga | ctgtggtagg | ggcctggga  | 900  |
| gagccagtca         | ccctgccact  | tgcactccca | gcctgccggg | acacagagaa | ggttgtctgg | 960  |
| ttgtttaaca         | catccatcat  | tagcaaagag | agggaagaag | cagcaacggc | agatccactc | 1020 |
| attaaatcca         | gggatcctta  | caagaacagg | gtgtgggtct | ccagccagga | ctgctccctg | 1080 |
| aagatcagcc         | agctgaagat  | agaggacgcc | ggccctacc  | atgcctacgt | gtgctcagag | 1140 |
| gcctccagcg         | tcaccagcat  | gacacatgtc | accctgctca | tctaccgag  | gctgaggaa  | 1200 |
| cccaaaatca         | cgtggagcct  | caggcacagt | gaggatggca | tctgcaggat | cagcctgacc | 1260 |
| tgctccgtgg         | aggacggggg  | aaacactgtc | atgtacacat | ggaccccgct | gcagaaggaa | 1320 |
| gctgttgtgt         | cccaagggga  | atcacacctc | aatgtctcat | ggagaagcag | tgaaaatcac | 1380 |
| cccaacctca         | catgcacagc  | cagcaaccct | gtcagcagga | gttcccacca | gtttctttct | 1440 |
| gagaacatct         | gttcaggacc  | tgagagaaac | acaaagcttt | ggattgggtt | gttcctgatg | 1500 |
| gtttgccttc         | tgtgcgttgg  | gatcttcagc | tggtgcattt | ggaagcgaaa | aggacggtgt | 1560 |
| tcagtcccag         | ccttctgttc  | cagccaagct | gaggccccag | cggatacacc | agaaccaca  | 1620 |
| gctggccaca         | cgctatactc  | tgtgctctcc | caaggatatg | agaagctgga | cactcccctc | 1680 |
| aggcctgcc          | ggcaacagcc  | tacaccacc  | tcagacagca | gctctgacag | caacctcaca | 1740 |
| actgaggagg         | atgaggacag  | gcctgaggtg | cacaagccca | tcagtggaa  | atatgaggta | 1800 |
| tttgaccagg         | tcactcagga  | gggcgctgga | catgaccag  | cccctgagg  | ccaagcagac | 1860 |
| tatgatcccg         | tcactccata  | tgtcacggaa | gttgagtctg | tggttgaga  | gaacaccatg | 1920 |
| tatgcacaag         | tggtcaactt  | acagggaag  | acccagttt  | ctcagaagga | agagagctca | 1980 |
| gccacaatct         | actgctccat  | acggaaacct | caggtggtgc | caccaccaca | acagaatgat | 2040 |
| cttgagattc         | ctgaaagtcc  | tacctatgaa | aatttcacct | gaaaggaaaa | gcagctgctg | 2100 |
| cctctctcct         | gggaccgtgg  | ggttggaag  | tcagctggac | ctcatggggc | ctggggctca | 2160 |
| cagacagaag         | cacctcagaa  | tttccttcag | tgctcagag  | atgcctggat | gtggccctc  | 2220 |
| cccctccttc         | tcacccttaa  | ggactcccaa | acccattaat | agttcagaca | caggctcctt | 2280 |
| cttgagacct         | atgggcttca  | gatgtctttg | ccccatttgt | cacctcgcac | acttatagcg | 2340 |
| tttcctcctc         | gaaattctac  | caagactggt | caaatgttgc | tgaggggcct | ggaccagctg | 2400 |
| tcctttacac         | caccttctca  | acactgctga | aaagaacca  | agagaattgt | cacacatgac | 2460 |
| acaagatgta         | cataatatca  | tgctcactgc | agtgttattt | aaaataaaa  | gcaggaaata | 2520 |
| aaaaaaaaa          | aaaaaaaaa   | aaaaaaaaa  |            |            |            | 2550 |
| <210> 38           |             |            |            |            |            |      |
| <211> 238          |             |            |            |            |            |      |
| <212> PRT          |             |            |            |            |            |      |
| <213> Homo sapiens |             |            |            |            |            |      |
| <400> 38           |             |            |            |            |            |      |

# ES 2 720 763 T3

Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly  
1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu  
20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala  
35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala  
50 55 60

His Cys Ile Arg Asn Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Ser Leu  
65 70 75 80

Phe His Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe  
85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asp Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Phe Leu Arg  
100 105 110

Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu  
115 120 125

Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Lys Val Met Asp Leu Pro Thr Gln  
130 135 140

Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile  
145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu  
165 170 175

His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Pro Gln Lys Val  
180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr Gly Gly Lys Ser Thr  
195 200 205

Cys Ser Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Thr Met Pro Ala Leu Pro  
210 215 220

Met Val Leu His Gly Ser Leu Val Pro Trp Arg Gly Gly Val  
225 230 235

<210> 39  
<211> 1906  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 39

# ES 2 720 763 T3

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| agccccaagc ttaccacctg caccgcgaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct   | 60   |
| tcctcacctt gtccgtgacg tggatttggtg ctgcaccctt catcctgtct cggatttggtg | 120  |
| gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca   | 180  |
| gggcagtctg cggcgggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gccactgca   | 240  |
| tcaggaacaa aagcgtgatc ttgctgggtc ggcacagcct gtttcatcct gaagacacag   | 300  |
| gccaggtatt tcaggtcagc cacagcttcc cacaccgct ctacgatatg agcctcctga    | 360  |
| agaatcgatt cctcaggcca ggtgatgact ccagccacga cctcatgctg ctccgcctgt   | 420  |
| cagagcctgc cgagctcacg gatgctgtga aggtcatgga cctgcccacc caggagccag   | 480  |
| cactggggac cacctgctac gcctcaggct ggggcagcat tgaaccagag gagttcttga   | 540  |
| cccaaaagaa acttcagtgt gtggacctcc atgttatctt caatgacgtg tgtgcgcaag   | 600  |
| ttcacctca gaaggtgacc aagtcatgc tgtgtgctgg acgctggaca gggggcaaaa     | 660  |
| gcacctgctc gtgggtcatt ctgatcaccg aactgaccat gccagccctg ccgatggctc   | 720  |
| tccatggctc cctagtgcc tggagaggag gtgtctagtc agagagtagt cctggaaggt    | 780  |
| ggcctctgtg aggagccacg gggacagcat cctgcagatg gtccctggccc ttgtcccacc  | 840  |
| gacctgtcta caaggactgt cctcgtggac cctcccctct gcacaggagc tggacctga    | 900  |
| agtccttcc ccaccggcca ggactggagc ccctaccct ctgttggaat ccctgccac      | 960  |
| cttcttctgg aagtggctc tggagacatt tctctcttct tccaaagctg ggaactgcta    | 1020 |
| tctgttatct gcctgtccag gtctgaaaga taggattgcc caggcagaaa ctgggactga   | 1080 |
| cctatctcac tctctccctg cttttaccct tagggtgatt ctgggggccc acttgtctgt   | 1140 |
| aatggtgtgc ttcaaggtat caggtcatgg ggcagtgaac catgtgccct gcccgaaagg   | 1200 |
| ccttccctgt acaccaaggt ggtgcattac cggaagtgga tcaaggacac catcgtggcc   | 1260 |
| aaccctgag caccctatc aaccctat tgtagtaaac ttggaacctt ggaaatgacc       | 1320 |
| aggccaagac tcaagcctcc ccagttctac tgaccttgt ccttaggtgt gaggtccagg    | 1380 |
| gttgctagga aaagaaatca gcagacacag gtgtagacca gagtgttct taaatggtgt    | 1440 |
| aattttgtcc tctctgtgtc ctggggaata ctggccatgc ctggagacat atcactcaat   | 1500 |
| ttctctgagg acacagatag gatgggtgt ctgtgttatt tgtgggtac agagatgaaa     | 1560 |
| gaggggtggg atccacactg agagagtgga gagtgcacat tgctggacac tgtccatgaa   | 1620 |
| gcactgagca gaagctggag gcacaacgca ccagacactc acagcaagga tggagctgaa   | 1680 |
| aacataaacc actctgtcct ggaggcactg ggaagcctag agaaggctgt gagccaagga   | 1740 |
| gggaggtctt tcctttggca tgggatggg atgaagtaag gagaggact ggacccctg      | 1800 |
| gaagctgatt cactatggg ggaggtgtat tgaagtctc cagacaacc tcagatttga      | 1860 |
| tgatttccta gtagaactca cagaaataaa gagctgttat actgtg                  | 1906 |

<210> 40

# ES 2 720 763 T3

<211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 40  
 Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly  
 1 5 10 15  
  
 Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu  
 20 25 30  
  
 Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala  
 35 40 45  
  
 Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala  
 50 55 60  
  
 His Cys Ile Arg Lys Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu  
 65 70 75 80  
  
 Leu Arg Leu Ser Glu Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Lys Val Met  
 85 90 95  
  
 Asp Leu Pro Thr Gln Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser  
 100 105 110  
  
 Gly Trp Gly Ser Ile Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu  
 115 120 125  
  
 Gln Cys Val Asp Leu His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val  
 130 135 140  
  
 His Pro Gln Lys Val Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr  
 145 150 155 160  
  
 Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys  
 165 170 175  
  
 Asn Gly Val Leu Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Glu Pro Cys Ala  
 180 185 190  
  
 Leu Pro Glu Arg Pro Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys  
 195 200 205  
  
 Trp Ile Lys Asp Thr Ile Val Ala Asn Pro  
 210 215  
 <210> 41  
 <211> 1335  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 41

# ES 2 720 763 T3

```

agccccaagc ttaccacctg caccgcgaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct      60
tcctcacccct gtccgtgacg tggattgggtg ctgcaccctt catcctgtct cggattgtgg      120
gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca      180
gggcagtctg cggcgggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gccactgca      240
tcaggaagcc aggtgatgac tccagccacg acctcatgct gctccgcctg tcagagcctg      300
ccgagctcac ggatgctgtg aaggctcatgg acctgccac ccaggagcca gcactgggga      360
ccacctgcta cgcctcaggc tggggcagca ttgaaccaga ggagttcttg accccaaaga      420
aacttcagtg tgtggacctc catgttatctt ccaatgacgt gtgtgcgcaa gttcacctc      480
agaaggtgac caagttcatg ctgtgtgctg gacgctggac agggggcaaa agcacctgct      540
cgggtgattc tggggggcca cttgtctgta atggtgtgct tcaaggtatc acgtcatggg      600
gcagtgaacc atgtgccctg cccgaaaggc cttccctgta caccaagggtg gtgcattacc      660
ggaagtggat caaggacacc atcgtggcca acccctgagc acccctatca accccctatt      720
gtagtaaaact tggaaacctg gaaatgacca ggccaagact caagcctccc cagttctact      780
gacctttgtc ctaggtgtg aggtccagggt ttgctaggaa aagaaatcag cagacacagg      840
tgtagaccag agtgtttctt aaatggtgta attttgtcct ctctgtgtcc tggggaatac      900
tggccatgcc tggagacata tcaactcaatt tctctgagga cacagatagg atggggtgtc      960
tgtgttatctt gtggggtaca gagatgaaag aggggtggga tccacactga gagagtggag     1020
agtgacatgt gctggacact gtccatgaag cactgagcag aagctggagg cacaacgcac     1080
cagacactca cagcaaggat ggagctgaaa acataaccca ctctgtcctg gaggcactgg     1140
gaagcctaga gaaggctgtg agccaaggag ggagggtctt cctttggcat gggatgggga     1200
tgaagtaagg agagggactg gacccctgg aagctgattc actatggggg gaggtgtatt     1260
gaagtcctcc agacaaccct cagatttgat gatttcctag tagaactcac agaaataaag     1320
agctgttata ctgtg
<210> 42
<211> 69
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42

```

# ES 2 720 763 T3

Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly  
1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu  
20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala  
35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala  
50 55 60

His Cys Ile Arg Lys

65

<210> 43

<211> 555

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 43

agccccaagc ttaccacctg caccgggaga gctgtgtcac catgtgggtc cgggttgtct 60

tcctcacctc gtccgtgacg tggattggtg ctgcacccct catcctgtct cggattgtgg 120

gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca 180

gggcagtctg cggcgggtgt ctggtgcacc ccagtggtg cctcacagct gccactgca 240

tcaggaagtg agtaggggccc tggggtctgg ggagcaggtg tctgtgtccc agaggaataa 300

cagctgggca ttttcccag gataacctct aaggccagcc ttgggactgg gggagagagg 360

gaaagtctct gttcaggtca catggggagg cagggttggg gctggaccac cctccccatg 420

gctgcctggg tctccatctg tgttctctta tgtctctttg tgtcgtttc attatgtctc 480

ttggttaactg gcttcgggtg tgtctctccg tgtgactatt ttgttctctc tctccctctc 540

ttctctgtct tcagt 555

<210> 44

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly  
1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu  
20 25 30

# ES 2 720 763 T3

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala  
 35 40 45  
 Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala  
 50 55 60  
 His Cys Ile Arg Asn Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Ser Leu  
 65 70 75 80  
 Phe His Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe  
 85 90 95  
 Pro His Pro Leu Tyr Asp Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Phe Leu Arg  
 100 105 110  
 Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu  
 115 120 125  
 Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Lys Val Met Asp Leu Pro Thr Gln  
 130 135 140  
 Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile  
 145 150 155 160  
 Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu  
 165 170 175  
 His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Pro Gln Lys Val  
 180 185 190  
 Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr Gly Gly Lys Ser Thr  
 195 200 205  
 Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln  
 210 215 220  
 Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Arg Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr  
 245 250 255  
 Ile Val Ala Asn Pro  
 260  
 <210> 45  
 <211> 1464  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 45

# ES 2 720 763 T3

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| agccccaagc ttaccacctg caccgcgaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct  | 60   |
| tcctcacctt gtccgtgacg tggattggtg ctgcaccctt catcctgtct cggattgtgg  | 120  |
| gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca  | 180  |
| gggcagtctg cggcgggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gccactgca  | 240  |
| tcaggaacaa aagcgtgatc ttgctgggtc ggcacagcct gtttcatcct gaagacacag  | 300  |
| gccaggtatt tcaggtcagc cacagcttcc cacaccogct ctacgatatg agcctcctga  | 360  |
| agaatcgatt cctcaggcca ggtgatgact ccagccacga cctcatgctg ctccgcctgt  | 420  |
| cagagcctgc cgagctcacg gatgctgtga aggtcatgga cctgccacc caggagccag   | 480  |
| cactggggac cacctgctac gcctcaggct ggggcagcat tgaaccagag gagttcttga  | 540  |
| cccaaagaa acttcagtgt gtggacctcc atgttatctt caatgacgtg tgtgcgcaag   | 600  |
| ttcacctca gaaggtgacc aagttcatgc tgtgtgctgg acgctggaca gggggcaaaa   | 660  |
| gcacctgctc gggtgattct gggggccac ttgtctgtaa tgggtgtgctt caaggtatca  | 720  |
| cgtcatgggg cagtgaacca tgtgccctgc ccgaaaggcc ttccctgtac accaaggtgg  | 780  |
| tgcattaccg gaagtggatc aaggacacca tcgtggccaa cccctgagca cccctatcaa  | 840  |
| ccccctattg tagtaaacct ggaaccttgg aatgaccag gccaaagactc aagcctcccc  | 900  |
| agttctactg acctttgtcc ttaggtgtga ggtccagggt tgctaggaaa agaaatcagc  | 960  |
| agacacaggt gtagaccaga gtgtttctta aatggtgtaa ttttgcctc tctgtgtcct   | 1020 |
| ggggaatact ggccatgcct ggagacatat cactcaattt ctctgaggac acagatagga  | 1080 |
| tgggggtgtct gtgttatctt tggggtagag agatgaaaga ggggtgggat ccacactgag | 1140 |
| agagtggaga gtgacatgtg ctggacactg tccatgaagc actgagcaga agctggaggc  | 1200 |
| acaacgcacc agacactcac agcaaggatg gagctgaaaa cataaccac tctgtcctgg   | 1260 |
| aggcactggg aagcctagag aaggctgtga gccaaaggag gagggctctt ctttggcatg  | 1320 |
| ggatggggat gaagtaagga gagggactgg acccctgga agctgattca ctatgggggg   | 1380 |
| aggtgtattg aagtcctcca gacaaccctc agatttgatg atttcctagt agaactcaca  | 1440 |
| gaaataaaga gctgttatac tgtg                                         | 1464 |

## REIVINDICACIONES

1. Un método para diagnosticar el cáncer de próstata en un sujeto que comprende:
  - 5 (1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden queratina 19 en una muestra de suero del sujeto; y
  - (2) comparar el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra de suero con el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, en donde un mayor nivel de queratina 19 en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de cáncer de próstata en el sujeto.
2. El método de la reivindicación 1, en donde ningún aumento en el nivel detectado de queratina 19 en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de un estado de próstata normal en el sujeto.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, que comprende además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la muestra de suero, que además comprende opcionalmente comparar el nivel de PSA en la muestra de suero con el nivel de PSA en una muestra de control normal.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata andrógeno dependiente, cáncer de próstata andrógeno independiente, cáncer de próstata agresivo o cáncer de próstata no agresivo.
5. Un método para identificar a un sujeto que está en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, comprendiendo el método:
  - 30 (1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden queratina 19 en una muestra de suero del sujeto; y
  - (2) comparar el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la muestra de suero con el nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una muestra de control normal, en donde un mayor nivel de queratina 19 en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto.
6. El método de la reivindicación 5, que comprende además detectar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la muestra de suero, que además comprende opcionalmente comparar el nivel de PSA en la muestra de suero con el nivel de PSA en una muestra de control normal.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la muestra de control se selecciona del grupo que consiste en: una muestra obtenida del mismo sujeto en un punto de tiempo más temprano que la muestra de suero, una muestra de un sujeto con hiperplasia prostática benigna (BPH), una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata metastásico, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata sensible a andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata insensible a andrógenos, una muestra de un sujeto con cáncer de próstata agresivo, y una muestra de un sujeto con cáncer de próstata no agresivo.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende diferenciar entre dos estados de cáncer de próstata seleccionados del grupo que consiste en: próstata normal y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y próstata normal, cáncer de próstata andrógeno dependiente y andrógeno independiente, cáncer de próstata agresivo y cáncer de próstata no agresivo, y cáncer de próstata metastásico y cáncer de próstata no metastásico.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el método comprende además seleccionar un régimen de tratamiento para el sujeto basándose en el nivel del uno o más marcadores de cáncer de próstata, opcionalmente en donde el régimen de tratamiento comprende uno o más tratamientos seleccionados del grupo que consiste en cirugía, radiación, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia del factor de crecimiento, terapia con citoquinas y quimioterapia.
10. Un método para el seguimiento el cáncer de próstata en un sujeto, comprendiendo el método:

- (1) determinar un nivel de uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden queratina 19 en una primera muestra de suero obtenida en un primer momento de un sujeto que tiene cáncer de próstata;
- 5 (2) determinar un nivel de expresión del uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en una segunda muestra de suero obtenida del sujeto en un segundo momento, en donde la segunda vez es posterior a la primera vez; y
- 10 (3) comparar el nivel del uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la segunda muestra con el nivel del uno o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata en la primera muestra, en donde un aumento en el nivel de queratina 19 en la segunda muestra en comparación con la primera muestra es indicativo de una progresión del cáncer de próstata en el sujeto.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el sujeto se trata activamente para cáncer de próstata antes de obtener la segunda muestra.
- 15 12. El método de la reivindicación 10 u 11, que comprende además determinar el nivel de antígeno prostático específico (PSA) en la primera muestra de suero y la segunda muestra de suero, que opcionalmente comprende además comparar el nivel de PSA en la segunda muestra de suero con el nivel de PSA en la primera muestra de suero.
- 20 13. Un método para detectar un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, que comprende:
- (1) analizar una muestra de suero de un sujeto para determinar los niveles de dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata de un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de
- 25 próstata, en donde el conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata comprende dos o más marcadores relacionados con el cáncer de próstata que comprenden filamina B y queratina 19;
- (2) detectar cada uno de los dos o más marcadores específicos de próstata en la muestra de suero, detectando de este modo el conjunto de biomarcadores relacionados con el cáncer de próstata.
- 30 14. Uso de un panel de reactivos para el diagnóstico de cáncer de próstata en un sujeto, comprendiendo el panel al menos un reactivo de detección, en donde cada reactivo de detección es específico para la detección de al menos un marcador relacionado con el cáncer de próstata de un conjunto de marcadores relacionados con el cáncer de próstata, y en donde el al menos un reactivo de detección comprende un reactivo de detección específico para la detección de queratina 19, y opcionalmente un reactivo de detección específico para la detección de PSA.
- 35 15. Uso de un equipo o kit para el diagnóstico o seguimiento del cáncer de próstata en un método de acuerdo con la reivindicación 1-13, comprendiendo dicho equipo:
- al menos un reactivo específico para la detección de un nivel de al menos un marcador relacionado con el cáncer de
- 40 próstata, en donde al menos un reactivo de detección comprende un reactivo de detección específico para la detección de queratina 19, y opcionalmente un reactivo de detección específico para la detección de PSA.
16. Uso del equipo de la reivindicación 15, en donde el equipo comprende además instrucciones para el diagnóstico o seguimiento del cáncer de próstata basado en los niveles de queratina 19 detectados, y opcionalmente
- 45 en donde el equipo comprende además instrucciones para el diagnóstico o seguimiento de cáncer de próstata basado en el nivel de PSA detectado.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 8 o 9, en donde el uno o más marcadores comprenden además filamina B, y en donde un nivel aumentado de filamina B en la muestra de suero en relación con la muestra de control normal es indicativo de cáncer de próstata en el sujeto.
- 50 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el uno o más marcadores comprenden además filamina B, y en donde un nivel elevado de filamina B en la muestra de suero con respecto a la muestra de control normal es indicativo de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el sujeto.
- 55 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde uno o más marcadores comprenden además filamina B, y en donde un aumento en el nivel de filamina B en la segunda muestra en comparación con la primera muestra es indicativo de una progresión del cáncer de próstata en el sujeto.
20. El método de la reivindicación 10, en donde el sujeto no ha sido tratado activamente para el cáncer de

próstata antes de la obtención de la segunda muestra.

21. El uso de la reivindicación 14, en el que el panel de reactivos comprende además un reactivo de detección específico para la detección de filamina B.

5

22. El uso de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que el equipo comprende además un reactivo de detección específico para la detección de filamina B.

FIG. 1

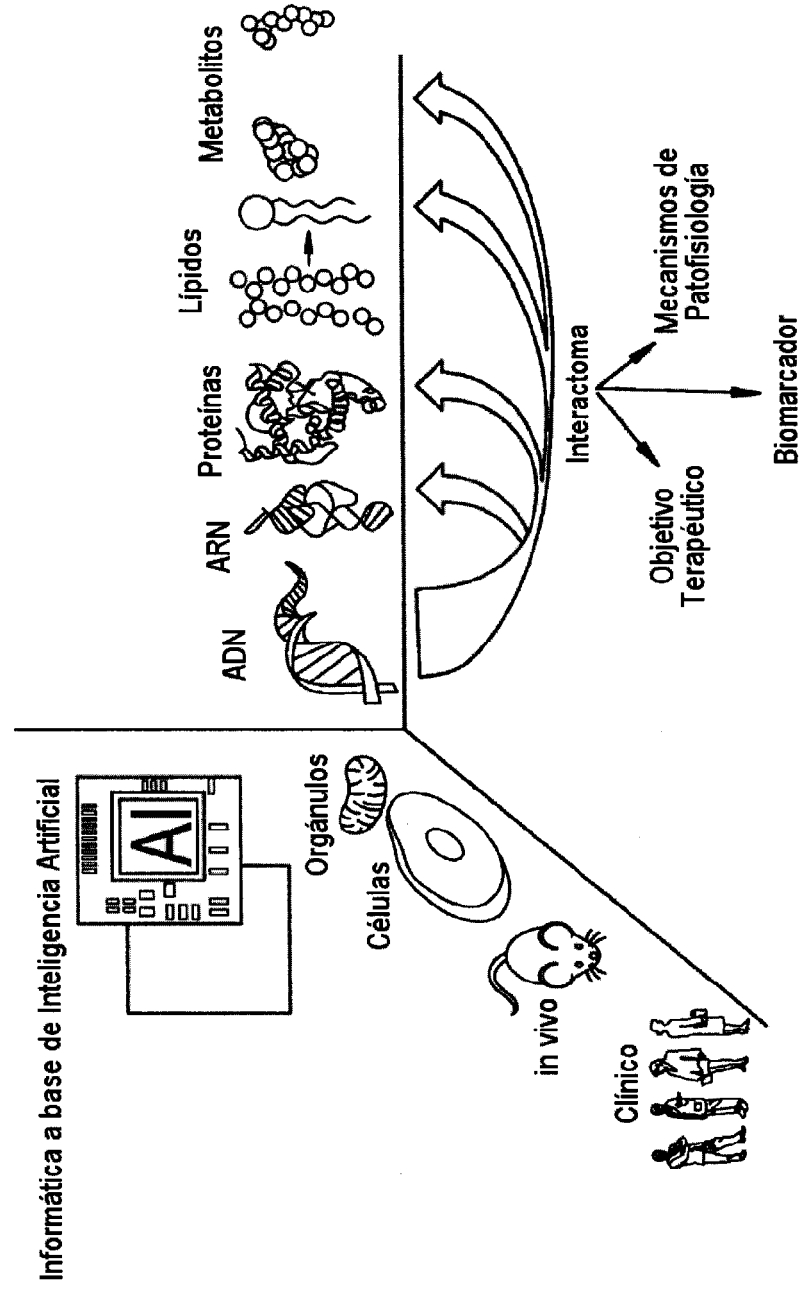


**FIG. 2A**

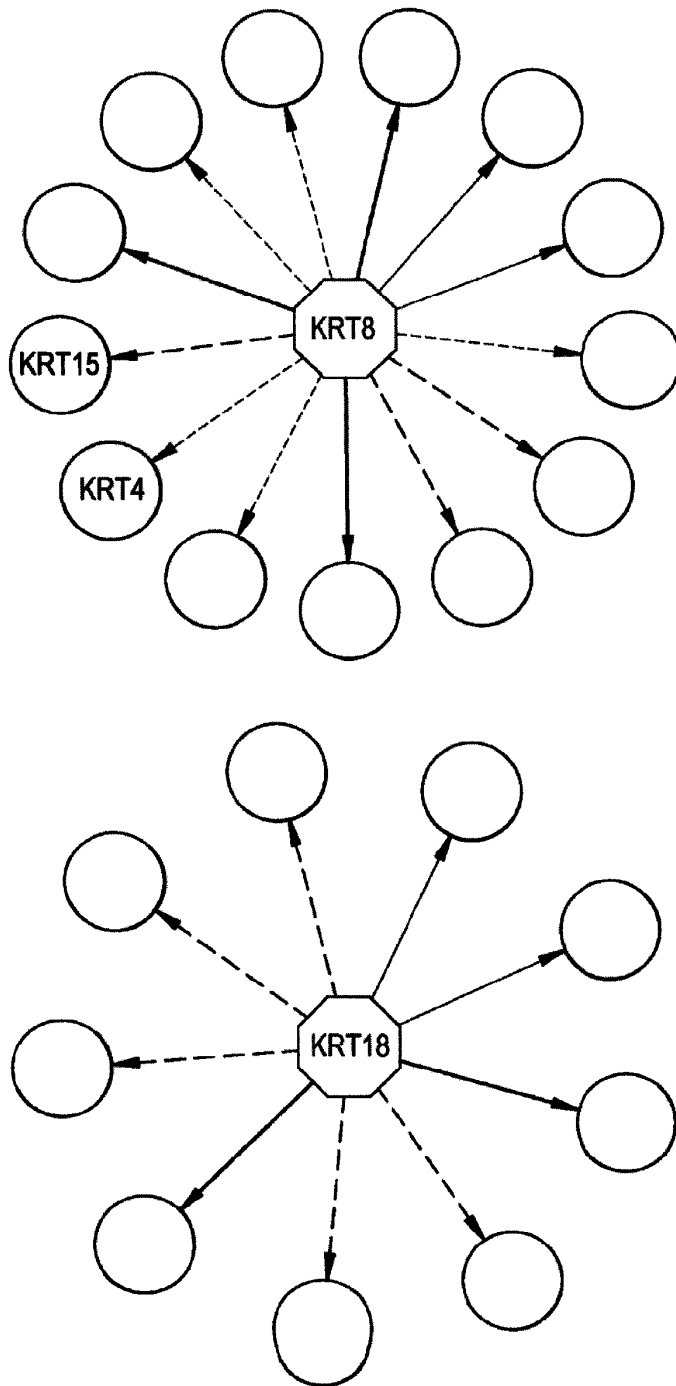


**FIG. 2B**

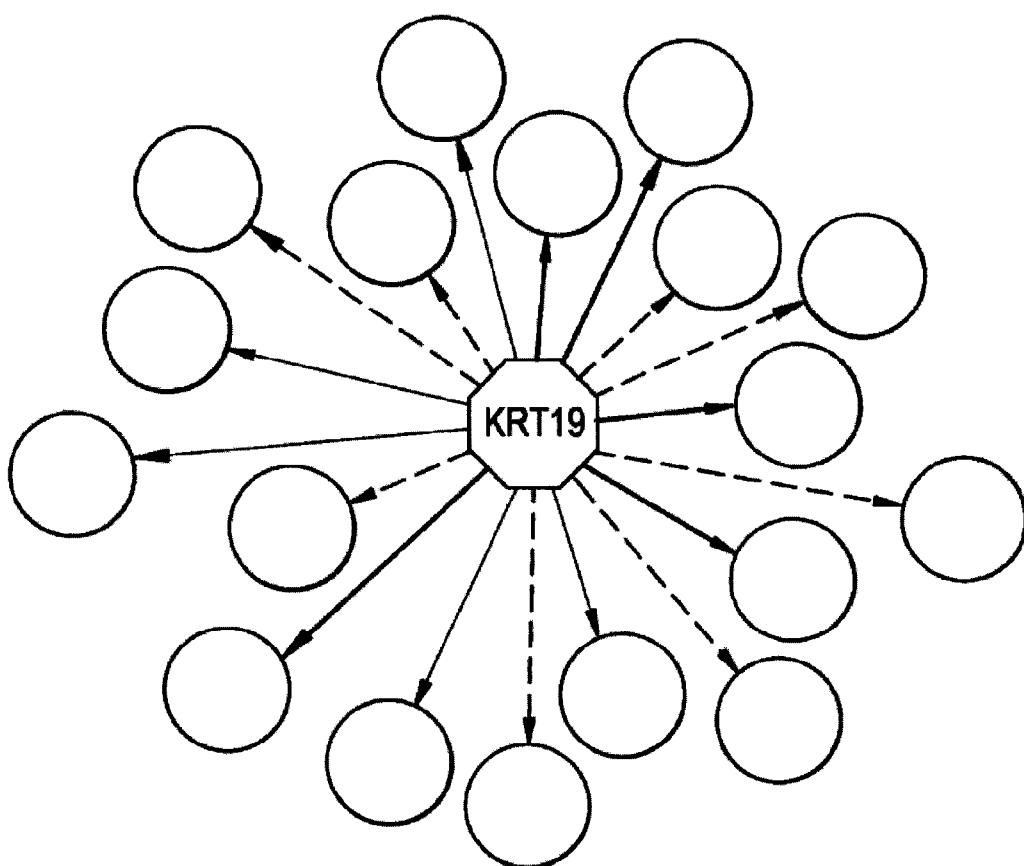


**FIG. 3A-1**

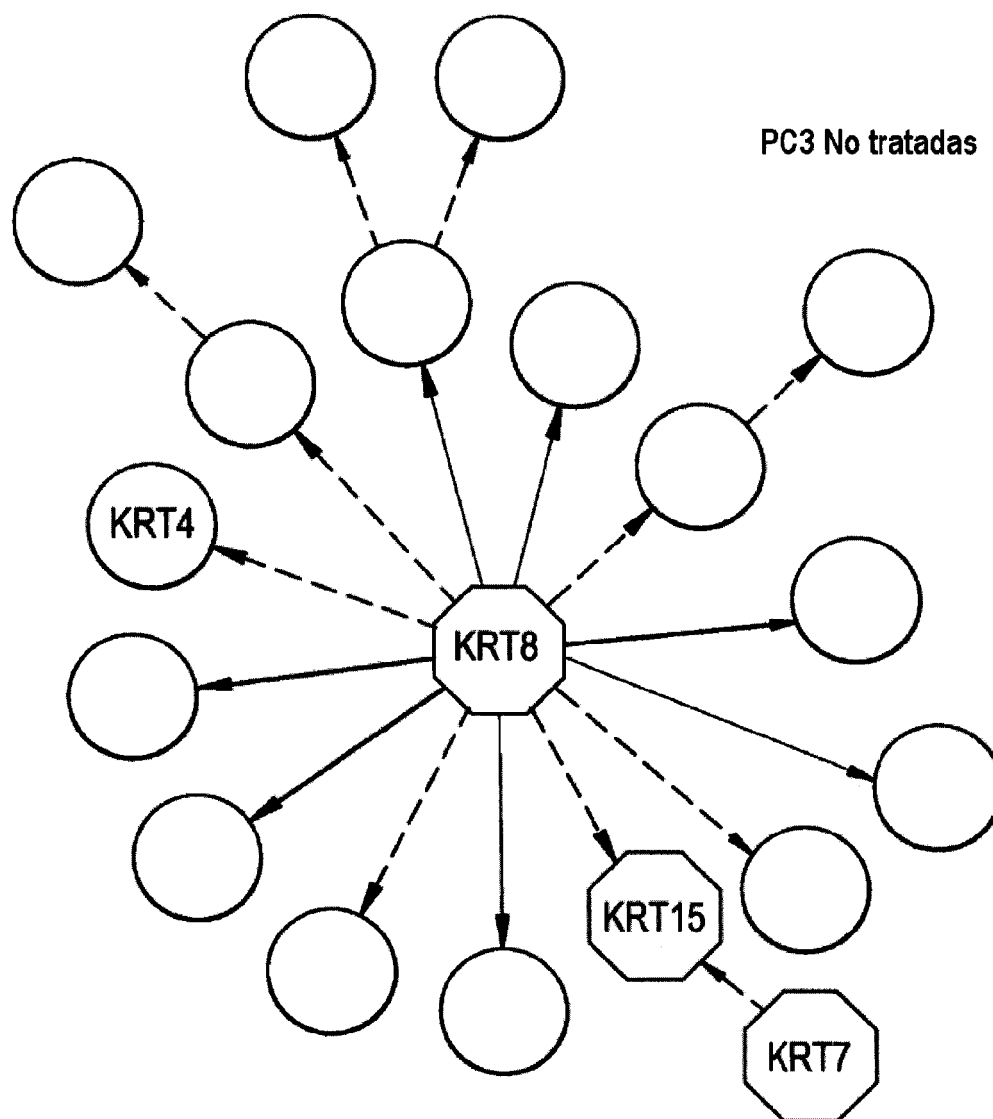


FIG. 3A-2

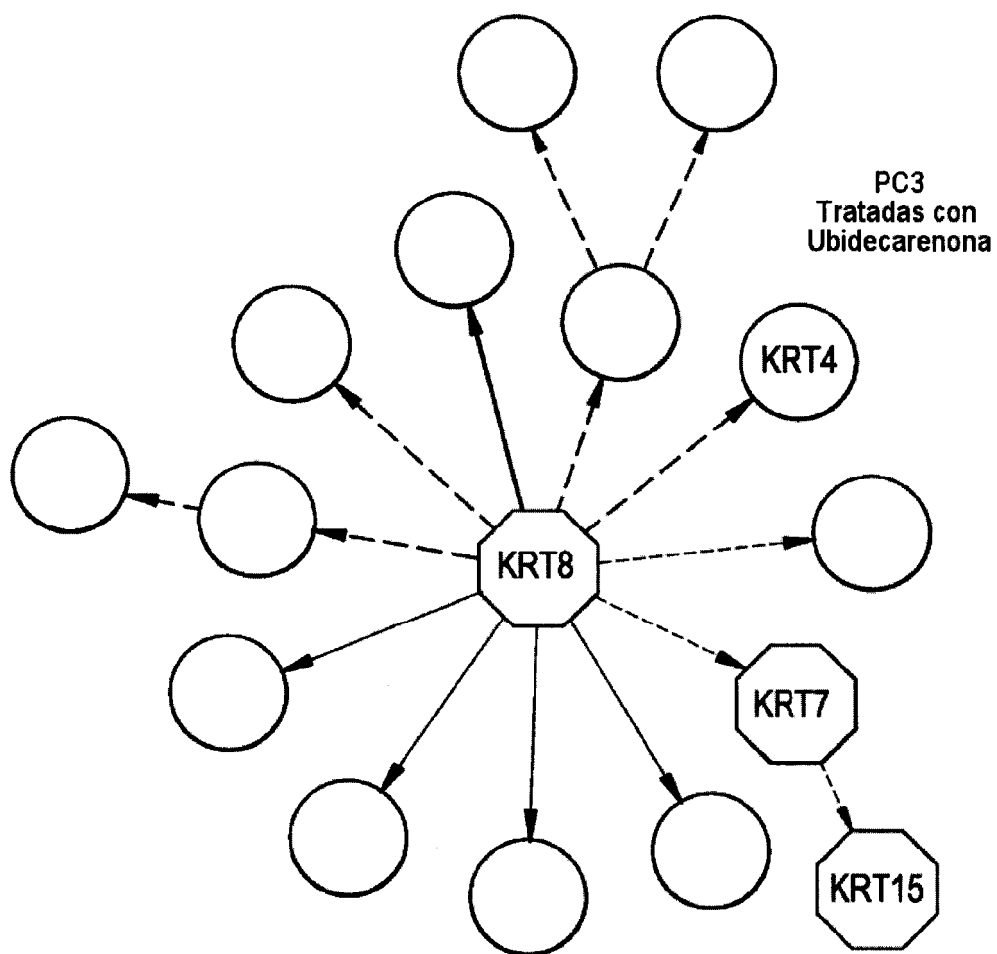
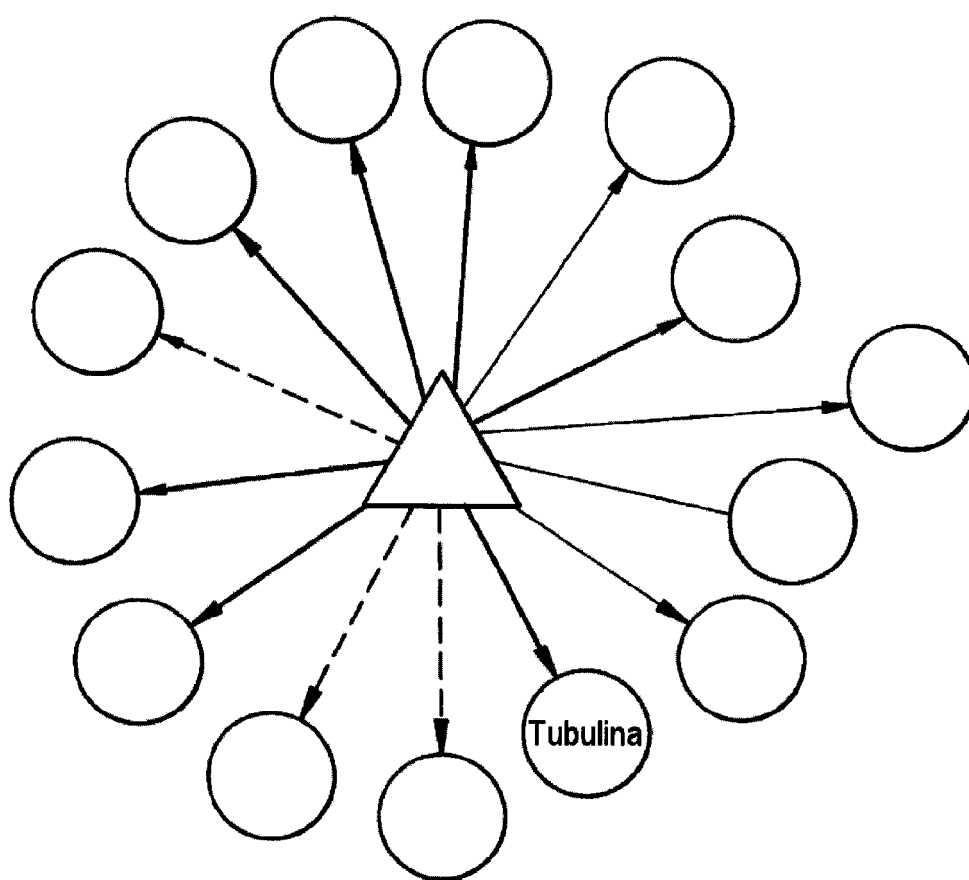
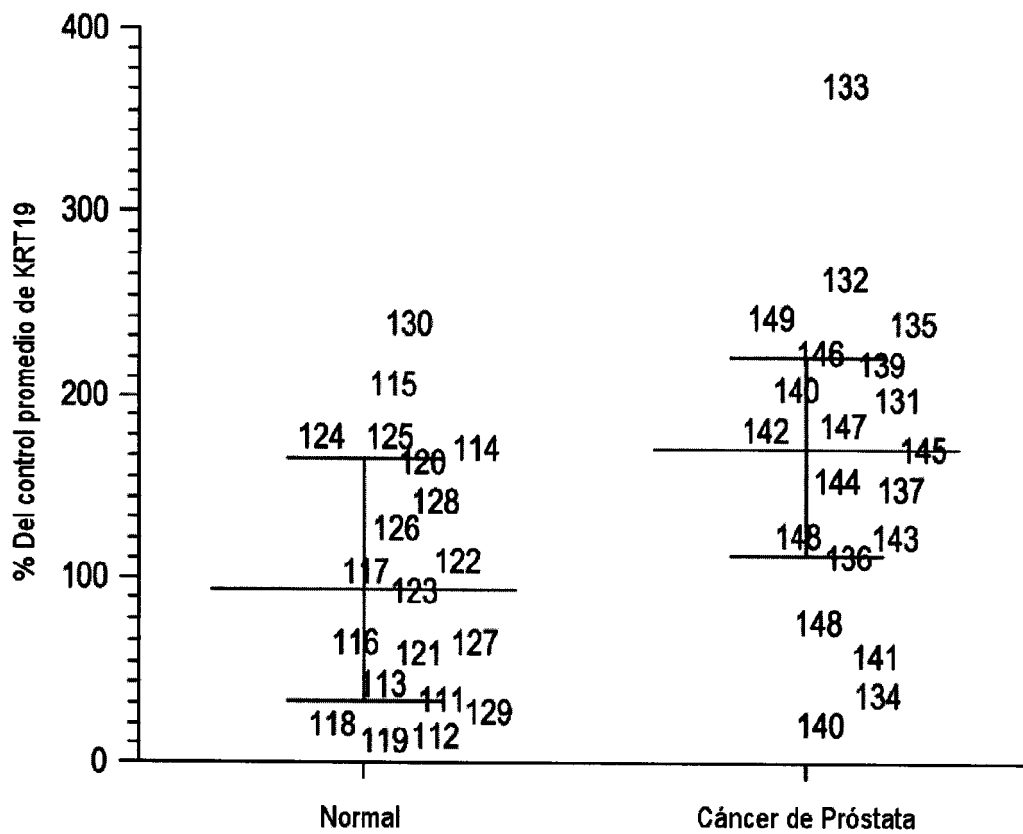


**FIG. 3B**



# FIG. 3C

Niveles de KRT 19 en el Conjunto 2 de Suero Humano de Cáncer de Próstata



Las barras representan la media con rango intercuartil

FIG. 4

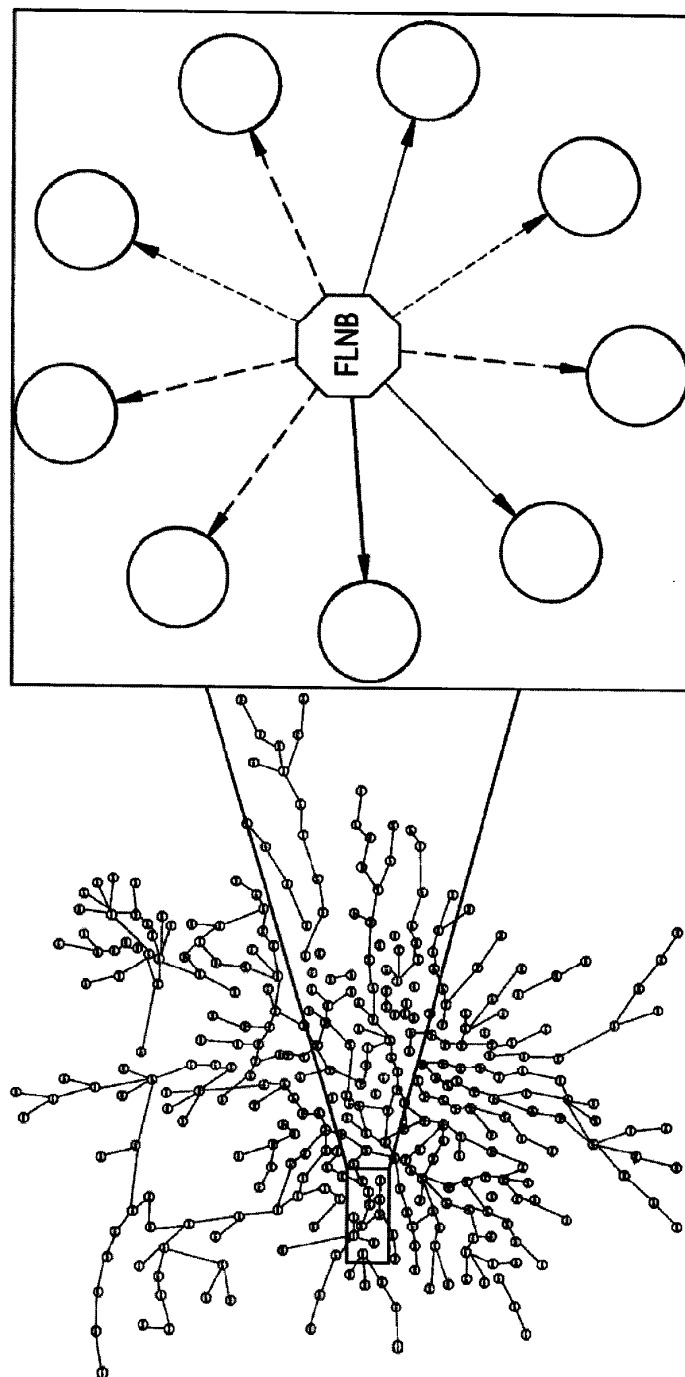


FIG. 5

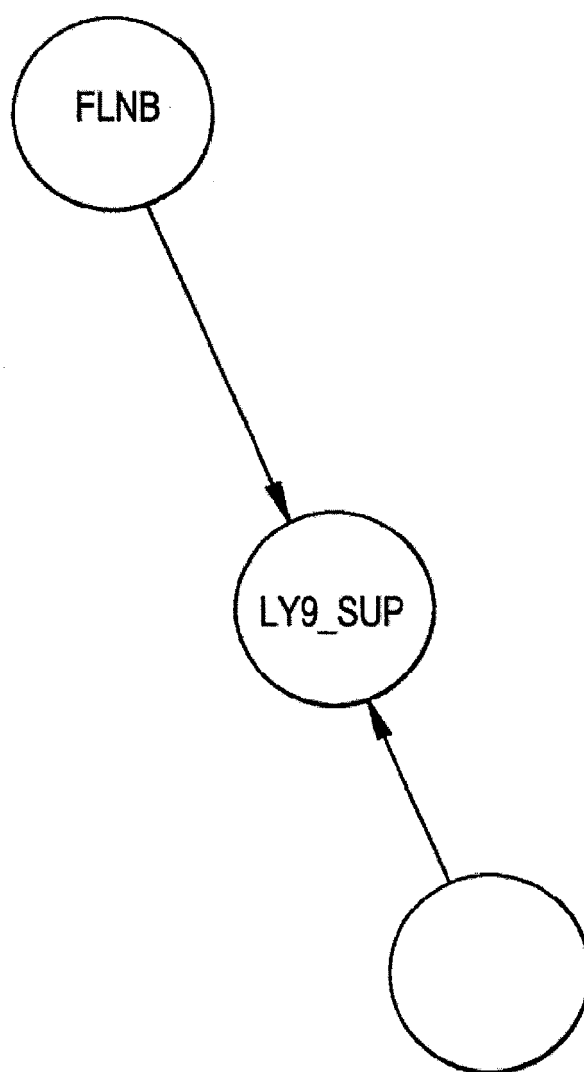
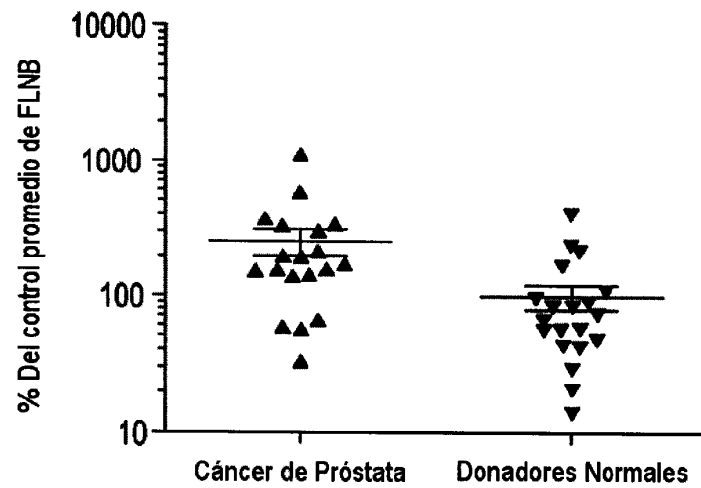


**FIG. 6**

Niveles de FLNB Medios en Suero Humano n=2



Niveles de PSA en Suero Humano

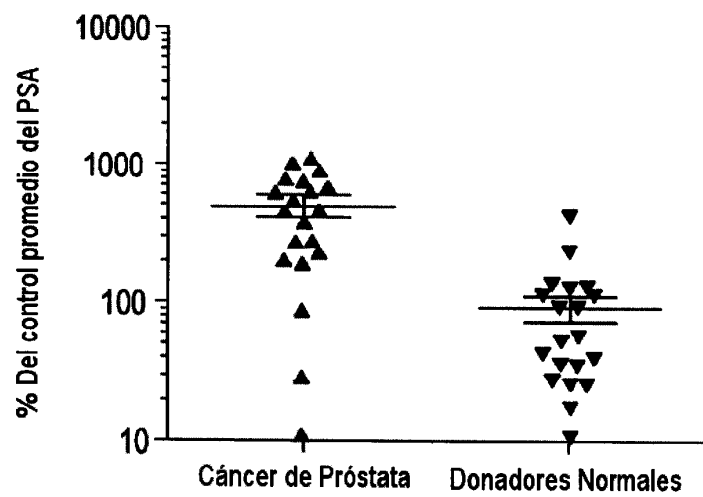


FIG. 7

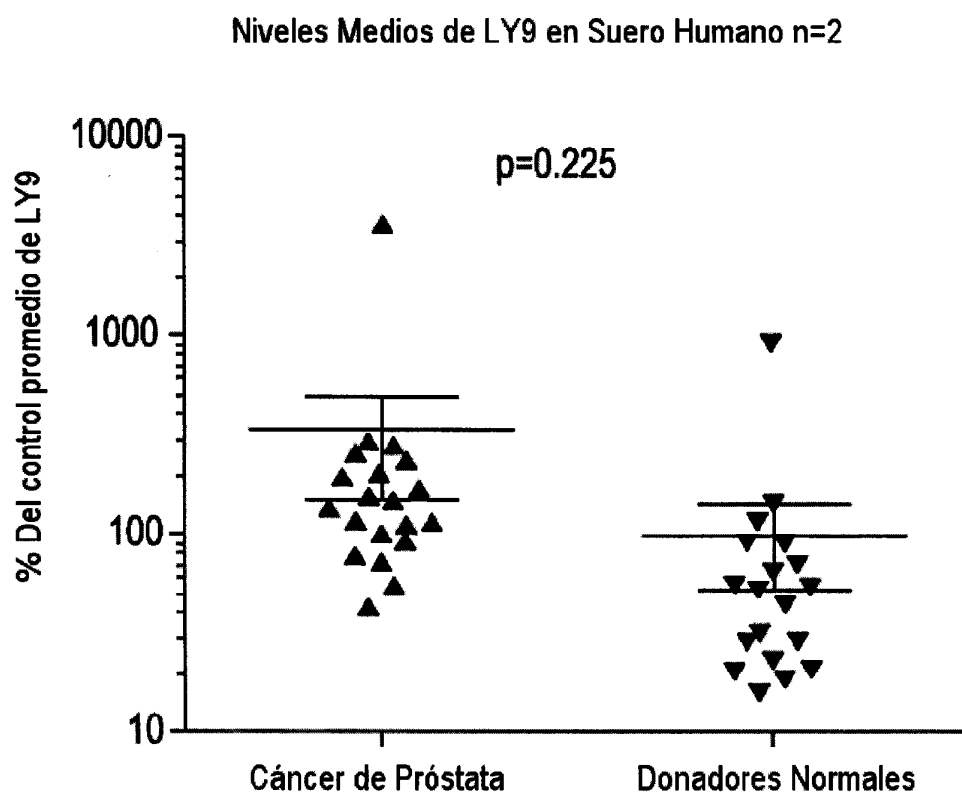


**FIG. 8**

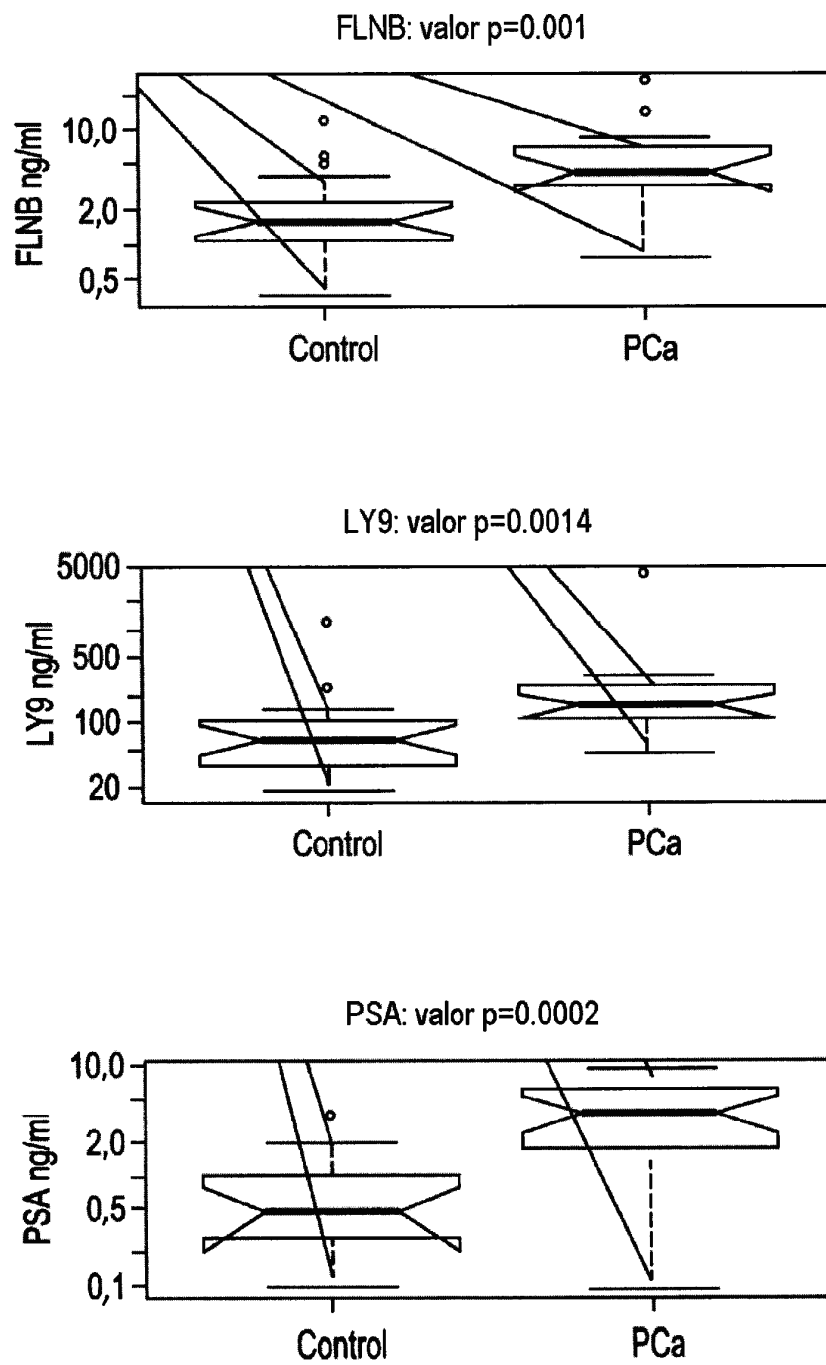


**FIG. 9A**

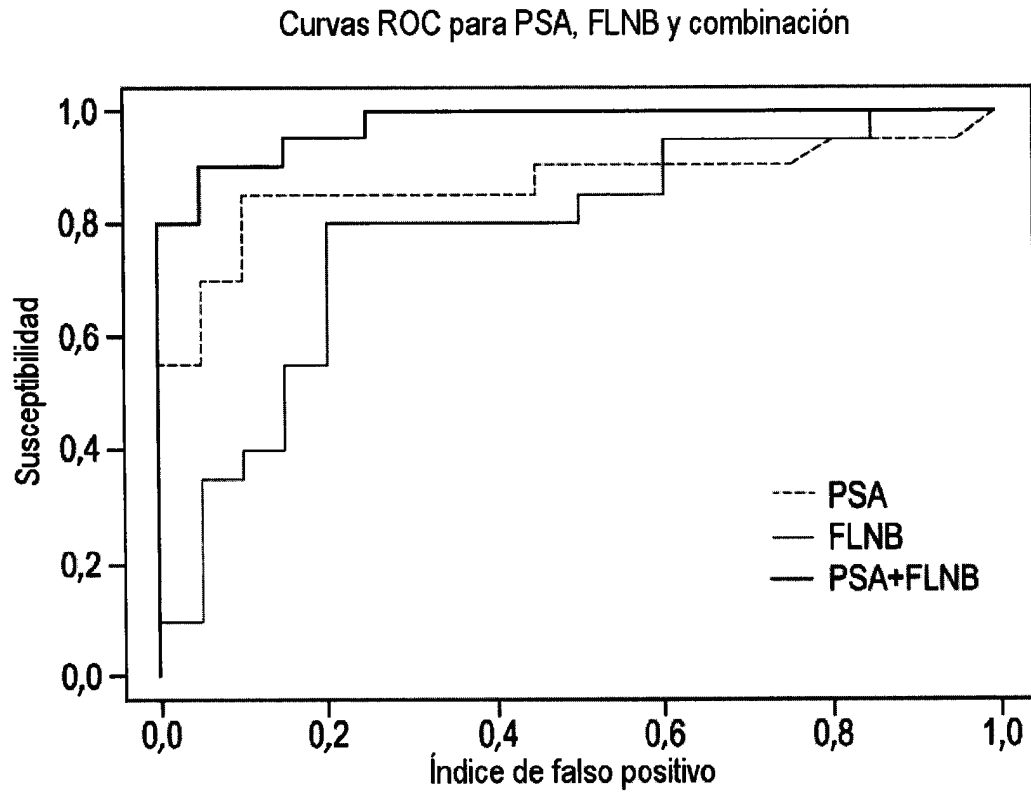
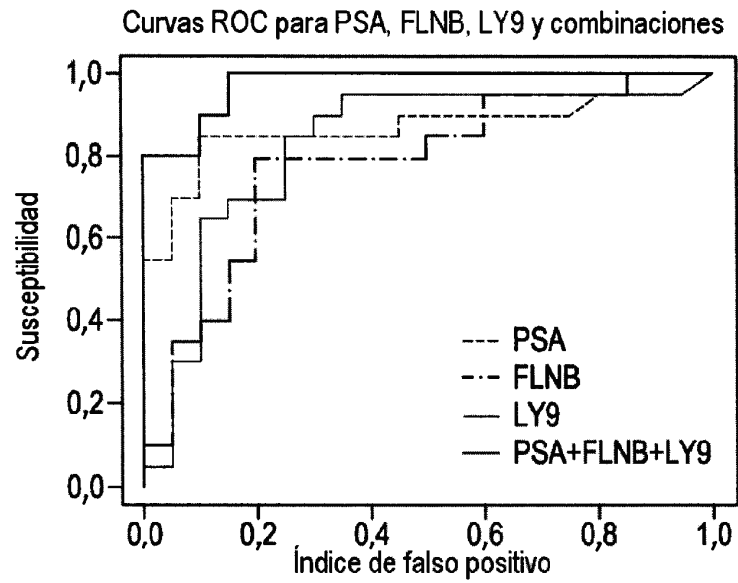


**FIG. 9B**

| Marcador   | AUC   |
|------------|-------|
| PSA        | 0,87  |
| FLNB       | 0,78  |
| PSA + FLNB | 0,975 |

## FIG. 10A

Función de puntuación lineal



## FIG. 10B

Función de puntuación no lineal

