

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 634**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6827 (2008.01)

C12Q 1/683 (2008.01)

C12Q 1/6883 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2012 PCT/EP2012/065222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13020904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2012 E 12741356 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2739748**

54 Título: **Gen IL22RA2 de sensibilidad a la fibrosis y sus usos**

30 Prioridad:

05.08.2011 EP 11306018
05.08.2011 US 201161515438 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2019

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE (50.0%)
Jardin du Pharo, 58 Boulevard Charles Livon
13007 Marseille, FR y
INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE (50.0%)

72 Inventor/es:

DESSEIN, ALAIN;
SERTORIO, MATHIEU y
ARGIRO, LAURENT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 731 634 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

Gen IL22RA2 de sensibilidad a la fibrosis y sus usos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a los campos de la genética y la medicina. La presente invención describe en particular la identificación de un gen de sensibilidad humana, que se puede usar para el diagnóstico o pronóstico de un depósito anormal de proteínas de la matriz extracelular (ECMP) en tejidos, que podría producir fibrosis, o para la detección de la predisposición a dicho depósito anormal de ECMP o fibrosis, que se presenta en enfermedades hepáticas, en cirrosis, queloides cutáneos, obesidad y cualquier enfermedad fibrótica y también en es de otros tejidos como el corazón, los vasos o el cerebro. La invención más concretamente describe algunos alelos del gen IL22RA2 en el cromosoma 6 relacionados con la sensibilidad a la fibrosis y que representan nuevos 10 objetivos para la selección de fármacos terapéuticamente activos. La presente invención se refiere más específicamente a mutaciones concretas en el gen IL22RA2. Se describen también los productos de expresión del gen IL22RA2, así como herramientas y equipos de diagnóstico basados en estas mutaciones.

Antecedentes de la invención

15 La acumulación de proteínas de la matriz extracelular en el tejido puede tener efectos perjudiciales. El depósito anormal de ECMP en el tejido puede producir fibrosis hística.

La fibrosis es un crecimiento excesivo de tejido conjuntivo fibroso en un órgano, cualquier parte o tejido del mismo, por ejemplo en un hígado, cualquier parte o tejido del mismo, especialmente en respuesta a una lesión.

20 La fibrosis anormal se produce en inflamaciones hepáticas crónicas de diversas etiologías, como en el virus de la hepatitis y las infecciones por esquistosomas. Anteriormente se demostró que algunos sujetos infectados por esquistosomas son fibrosos lentos, mientras que otros son fibrosos rápidos y que esto depende en parte de un gen principal localizado en Chr 6q22-q23 (Dessein *et al.*, 1999; Mohamed-Ali *et al.*, 1999). La solicitud de patente internacional WO2010/094740 identifica CTGF (CCN2) como un gen de sensibilidad a la fibrosis en esta región.

25 La esquistosomiasis es causada por helmintos que se desarrollan en el sistema vascular de sus huéspedes y ponen huevos que, en algunos casos, se transfieren al hígado, donde provocan una inflamación en el espacio periportal. Dado que los gusanos viven durante años en su huésped humano, la inflamación crónica del hígado asociada a la destrucción de muchos tejidos es frecuente en los sujetos infectados. La reparación de tejidos requiere el depósito de ECMP en los tejidos dañados que luego se dan la vuelta y reemplazan por hepatocitos normales. En algunos pacientes, Las ECMP se acumulan en el espacio periportal formando depósitos de fibrosis que reducen el flujo sanguíneo causando várices, ascitis. Después de meses o años de lesiones crónicas o repetidas, la fibrosis se vuelve permanente e irreversible. Los sujetos mueren de las consecuencias de la fibrosis.

30 En los países del Sur, se estima que entre el 5 y el 10% de los 350 millones de sujetos infectados pueden desarrollar fibrosis hepática grave. No hay un buen marcador que permita predecir y seguir la evolución de la fibrosis hepática en sujetos infectados con esquistosoma.

35 El diagnóstico de la fibrosis hepática se basa principalmente en la biopsia hepática, la elastometría y el análisis por ultrasonidos.

40 Las biopsias se obtienen por vía percutánea, transyugular, con aguja fina guiadas radiográficamente o vía laparoscópica, dependiendo del establecimiento clínico. El examen histopatológico permite al médico evaluar la gravedad de la necroinflamación y determinar el grado de fibrosis. El sistema de puntuación Metavir atribuye una puntuación a las etapas de la fibrosis en una escala de 1 a 4 de la siguiente manera: F0 = sin fibrosis, F1 = fibrosis portal sin tabiques, F2 = fibrosis portal y pocos tabiques, F3 = numerosos tabiques sin cirrosis, F4 = cirrosis (Bedossa *et al.*, 1996). La biopsia de hígado es un procedimiento invasivo y costoso, y toma muestras solo de una pequeña porción del hígado. Por lo tanto, no puede proporcionar una evaluación global de la fibrosis hepática y está sujeta a una variación de muestreo y un error inter e intraobservador. Además, la biopsia hepática está asociada a una morbilidad significativa del 3% y una tasa de mortalidad del 0.03%. Las posibles complicaciones incluyen hematoma local, infección y dolor relacionado con la biopsia.

45 También se usan pruebas no invasivas (es decir, marcadores serológicos, elastometría, análisis con ultrasonidos) pero aún no están listos para el uso clínico de rutina.

50 Se han analizado grupos de marcadores sanguíneos principalmente en pacientes con hepatitis C crónica o cirrosis debida a hepatitis C vírica. Estos estudios pusieron de manifiesto que los marcadores séricos pueden controlar o descartar la fibrosis en aproximadamente el 35% de los pacientes (Sebastiani *et al.*, 2006). Sin embargo, al observar a los pacientes individualmente, estos marcadores no pudieron diferenciar de manera confiable entre las distintas etapas de la fibrosis. Un estudio más reciente incorporó tres grupos de marcadores séricos para diseñar un enfoque algorítmico que mejorase la precisión diagnóstica (Parkes *et al.*, 2006). Los tres grupos evaluados fueron el APRI (índice de relación aspartato transaminasa a plaquetas), el índice de Forns (plaquetas, gammaglutamiltranspeptidasa, colesterol) y el Fibrotest (GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, alfa-2-macroglobulina). Un algoritmo consistente en el APRI seguido de Fibrotest aumentó la precisión diagnóstica de la fibrosis a más del 90%. Este grupo estimó que el uso de este algoritmo podría obviar la necesidad de hasta el 50%

de las biopsias de hígado. Sin embargo, las etapas individuales de la fibrosis no son distinguibles usando este algoritmo. La limitación de estos marcadores séricos es la posibilidad de falsos positivos cuando hay una inflamación hepática muy activa.

Fibroscan es otro método para estadificar la fibrosis hepática, que se basa en la elastografía, que proporciona una medición rápida de la rigidez media del tejido hepático (Ziol *et al.*, 2005). Se emplea una sonda para transmitir una vibración de baja frecuencia y amplitud en el hígado. Esta onda de vibración desencadena una onda de corte elástica, cuya velocidad a través del hígado es directamente proporcional a la rigidez del tejido medida en kilopascales (kPa). La sensibilidad de la técnica Fibroscan osciló entre 79 y 95%, y la especificidad entre 78 y 95%, en comparación con la biopsia de hígado. Sin embargo, las limitaciones de esta técnica están relacionadas con la atenuación de las ondas elásticas en el tejido líquido o adiposo, lo que perjudicaría la evaluación de la fibrosis en los pacientes. Además, Fibroscan es un instrumento muy caro.

La norma asistencial actual (SOC) para la erradicación del VHC del hígado consiste en el tratamiento con interferón tipo I pegilado (PegIFN) y nucleósido sintético ribavirina (RBV) (Fried M.W. *et al.*; *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (13) : 975-82; EASL Clinical Practice Guideline: Management of hepatitis C virus infection, *J. Hepatol.* 2011; 55:245-264). Sin embargo, este tratamiento convencional tiene una eficacia limitada e impredecible, un extenso perfil de toxicidad que frecuentemente conduce a la interrupción del tratamiento y es muy costoso. Menos de la mitad de los individuos infectados por el VHC de forma crónica del genotipo 1 y 4 responden al tratamiento a largo plazo (48 semanas) de tratamiento convencional (PegIFN/RBV) (Testino G. *et al.*; *Hepatogastroenterology* 2011; 58 (106): 536-8).

Por lo tanto, hay necesidad de un método para seleccionar pacientes que tengan mejores oportunidades de responder a un tratamiento para optimizar el tratamiento, evitar los efectos secundarios para los que no responden al tratamiento y reducir los costos del tratamiento.

En conjunto, todavía hay necesidad de un método eficaz para pronosticar la evolución de la fibrosis y la eficacia del tratamiento.

25 **Compendio de la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo enfoque genético para el pronóstico y el tratamiento de la fibrosis. La presente invención ahora describe la identificación de otro locus del gen de la sensibilidad a la fibrosis humana, el locus del gen IL22RA2, que puede utilizarse para detectar predisposición a, diagnóstico y pronóstico de un depósito de ECMP anormal, especialmente fibrosis, especialmente fibrosis hepática, así como para la selección de fármacos terapéuticamente activos. La invención se encuentra, en particular, en un método que comprende detectar en una muestra del sujeto la presencia de una alteración en el locus del gen IL22RA2, siendo la presencia de dicha alteración indicativa de la presencia o predisposición a un depósito anormal de ECMP o fibrosis.

Un objeto concreto de esta invención se encuentra en un método *in vitro* de detección de la predisposición a o el diagnóstico y/o el pronóstico de un depósito anormal de ECMP o fibrosis que ocurre en un sujeto, comprendiendo el método detectar la presencia de una alteración en el gen o polipéptido IL22RA2 en una muestra del sujeto, siendo la presencia de dicha alteración indicativa de la presencia de un depósito de ECMP anormal o una fibrosis o la predisposición a un depósito anormal de ECMP o fibrosis. Un objeto concreto de esta invención reside en un método para la evaluación (predicción) de la evolución de un depósito anormal de ECMP o fibrosis.

En una realización preferida, dicha alteración está localizada dentro de 500 kb, preferiblemente 100 kb, preferiblemente 20 kb, corriente arriba del codón de inicio del gen IL22RA2 y dentro de 500 kb, preferiblemente 100 kb, preferiblemente 20 kb, corriente abajo del 3'UTR del gen IL22RA2.

Preferiblemente, la alteración se encuentra en las secuencias circundantes de la región de 10 kb, corriente arriba del codón de inicio del gen IL22RA2 y la región de 10 kb, corriente abajo de la región no traducida (3'UTR).

En otra realización preferida, dicha alteración es una mutación, una inserción o una eliminación de una o más bases. En una realización más preferida, dicha alteración es uno o varios polimorfismos de un solo nucleótido SNP o un haplotipo de SNP relacionado con la fibrosis. Preferiblemente, dichos polimorfismos de un solo nucleótido son SNP que flanquean el gen IL22RA2, que son variantes alélicas cercanas al gen IL22RA2.

El método de la invención permite la detección y pronóstico de la fibrosis que aparece en una enfermedad fibrótica humana seleccionada de las enfermedades hepáticas, fibrosis, cirrosis, queloide cutáneo, cicatrices hipertróficas y obesidad, alcoholismo o hepatotoxicidad por fármacos. Especialmente, la fibrosis hepática puede ser producida por infección por virus hepático A, virus hepático B, virus hepático C (VHC), *Schistosoma japonicum* (*S. japonicum*) o *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*).

En una realización concreta, el método comprende el genotipado de SNP en el locus del gen IL22RA2 en una muestra biológica de un sujeto, preferiblemente infectado con un virus o parásito de la hepatitis, en donde la presencia del genotipo GG en SNP rs6570136, TT en SNP rs7774663, TT, CT en SNP rs11154915 y/o CC en SNP rs2064501, es indicativo de un riesgo de desarrollar un depósito anormal de ECMP como una fibrosis o del desarrollo de un depósito anormal de ECMP, como una fibrosis, o de un mal pronóstico de fibrosis en el sujeto. La fibrosis es más concretamente la fibrosis hepática.

Alternativamente, el método puede comprender el genotipado de cualquier SNP en el desequilibrio de acoplamiento (DA) con los mencionados en la presente memoria.

Preferiblemente, la alteración en el locus del gen IL22RA2 se determina realizando un ensayo de hidratación selectiva, un ensayo de secuenciación, un ensayo de microsecuenciación y/o un ensayo de amplificación específico para alelos.

En otro aspecto de la invención, dicha alteración en el gen IL22RA2 se determina mediante digestión con enzimas de restricción, siendo la detección de al menos uno de dichos SNP una indicación de fibrosis.

En la presente memoria se describe un método para seleccionar un compuesto terapéutico para un sujeto que tiene o está predispuesto a desarrollar un depósito anormal de ECMP tal como fibrosis, comprendiendo dicho método poner en contacto un compuesto en estudio con un polipéptido o gen IL22RA2 o uno de sus fragmentos y determinar la capacidad de dicho compuesto en estudio para aumentar o reducir la actividad biológica o la función de una ruta relacionada con el gen IL22RA2.

En la presente memoria se describe también un método *in vitro* para determinar la probabilidad de que un paciente afectado con una infección vírica responda a un tratamiento con un agente antivírico y/o un interferón, método que comprende determinar la alteración en el locus del gen IL22RA2 o en la expresión proteica de IL22RA2 o en la actividad en una muestra biológica del paciente.

El método descrito en la presente memoria comprende el genotipado de los SNP en el locus del gen IL22RA2 en una muestra biológica de un sujeto, en donde la presencia de un genotipo TT con respecto a SNP rs11154915, un genotipo AG o GG con respecto a SNP rs6570136, un genotipo CT con respecto a SNP rs2064501, y/o un genotipo AA con respecto a SNP rs1543509, está a favor de la respuesta positiva de un paciente al tratamiento. Alternativamente, el método puede comprender el genotipado de cualquier SNP en el desequilibrio de acoplamiento (DA) con los mencionados en la presente memoria.

En un aspecto concreto, el tratamiento comprende un agente antivírico, opcionalmente con un interferón.

Preferiblemente dicho agente antivírico es un inhibidor de la replicación vírica, tal como ribavirina.

Leyendas de las figuras

Las figuras 1A y 1B muestran los contenidos de IL-22 e IL-17 en cultivos de PBMC de sujetos endémicos de *S. japonicum*. Los datos se obtienen en 144 horas de descanso y cultivos estimulados con huevos de 19 referencias y 70 sujetos endémicos. La figura 1C muestra análisis por FACS de células IL22+ de la sangre de sujetos endémicos. Los datos son de un experimento representativo de cada 20.

La figura 2A muestra que los contenidos de IL-22 en los cultivos de PBMC varían con el número de tratamientos contra la esquistosomiasis en los últimos diez años. Los sujetos de estudio tenían más de 30 años y menos de 65 años y no tenían infecciones activas de VHB (HBS Ag-)

Tratamiento contra la esquistosomiasis: los sujetos han tomado Praziquantel durante los últimos diez años después de los regímenes siguientes: nunca, de 1 a 4 veces, de 5 a 10 veces, > 10 veces.

Las referencias son sujetos que no han sido expuestos a *S. japonicum* y nunca han sido tratados con Praziquantel. Estrellas: Cultivos estimulados con huevos de *S. japonicum*; Círculos blancos: Cultivos en reposo: Número de sujetos por grupos: referencias (19), Tratamientos: sin tratamiento (9), 1-4 (30), 5-10 (23), <10 (8)

La figura 2B demuestra que los contenidos de IL-22 en los cultivos de PBMC varían con el grado de fibrosis hepática.

Los sujetos del estudio tenían más de 30 años y menos de 65 años y no tenían infecciones activas por VHB (HBS Ag-). Las referencias eran sujetos que no habían estado expuestos a *S. japonicum*; Estrellas: Cultivos estimulados con huevos de *S. japonicum*; Círculos blancos: cultivos en reposo.

El grado de fibrosis se evaluó como se describe en Métodos y en su mayoría son grados de fibrosis central, solo se tuvo en cuenta la fibrosis periférica para dividir a los sujetos con fibrosis central leve en un grupo (CLL) sin fibrosis periférica o leve y un grupo (CLL, GNM) con fibrosis central leve y fibrosis periférica avanzada a grave (GNM, GNH). Número de sujetos por grupo: referencias (19), CLL (23), CLL GNM (27), CLM (10), CLH (7), D, E, F (3)

La figura 2C muestra los contenidos de IL-22 en sujetos con diferentes grados de fibrosis hepática y diferentes tratamientos. Los sujetos del estudio tenían más de 30 años y menos de 65 años y no tenían infecciones activas por VHB (HBS Ag-). Las referencias son sujetos que no han sido expuestos a *S. japonicum*. Los sujetos han sido tratados de 0 a 4 veces (círculos blancos) o más de 5 a 20 veces (círculos negros). Número de sujetos por grupo: los grupos de tratamientos se agruparon de la siguiente manera: 0 a 4 tratamientos y > 5 tratamientos a fin de aumentar el número de sujetos por punto

Referencias: 19; 0-4 tratamientos: 39; > 5 tratamientos: referencias: 31

La figura 3A muestra el impacto de los tratamientos contra la esquistosomiasis en los contenidos de IL-22, IL-6, IL-1 β o IL-23 en cultivos estimulados con huevos. Los sujetos del estudio tenían más de 30 años y menos de 65 años y

no tenían infecciones activas por VHB (HBS Ag-). Las referencias eran sujetos que no habían estado expuestos a *S. japonicum*. Las PBMC de los sujetos del estudio se estimularon con huevos y las citocinas se evaluaron en los sobrenadantes a las 24 h (IL-1b, IL-23, IL-6) ya las 144 h (IL-22). Los contenidos de IL-6 se multiplicaron por 0.1.

5 La figura 3B muestra los contenidos de IL-22, IL-6, IL-1 β o IL-23 en PBMC estimuladas con huevos de las referencias y de sujetos con diversos grados de fibrosis hepática. Estudio y número de sujetos en cada grupo como en la figura 2A.

La figura 4 es una cartografía que localiza los SNP y grupos de correlación en IL22RA2.

Descripción detallada de la invención

10 Esta invención proporciona marcadores genéticos valiosos para predecir la evolución de la enfermedad en la fibrosis, especialmente en la fibrosis hepática, en seres humanos.

15 La detección precoz de una acumulación anormal de ECMP o fibrosis, y el seguimiento regular de dicha acumulación o fibrosis, permitiría el inicio de tratamientos antifibróticos capaces de detener e incluso revertir este proceso. Esto, a su vez, evitaría la evolución a la enfermedad de la fibrosis humana, por ejemplo, la fibrosis hepática o la cirrosis hepática, y la morbilidad y la mortalidad que conlleva esta afección. El desarrollo de estas diversas técnicas de detección precoz de fibrosis es un buen augurio para el cuidado futuro de los pacientes con enfermedades hepáticas.

20 Los inventores ahora han identificado un gen relacionado con la fibrosis humana. Han demostrado que la fibrosis en las cohortes chinas, sudanesas y brasileñas infectadas con *Schistosoma japonicum* y con *Schistosoma mansoni*, respectivamente, es notablemente dependiente de las variantes alélicas que se encuentran en el gen IL22RA2. El gen IL22RA2 (para "alfa-2 del receptor de interleucina-22"), también denominado IL22R-BP, codifica una forma soluble del receptor de IL-22 que compite por la unión de IL-22 a su receptor.

25 Más concretamente, los inventores realizaron estudios de control de casos en muestras independientes de chinos (expuestos a *S. japonicum*), sudaneses y brasileños (expuestos a *S. mansoni*) que viven en regiones endémicas. La fibrosis hepática (FH) fue evaluada empleando ecografía por al menos dos observadores para cada muestra. Se analizaron todos los SNP Tag en IL22RA2 (Frecuencia de alelos menores > 10%). Para descartar si los SNP en desequilibrio de acoplamiento con los SNP asociados podrían explicar las asociaciones observadas, los inventores evaluaron los SNP en las regiones de 500 Kb en 3' y 5' de IL22RA2.

30 La invención proporciona así un método para determinar el riesgo de desarrollar una fibrosis hepática o del desarrollo de una fibrosis hepática, o de un mal pronóstico de fibrosis hepática en un sujeto, comprendiendo el método detectar la presencia alelos de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) asociado al riesgo en el locus del gen IL22RA2 en una muestra de dicho sujeto.

La invención más concretamente proporciona un método para determinar el riesgo de desarrollar una fibrosis hepática o del desarrollo de una fibrosis hepática, o de un mal pronóstico de fibrosis hepática, comprendiendo el método el genotipado de un SNP en el locus del gen IL22RA2 en una muestra de dicho sujeto.

35 Otro propósito del presente método es proporcionar un enfoque genético para predecir la respuesta al tratamiento de la infección vírica. El presente método ahora describe la identificación de un locus del gen de respuesta al tratamiento antivírico, el locus del gen IL22RA2, que se puede usar para predecir la respuesta al tratamiento antivírico de un paciente que padece una infección vírica, especialmente el VHC. En la presente memoria se describe en particular, en un método que comprende detectar en una muestra del sujeto la presencia de una alteración en el locus del gen IL22RA2, siendo la presencia de dicha alteración indicativa de la respuesta al tratamiento, es decir, indicativa de un nivel de riesgo para el paciente que no responde al tratamiento.

40 El método permite la predicción de la respuesta al tratamiento con un agente antivírico tal como ribavirina, y un interferón administrado a un paciente que padece una infección vírica, especialmente la hepatitis C.

45 Este aspecto proporciona marcadores valiosos para predecir la respuesta al tratamiento antivírico, especialmente en la hepatitis C.

50 La identificación precoz de sujetos que responden y no responden al tratamiento antivírico permitiría el inicio de un tratamiento individualizado (personalizado) basado en el genotipo de los pacientes. Esto, a su vez, ayudaría a los médicos a tomar una decisión más informada y evitaría gastos innecesarios y efectos secundarios innecesarios. El desarrollo de estas diversas técnicas de predicción precoz es un buen augurio para el cuidado futuro de los pacientes con infección vírica, especialmente la hepatitis C.

Los inventores ahora han identificado un gen relacionado con la respuesta a un tratamiento antivírico. Han demostrado que la respuesta al tratamiento antivírico Ribavirina-IFN en varias cohortes infectadas con VHC depende de las variantes alélicas que se encuentran en el gen IL22RA2.

55 Aunque los datos experimentales recopilados por los inventores no permitieron confirmar la asociación de ciertos alelos, dependiendo de la población analizada, la presente invención no se limita a cada uno de los SNP que se encontraron significativamente correlacionados con la fibrosis en todas las poblaciones analizadas. De hecho, varias razones podrían explicar el fracaso en la confirmación de la correlación significativa en algunas poblaciones, incluida

una cohorte insuficiente, la evaluación incompleta de las variables de confusión, una menor frecuencia de los SNP en dichas poblaciones, etc.

Definiciones

5 En el contexto de esta invención, la expresión "depósito anormal de proteínas de la matriz extracelular (ECMP)" se refiere a los componentes de la matriz extracelular (incluidos laminina, fibronectina EIIIA, colágeno I y IV, procolágeno III, elastina, tenascina) que pueden acumularse en todos los tipos de tejidos humanos. Dicha acumulación puede ser perjudicial, por ejemplo, cuando se produce en las arterias, el corazón o el cerebro. Cuando la deposición es masiva, la acumulación produce fibrosis del tejido.

10 En el contexto de esta invención, "fibrosis" designa todos los tipos de fibrosis humana que se producen en todas las enfermedades fibróticas humanas, por ejemplo en enfermedades hepáticas, cirrosis, queloide cutáneo, cicatrices hipertróficas, esclerodermia, obesidad y cualquier enfermedad fibrótica. En el contexto de esta invención, "fibrosis hepática" o "FH" designa todos los tipos de fibrosis que ocurren en un hígado, su tejido o cualquier parte de su tejido. La fibrosis hepática se produce especialmente en respuesta a una lesión. La fibrosis hepática puede ser la respuesta normal a una lesión hepática crónica, que en última instancia conduce a cirrosis y sus complicaciones, hipertensión portal, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. La fibrosis hepática es una curación de heridas demasiado exuberante en la que se acumula un exceso de tejido conectivo en el hígado. La matriz extracelular se produce en exceso, se degrada deficientemente, o ambos. El desencadenante es una lesión crónica, especialmente si hay un componente inflamatorio. Varios tipos de daño hepático crónico pueden causar fibrosis, como fibrosis química (CCl₄), bacteriana (es decir, brucelosis), parasitaria (es decir, esquistosomosis producida por especies de *Schistosoma*; o infecciones por equinococosis) o vírica (es decir, hepatitis producida por virus hepático A (VHA), virus hepático B (VHB) o virus hepático C (VHC)). En el contexto de esta invención, el "queloide cutáneo" es un crecimiento excesivo de tejido cicatricial en la piel. Más concretamente, los queloides y las cicatrices hipertróficas (HSc) son trastornos dérmicos fibroproliferativos exclusivos de los seres humanos que se producen después de un traumatismo, inflamación, intervención quirúrgica, quemaduras y, a veces, de manera espontánea. Estos se caracterizan por una deposición excesiva de colágeno en la dermis y en los tejidos subcutáneos. Contrariamente a las características de la cicatriz de línea fina de la reparación normal de la herida, la exuberante cicatrización de los queloides y la HSc generalmente produce desfiguración, contracturas, prurito y dolor. Los queloides se producen en individuos con una disposición familiar entre los negros, los hispanos y los orientales. A diferencia de la HSc, las cicatrices queloides se agrandan y se extienden más allá de los márgenes de la herida original y rara vez regresan. Estos trastornos representan aberraciones en los procesos fundamentales de la curación de heridas, que incluyen la migración y proliferación celular, la inflamación, el aumento de la síntesis y la secreción de citocinas y las proteínas de la matriz extracelular (MEC) y la remodelación de la matriz recién sintetizada. Biológicamente, los queloides son tejidos fibróticos caracterizados por una colección de fibroblastos atípicos con una deposición excesiva de componentes de la matriz extracelular, especialmente colágeno, fibronectina, elastina y proteoglicanos. En general, los queloides contienen centros relativamente acelulares y haces gruesos y abundantes de colágeno que forman nódulos en la parte dérmica profunda de la lesión. La liberación y activación de los factores de crecimiento durante la fase inflamatoria de la curación son requisitos previos para los procesos de cicatrización, incluida la angiogénesis, la reepitelización, la captación y proliferación de fibroblastos y la deposición de matriz. Entonces, la producción anormal de la actividad de la citocina reguladora, incluida la IL22RA2, podría contribuir al desarrollo de queloides.

45 En el contexto de esta invención, "el locus del gen IL22RA2" designa todas las secuencias o productos en una célula u organismo, incluidas las secuencias codificantes IL22RA2, las secuencias no codificantes IL22RA2 (p. ej., los intrones), las secuencias reguladoras IL22RA2 que controlan la transcripción y/o la traducción (p. ej., activador, potenciador, terminador, etc.), todos los productos de expresión correspondientes, tales como los ARN del IL22RA2 (p. ej., los ARNm) y polipéptidos de IL22RA2 (p. ej., una preproteína y una proteína madura); así como secuencias circundantes de la región de 500 kb, preferiblemente de 100 kb, preferiblemente de la región de 20 kb, cadena arriba del codón de iniciación del gen IL22RA2 y de la región de 500 kb, preferiblemente de 100 kb, preferiblemente de la región de 20 kb, corriente abajo de la región no traducida (3'UTR). Por ejemplo, el locus del IL22RA2 comprende secuencias circundantes que comprenden los SNP de la tabla 1.

50 En el contexto de la presente invención, el término "pronóstico" incluye la detección, el seguimiento, la dosificación, la comparación, etc., en varias etapas, que incluyen etapas iniciales, presintomáticas y etapas tardías, en adultos, niños y prematuros. El pronóstico generalmente incluye la evaluación (predicción) de la evolución de la fibrosis y la caracterización de un sujeto para definir el tratamiento más apropiado (farmacogenética), etc. La presente invención proporciona métodos de pronóstico para determinar la velocidad de la evolución de la fibrosis o de un trastorno relacionado resultante de una mutación o un polimorfismo en el locus del gen IL22RA2.

55 La "muestra" puede ser cualquier muestra biológica procedente de un paciente o sujeto, que contenga ácidos nucleicos o polipéptidos. Los ejemplos de dichas muestras incluyen líquidos, tejidos, muestras de células, órganos, biopsias, etc. Las muestras más preferidas son de sangre, plasma, saliva, orina, fluido seminal, etc. La muestra puede recolectarse según técnicas convencionales y usarse directamente para diagnóstico o almacenarse.

60 El "paciente" puede ser cualquier mamífero, preferiblemente un ser humano, independientemente de su edad o sexo. El paciente puede estar infectado con un virus, incluido un virus que se selecciona del grupo que consiste en virus de la familia de Arenavirus (p. ej., el virus de Lassa), Coronavirus (p. ej., virus del síndrome respiratorio agudo

grave), Flaviviridae (p. ej. virus de la hepatitis C o B), virus del dengue, Virus del oeste del Nilo, virus de la fiebre amarilla, Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas), Filovirus (p. ej. Ébola, Marburg), Herpesviridae (p. ej. virus del herpes simple, Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus zóster de la varicela), Orthomyxoviridae (p. ej. virus de la gripe A y B), Paramixovirus (p. ej., virus sincitial respiratorio, virus paragripal, PMV, sarampión), Poxviridae (p. ej., vacuna, viruela), Rhabdoviridae (p. ej., virus de la estomatitis vesicular, virus de la septicemia hemorrágica vírica, de la rabia), Retroviridae (p. ej. VIH y otros retrovirus), Togaviridae (p. ej., Chikungunya, Sindbis, virus del bosque Semliki, virus del río Ross, virus de la encefalitis equina del Este). En una realización particular, el paciente está infectado con un virus de la hepatitis C, p. ej. el virus de la hepatitis C de genotipo 1.

En un método para determinar la probabilidad de que un paciente afectado con una infección vírica responda a un tratamiento con un agente antivírico y/o un interferón, el término "infección vírica" designa todos los tipos de infección vírica humana que pueden tratarse con Ribavirina y/o IFN, por ejemplo, hepatitis C, hepatitis B, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio (VSR), enfermedad por adenovirus, gripe y cualquier infección vírica humana tratada con Ribavirina y/o IFN.

En el contexto de esta invención, "que responde" se refiere al fenotipo de un paciente que responde al tratamiento con un agente antivírico, especialmente Ribavirina, y/o un IFN, es decir, la carga vírica disminuye, al menos uno de sus síntomas se alivia, o se detiene o ralentiza el desarrollo de la enfermedad.

En el contexto de esta invención, "que no responde" se refiere al fenotipo de un paciente que no responde al tratamiento con un agente antivírico, especialmente Ribavirina y/o un IFN, o que responde pero recae en uno o dos años. La falta de respuesta al tratamiento se refiere a una carga vírica que no disminuye sustancialmente y los síntomas del paciente no se alivian, o la enfermedad progresa. Los pacientes recidivantes responden al tratamiento durante un corto período de tiempo, pero su carga vírica y los síntomas aumentan nuevamente en uno o dos años del final del tratamiento.

El término "tratamiento" o "tratamiento antivírico" se refiere a la administración de un agente antivírico y/o interferones (IFN).

Preferiblemente, el interferón es interferón gamma. Sin embargo, están englobados otros interferones, incluidos el interferón alfa 2B, el interferón alfa pegilado, el interferón de consenso, el interferón alfa 2A y el interferón tau linfoblastoide. En una realización preferida, el interferón es interferón PEGilado, tal como interferón gamma PEGilado.

El "agente antivírico" puede ser cualquier compuesto que interfiera con la entrada del virus en una célula, o su replicación, o que inhiba la actividad de una proteína vírica. Por ejemplo, puede ser ARN interferente, ARN complementario, Imiqimod, Ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina o rimantadina. Más generalmente puede ser un inhibidor de la proteasa vírica.

Cuando el virus es el virus VHC, el agente vírico puede ser un inhibidor de VHC metaloproteasa, de VHC serina proteasa, de VHC polimerasa, de VHC helicasa, de la proteína NS4B del VHC, de entrada del VHC, de ensamblaje del VHC, de salida del VHC o de la proteína NS5A del VHC.

En un aspecto preferido, el interferón es interferón gamma, tal como el interferón gamma PEGilado. En otro aspecto preferido, el interferón es interferón alfa, tal como interferón alfa PEGilado. En una realización específica, el tratamiento comprende ribavirina e interferón gamma o alfa, preferiblemente interferón gamma o alfa PEGilado.

Alteraciones

La alteración se puede determinar en el ADN, ARN o polipéptido del IL22RA2. Opcionalmente, la detección se realiza secuenciando todo o parte del locus del gen IL22RA2 o mediante hibridación o amplificación selectiva de todo o parte del locus del gen IL22RA2. Más preferiblemente, se lleva a cabo una amplificación específica del locus del gen IL22RA2 antes de la etapa de identificación de la alteración. Una alteración en el locus del gen IL22RA2 puede ser cualquier forma de mutación, supresión, reordenamiento y/o inserciones en la región codificante y/o no codificante del locus, sola o en varias combinaciones. Las mutaciones más específicamente incluyen mutaciones puntuales. Las eliminaciones pueden abarcar cualquier región de dos o más restos en una porción codificante o no codificante del locus genético, tal como desde dos restos hasta el gen o locus completo. Las eliminaciones típicas afectan a regiones más pequeñas, como dominios (intrones) o secuencias repetidas o fragmentos de menos de aproximadamente 50 pares de bases consecutivos, aunque también pueden ocurrir eliminaciones más grandes. Las inserciones pueden abarcar la adición de uno o varios restos en una porción codificante o no codificante del locus del gen. Las inserciones pueden comprender normalmente una adición de entre 1 y 50 pares de bases en el locus del gen. El reordenamiento incluye la inversión de secuencias. La alteración del locus del gen IL22RA2 puede dar lugar a la creación de codones de parada, mutaciones de cambio de marco de lectura, sustituciones de aminoácidos, corte y empalme o procesamiento del ARN, inestabilidad del producto, producción de polipéptidos truncados, etc. La alteración puede dar como resultado la producción de un polipéptido del IL22RA2 con función, estabilidad, orientación o estructura alteradas. La alteración también puede producir una reducción en la expresión de la proteína o, alternativamente, un aumento en dicha producción.

En una realización preferida, dicha alteración es una mutación, una inserción o una eliminación de una o más bases. En una realización particular del método según la presente invención, la alteración en el locus del gen

ES 2 731 634 T3

IL22RA2 se selecciona de una mutación puntual, una eliminación y una inserción en el gen IL22RA2 o el producto de expresión correspondiente, más preferiblemente una mutación puntual y una eliminación. La alteración se puede determinar en el ADN, ARN o polipéptido de IL22RA2.

5 En una realización más preferida, el método comprende el genotipado del gen IL22RA2, para determinar la presencia de un SNP en cualquiera de las posiciones indicadas en la tabla 1A.

Tabla 1A: SNP asociados a la fibrosis en el locus del gen IL22RA2

	Grupo	SNP	Posición	Taqman Número de ensayo	SEQ ID	MAF (HapMap)		
						CEU	YRI	CHB
10	I	rs9376263	137489626		SEC ID nº: 1	0.41 (T)	0.13 (C)	0.34 (C)
		rs6570136	137494622	C_2523610_10	SEC ID nº: 2	0.42 (A)	0.25 (G)	0.34 (G)
		rs6570137	137498645		SEC ID nº: 3	0.38 (C)	0.13 (T)	0.37 (T)
		rs6570138	137501914		SEC ID nº: 4	0.41 (T)	0.25 (G)	0.34 (G)
		rs6570139	137502056		SEC ID nº: 5	0.41 (A)	0.12 (G)	0.31 (G)
15		rs6907167	137503761		SEQ ID nº: 6	0.41 (T)	0.25 (G)	0.33 (G)
		rs9402876	137509025		SEQ ID nº: 7	0.41 (C)	0.09 (T)	0.32 (T)
		rs9402877	137509075		SEQ ID nº: 8	0.41 (A)	0.13 (T)	0.34 (T)
		rs9402878	137509292		SEC ID nº: 9	0.37 (G)	0.29 (T)	0.33 (T)
		rs7774663	137510893	C_30217943_10	SEC ID nº: 10	0.36 (C)	0.33 (T)	0.38 (T)
20	II	rs13217897	137471327		SEQ ID nº: 11	0.18 (A)	0.26 (A)	0.44 (A)
		rs11154913	137474838		SEQ ID nº: 12	0.17 (G)	0.28 (G)	0.44 (G)
		rs12664889	137481612		SEQ ID nº: 13	0.18 (A)	0.30 (A)	0.46 (A)
		rs13197049	137491211		SEC ID nº: 14	0.18 (T)	0.26 (T)	0.44 (T)
25		rs7749054	137500786	C_32241951_10	SEC ID nº: 15	0.19 (G)	0.26 (G)	0.43 (G)
	III	rs202563	137461492	C_3010272_10	SEC ID nº: 16	0.49 (G)	0.42 (A)	0.26 (G)
		rs156751	137463294		SEC ID nº: 17	0.49 (T)	0.19 (T)	0.26 (T)
30	IV	rs85462	137463154		SEC ID nº: 18	0.21 (G)	0.08 (G)	0.16 (G)
		rs276467	137464218		SEC ID nº: 19	0.20 (A)	0.07 (A)	0.16 (A)
		rs276466	137466614	C_3010277_10	SEC ID nº: 20	0.21 (G)	0.07 (G)	0.14 (G)
		rs28366			SEC ID nº: 21			
35	V	rs7750867	137470186		SEQ ID nº: 22	0.16 (T)	0.09 (T)	0.07 (T)
		rs9389475	137478484		SEQ ID nº: 23	0.17 (T)	0.07 (T)	0.06 (T)
		rs11154914	137480411		SEQ ID nº: 24	0.17 (G)	0.07 (G)	0.07 (G)
		rs11154915	137482982	C_9800072_30	SEC ID nº: 25	0.16 (T)	0.07 (T)	0.05 (T)
		rs1040622	137483258		SEC ID nº: 26	0.16 (C)	0.08 (C)	0.07 (C)
40		rs10457018	137484893		SEQ ID nº: 27	0.16 (A)	0.08 (A)	0.07 (A)

	rs10457019	137484979		SEQ ID nº: 28	0.17 (A) 0.07 (A) 0.07 (A)	
	rs13441747	137488608		SEQ ID nº: 29	0.17 (C) 0.09 (C) 0.07 (C)	
	rs9385786	137497052		SEC ID nº: 30	0.16 (T) 0.07 (T) 0.06 (T)	
	rs9402875	137498018		SEC ID nº: 31	0.18 (C) 0.08 (C) 0.06 (C)	
5	rs9385787	137500399		SEC ID nº: 32	0.17 (C) 0.08 (C) 0.07 (C)	
	rs9373180	137503455		SEC ID nº: 33	0.17 (G) 0.04 (G) 0.07 (G)	
	rs9385789	137505172		SEC ID nº: 34	0.17 (A) 0.08 (A) 0.07 (A)	
	VI	rs202567	137470844	SEQ ID nº: 35	0.48 (G) 0.06 (A) 0.22 (A)	
10		rs7774349	137475858	SEQ ID nº: 36	0.48 (C) 0.06 (T) 0.21 (T)	
		rs2064501	137477823	C_11693858_10	SEQ ID nº: 37	0.48 (T) 0.06 (C) 0.23 (C)
	VII	rs1543509		SEC ID nº: 38		
		rs17066102		SEC ID nº: 39		

15 Hapmap: Cohorte CEU europea, Cohorte YOR Africana (Yorubas), Cohorte CHB asiática (China)

Preferiblemente, el método comprende genotipar un SNP seleccionado en el grupo que consiste en rs6570136, rs7774663, rs11154915 y rs2064501.

20 La presencia de un alelo G con respecto al SNP rs6570136, más concretamente de un genotipo GG, es perjudicial para el paciente, es decir, es indicativo de que es probable que un paciente desarrolle un depósito anormal de ECMP o fibrosis, especialmente fibrosis hepática.

La presencia de un alelo T con respecto al SNP rs7774663, más concretamente de un genotipo TT, es perjudicial para el paciente, es decir, es indicativo de que es probable que un paciente desarrolle un depósito anormal de ECMP o fibrosis, especialmente fibrosis hepática.

25 La presencia de un alelo T con respecto al SNP rs11154915, más concretamente de un genotipo TT o CT, es perjudicial para el paciente, es decir, es indicativo de que es probable que un paciente desarrolle un depósito anormal de ECMP o fibrosis, especialmente fibrosis hepática.

30 La presencia de un alelo C con respecto al SNP rs2064501, más concretamente de un genotipo CC, es perjudicial para el paciente, es decir, es indicativo de que es probable que un paciente desarrolle un depósito anormal de ECMP o fibrosis, especialmente fibrosis hepática.

Los SNP en los mismos grupos están muy correlacionados ($r^2 > 0.8$) y tienen una utilidad similar en los métodos de la invención. Los SNP en un fuerte desequilibrio de acoplamiento (que produce $r^2 > 0.6$) también están incluidos.

Otro método de la invención puede comprender determinar si el paciente comprende un genotipo sin respuesta como se define en la tabla 1B.

35 El análisis se realizó en 123 sujetos (69 sujetos que responden y 54 sujetos que responden al tratamiento), todos infectados con VHC.

Tabla 1B: Alteraciones asociadas a la respuesta al tratamiento antivirico en el locus del gen IL22RA2

Grup	SNP	SEQ ID n°:	Genotipo del que responde al tratamiento (RG)	% con RG en los que responden al tratamiento	% con RG en los que no responden al tratamiento	p	OR	CI
Análisis unifactorial								
I	rs7774663	10	CT, TT	89	79.3	0.13	2.1	0.8-5.6
I	rs6570136	2	AG, GG	78.6	66.1	0.12	1.9	0.85-4.2
II	rs7749054	15	TT	71.6	58.6	0.1	1.8	0.9-3.7
III	rs202563	16	AG, GG	87.7	75.4	0.07	2.3	0.9-5.8
IV	rs28366	21	CC, TC	44.6	32.1	0.15	1.7	0.8-3.5
IV	rs276466	20				0.3		
V	rs11154915	25	TT	6.8	1.7	0.2	4.2	0.5-37
VI	rs2064501	37	CT	54.8	32.8	0.013	2.5	1.2-5.1
VII	rs1543509	38	AA	90.5	73.2	0.012	3.5	1.3-9.3
Análisis multifactorial								
I	rs6570136	2	GG			0.16	1.9	0.8-4.7
V	rs11154915	25	TT			0.03	13.7	1.3-146
VI	rs2064501	37	CT			0.004	3.6	1.5-8.5
VII	rs1543509	38	AA			0.014	3.9	1.3-11.5

Preferiblemente, el método comprende genotipar un SNP seleccionado en el grupo que consiste en rs11154915, rs6570136, rs2064501 y rs1543509.

5 La presencia de un genotipo TT con respecto al SNP rs11154915 está a favor de la respuesta positiva del paciente al tratamiento antivirico.

La presencia de un genotipo AG o GG con respecto a SNP rs6570136 está a favor de la respuesta positiva del paciente al tratamiento antivirico.

10 La presencia de un genotipo CT con respecto a SNP rs2064501 está a favor de la respuesta positiva del paciente al tratamiento antivirico.

La presencia de un genotipo AA con respecto a SNP rs1543509 está a favor de la respuesta positiva del paciente al tratamiento antivirico.

Los SNP en los mismos grupos están muy correlacionados ($r^2 > 0.8$) y tienen una utilidad similar en los métodos de la invención. También están comprendidos los SNP en desequilibrio de acoplamiento.

15 Las proporciones impares asociadas a cada genotipo se indican en la tabla 1B. Oscilan entre 1.9 y 4 cuando cada SNP se evaluó solo; cuando todos los SNP se evaluaron juntos en el mismo modelo multifactorial (que tiene en cuenta los efectos de confusión entre los SNP), los OR oscilan entre 1.9 y 13, y los sujetos que lleven genotipos que responden al tratamiento para los cuatro polimorfismos será aproximadamente 50 a 300 veces más probable que respondan al tratamiento que los sujetos que llevan genotipos que no responden al tratamiento para todos los genotipos.

20 El desequilibrio de acoplamiento (DA) se define como la asociación no aleatoria de alelos en diferentes locus a través del genoma. Los alelos en dos o más locus están en DA si su combinación se produce más o menos frecuentemente de lo esperado en la población.

Cuando hay un locus causal en una región de ADN, debido al DA, es probable que uno o más SNP cercanos estén asociados con el rasgo también. Por lo tanto, cualquier SNP en DA fuerte (que produzca un $r^2 > 0.6$) con un primer SNP relacionado con un depósito anormal de ECMP se asociará con este rasgo.

5 La identificación de SNP adicionales en desequilibrio de acoplamiento con un SNP dado implica: (a) la amplificación de un fragmento de la región genómica que comprende o circunda un primer SNP de una pluralidad de individuos; (b) la identificación de segundos SNP en la región genómica que alberga o rodea a dicho primer SNP; (c) la realización de un análisis de desequilibrio de acoplamiento entre dicho primer SNP y segundo SNP; y (d) seleccionar dichos segundos SNP en desequilibrio de acoplamiento con dicho primer marcador. También se contemplan subcombinaciones que comprenden las etapas (b) y (c).

10 Los métodos para identificar los SNP y para llevar a cabo el análisis del desequilibrio de acoplamiento pueden ser realizados por el experto en la técnica sin experimentación indebida utilizando métodos bien conocidos.

Es bien sabido que muchos SNP tienen alelos que muestran DA fuerte con otros alelos SNP cercanos y en regiones del genoma con DA fuerte, una selección de SNP espaciados uniformemente, o los seleccionados en base a su DA con otros SNP (los SNP proxy o SNP Tag), pueden capturar la mayor parte de la información genética de los SNP, 15 que no están genotipados con solo una ligera pérdida de poder estadístico. En estudios de asociación, esta región de DA está cubierta adecuadamente utilizando pocos SNP (los SNP Tag) y una asociación estadística entre un SNP y el fenotipo en estudio significa que el SNP es una variante causal o está en DA con una variante causal. Las dos métricas más utilizadas para medir DA son D' y r^2 y pueden escribirse en términos de frecuencias entre sí y alélicas. Es un consenso general que un SNP proxy (o Tag) se define como un SNP en DA ($r^2 \geq 0.8$) con uno u otros 20 SNP más. El genotipo del SNP proxy podría predecir el genotipo del otro SNP a través de DA e inversamente. En particular, cualquier SNP en DA con uno de los SNP utilizados en la presente memoria puede ser reemplazado por uno o más SNP proxy definidos según su DA como $r^2 \geq 0.8$.

Estos SNP en desequilibrio de acoplamiento también se pueden usar en los métodos según la presente invención, y más concretamente en los métodos de diagnóstico según la presente invención.

25 Las alteraciones en el gen IL22RA2 pueden detectarse determinando la presencia de una expresión alterada del ARN de IL22RA2. La expresión alterada del ARN incluye la presencia de una secuencia de ARN alterada, la presencia de un corte y empalme o procesamiento alterado de ARN, la presencia de una cantidad alterada de ARN, etc. Estos pueden detectarse por diversas técnicas conocidas, incluso mediante la secuenciación de todo o parte del ARN del IL22RA2 o por hibridación selectiva o amplificación selectiva de todo o parte de dicho ARN, por ejemplo.

30 En una variante adicional, el método comprende detectar la presencia de una expresión del polipéptido de IL22RA2 alterada. La expresión del polipéptido IL22RA2 alterada incluye la presencia de una secuencia polipeptídica alterada, la presencia de una cantidad alterada de polipéptido de IL22RA2, la presencia de una distribución histórica alterada, etc. Estas pueden detectarse mediante diversas técnicas conocidas, incluso por secuenciación y o unión a ligandos específicos (como los anticuerpos), por ejemplo.

35 Como se indicó anteriormente, se pueden usar varias técnicas conocidas para detectar o cuantificar el gen IL22RA2 alterado o la expresión o secuencia de ARN, incluida la secuenciación, la hibridación, la amplificación y/o la unión a ligandos específicos (como los anticuerpos). Otros métodos adecuados incluyen oligonucleótido específico del alelo (ASO), amplificación específica del alelo, transferencia Southern (para ADN), transferencia Northern (para ARN), análisis de configuración monocatenaria (SSCA), PFGE, hibridación fluorescente *in situ* (FISH), migración en gel, 40 electroforesis en gel desnaturalizante fijado, análisis de heterodúplex, protección de RNasa, escisión de desajustes químicos, ELISA, radioinmunoanálisis (RIA) y ensayos inmunoenzimáticos (IEMA). Algunos de estos métodos (por ejemplo, SSCA y CGGE) están basados en un cambio en la movilidad electroforética de los ácidos nucleicos, como resultado de la presencia de una secuencia alterada. Según estas técnicas, la secuencia alterada se observa mediante un cambio en la movilidad de los geles. Los fragmentos pueden entonces secuenciarse para confirmar la alteración. Algunos otros se basan en la hibridación específica entre los ácidos nucleicos del sujeto y una sonda 45 específica para el gen o ARN de IL22RA2 natural o alterado. La sonda puede estar en suspensión o inmovilizada sobre un sustrato. La sonda suele estar marcada para facilitar la detección de híbridos. Algunos de estos métodos son especialmente adecuados para evaluar una secuencia de polipéptidos o nivel de expresión, tales como la inmunotransferencia Northern, ELISA y RIA. Estos últimos requieren el uso de un ligando específico para el 50 polipéptido, más preferiblemente de un anticuerpo específico.

En un aspecto adicional, el método comprende detectar la presencia de un perfil de expresión del gen IL22RA2 alterado en una muestra del sujeto. Como se indicó anteriormente, esto se puede conseguirse más preferiblemente por secuenciación, hibridación selectiva y/o amplificación selectiva de ácidos nucleicos presentes en dicha muestra.

Secuenciación

55 La secuenciación puede llevarse a cabo usando técnicas bien conocidas, usando secuenciadores automáticos. La secuenciación puede realizarse en el locus del gen IL22RA2 completo o, más preferiblemente, en sus dominios específicos, generalmente aquellos conocidos o que se sospecha que llevan mutaciones perjudiciales u otras alteraciones.

Amplificación

La amplificación se basa en la formación de híbridos específicos entre secuencias de ácido nucleico complementarias que sirven para iniciar la reproducción del ácido nucleico. La amplificación se puede realizar según diversas técnicas conocidas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la reacción en cadena de la ligasa (LCR), la amplificación por desplazamiento de cadena (SDA) y la amplificación basada en la secuencia de ácido nucleico (NASBA). Estas técnicas se pueden realizar utilizando reactivos y protocolos disponibles en el mercado. Las técnicas preferidas utilizan la PCR específica para el alelo o PCR-SSCP. La amplificación habitualmente requiere el uso de cebadores de ácidos nucleicos específicos para iniciar la reacción. Los cebadores de ácido nucleico útiles para amplificar secuencias del locus del gen IL22RA2 pueden hibridarse específicamente con una parte del locus del gen IL22RA2 que flanquea una región diana de dicho locus, alterándose dicha región diana en determinados sujetos con fibrosis o trastornos relacionados.

Esta invención hace uso de cebadores de ácido nucleico útiles para amplificar secuencias del gen o locus IL22RA2, incluidas las regiones circundantes. Dichos cebadores son preferiblemente complementarios a secuencias de ácido nucleico y se hibridan específicamente con ellas en el locus del gen IL22RA2. Determinados cebadores pueden hibridarse específicamente con una parte del locus del gen IL22RA2 que flanquea una región objetivo de dicho locus, alterándose dicha región objetivo en algunos sujetos con fibrosis o trastornos asociados.

Hibridación selectiva

Los métodos de detección de hibridación se basan en la formación de híbridos específicos entre secuencias de ácido nucleico complementarias que sirven para detectar alteraciones en la secuencia de ácido nucleico. Una determinada técnica de detección implica el uso de una sonda de ácido nucleico específica para el gen IL22RA2 o ARN natural o alterado, seguida de la detección de la presencia de un híbrido. La sonda puede estar en suspensión o inmovilizada sobre un sustrato o soporte (como en una matriz de ácido nucleico o tecnologías de chips). La sonda suele estar marcada para facilitar la detección de híbridos. A este respecto, una realización concreta de esta invención comprende poner en contacto la muestra del sujeto con una sonda de ácido nucleico específica para un locus del gen IL22RA2 alterado, y evaluar la formación de un híbrido. En una realización preferida concreta, el método comprende poner en contacto simultáneamente la muestra con un conjunto de sondas que son específicas, respectivamente, para el locus del gen IL22RA2 natural y para varias formas alteradas del mismo. En esta realización, es posible detectar directamente la presencia de diversas formas de alteraciones en el locus del gen IL22RA2 en la muestra. Además, varias muestras de diversos sujetos pueden tratarse en paralelo.

En el contexto de esta invención, una sonda se refiere a una secuencia de polinucleótidos que es complementaria con una (parte objetivo de un) gen o ARN de IL22RA2 y capaz de hibridación específica con la misma, y que es adecuada para detectar polimorfismos de polinucleótidos asociados con alelos de IL22RA2 que predisponen a la fibrosis o están asociados con ella. Las sondas preferiblemente son perfectamente complementarias al gen IL22RA2, el ARN o la parte diana del mismo.

Las sondas generalmente comprenden ácidos nucleicos monocatenarios de entre 8 y 1000 nucleótidos de longitud, por ejemplo, entre 10 y 800, más preferiblemente entre 15 y 700, generalmente entre 20 y 500. Debe entenderse que se pueden usar sondas más largas también. Una sonda preferida de esta invención es una molécula de ácido nucleico monocatenaria de entre 8 y 500 nucleótidos de longitud, que puede hibridarse específicamente con una región de un locus de gen IL22RA2 o ARN que lleva una alteración.

El método de la invención emplea una sonda de ácido nucleico específica para un gen IL22RA2 o su ARN alterado (p. ej., mutado), es decir, una sonda de ácido nucleico que se hibrida específicamente con dicho gen IL22RA2 o ARN alterado y esencialmente no se hibrida con un gen IL22RA2 o su ARN carente de dicha alteración. La especificidad indica que la hibridación con la secuencia objetivo genera una señal específica que se puede distinguir de la señal generada por una hibridación no específica. Se prefieren secuencias perfectamente complementarias para diseñar sondas según esta invención. Debe entenderse, sin embargo, que se puede tolerar algún desajuste, siempre que la señal específica pueda distinguirse de la hibridación inespecífica. Ejemplos concretos de dichas sondas son las secuencias de ácidos nucleicos complementarias con una porción objetivo de la región genómica incluido el locus del gen IL22RA2 o su ARN que lleva una mutación puntual como se lista en la tabla 1 anterior.

La secuencia de las sondas puede proceder de las secuencias del gen IL22RA2 y el ARN como se proporciona en la presente solicitud. Se pueden realizar sustituciones de nucleótidos, así como modificaciones químicas de la sonda. Dichas modificaciones químicas pueden realizarse para aumentar la estabilidad de los híbridos (p. ej., grupos intercaladores) o para marcar la sonda. Los ejemplos típicos de marcadores incluyen, sin limitación, radioactividad, fluorescencia, luminiscencia, marcado enzimático, etc. La invención también se refiere al empleo de una sonda de ácido nucleico como se describió anteriormente en un método para detectar la presencia o predisposición a la fibrosis o un trastorno relacionado en un sujeto o en un método para evaluar la respuesta de un sujeto a un tratamiento de fibrosis o un trastorno relacionado.

Unión específica de ligandos

Como se indicó anteriormente, la alteración en el locus del gen IL22RA2 también se puede detectar al seleccionar alteraciones en la secuencia del polipéptido IL22RA2 o los niveles de expresión. A este respecto, también se describe la puesta en contacto de la muestra con un ligando específico para un polipéptido de IL22RA2 y la determinación de la formación de un complejo. Se pueden usar diferentes tipos de ligandos, tales como anticuerpos específicos. En una realización específica, la muestra se pone en contacto con un anticuerpo específico para un

polipéptido de IL22RA2 y se determina la formación de un inmunocomplejo. Se pueden usar varios métodos para detectar un inmunocomplejo, como ELISA, radioinmunoanálisis (RIA) y análisis inmunoenzimáticos (IEMA). En el contexto de esta invención, un anticuerpo designa un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, así como fragmentos o derivados de los mismos que tienen sustancialmente la misma especificidad antigénica. Los fragmentos incluyen Fab, Fab', regiones CDR, etc. Los derivados incluyen anticuerpos monocatenarios, anticuerpos humanizados, anticuerpos multifuncionales, etc. Un anticuerpo específico para un polipéptido de IL22RA2 designa un anticuerpo que se une selectivamente a un polipéptido de IL22RA2, es decir, un anticuerpo producido contra un polipéptido IL22RA2 o un fragmento que contiene un epítipo del mismo. Aunque puede producirse una unión no específica hacia otros antígenos, la unión al polipéptido de IL22RA2 objetivo se produce con una mayor afinidad y puede ser discriminada de forma fiable de la unión no específica.

También se describe un equipo de diagnóstico que comprende productos y reactivos para detectar en una muestra de un sujeto la presencia de una alteración en el locus o polipéptido del gen IL22RA2, en la expresión del gen o polipéptido de IL22RA2, y/o en la actividad de IL22RA2. Dicho equipo de diagnóstico comprende cualquier cebador, cualquier par de cebadores, cualquier sonda de ácido nucleico y/o cualquier ligando, preferiblemente anticuerpo, descrito en la presente invención. Dicho equipo de diagnóstico puede comprender además reactivos y/o protocolos para realizar una hibridación, amplificación o reacción inmunológica de antígeno-anticuerpo.

Detección de fármacos

También se describen nuevos métodos para la detección de fármacos experimentales o principales. Estos métodos incluyen ensayos de unión y/o ensayos funcionales, y pueden realizarse *in vitro*, en sistemas celulares, en animales, etc. En la presente memoria se describe también un método de selección de compuestos biológicamente activos, comprendiendo dicho método poner en contacto *in vitro* un compuesto en estudio con un gen o polipéptido de IL22RA2 según la presente invención y determinar la capacidad de dicho compuesto en estudio para unirse a dicho gen o polipéptido de IL22RA2. La unión a dicho gen o polipéptido proporciona una indicación de la capacidad del compuesto para modular la actividad de dicho objetivo y, por lo tanto, para afectar una ruta que conduce a cualquier depósito anormal de ECMP o fibrosis en un sujeto. En una realización preferida, el método comprende poner en contacto *in vitro* un compuesto en estudio con un gen o polipéptido de IL22RA2 o uno de sus fragmentos según la presente invención y determinar la capacidad de dicho compuesto en estudio para unirse a dicho polipéptido o fragmento IL22RA2. El fragmento comprende preferiblemente un punto de unión del polipéptido IL22RA2. Preferiblemente, dicho gen o polipéptido de IL22RA2 o uno de sus fragmentos es un gen o polipéptido de IL22RA2 alterado o mutado o uno de sus fragmentos que comprende la alteración o mutación. En la presente memoria se describe también un método para seleccionar compuestos activos en cualquier depósito anormal de ECMP o fibrosis, comprendiendo dicho método poner en contacto *in vitro* un compuesto en estudio con un polipéptido de IL22RA2 según la presente invención o uno de sus fragmentos que contiene el punto de unión y determinar la capacidad de dicho compuesto en estudio para unirse a dicho polipéptido de IL22RA2 o uno de sus fragmentos. Preferiblemente, dicho polipéptido IL22RA2 o uno de sus fragmentos es un polipéptido de IL22RA2 alterado o mutado o uno de sus fragmentos que comprende la alteración o mutación. El método para la identificación de fármacos experimentales comprende poner en contacto una célula hospedadora biotecnológica que expresa un polipéptido de IL22RA2 según la presente invención con un compuesto en estudio, y determinar la capacidad de dicho compuesto en estudio para unirse a dicho IL22RA2 y modular la actividad del polipéptido de IL22RA2. Preferiblemente, dicho polipéptido de IL22RA2 o uno de sus fragmentos es un polipéptido de IL22RA2 alterado o mutado o uno de sus fragmentos que comprende la alteración o mutación. La determinación de la unión puede realizarse por varias técnicas, tales como por marcaje del compuesto en estudio, por competición con un ligando marcado de referencia, etc. El método para seleccionar compuestos biológicamente activos también comprende poner en contacto *in vitro* un compuesto en estudio con un polipéptido de IL22RA2 y determinar la capacidad de dicho compuesto en estudio para modular la actividad de dicho polipéptido de IL22RA2. Preferiblemente, dicho polipéptido de IL22RA2 o uno de sus fragmentos es un polipéptido de IL22RA2 alterado o mutado o uno de sus fragmentos que comprende la alteración o mutación.

El método de selección, de compuestos biológicamente activos para un sujeto que tiene predisposición o está predispuesto a desarrollar cualquier depósito anormal de ECMP o fibrosis, comprende también poner en contacto *in vitro* un compuesto en estudio con un gen IL22RA2 según la presente invención y determinar la capacidad de dicho compuesto en estudio para modular la expresión de dicho gen IL22RA2. Preferiblemente, dicho gen IL22RA2 o uno de sus fragmentos es un gen IL22RA2 alterado o mutado o uno de sus fragmentos que comprende la alteración o mutación.

El método de detección, selección o identificación de compuestos biológicamente activos, especialmente compuestos activos en cualquier depósito anormal de ECMP o fibrosis, también comprende poner en contacto un compuesto en estudio con una célula hospedadora biotecnológica que comprende un montaje indicador, comprendiendo dicho montaje indicador un gen indicador bajo el control de un activador del gen IL22RA2, y seleccionar los compuestos en estudio que modulan (p. ej., activan o inhiben) la expresión del gen indicador. Preferiblemente, dicho activador del gen IL22RA2 o uno de sus fragmentos es un activador del gen IL22RA2 alterado o mutado o uno de sus fragmentos que comprende la alteración o mutación.

Los ensayos de detección anteriores se pueden realizar en cualquier dispositivo adecuado, tales como placas, tubos, platos, matraces, etc. Normalmente, el ensayo se realiza en placas de múltiples pocillos. Varios compuestos

en estudio pueden analizarse en paralelo. Además, el compuesto en estudio puede ser de diversos orígenes, naturaleza y composición. Puede ser cualquier sustancia orgánica o inorgánica, tal como un lípido, péptido, polipéptido, ácido nucleico, pequeña molécula, etc., aislado o mezclado con otras sustancias. Los compuestos pueden ser todos o parte de una biblioteca combinatoria de productos, por ejemplo.

- 5 Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describirán en el siguiente apartado experimental, que debe considerarse ilustrativo y no restrictivo del alcance de la presente solicitud.

Ejemplos

Ejemplo 1: Producción y modulación de IL-22 en infecciones por esquistosomas humanos

Producción de IL-22 en infecciones por esquistosomas humanos

- 10 Los inventores han comparado los contenidos de IL-22 en cultivos de PBMC de 140 sujetos expuestos a infecciones por *S. japonicum* con cultivos de 20 referencias que no habían estado expuestas previamente a infecciones por esquistosomas (figura 1A) pero vivían en la misma región en condiciones de vida comparables. La IL-22 se detectó en cultivos en reposo de sujetos expuestos a las 72 y 144 horas y se mejoró significativamente mediante la adición de huevos de esquistosoma en el tiempo 0 del cultivo. Se detectó IL-22 en cultivos de reposo de referencia solo a
15 las 144 horas y no se mejoró mediante la adición de huevos. Los inventores detectaron cantidades significativas de IL-17A en cultivos de 144 horas, pero los contenidos de IL-17 no aumentaron con estimulación de huevos (figura 1B). Por lo tanto, es poco probable que IL-22 en los cultivos fuera producida por Th17. El análisis por FACS de las células IL22+ en la sangre de pacientes expuestos demostró que IL-22 es producida por CD3+CD4+ y por CD3-
20 CD4-, ninguna de estas poblaciones de células produjo IL-17 (Fig. 1C). Las últimas probablemente sean células NK. El porcentaje de células T CD3+CD4+IL17-IL22+ y CD3-CD4-IL17-IL22 + en sujetos de referencia y endémicos se muestran en la figura 1C.

Modulación de la producción de IL-22 se modifica por el tratamiento contra la esquistosomiasis y se modula según la fibrosis hepática

- 25 Las cantidades de IL-22 en cultivos estimulados con huevos variaron notablemente entre los sujetos expuestos. Dado que los tratamientos con Praziquantel contra la esquistosomiasis destruyen los gusanos y suspenden la producción de huevos hasta que se produce la reinfección, los inventores evaluaron si las diferencias en los tratamientos con Praziquantel podrían haber modulado la producción de IL-22. Algunos pacientes habían sido tratados cada año durante al menos 10 años, otros nunca habían sido tratados y otros habían recibido de 1 a 10
30 tratamientos en los últimos 10 años. La figura 2A demuestra que el número de tratamientos con Praziquantel tuvo un impacto significativo en la producción de IL-22 por las PBMC de los sujetos: IL-22 en cultivos estimulados con huevos aumentó significativamente con el número de tratamientos en los últimos diez años ($p = 0.005$, covariable en el modelo de regresión fue de género $p = 0.08$); sin embargo, este efecto fue mucho menor para los sujetos que habían sido tratados al menos una vez al año cada año, probablemente porque estos sujetos no se volvieron a infectar (ver más adelante). Por lo tanto, la frecuencia de los tratamientos con Praziquantel en los últimos diez años
35 tuvo un impacto significativo en la producción de IL-22 por parte de PBMC de sujetos expuestos.

- Los inventores evaluaron entonces si los contenidos de IL-22 en cultivos estaban relacionados con el grado de enfermedad hepática del paciente. La figura 2B muestra que la IL-22 fue baja en pacientes con enfermedad hepática leve, medida por los grados de fibrosis hepática y aumentada constantemente con grados de fibrosis aumentados que alcanzan contenidos máximos en sujetos con fibrosis periportal central avanzada. Esto sugiere que puede
40 producirse un aumento de la producción de IL-22 en respuesta a/en relación con la enfermedad hepática grave. Sin embargo, sorprendentemente, la IL-22 de pacientes con fibrosis hepática muy grave (grados de FH D, E, F) no produjo mucha IL-22.

- El efecto del número de tratamientos con Praziquantel en esta configuración se muestra en la figura 2C. Los
45 tratamientos con Praziquantel impactaron la IL-22 producida por las células de todos los grupos de fibrosis. Tres observaciones son las más relevantes para el estudio: en primer lugar, el aumento de la producción de IL-22 en la fibrosis avanzada (CLH) se observa en diferentes regímenes de Praziquantel y no se debe a las diferencias en la frecuencia de tratamiento de estos pacientes; en segundo lugar, los tratamientos con Praziquantel mejoraron la producción de IL-22 en todos los cultivos, pero en cultivos de células de sujetos con grados de fibrosis grave; en tercer lugar, los sujetos con los regímenes altos de Praziquantel (> 10 , una vez al menos cada año) están en el
50 grupo de fibrosis leve y explican el aumento de la producción de IL-22 observado en este grupo.

En resumen, la IL-22 se ve afectada por dos factores independientes: los tratamientos con Praziquantel y el grado de enfermedad hepática. Además, los sujetos con enfermedad hepática muy grave no pueden producir mucha IL-22 y esto no mejoró con los tratamientos con Praziquantel, mientras que los mismos tratamientos tuvieron un efecto de aumento notable en la producción de IL-22 en sujetos con fibrosis hepática leve a avanzada.

- 55 La IL-6 y posiblemente la IL-1 β probablemente sean reguladores clave de la producción de IL-22 en sujetos con diferentes grados de fibrosis hepática y diferentes regímenes de tratamiento.

Los inventores observaron que las citocinas IL-6, IL-1 β e IL-23 mejoraron significativamente (IL-23 ($p = 3.10^{-6}$), IL-6 ($p < 10^{-6}$) e IL-1 β ($p < 10^{-6}$) por estimulación con huevos en cultivos de PBMC de 24 horas de sujetos expuestos (figura 3A). Para determinar si alguna de estas 3 citocinas podría desempeñar un papel en la modulación de los

contenidos de IL-22, se realizó un análisis de regresión lineal con contenidos de IL-22 en cultivos estimulados por huevo, incluidas estas 3 citocinas, edad del paciente y sexo. Este análisis demostró una asociación muy significativa ($p = 0.0002$) entre IL-22 e IL-6 y una débil asociación ($p = 0.06$) con IL-1 β . Se excluyó IL-23 del modelo de regresión. Este resultado se ilustra en las figuras 3B, 3C que muestran las variaciones de IL-6, IL-1 β e IL-23 con tratamientos con Praziquantel (Fig. 3B) y con fibrosis hepática (Fig. 3C). Por lo tanto, la conexión entre los tratamientos con Praziquantel e IL-22 y los grados de fibrosis e IL-22 es, al menos en parte, IL-6.

Los resultados presentados anteriormente son consistentes con la opinión de que la incorporación de una respuesta protectora de IL-22 aumentó con la lesión hepática y que la enfermedad hepática más grave puede resultar en parte de la incapacidad de incorporar dicha respuesta. Para probar más a fondo esta hipótesis, los inventores buscaron pruebas genéticas que indiquen que la IL-22 fue realmente crucial en el control de la fibrosis hepática y tuvo un impacto significativo en la enfermedad hepática.

Ejemplo 2: Los polimorfismos en IL22RA2 que codifican IL22 BP están relacionados con la fibrosis hepática en dos muestras de pescadores y granjeros chinos que viven en un área endémica de *S. japonicum*

Materiales y métodos

15 Análisis estadístico

Se utilizó la regresión logística multifactorial para analizar la relación entre la probabilidad de que un individuo desarrolle fibrosis y variantes genéticas, incluidas las principales covariables que se sabe afectan la evolución de la enfermedad en sujetos infectados con esquistosomas. Para este análisis se utilizó el programa informático estadístico SPSS (versión 10.0). La edad, el sexo y la exposición a la infección se analizaron en los modelos de regresión y se mantuvieron cuando mostraron una asociación ($p < 0.05$) con la enfermedad. Dado que las cohortes se emparejaron por sexo y edad, estas covariables tuvieron pocos efectos sobre la asociación entre las variantes genéticas y la enfermedad. La infección por VHB y la exposición a la infección se incluyeron en los modelos de regresión cuando estas covariables pudieron evaluarse con precisión como en los pescadores chinos (exposición, número de tratamientos) o en los granjeros chinos (infección por VHB, lugar de nacimiento).

25 Extracción de ADN

Se recogieron partes alícuotas de 5 a 15 ml de sangre en citrato de sodio y se mantuvieron a -20°C . El ADN se extrajo utilizando el método normalizado de salado (Sambrook *et al.*, 1989).

Amplificación de ADN

Todo el ADN purificado de la tarjeta FTA se amplificó previamente antes del genotipado. Las reacciones en cadena de la polimerasa (amplificaciones de todo el genoma) se realizaron en reacciones de 50 μl que contenían un punzón de muestra biológica (ADN de células bucales unidas a FTA1) o 100 ng de ADN genómico, 1.5 OD de cebador aleatorio totalmente degenerado de 15 bases (Genetix, París, Francia), dNTP 200 mM, MgCl_2 5 mM, 5 ml de 10x tampón de PCR y 0.5 unidades de Taq ADN polimerasa de alta fidelidad (BIOTAQ DNA Polymerase, Boline, Londres, Inglaterra). Las muestras se amplificaron en un termociclador multibloque de la siguiente manera: una etapa de desnaturalización previa de 3 min a 94°C , 50 ciclos que consisten en 1 min a 94°C , 2 min a 37°C , 1 min de rampa (37 - 55°C) y 4 min a 55°C . Etapa de prolongación final de 5 min a 72°C .

Secuenciación

Los productos purificados de PCR se secuenciaron utilizando el sistema de secuenciación de ciclo ABI Prism BigDye Terminator (PE Applied Biosystems, Foster City, EE. UU.) en el secuenciador automático ABI Prism. Se realizaron reacciones de secuenciación en ambas cadenas. Secuenciación por GATC biotech (GATC, Marsella, Francia).

Genotipado de polimorfismos por PCR con sondas TaqMan específicas

La discriminación alélica se evaluó mediante ensayos con sonda TaqMan (Applied Biosystems, Lafayette EE.UU.). Cada reacción contenía 12.5 ng de ADN genómico, TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Lafayette, EE. UU.), 900 nM de cada cebador y 200 nM de cada sonda de hibridación marcada con fluorescencia en un volumen total de 5 μl . La RT-PCR se realizó en un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7900 (Applied Biosystems, Lafayette, EE. UU.) utilizando las siguientes condiciones: 50°C durante 2 min, 95°C durante 10 min y 40 ciclos de amplificación (desnaturalización a 95°C durante 15 s, recidohibridación a 60°C /ampliación durante 1 min).

Resultados

Los inventores han seleccionado en la base de datos HapMap los SNP comprendidos en IL22RA2 (29.7 Kb) y 10 Kb en 3' y 5' del gen que tenía una frecuencia de alelo Minor en chinos mayor del 10%. Estos SNP se agruparon en seis grupos de correlación ($r^2 = 0.8$) que contenían $n = 10$ (grupo I), 5 (II), 2 (III), 3 (IV), 13 (V) y 3 (VI), y 4 singletons que se colocan como en la figura 4. Los inventores genotiparon uno o dos SNP de cada grupo en una muestra de pescadores chinos ($n = 268$, 176 sujetos con FH leve y 92 pacientes con FH grave) que han estado pescando durante al menos 20 años en el lago Dong Ting, donde *S. japonicum* ha sido endémico durante al menos 40 años. Ellos encontraron que 3 SNP pertenecientes a dos grupos estaban relacionados con FH. SNP rs6570136 GG ($p = 0.007$, OR = 2.7 (IC = 1.3-5.6)), rs7774663 TT ($p = 0.006$, OR = 2.5 (1.3-4.7)) ambos en el grupo I y

rs7749054 TT ($p = 0.045$, OR = 1.8 (1.1-3.1)) mostró alguna relación con FH (Tabla 2). Las covariables significativas introducidas en el modelo estadístico fueron el género ($p < 10^{-3}$, OR = 6.9 (2.8-17)), la exposición (número de años de pesca) ($p = 0.05$, OR = 1.02 (1-1.05)), esplenectomía ($p = 0.008$, OR = 6.6 (1.6-27)). El análisis multifactorial que probó dos SNP simultáneamente en los mismos modelos en presencia de las mismas covariables indicó que el SNP rs 11154915 TC estaba asociado ($p = 0.04$, OR = 1.9 (1-3.5)) cuando se probó en presencia de rs 6570136 ($p = 0.007$, OR = 2.9 (1.4-6)). Curiosamente (véase el estudio en sudaneses y brasileños) SNP resistencia 2064501 mostró una tendencia a la asociación con FH que no se redujo cuando se introdujeron otros SNP en el modelo de regresión.

Por último, la asociación de rs7749054 probablemente se debió a su LD con los SNP en el grupo I, ya que la asociación de rs7749054 con FH se perdió totalmente en presencia de SNP rs6570136 o SNP rs7774663.

Tabla 2. SNPs de IL22RA2 relacionados con la fibrosis hepática: análisis en pescadores chinos

	SNP	Posición	Grupo	Genotipo	Muestra de pescador chino				
					Referencias	Casos	OR	95% CI	p
					%	%			
Análisis unifuncional	rs6570136	137536315	I	GG	13.0	22.1	2.7	1.3 - 5.6	0.007
	rs7774663	137552586	I	TT	18.1	28.4	2.5	1.3 - 4.7	0.006
	rs7749054	137542479	II	TT	32.8	41.1	1.8	1.0 - 2.9	0.045
	rs202563	137503185	III	AA	38.7	45.8			0.3
	rs276466	137508307	IV	AG + GG	24.3	30.2			> 0.5
	rs11154915	137524675	V	CT (sin TT)	97.2	99.1			0.16
	rs2064501	137519516	VI	CC + TT	55.4	62.5			0.17
Análisis polifuncional	rs6570136		I	GG			2.9	1.4 - 6.0	0.007
Modelo 1	rs11154915		V	CT (sin TT)			1.9	1.0 - 3.5	0.04

(n = 268, 92 casos y 176 referencias)

Los inventores luego intentaron replicar estos resultados en una segunda muestra china de granjeros de una región endémica para *S. japonicum*. Esta muestra difiere de la muestra de pescadores porque fue incorporada en un hospital de una clínica ambulatoria que atiende enfermedades hepáticas graves, incluidas ascitis, sangrado de varices y cirrosis. El 92.2% de los pacientes incorporados vivían en una región donde *S. japonicum* aún era endémico, el 7.8% habían estado viviendo en una región endémica de esquistosoma, pero la transmisión en su región se había interrumpido hacía diez o quince años. Una fracción (86.5%) de estos sujetos tenían pruebas de infección previa por VBH (20.9% AgHBS+) un paciente había sido infectado con VHC. Por lo tanto, la enfermedad hepática en la mayoría de los granjeros de esta segunda muestra probablemente se debe a infecciones tanto por esquistosoma como por VBH.

Todos los SNP probados en la muestra de pescadores fueron genotipados en la muestra de granjeros (298, 97 sujetos con enfermedad hepática leve y 201 sujetos con enfermedad hepática grave). Se observó asociación con enfermedad hepática con 4 SNP de 3 grupos diferentes: SNP rs6570136 GG, GA ($p = 0.009$, OR = 2 (1.2-3.3)), rs7774663 TT, TC ($p = 0.01$, OR = 2 (1.2-3.3)) ambos en el grupo I; SNP rs 276466 GA ($p = 0.01$, OR = 2.2 (1.2-4)) en el grupo IV; SNP rs1114915 CC, CT ($p = 0.04$, OR = 5.7 (1.1-29.6)) en el grupo V (Tabla 3). También se observaron tendencias de asociación para SNP rs202563 AA, GG ($p = 0.06$) en el grupo III y SNP rs2064501 CT ($p = 0.08$). Las covariables en estas pruebas de asociación fueron la edad ($p = 0.05$, OR = 1.03 (1-1.06)), el sexo ($p = 0.02$, OR = 2.3 (1.1-4.8)) y si el paciente estaba viviendo en una región endémica/no endémica ($p = 0.09$, OR = 2).

El análisis multifactorial realizado en los SNP de diferentes grupos indicó dos posibles modelos estadísticos: un modelo incluía los SNP rs6570136 (o rs7774663) ($p = .03$, OR = 1.8 (1.1-3)) en el grupo I y SNP rs11154915 ($p = 0.1$, OR = 4 (0.8-21.2)) en el grupo V; el otro modelo incluía SNP rs 276466 ($p = 0.02$, OR = 2 (1.1-3.8)) y SNP rs11154915 ($p = 0.05$, OR = 9.2 (1.1-80)). El análisis no pudo discriminar entre estos dos modelos.

Tabla 3: SNPs de IL22RA2 asociados a fibrosis hepática; análisis en granjeros chinos

	SNP	Posición	Grupo	Genotipo	Muestra de granjero chino				
					Referencias	Casos	OR	95% CI	p
					%	%			
Análisis unifuncional	rs6570136	137536315	I	GG + AG	53.6	67.8	2	1.2-3.3	0.009
	rs7774663	137552586	I	CT + TT	58.8	72.3	2	1.2-3.3	0.01
	rs7749054	137542479	II	GG	15.1	18.9			0.5
	rs202563	137503185	III	AA + GG	46.9	57.3	1.6	0.98-2.7	0.06
	rs276466	137508307	IV	AG (sin GG)	18.7	34.5	2.2	1.2-4.0	0.01
	rs11154915	137524675	V	CC + CT	93.8	99.3	5.7	1.1-29.6	0.036
	rs2064501	137519516	VI	CT	40.2	51.2	1.6	0.95-2.7	0.08
Análisis polifuncional Modelo 1	rs6570136		I	GG + AG			1.6	1-2.6	0.06
	rs11154915		V	CT + TT			4.8	0.93-25	0.06

(n = 298, 201 casos y 97 referencias)

Ejemplo 3: Extensión de la asociación a poblaciones de Sudán y Brasil expuestas a *Schistosoma mansoni*

5 Para evaluar si nuestra observación pudiera extenderse a sujetos infectados con *S. mansoni*, probamos los mismos SNP en una muestra de Sudán y en una muestra de Brasil. Una vez más, una fracción significativa de los sujetos en la muestra sudanesa que en el granjero chino también se había infectado con el VHB, mientras que muy pocos brasileños tenían infecciones por VBH.

10 El genotipado de la muestra sudanesa (n = 202, 144 FH leve y 58 FH grave) mostró que SNP rs6570136 GG (p = 0.01, OR = 3.1 (1.3-7.2)), rs7774663 TT, TC (p = 0.01, OR = 1.7 (1-3.1), rs11154915 TT (p = 0.05, OR = 6.2 (1-35.3)) mostró asociaciones con FH mientras que también se detectó una tendencia de asociación para SNPrs7749054 TT (p = 0.07, OR = 2 (1-3.6) y para rs2064501 CC (p = 0.06, OR = 2.7 1-7.3)). Véase la tabla 4.

Tabla 4. Extensión de las asociaciones detectadas en chinos a sudaneses infectados con *S.mansoni*

	SNP	Posición	Grupo	Genotipo	Muestra sudanesa				
					Referencias	Caso	OR	95% CI	p
					%	%			
Análisis unifuncional	rs6570136	137536315	I	GG	8.3	24.5	3.1	1.3 - 7.2	0.006
	rs7774663	137552586	I	CC + TT	45.5	66.7	1.7	1 - 3.1	0.04
	rs7749054	137542479	II	TT					0.2
	rs202563	137503185	III	GG	21.8	34	1.6	0.9 - 3.0	0.09
	rs276466	137508307	IV	AG + GG					0.25
	rs11154915	137524675	V	TT	0.8	5.7	6.2	1 - 35.3	0.07
	rs2064501	137519516	VI	CC + TT	5.3	17	2.6	1.2 - 5.7	0.02
Análisis polifuncional Modelo 1	rs6570136		I	GG			10	3 - 34	0.0002
	Rs2064501		VI	TT			3.4	1.2 - 9.4	0.018
	rs11154915		V	TT			7.4	0.75 - 74	0.09

(n = 189, 53 casos y 133 referencias)

Del mismo modo, la tipificación de estos mismos SNP en la muestra brasileña (n = 161, 119 FH leves y 42 FH graves) mostró asociación con FH para SNP rs6570136 GG (p = 0.0001, OR = 6 (2.4-10 14.7)), rs7774663 TT (p = 0.03, OR = 3 (1.4-6.8) y SNPrs7749054 TT (p = 0.03, OR = 2.8 (1.2-5.6), además de rs11154915 TT, TC mostró una tendencia de asociación con FH (p = 0.14, OR = 2.4 (0.9-6.5)).

5 Véase la tabla 5:

Tabla 5. Replicación de la asociación en brasileños infectados con *S.mansoni*

	SNP	Posición	Grupo	Genotipo	Muestra brasileña				
					Referencias	Caso	OR	95% CI	p
					%	%			
Análisis unifuncional	rs6570136	137536315	I	GG	11.5	35.6	4.2	1.8 - 10	0.001
	rs7774663	137552586	I	TT	24.5	44.2	2.4	1.2 - 5.1	0.02
	rs7749054	137542479	II	TT	45.5	67.4	2.5	1.2 - 5.1	0.01
	rs202563	137503185	III	AG + GG	73.5	86			0.13
	rs276466	137508307	IV	AG + GG	26.5	41.9	2	0.9 - 4.3	0.07
	rs11154915	137524675	V	CT + TT	74.3	87	2.3	0.9 - 6	0.09
	rs2064501	137519516	VI	CT + TT	52.8	66.7			0.15
Análisis polifuncional	rs6570136		I	GG			24.8	3 - 205	0.003
	rs2064501		VI	CT + TT			10.1	1.1 - 93	0.04
	rs11154915		V	CT + TT			2.3	0.8 - 6.9	0.14

10 El análisis multifactorial realizado en la muestra sudanesa confirmó las asociaciones independientes de SNP rs6570136, 20564501 y 11154915. Lo más destacable fue que el alto OR relacionado con rs11154915 se confirmó en el modelo multifactorial. Además, los sujetos con genotipos agravantes para ambos SNP tuvieron en ambos modelos OR para FH mayor de 25. El análisis multifactorial mostró que la asociación de los SNP rs7749054 se perdió en presencia de SNP rs6570136 confirmando que esta asociación no era independiente de SNP rs6570136

15 En resumen, los SNP rs6570136 GG y rs7774663 TT, que pertenecen al mismo grupo de correlación, se asociaron con FH, en las cuatro muestras analizadas. SNPrs11154915 TT, CT y rs2064501 CC mostraron una tendencia a la asociación con FH en todas las muestras; lo más importante es que estas tendencias se confirmaron por análisis multifactorial que muestra que estos SNP estaban actuando independientemente de SNP rs6570136; teniendo en cuenta estos 2 SNP aumentaron la fuerza de la asociación de SNP rs6570136 con FH.

Ejemplo 4: Asociaciones entre los SNP en IL22RA2 y la respuesta al tratamiento anti-VHC.

20 Los inventores han realizado su análisis genético en 123 sujetos (69 que respondieron al tratamiento con ribavirina + IFN, 54 que no respondieron al tratamiento) que habían o han sido infectados con genotipos 1 o 4 del VHC. Ellos probaron al menos un SNP en cada uno de los 7 grupos identificados en IL22RA2 utilizando datos de Hapmap. El análisis unifactorial mostró asociaciones con SNP rs2064501 (grupo VI, p = 0.013) y SNP rs1543509 (grupo VII, p = 0.012), pero también sugirió posibles asociaciones con los SNP rs7774663, rs6570136 (grupo I, p <0.13), SNP rs77449054 (grupo II), p = 0.1), SNP rs202563 (grupo III, p = 0.07), SNP rs28366 (grupo IV p = 0.15), y SNP rs2064501 (grupo VI, p = 0.2). Este alto número de SNP en posibles asociaciones con la respuesta al tratamiento podría ser debido a las correlaciones entre los SNP probados, también sugirió que los diferentes SNP podrían ejercer efectos de confusión en cada uno. Luego se realizó un análisis multifactorial paso a paso.

30 Las pruebas de todos los SNP de dos en dos indicó que la asociación de SNP rs202563 y rs6570136 con la respuesta al tratamiento fueron equivalentes, pero que los SNP rs276466 y rs28366 estaban claramente excluidos del modelo de regresión por SNP rs6570136. Todas las pruebas mostraron que la asociación de SNP rs11154915 con la respuesta al tratamiento se mejoró por la presencia de otros SNP (como SNP rs6570136 o SNP rs2064501 o SNP rs1543509) en el modelo de regresión. La asociación de rs6570136 con la respuesta al tratamiento se perdió en presencia de los SNP rs2064501 o rs1543509, pero esta asociación se recuperó cuando se agregó SNP rs11154915 al modelo (3 SNP en el modelo). Esto se debe al fuerte desequilibrio de acoplamiento entre SNP rs11154915 y SNP rs6570136 (o cualquiera de los SNP en grupo I), como consecuencia, el genotipo SNP rs11154915 TT que responde al tratamiento está 100% asociado con los genotipos que no responden al tratamiento con el grupo I. Por lo tanto, el modelo debe incluir al menos 3 SNP (rs11154915 (p = 0.03), rs7774663 (o rs6570136, p = 0.03) y SNP rs2064501 (p = 0.001). Por último SNP rs1543509 y los SNP del grupo I (p = 0.15) también entran en este modelo.

5 En resumen, los inventores han constatado que los SNP que pertenecen a cuatro grupos diferentes en IL22RA2 están asociados de forma independiente con la respuesta al tratamiento. Es importante destacar que estos resultados que se obtuvieron al probar los TagSNP se pueden extender a cualquier SNP en los mismos grupos. Entonces cabe esperar que la mayoría, si no todos los SNP en los grupos I, V, VI y VII son respuesta de los marcadores genéticos al tratamiento con IFN + ribavirina. También se puede apreciar que 3 de estos grupos identificados se asociaron a la evolución de la fibrosis (los SNP en el grupo VII todavía no se han probado en la fibrosis). Curiosamente, la mayoría de los genotipos que agravan la fibrosis hepática están asociados a una mejor respuesta al tratamiento.

Referencias

10 Bedossa P., Poynard, T. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C, *Hepatology* 1996; 24:289-293.

Dessein, A. J., D. Hillaire, N. E. Elwali, S. Marquet, Q. Mohamed-Ali, A. Mirghani, S. Henri, A. A. Abdelhameed, O. K. Saeed, M. M. Magzoub, y L. Abel. 1999. Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene. *Am. J. Hum.* 65:709.

15 EASL Clinical Practice Guideline: Management of hepatitis C virus infection, *J. Hepatol.* 2011; 55:245-264

Fried M. W. *et al.*; *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(13):975-82

Mohamed-Ali Q., Elwali N. E., Abdelhameed A. A., Mergani A. Rahoud S., Elagib K. E., Saeed O. K., Abel L., Magzoub M. M., Dessein A. J. Susceptibility to periportal (Symmers) fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infections: evidence that intensity and duration of infection, gender, and inherited factors are critical in disease progression. *J. Infect. Dis.* Oct.1999; 180(4): 1298-306. PMID: 10479161

20 Parkes J., Guha I. N., Roderick P. *et al.* Performance of serum marker panels for liver fibrosis in hepatitis C. *J. Hepatol.* 2006; 44: 462-474.

Sebastiani G., Vario A., Guido M. *et al.* Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2006; 44: 686-693. Testino G. *et al.*; *Hepatology* 2011; 58(106):536-8

25 Zioli M., *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:48-54.

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Université de la Méditerranée	
	<120> Gen IL22RA2 de sensibilidad a la fibrosis y sus usos	
5	<130> PR1338	
	<160> 39	
10	<170> PatentIn versión 3.3	
	<210> 1	
	<211> 4000	
15	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<221> alelo	
20	<222> (2000)..(2000)	
	<223> y = c o t	
	<400> 1	
	acatgacaag gccagagaaa acagaaaggc agaaagagaa gccaaaagag ctgcaatgac	60
	agcgataact aagaaggaag aggaaaccct taccatgccc ttattggagc ttcctcttac	120
	agaaccccct aactactcct ctaatgaaaa ggcttggttt gagcaggaaa gtggaagtta	180
	ccagaaagga agttggtgga agttctcaaa tgggaggctc gccagctatc ccagaagcaa	240
	tagcccctgg ttcataaaac agtttcatca aggaacacat atgggaaaaa ctgcattaga	300
	gactcttgta ggatggcatt tctattgctg agcctaactg ccatcactcg agccatttat	360
	gagtaatggt taacttgtgc cccaaacaat ccacagcagg ggccaacatg gccccagg	420
	attcaagaaa ctggagctac accctgtgaa aacctgcatg tgggctttac tgagctgcct	480
	cgaaccggag gctaccggtg catgctagtg tttgtctgca ctttctcagg gtgggttgag	540
	gcatttccca ccaggacaaa gaaagctcgg gaagtaacca gaatcttact aaaggacatt	600
	attcctagat ttcgactgcc tctaacttta ggatcagaca atggcccagc atttgtggca	660
	gaaatagtac aacagctaac acagaggtta aaaatcaaat gaaaactgca tacagcttat	720
	cacccataga gttctggaaa gttgaaagaa taaaccggac actcaaacag ccgttaaaaa	780
	agttttgcca tgaaactcat ctaagatggg atcaggtgct gccatggtc cttctctgag	840
	tcaggtgcac ccctactaaa ttaactgggt attcacccta taagatagtg tttggccgac	900
	accctgatca taactcagat aaacgggat ttaaaaaatt ggggaattaa ccttaagaag	960
	gcaaatgcaa gccttaggtg aggtctcgca ggaaatgcaa ggatgggtaa gagaagaat	1020
	acctgttagc ctcacagatg cagtacaacc cttctaacct ggagactctg tctgggtcaa	1080
	acaatggaac ccaaccactt tagggccttt atgggatagt ccccatattg tgatcttgtc	1140
	tactcccact gctgttaaag ttgcaggtat cataccttgg gttcatcata gccggtgaa	1200
25	accagaagca gccaccacc aggaccagtg gacaagtcaa caaaaccag accactcaac	1260

ES 2 731 634 T3

atggtctgac ctgtggtgaa accaagccac tgctgacaag gacaactgcc ctgcttcaac 1320
cacaccagag gctggttggt ccacgcacgg ctgaagcttg aggaaacatc gagccctggt 1380
ctagtccacac aaatggaagc tgactagtct atgcatggct gaagcctgag gaagtcaatg 1440
atacataagt aaatgtagac taaatttaca aacatagtta tactcttact tgtagtaatt 1500
atthttgctgt catgttatct ttgcaaatgc tgccaagctt gttgcccaaga aaggtgcca 1560
tgcatagtat aagtttaatc atattagtaa tactgaagcc actgacactt tcacctatgg 1620
ttataaaaagg ggaccaggat gactgtcatc actgtatgat agaagcctgg tctggaaaag 1680
gtgtgactaa aactctgtta taccagacct actatgagtg tacagggact catacaggaa 1740
cttgttgtht ataaccagac taattactca gtctgtgac ctggaaacgg gcagcccaa 1800
atatgttatg acccagagtt cttgccctat gacttcttat ttgaagtcca aatttggtga 1860
accctaagt ccatcatata caaacccac agaaactggg gtcagtaaac ttgtaacaa 1920
aacgcaagta ttcacttacg cgcataaagg gcccgctcc atatattttg atgcctgcca 1980
agctgcacat ctcagtaayy taaataatat ttggaccatc tgtaaaaatc taggacaaga 2040
aagagtcagc agcagagcca ccaaggccat aataggagag tccgaaaaag agtgcctga 2100
ttgtgataat cagtggacca cacatgaatt taatcagcac ctatacactg gaagggtgc 2160
tctgtttgcc agccaagagg agaagatagg gtacacaact ggaacatgct acccactcaa 2220
tctgacaata ctaaagccaa atatgacttt ctggactaaa gggcataaag gattactaac 2280
ctttgatcag gcagagctc tcctaggact tggatttct ctggatca caaagaaaac 2340
ccaaaggact caagttcaac ttagcccaat acaacagttc aggttttata aatctttcaa 2400
tgaacacttt aattctgaag tatcaaaaat tcaaattcct cctatatcaa ctgaaaatct 2460
gtttgtccag ctagccaaaa gtattgctaa caatttagga gttacttct gttatgtatg 2520
tggaggtgct aatatgagag atcaatggcc ctgggaagcc agagaattga tgctgcaaga 2580
caattttacc ttgcctgaat ttgttcaaaa attcaatgca aatccaagt tttggctatt 2640
aaggaacccc atcattggaa aatactgtat tgccctgttg ggcaagtct ttcagaacca 2700
gataggggaa acaacttgcc taggtcaaca atattttgaa gaatctgaga acagaacaca 2760
atggagaagc tttatagatg attcctctgt gtcactttaa tcccttttg cagttcccaa 2820
cactaaatca atcatggtac caattagaag ctccaactgt ttggagagca cctgcaggat 2880
tataataggat ctgtggaaca aaggcttacc aattactaac cgataaatgg acaggggcat 2940
gtatattagg aacaataagg ccattctttt tgctactccc cctgcagcaa ggggaagatc 3000
taagctatct ggtctatgat gaaggcagaa aaagagtcaa aagaaatgtg tttacaaaaa 3060
taagtactga ggaaaaaata aatactaaca ttaaaaagga cattgaaata gggggctgga 3120
aagataatga atgccccct gggcacaaga tgggtcatgg ggatactgta ctctattta 3180

ES 2 731 634 T3

tatgttaaac cacatcataa ggttgcaagc agttctggaa attatagtca atgaaacagc 3240
ctgagcctta gacttgctag ccatacaggc aaccagatg agagatgcca tttatcagaa 3300
caggtagta ctgaattatg ttttagcttc agaagggggt ttgtggaaaa cttaattdaa 3360
caaattgctg cttacaaatt gatgacaatg gaaaagctgt catggaaatc actgccagga 3420
tgcggaagtt agctcatggt ctgggtcaga catggtctgg ttggaacccg agttcactct 3480
ttggaggacg gttttcatgg tttggaggct ttaaaactgt aatactaggc tttgtggcca 3540
taaaagggtg atgcctactg cttccctgtc tcttgccatt tctaactcga agcatccaat 3600
ccaccataga ctcaatggtg gacagacata ccaccatccg aataaaggct ctgcaaaagt 3660
accaactggt atcccaagat gagtatgtac ccaactcaaga agaaatagct aactgtggtg 3720
ctctttatta atctacattt gtgtcgagca caaaagggg gaaatgaaga aggaattaat 3780
gaaatcaact ataacctaag agtagtagta atacaaattt taaaatcctt ttaaagttcc 3840
tgcaaaatgt gaccctgccc ttacattcac gttaaaaggg aatattaaca gcctgtcttc 3900
tctctgtgga cagtggacct tatctatact cccaactcc acattcctca aagtttatta 3960
caggcccagt gagttcctgc atgactgcag ggtcacaaga 4000

<210> 2

- 5 <211> 1001
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (501)..(501)
- <223> r = a o g

<400> 2

taactgttga aattgggtgt caggtttatt atactctact tttgtatgta cttaaaattg 60
ttcataacaa agaaaaaaga tttttaaagt ttatctacaa gatgtggcca gacacgggtg 120
ctcacacctg taatctcagc actttggaag gcggagggtg gtggatcatt tgaggtgtgg 180
agttccagac cagcctggcc aacatggtgc aaccctctgt gtactaaaaa taaaaaatt 240
agccaggcgt gacggtgtgt gcctgtaatc ccagctactc agtggggctg aggcaggaga 300
attgcttgag tcaaggaggt gaggtttgca gtgagccgag atcgcgccac tgcgctccag 360
tctgggcagc gataaagcga gagtccatct caaaaaata aataaataaa taaataaagt 420
ttacttacca gatgctgtct tccttttggt aattttaatg ccattttagt gtcaataata 480
agatctaata attatgggac rccatgttat gtttttcca tattttgtct ttgttaatcc 540
tcttatgaag tctaggagat tggatattatt attcatttga tgttacagat gaagaaactg 600
agacatagat agagagggtg agagaacttg accagggctc tatagcgagt agtggtaaag 660
15 tgagggctga aatcagatct ggtagcctc agggcctgag gagtattatg aaactcctct 720

ES 2 731 634 T3

tgtgttattc tttgcttgta atagacattc cataaagga tagaatgatg tcaaagaaca 780
 tttgtccatt ggcttctcga atcgtttatt cagtcaaaca aatgtttatt gagcaactgt 840
 tatatgccag gcaactgtgt agacatcggg gatgcagaaa tgaacaagac tacagagcca 900
 gccctcaggg aaccaacagc attttcttca accaggctct ggtagcaaag ggctaagtgt 960
 ttcttattgt ttttcagaga agtgtttaa aactggtgtt c 1001

<210> 3

5 <211> 818
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 10 <221> alelo
 <222> (501)..(501)
 <223> y = c o t

<400> 3
 ccatgggaag gattccaacc ttcttcaca tccatgttcc ttgcttagcc caacaagacc 60
 ctggcagagg ctccctgccca agggccatgc tgggccttgg gctcccctct cggcccttag 120
 ctggctcctt gtccctctgag ctgcacttgt tccagcctga ggcacccctc cctcccaccc 180
 ttcacccaca agaccccagc yctgcctcct caatgtttaa tttgcattct gagttcctac 240
 tatattgtat tcccaagaca tatctcttct aaatttctaa attacagtaa aacaacttct 300
 aaatttcatg tgtgatatgg tttggctgtg tccccaccaa aatcttgtct tgcattgtag 360
 cttccataat ccccatatat tgtgggaggg acctgggtgg aggtaaatga atcatggggg 420
 tgtttttttc ccatgctgtt ctcatgatag tgaataagtc ttacaagatc tgatgatttt 480
 ataaagggca gttcccctgc acacatctct tgccctgccac catgtaagac gtgcctttgc 540
 ttctcctcct tctgccatga ttgtgaggcc taccagtc tggggaactg ttaatccatt 600
 aaacctcttt ttatttataa attaccagct ctgggtatg tctttattag aagtgtgaga 660
 aaggactaat acactgtgcc tcagtttct cactggaaaa aatgtataa tactagtctt 720
 accagatagc taggagtgtc aataagagaa actttgcaa ccatctgcct atagtagagg 780

15 ctcaggcgca ttagttctcc ctcccattc tttccact 818

<210> 4

<211> 7142
 20 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> alelo
 25 <222> (1706)..(1706)
 <223> k = g o t

<400> 4
 30 tgagcagggg gcacagcaaa gcccgaaggc tgaggccaga tgaaggagca ggaggcaatg 60

ES 2 731 634 T3

tggctggaga ggagggagca aggggcagag tgttggtggt gaggtcaggg gccagcagc 120
 ctgatccagg ggacttgaac aggatggaag gactttgggt gcgttctgaa gaaggggaag 180
 ccactggaag gcattaagta gaaaaaattg gaagtgagag taattatatg tgaagttgt 240
 tagagtcaca atggagtgac gatgaggcag gacaggtagt caaggaagta agtgcagtta 300
 acacaatgag ccccagtatt cgcattgtaa tccagctcat gcaagcacag ctatctcctg 360
 cagggaatat ttccataga cagcatttgc actttgattt tacctcttct caaacggacc 420
 ctgttctcat gataatagta aaaaacacac ccctaggtgg agatttaaga tgctgatgaa 480
 ttatgagatg tatgaacaag catgtacagc tactgcacat gtgcaccagc aggaccaccg 540
 aggacatgct tactagcaac accttttctc accctcttat gaataatcat gtaagagtcc 600
 cataaaagga tttctccagc aataatcagt gctgtccatt cagtggctca tgctgtaac 660
 ccagcacttt gggagggcga ggtgggtgga tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc 720
 tggccaacat ggtgaaacct cgtttctatt aaaaatacaa aaaaagtagc caggtgtaat 780
 ggcacatgcc tgtaatccca gctacttggg aggctgaagc aggagaactg attgaacctg 840
 ggaggtggag gttgcagtga gtcactgactg tgccactgca ctccagccaa cagagtaaga 900
 ctctgttccc cctcgcccc ctgcaaaaaa aaataataac aatgataaga ggcaagatca 960
 atggccacca aaattttatt ttttcccata gcgttgctgg ggtggcatgg ctgcctgccc 1020
 tgggttcacg ctgtccctaa gtggaactcc ctatggctga gggactcaga atcaaatgac 1080
 ttatagccaa ttaaatgttc tagtccagat gcccaattaa atgggcatgg acagacattc 1140
 attagccttt aaattatfff ctaagtaaaa agtcaacaaa caaaaagtta aaggtgaggt 1200
 tacaaaactg acttttcttt aacttctatg ctactgtaat cttgggtttt gttatggact 1260
 tataagcaatt atttatacaa aacataagaa ttgttctgaa aaaattaaaa aatatatacc 1320
 tgcatggctc ataactggaa atattatacc aggaggcttt gtcacttggg atctttatcc 1380
 ttttacttat tattttcttt taattctaca ggaagcagta aattctttat ggttggagtg 1440
 gatgaagagg tgccatgtaa tagctcagaa ggcaaagtcc cttgttttac cagctgttta 1500
 ggcattccatg tactcatcct tgatttgaag ggtttgagtt aattctatcc ttccaaatca 1560
 gcccttacia tctcacgtgc ccacctcttc tgcaacagtc tctgggccta gagggaggac 1620
 gcttgcaata caggatffff tgcatgttcc cagtggctcc acccattct cccagtgcac 1680
 atgcaggccc ttagtctgaa cccackctac attgatttat ttcccttact gagcatgtgt 1740
 taagggatg aatffffcac catgggcagc tttaggcaag cccctgtac acaatgtcct 1800
 ggatggcatt tggctgtctt ctgcctctat cattccccca tctaaaagag tacatctaac 1860
 tgccattaga ataaggataa gaagaaagc aaagacccat cttaactgct ttctgctgac 1920
 agagggcact gttttgaaa gacagcagtt ggtctcct cagaggccta tctaagggtta 1980

ES 2 731 634 T3

tctggtaaaa gggaccatca ttcgaggctc tggttgcata actgtttggg gtttgagggc 2040
ctgaaggcga gaagagacaa accaggttat tagaagacat gtacccaaaat gaaatggggg 2100
aagggtaaag acagttcaaa aatcctgagg ctgctgacat gccagataa ctggtagctg 2160
tagttgtgcc tgctaagatt tgggtgcatg ggacttggct ttggttagct cccgtagttt 2220
atthtcccaa aaaagaaacc tctgggttat gggcacccta tttactccca ttatctggca 2280
ggattttag gataattggt cagaactaga atactgttcc agattttttac attacccatg 2340
ccttttggtt cttctgagct gcagccagag atcactgggt agttcacagg aataagcagg 2400
gttaatttaa aatgtaggca aaaaacttaa aaacaactaa tgagtctaga atttaatgac 2460
aaatgtatga taagttttga aacataatth ctttctcccc agtcctcatt tttgttaaaa 2520
acaaatcata ataggagtga gttgtttcta aaataaactt tagtcttaca cttggtctgc 2580
ttatttgcac aaagtacaac aagaataatt atthttacat aggcctthta aattggctth 2640
gatggaactc tgttccacaa ggaatttcag ataggacttc ataaaaatga gccagccat 2700
gggtttgtac cctctaatac ctatgagttg ggtgaattgc tctcttcttg aggtcccaag 2760
aatatgCGGT tcctggccct gttagaaagt gacattctth actcactaca ggtagggaa 2820
cctgtatggg gactgtgtag acaaagtatg aggctggtth acccaagggg cthttattgg 2880
ctctgcaagt tgagcttgat tccttaaagg gaaacatacc cttccagtca aagttacagt 2940
tactggttgg taaagttaaa gttacagcta ctggttgcta aagcaaccag thtctccaat 3000
tgcacctctg tgcaaaagaa agtggattct tactgcactg atgcaataa ccgtattgcc 3060
ctaagttaag aatactcaca gatagtttcc aaattctaga ggaagcaggc agagagaaaa 3120
aaaagtgcta aatthttgtc ataggagtct gcattactca attattaag attgtgtata 3180
gctcaaaaaa aaagatcagc actgthttaa gctaaagtht aaaaaagatt acttcaatth 3240
tctattagth cagtctgtc agthtaactct tgttctgctt gatatttgg aacatttcag 3300
ctcttcatga gtcctgtacg thtttccatt attccaatgt cacaatctcc aaagttatca 3360
gaaacctgca thtgagagca cctgttacgt thctatagct gattataaat cctatttgaa 3420
gaagatcaaa acaaaacaat ggtctgtgaa tagcaaaatg tccatggttag ttacagtcaa 3480
aaacacaatt gacaaagaaa thttgttatc tctgtggctt ataatcaoct aacataaac 3540
ctthtaattg gagtgatagc atatacttag atattagaat thtagaaatc ccatacagth 3600
thggagcata tattattatt cactaaaata taacccaaag aagattaaat atcattthgg 3660
caatcccatg tacataaath tgtcaggtaa tcctatttac ctctctctg gatgctccag 3720
ggatgctag ggtcaggaaa gacaacctg aagctgacat thgattthgg gaagcccat 3780
aaatagtta gaggtthtaa acaatgttat gaagtagaat tccagattac cataaattac 3840
thattthtgc aaaatgatga ctcaaaaath thaaaacaag ccaaaaacth thactcath 3900
agaggaaga cthtagatth caaagaatht gtctctgtc thcactthca thtcttggc 3960

ES 2 731 634 T3

agtctatctg gaagacaaac tgaaatattt aattatcctt tactattaca tgaaaatcctt 4020
 atacaagggg gagaaaagcca aattttacc cccacattagtt ttactattaa tgtcaacccc 4080
 aattttttta tgaaaacctta tagacaattc tatccaatct taaccagttt gatcatgagg 4140
 taagattcct gtaagccttt tataaccttt taaaaattac taatttacta atctgctaaa 4200
 gagcagatta gggctttaag aaaaccttgt tgtgctttca tttcaatgct cagttttag 4260
 aaaaaccata taatagagtt ttggatttaa tcaatgttca cacacagaat ttcttttgca 4320
 agattaatth ttagaacact cccacaactt gtttaaacct ttagtttacc ttatctaatt 4380
 tataatagtc ctttaacctt aggcataaac ttacatttcc atgcattcct ataactcttg 4440
 actaataaca cattttactg ttcttacata ccttgcatgt aatctatth ttagtggtct 4500
 caattacatg ttataatggt acctcttagc actttttaat tttagtttaa aacctggtaa 4560
 gtcgttttta ttacgcacta ggtgctgata aagtttgatt cctccagca taattaaggg 4620
 tgtggttaat tccatagtc cctgtgcctt accaagttgt aaagcaggca gattgaacag 4680
 tttcaaagg caaaagaagc cgtttacaac cttaaaacat ttagccacct agtgcctgac 4740
 ttgcataatt tagaccagct atttacattt taagaacatt tgcattttat caattatcct 4800
 taagactact tttatttctc agagattaaa gtcacaagaa ctaaaaggca ttatagcttt 4860
 tatctttcct ccaaaaatat ttgatcttag tgctgatttt tctttaagcc aattaattag 4920
 agctcttttt tataactaca cagatggaga agaagattga gtgttataag atttttcatt 4980
 tgcccatctc ctaattggat tcttggctc tgggtgggac cctttaagag cagggttaag 5040
 aaagcatgca gtttatthtc ttttttctt tttctttct tttttttga gaaagagttt 5100
 cactcttgtt gcccaggctg gagtgcaatg gtgcgatctc agctcactgc aacctctgcc 5160
 tcccagggtc aagcgattct cttacctcag cctcccaagt ggctgcatgc agtttctagg 5220
 gcctaataaa caggcatagc tggaaaaaca aaacggattt tgagagcgat ctatttgcct 5280
 ctaattcctg gggttccatg aggaaaaacag aggtttctcc caaatggaa tccatggtgc 5340
 cttttctgtt tttaccaagc agccctatgc catcagaaat tatcttaggg cctctcatgt 5400
 ggcattaac actggcaaga caaggtggag aaaagtaatt cagtcaactg agaaaaaat 5460
 cttttccag caaaacaaga tccaagaaga gaaaaacata aaggcctttc aaatatacgt 5520
 atagcttggg tatccacttt taattaagct gagctctctt taagaaagtc cttttaaatc 5580
 ccacattacc tgacttcagc catgccaagc agccaatatt tctggctttg gaagtttacc 5640
 aaaagaacct caaggttcaa ccaacaagcc tcaattaaga cacgcgaagc acaccagatt 5700
 ggctacacct taagaccagc ctcataaac ctttttact aatggaaact ttacagggaa 5760
 tatcaacagt gatccttacc attcttttca ccagtttaca caggggagaga gaggccaaaa 5820
 gtctgactgg ttaaaaaact tttatccttt tgctggcatg tcatgcttct gggttccctt 5880

ES 2 731 634 T3

cccctgagct caattctaag ccaaccagtt taaggtttgg gaaattaact tttctcagtt 5940
 tggaggatgc atcctatggg aatgtccttt agtacaggga cacagtcacc catctgtgaa 6000
 gagaggacaa aggaggaaaa agtaaaaaaa gatTTTTTtC aaaggctccc caggggttca 6060
 ggatgcattt gaaaggggga cagattgaag atgaatggct actcatctag aaagagggga 6120
 gccagacatc cctggttcct ttctctttct aggaaatagc cagggtatgt gagggaaaga 6180
 aggaacaagc atccattttc cttcttccgt ccttatgtcc ccaagtcctg acaacctcga 6240
 cagggtgcca cccatgggtg ccaatacggg tctcacccat ggtaacaggg gacctagtgg 6300
 atgggattat ccaactgttac ccacaaactg tctttccccc tgctctcaat agccttcaag 6360
 tgccctagac ctcaatttagg ccattgatac tagtatgacc tttatccatg aaacaagagg 6420
 cttggcttaa ttgtcaggaa ttagtcatgc tcacctatac tgtgcttttt aatttttght 6480
 gttgtctgcc tctggatccc tccgatgcag ttatctttcc tagggcttct acatgaagct 6540
 tggaattgag tttgggacaa aagaactgcc tcagtaggtg ggtgcatgga ctcatcaatc 6600
 cccaggtgtc cctcaccagt ctggctgctg ccgccttatc ataagctgaa ggctaagggtg 6660
 caactgtgaa attaggtcct tctcaaaaaa gggagggaaa atgggtgcct gtgaattagg 6720
 gtcctggctc aataagatgc cttccaaaag gaagaaaact tctggcacag agaagacccc 6780
 tctaccgca gggctgtgtt attaggttgg tgcgaaagca attgtggtgc ccatcattct 6840
 aagtaatgac aaaaaccaca actactttca caccagccta ctaactcatg acttgggtgga 6900
 caaaagaaaa taacaacaac aacaacagct taaatgcagg gctgtgttta ctgctgacaa 6960
 ggtggagaaa agaaaaatat gcctgagaaa tgcaaatgta tttctccaac aggcagagaa 7020
 acttaattgc tattgcactg agctggaccc cttggcttgg ggtggggaag actctgtgga 7080
 tacatggcag gggacactgg ccagttggct gcatggggcc caggcccctg agatcacccct 7140
 gg 7142

<210> 5

- 5 <211> 7142
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (1807)..(1807)
- <223> r = a o g

<400> 5

gaaggagcag gaggcaatgt ggctggagag gagggagcaa ggggcagagt gttggtggtg 60
 aggtcagggg cccagcagcc tgatccaggg gacttgaaca ggatggaagg actttgggtg 120
 cgttctgaag aaggggaagc cactggaagg cattaagtag aaaaaattgg aagtgagagt 180
 15 aattatatgt gaaagttggt agagtcacaa tggagtgacg atgaggcagg acaggtagtc 240

ES 2 731 634 T3

aaggaagtaa gtgcagttaa cacaatgagc cccagtattc gcattgtaat ccagctcatg 300
caagcacagc tatctcctgc agggaatatt tcccatagac agcatttgca ctttgatttt 360
acctcttctc aaacggaccc tgttctcatg ataatagtaa aaaacacacc cctaggtgga 420
gatttaagat gctgatgaat tatgagatgt atgaacaagc atgtacagct actgcacatg 480
tgcaoccaga ggaccaccga ggacatgctt actagcaaca ccttttctca ccctcttatg 540
aataatcatg taagagtccc ataaaaggat ttctccagca ataatcagtg ctgtccattc 600
agtggctcat gcctgtaacc cagcactttg ggaggccgag gtgggtggat cacctgaggt 660
caggagtttg agaccagcct ggtcaacatg gtgaaacctc gtttctatta aaaatacaaa 720
aaaagtagcc aggtgtaatg gcacatgcct gtaatcccag ctacttggga ggctgaagca 780
ggagaactga ttgaacctgg gaggtggagg ttgcagtgag tcatgactgt gccactgcac 840
tccagccaac agagtaagac tctgttcccc ctgggcccc tgcaaaaaaa aataataaca 900
atgataagag gcaagatcaa tggccaccaa aattttattt tttcccatag cgttgctggg 960
gtggcatggc tgctgccct gggttcatcc tgtccctaag tggaaactccc tatggctgag 1020
ggactcagaa tcaaatgact tatagccaat taaatgttct agtccagatg cccaattaaa 1080
tgggcatgga cagacattca ttagccttta aattattttc taagtaaaaa gtcaacaaac 1140
aaaaagttaa aggtgaggtt acaaaaactga cttttcttta acttctatgc tactgtaatc 1200
ttgggttttg ttatggactt atagcaatta tttatacaaa acataagaat tgttctgaaa 1260
aaattaaaaa atatatacct gcatggctca taactggaaa tattatacca ggaggttttg 1320
tcacttggtg tctttatcct tttacttatt attttctttt aattctacag gaagcagtaa 1380
attctttatg gttggagtgg atgaagaggt gccatgtaat agctcagaag gcaaagtccc 1440
ttgttttacc agctgttttag gcatccatgt actcatcctt gatttgaagg gtttgagtta 1500
attctatcct tccaaatcag cccttacaat ctcacgtgcc cacctcttct gcaacagtct 1560
ctgggcctag agggaggacg cttgcaatac aggatttttt gcatgttccc agtggctcca 1620
ccccattctc ccagtgcaca tgcaggccct tagtctgaac ccacgctaca ttgatttatt 1680
tcccttactg agcatgtggt aagggatgga atttttcacc atgggcatgt ttaggcaagc 1740
cccctgtaca caatgtcctg gatggcattt ggctgtcttc tgctctatc attccccat 1800
ctaaaaragt acatctaact gccattagaa taaggataag aagaaagaca aagaccatc 1860
ttaactgctt tctgctgaca gagggcactg ttttgaaag acagcagttg ggtctccctc 1920
agaggcctat ctaagggtat ctggtaaaag ggacatcat tccaggtctt ggttgcataa 1980
ctgtttggag tttgagggcc tgaaggcgag aagagacaaa ccaggttatt agaagacatg 2040
taccaaaaatg aaatggggga agggtaagga cagttcaaaa atcctgaggc tgctgacatg 2100
cccagataac tggtagctgt agttgtgcct gctaagattt ggggtgcatgg gacttgctt 2160
tggttagctc ccgtagttta ttttcccaaa aaagaaacct ctgggttatg ggcaccctat 2220

ES 2 731 634 T3

ttactcccat tatctggcag gattttagg ataattgttc agaactagaa tactgttcca 2280
 gatttttaca ttacccatgc cttttgtttc ttctgagctg cagccagaga tcaactggta 2340
 gttcacagga ataagcaggg ttaatttaaa atgtaggcaa aaaacttaaa aacaactaat 2400
 gagtctagaa tttaatgaca aatgtatgat aagttttgaa acataatttc tttctcccca 2460
 gtcctcattt ttgttaaaaa caaatcataa taggagttag ttgtttgtaa aataaacttt 2520
 agtcttacac ttggtctgct tatttgcaca aagtacaaca agaataatta tttttacata 2580
 ggctttttta attggtcttg atggaactct gttccacaag gaatttcaga taggacttca 2640
 taaaaatgag cccagccatg ggtttgtacc ctctaatacc tatgagttgg gtgaattgct 2700
 ctcttcttga ggtcccaaga atatgcggtt cctggccctg ttagaaagtg acattcttta 2760
 ctcactacag gttagggaac ctgtatgggg actgtgtaga caaagtatga ggctggttta 2820
 cccaaggggc ttttattggc tctgcaagtt gagcttgatt ccttaaaggg aaacataacc 2880
 ttccagtcaa agttacagtt actggttggg aaagttaag ttacagctac tggttgctaa 2940
 agcaaccagt ttctccaatt gcatcctggt gcaaaagaaa gtggattctt actgcactga 3000
 tgcaataaac cgtattgccc taagttaaga atactcacag atagtttcca aattctagag 3060
 gaagcaggca gagagaaaaa aaagtgctaa attttgttca taggagtctg cattactcaa 3120
 ttattaaaga ttgtgtatag ctcaaaaaaa aagatcagca ctgttttaag ctaaagttta 3180
 aaaaagatta cttcaatttt ctattagttc agtctgttca gtttaactctt gttctgcttg 3240
 atatttgtga acatttcagc tcttcatgag tctgtacgt ttttccatta ttccaatgtc 3300
 acaatctcca aagttatcag aaacctgcat ttgagagcac ctgttacggt tctatagctg 3360
 attataaatc ctatttgaag aagatcaaaa caaaacaatg gtctgtgaat agcaaatgt 3420
 ccaggttagt tacagtcaaa aacacaattg acaaaagaaat tttgttatct ctgtggctta 3480
 taatcaccta acataacacc ttttaattgtg agtgatagca tatacttaga tattagaatt 3540
 ttagaaatcc catacagttt tggagcatat attattattc actaaaatat aaccxaaaga 3600
 agattaaata tcattttggc aatcccatgt acataaattt gtcaggtaat cctatttacc 3660
 tctcttctgg atgctccagg gatgctaggg gtcaggaaag acaaccttga agctgacatt 3720
 tgattttggg aagcccatta aatatgttag aggtttaaa caatgttatg aagtagaatt 3780
 ccagattacc ataaattact tattttgcca aaatgatgac tcaaaaattt taaaacaagc 3840
 caaaaacttt tactcattta gaggggaagac ttagatttcc aaagaatttg tctcctgtct 3900
 tcactttcat ttccttggca gtctatctgg aagacaaact gaaatattta attatccttt 3960
 actattacat gaaaatctta tacaaggag agaaagcaa attttaccct cacattagtt 4020
 tactattaat gtcaaccca attttttaat gaaaccttat agacaattct atccaatctt 4080
 aaccagtttg atcatgaggt aagattcctg taagcctttt ataacctttt acaaattact 4140

ES 2 731 634 T3

aatttactaa tctgctaaag agcagattag ggctttaaga aaaccttggt gtgctttcat 4200
ttcaatgctc agttttaga aaaaccatat aatagagttt tggatttaat caatgttcac 4260
acacagaatt tcttttgcaa gattaatfff tagaaacctc ccacaacttg tttaaacctt 4320
tagtttatct tatctaattt ataatagtcc tttaacctta ggcaaaaact tacatttcca 4380
tgcattctta taatcttga ctaataacac attttactgt tcttacatac cttgcatgta 4440
aatctatfff cagtggctc aattacatgt tataatggta cctcttagca ctttttaatt 4500
ttagtttaaa acctggtaag tctgtttaat tacgcactag gtgctgataa agtttgattc 4560
cttccagcat aattaagggt gtggttaatt ccatatgtcc ctgtgcctta ccaagttgta 4620
aagcaggcag attgaacagt tttcaaaggc aaaagaagcc gtttacaacc ttaaaacatt 4680
tagccaccta gtgcctgact tgcataatff agaccagcta tttacatfff aagaacattt 4740
gcattttatc aattatctff aagactactt ttatffctca gagattaaag tcacaagaac 4800
taaaaggcat tatagctfff atctffctc caaaaatatt tgatcttagt gctgattfff 4860
ctttaagcca attaattaga gctctffttt ataactacac agatggagaa gaagattgag 4920
tgttataaga tttffctatt gcccatctcc taattggatt cttggtctct ggggtggacc 4980
ctttaagagc agggctaaga aagcatgcag tttatffct tttffctff tctffctctt 5040
ttttfftgag aaagagttc actctgttg cccaggctgg agtgcaatgg tgcgatctca 5100
gctcactgca acctctgcct cccaggttca agcagttctc ttacctcagc ctcccaagtg 5160
gctgcatgca gttctaggg cctaataaac aggcatagct ggaaaacaaa aacggattff 5220
gagagcgatc tatttgcctc taattcctgg ggttccatga ggaaaacaga ggttctccc 5280
aaaatggaat ccatggtgcc tttctgfff ttaccaagca gccctatgcc atcagaaatt 5340
atcttagggc ctctcatgtg cgcattaaca ctggcaagac aagggtgaga aaagtaattc 5400
agtcaactga gaaaaaatc tttffctcagc aaaacaagat ccaagaagag aaaaacataa 5460
aggcctffca aatatacgta tagcttgat atccactff aattaagctg agctctctff 5520
aagaaagtcc ttttaaatcc cacattacct gacttcagcc atgccaagca gccaatatff 5580
ctggctfftg aagtttatca aaagaacctc aaggttcaac caacaagcct caattaagac 5640
acgcgaagca caccagattg gctacacctt aagaccagcc tcataaaacc tttffcta 5700
atggaaactt tacagggaat atcaacagtg atccttatca tctffctcac cagtttacac 5760
aggagagag aggcctaaag tctgactggt taaaaactt ttatcctff gctggcatgt 5820
catgctctg ggtccctc cctgagctc aattctaagc caaccagttt aaggttggg 5880
aaattaactt tctcagfff ggaggatgca tctatggga atgtcctffa gtacagggac 5940
acagtcaccc atctgtgaag agaggacaaa ggaggaaaa gtaaaaaag atffttffca 6000
aaggctcccc aggggtcag gatgcattg aaaggggac agattgaaga tgaatggcta 6060
ctcatctaga aagaggggag ccagacatcc ctggttctt tctctffcta ggaaatagcc 6120

ES 2 731 634 T3

agggtatgtg agggaaagaa ggaacaagca tccatthttcc ttcttccgtc cttatgtccc 6180
 caagtccctga caacctcgac aggggtgccac ccatgggtgc caatacggtt ctcacccatg 6240
 gtaacagggg acctagtggg tgggattatc cactgttacc cacaaactgt ctttccccct 6300
 gctctcaata gccttcaagt gccctagacc tcatttaggc cattgatact agtatgacct 6360
 ttatccatga aacaagaggc ttggcttaat tgtcaggaat tagtcatgct cacctatact 6420
 gtgctthttta atthtttgttg ttgtctgcct ctggatccct ccgatgcagt tatctthttct 6480
 agggcttcta catgaagctt ggaattgagt ttgggacaaa agaactgcct cagtaggtgg 6540
 gtgcatggac tcatcaatcc ccagggtgcc ctaccagtc tggctgctgc cgccttatca 6600
 taagtgaag gctaaggtgc aactgtgaaa ttaggtcctt ctcaaacaag ggagggaaaa 6660
 tgggtgcctg tgaattaggg tcctggtcta ataagatgcc ttccaaaagg aagaaaactt 6720
 ctggcacaga gaagaccctt ctaccgcag ggctgtgtta ttaggttggg gcgaaagcaa 6780
 ttgtggtgcc catcattcta agtaatgaca aaaaccacaa ctactthttcac accagcctac 6840
 taactcatga cttggtggac aaaagaaaat aacaacaaca acaacagctt aatgcaggg 6900
 ctgtgtttac tgctgacaag gtggagaaaa gaaaaatatg cctgagaaat gcaaatgtat 6960
 ttctccaaca ggcagagaaa cttaattgct attgcactga gctggacccc ttggcttggg 7020
 gtggggaaga ctctgtggat acatggcagg ggacactggc cagttggctg catggggccc 7080
 aggcccttga gatcaccctg gggctggggc agcagctgtg gctcaatcct gcactggatg 7140
 gc 7142

<210> 6

- 5 <211> 7142
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (3512)..(3512)
- <223> k = g o t

<400> 6

gaaggagcag gaggcaatgt ggctggagag gagggagcaa ggggcagagt gttggtggtg 60
 aggtcagggg cccagcagcc tgatccaggg gacttgaaca ggatggaagg actttgggtg 120
 cgttctgaag aaggggaagc cactggaagg cattaagtag aaaaaattgg aagtgagagt 180
 aattatatgt gaaagttggt agagtcacaa tggagtgcag atgaggcagg acaggtagtc 240
 aaggaagtaa gtgcagttaa cacaatgagc cccagtattc gcattgtaat ccagctcatg 300
 caagcacagc tatctcctgc agggaatatt tcccatagac agcatttgca ctttgatttt 360
 acctcttctc aaacggaccc tgttctcatg ataatagtaa aaaacacacc cctaggtgga 420
 15 gatttaagat gctgatgaat tatgagatgt atgaacaagc atgtacagct actgcacatg 480

ES 2 731 634 T3

tgcaccaga ggaccaccga ggacatgctt actagcaaca ccttttctca ccctcttatg 540
aataatcatg taagagtccc ataaaaggat ttctccagca ataatcagtg ctgtccattc 600
agtggctcat gcctgtaacc cagcactttg ggaggccgag gtgggtggat cacctgaggt 660
caggagtttg agaccagcct ggtcaacatg gtgaaacctc gtttctatta aaaatacaaa 720
aaaagtagcc aggtgtaatg gcacatgcct gtaatcccag ctacttggga ggctgaagca 780
ggagaactga ttgaaacctg gaggtggagg ttgcagtgag tcatgactgt gccactgcac 840
tccagccaac agagtaagac tctgttcccc ctgggcccc tgcaaaaaa aataataaca 900
atgataagag gcaagatcaa tggccaccaa aatthtattt tttcccatag cgttgctggg 960
gtggcatggc tgcctgccct gggttcatcc tgtccetaag tggaaactccc tatggctgag 1020
ggactcagaa tcaaatgact tatagccaat taaatgttct agtccagatg cccaattaaa 1080
tgggcatgga cagacattca ttagccttta aattatthtc taagtaaaaa gtcaacaaac 1140
aaaaagttaa aggtgaggtt acaaaactga cthttcttta acttctatgc tactgtaatc 1200
ttgggttttg ttatggactt atagcaatta tttatacaaa acataagaat tgttctgaaa 1260
aaattaaaaa atatatacct gcatggctca taactggaaa tattatacca ggaggctttg 1320
tcacttggta tctttatcct thtacttatt atthttcttht aattctacag gaagcagtaa 1380
attctthtatg gttggagtgg atgaagaggt gccatgtaat agctcagaag gcaaagtccc 1440
ttgtthtacc agctgtttag gcatccatgt actcatcctt gatttgaagg gtttgagtta 1500
attctatcct tccaaatcag cccttacaat ctcacgtgcc cacctcttct gcaacagtct 1560
ctgggcctag agggaggacg cttgcaatac aggatthttt gcatgttccc agtggctcca 1620
ccccattctc ccagtgcaca tgcaggccct tagtctgaac ccacgctaca ttgatttatt 1680
tcccttactg agcatgtggt aagggatgga atthttcacc atgggcatgt ttaggcaagc 1740
ccctgtaca caatgtcctg gatggcattt ggctgtcttc tgcctctatc attccccat 1800
ctaaaagagt acatctaact gccattagaa taaggataag aagaaagaca aagaccatc 1860
ttaactgctt tctgtgaca gagggcactg thtttgaaa acagcagttg ggtctccctc 1920
agaggcctat ctaagggtat ctggtaaaa ggaccatcat tcgaggctct ggttgcataa 1980
ctgtttggag thtgagggcc tgaaggcgag aagagacaaa ccaggttatt agaagacatg 2040
taccaaaatg aaatggggga agggtaagga cagttcaaaa atcctgaggc tgetgacatg 2100
cccagataac tggtagctgt agttgtcct gctaagattt gggtagatgg gacttggctt 2160
tggtagctc ccgtagttht thttcccaaa aaagaaacct ctgggttatg ggcaccctat 2220
ttactcccat tatctggcag gattttagg ataattgtt agaactagaa tactgttcca 2280
gattthtaca ttaccatgc cthttgttct ttctgagctg cagccagaga tcactggta 2340
gttcacagga ataagcaggg ttaattthaa atgtaggcaa aaaactthaa acaactaat 2400

ES 2 731 634 T3

gagtctagaa tttaatgaca aatgtatgat aagttttgaa acataatffc tttctcccca 2460
 gtcctcattt ttgttaaaaa caaatcataa taggagtgag ttgtttgtaa aataaaacttt 2520
 agtcttacac ttggtctgct tatttgcaca aagtacaaca agaataatta tttttacata 2580
 ggctttttaa attggctttg atggaactct gttccacaag gaatttcaga taggacttca 2640
 taaaaatgag cccagccatg ggtttgtacc ctctaatacc tatgagttgg gtgaattgct 2700
 ctcttcttga ggtcccaaga atatgcggtt cctggccctg ttagaaagtg acattcttta 2760
 ctactacag gttagggaac ctgtatgggg actgtgtaga caaagtatga ggctggttta 2820
 cccaaggggc ttttattggc tctgcaagtt gagcttgatt ccttaaaggg aaacataccc 2880
 ttccagctca agttacagtt actggttggt aaagttaaag ttacagctac tggttgctaa 2940
 agcaaccagt ttctccaatt gcatcctggt gcaaaagaaa gtggattctt actgcactga 3000
 tgcaaataac cgtattgccc taagttaaga atactcacag atagtttcca aattctagag 3060
 gaagcaggca gagagaaaaa aaagtgttaa attttgttca taggagtctg cactactcaa 3120
 ttattaaaga ttgtgtatag ctcaaaaaaa aagatcagca ctgttttaag ctaaagttta 3180
 aaaaagatta ctccaatfff ctattagtcc agtctgttca gttactctt gttctgcttg 3240
 atatttgtga acatttcagc tottcatgag tcctgtacgt ttttccatta ttccaatgfc 3300
 acaatctcca aagttatcag aaacctgcat ttgagagcac ctgttacggt tctatagctg 3360
 attataaatc ctatttgaag aagatcaaaa caaaacaatg gtctgtgaat agcaaaatgt 3420
 ccatggtagt tacagtcaaa aacacaattg acaaagaaat tttgttatct ctgtggctta 3480
 taatcaccta acataacacc tttaatgtg aktgatagca tatacttaga tattagaatt 3540
 ttagaaatcc catacagttt tggagcatat attattatfc actaaaatat aaccxaaaga 3600
 agattaaata tcatfctggc aatcccatgt acataaattt gtcaggtaat cctatttacc 3660
 tctcttctgg atgctccagg gatgctaggg gtcaggaaag acaaccttga agctgacatt 3720
 tgattttggg aagcccatta aatatgttag aggtttaaaa caatgttatg aagtagaatt 3780
 ccagattacc ataaattact tattttgcca aaatgatgac tcaaaaattt taaaacaagc 3840
 caaaaacttt tactcattta gagggaagac ttagatttcc aaagaatttg tctcctgtct 3900
 tcactttcat ttccttgcca gtctatctgg aagacaaact gaaatattta attatccttt 3960
 actattacat gaaaatctta tacaaggag agaaagcaa attttacct cacattagtt 4020
 tactattaat gtcaacccca attttttaat gaaaccttat agacaattct atccaatctt 4080
 aaccagtttg atcatgaggt aagattcctg taagcctttt ataacctttt acaaattact 4140
 aatttactaa tctgctaaag agcagattag ggctttaaga aaacctgtt gtgctttcat 4200
 ttcaatgctc agtttgtaga aaaacatata aatagagttt tggatttaat caatgttcac 4260
 acacagaatt tcttttgcaa gattaatfff tagaaacctc ccacaacttg tttaaacctt 4320
 tagtttatct tatctaattt ataatagfcc tttaacctta ggcaaaaact tacatttcca 4380

ES 2 731 634 T3

tgcattctta taatctttga ctaataacac attttactgt tcttacatac cttgcatgta 4440
 aatctatfff cagtggctc aattacatgt tataatggta cctcttagca ctttttaatt 4500
 ttagtttaaa acctggtaag tCGttttaaT taCGcactag gtgctgataa agtttgattc 4560
 cttccagcat aattaagggt gtggttaatt ccatatgtcc ctgtgcctta ccaagttgta 4620
 aagcaggcag attgaacagt tttcaaaggc aaaagaagcc gtttacaacc ttaaaacatt 4680
 tagccaccta gtgcctgact tgcataatff agaccagcta tttacatfff aagaacatff 4740
 gcattttatc aattatctff aagactactt ttatffctca gagattaaag tcacaagaac 4800
 taaaaggcat tatagctfff atctffctc caaaaatatt tgatcttagt gctgattfff 4860
 ctttaagcca attaattaga gctctffff ataactacac agatggagaa gaagattgag 4920
 tgttataaga tttffcatff gccatctcc taattggatt cttggctctc ggggggacc 4980
 ctttaagagc agggctaaga aagcatgcag tttatffct tttffctff ttctffctff 5040
 tttfftgag aaagagttc actctgttg cccaggctgg agtgcaatgg tgcgatctca 5100
 gctcactgca acctctgcct cccaggttca agcgattctc ttacctcagc ctcccaagtg 5160
 gctgcatgca gttctaggg cctaataaac aggcatagct ggaaaacaaa aacggatfff 5220
 gagagcgatc tatttgctc taattcctgg ggttccatga ggaaaacaga ggtttctccc 5280
 aaaatggaat ccatggtgcc tttctgfff ttaccaagca gccctatgcc atcagaaatt 5340
 atcttagggc ctctcatgtg cgcattaaca ctggcaagac aaggtggaga aaagtaattc 5400
 agtcaactga gaaaaaatc tttffccagc aaaacaagat ccaagaagag aaaaacataa 5460
 aggcctffca aatatacgtA tagcttggat atccactfff aattaagctg agctctctff 5520
 aagaaagtcc ttttaaatcc cacattacct gacttcagcc atgccaaagca gccaatatff 5580
 ctggtcttgA aggtttatca aaagaacctc aaggttcaac caacaagcct caattaagac 5640
 acgcgaagca caccagattg gctacacctt aagaccagcc tcataaaacc tttffcacta 5700
 atggaaactt tacagggAat atcaacagtg atccttatca ttctfftcac cagtttacac 5760
 agggagagag aggcAaaag tctgactggT taaaaaactt ttatctfftt gctggcatgt 5820
 catgcttctg ggttccctc ccctgagctc aattctaaag caaccagttt aaggtttggg 5880
 aaattaactt ttctcagfff ggaggatgca tcctatggga atgtcctffa gtacagggac 5940
 acagtaccc atctgtgaag agaggacaaa ggaggaaaa gtaaaaaaag atttffttca 6000
 aaggctccc aggggtcag gatgcattg aaagggggac agattgaaga tgaatggcta 6060
 ctcatctaga aagaggggag ccagacatcc ctggttcctt tctctffcta ggaaatagcc 6120
 aggttatgtg agggaaagaa ggaacaagca tccatfftc ttctffctg cttatgtccc 6180
 caagtctga caacctgac aggggtgcc ccatgggtgc caatacgtt ctacccatg 6240
 gtaacagggg acctagtgga tgggattatc cactgttacc cacaactgt cttffccct 6300

ES 2 731 634 T3

gctctcaata gccttcaagt gccctagacc tcatttaggc cattgatact agtatgacct 6360
 ttatccatga aacaagaggc ttggcttaat tgtcaggaat tagtcatgct cacctatact 6420
 gtgcttttta atttttggtg ttgtctgcct ctggatccct cogatgcagt tatctttcct 6480
 agggcttcta catgaagctt ggaattgagt ttgggacaaa agaactgcct cagtaggtgg 6540
 gtgcatggac tcatcaatcc ccagggtgcc ctcaccagtc tggctgctgc cgccttatca 6600
 taagctgaag gctaaggtgc aactgtgaaa ttaggtcctt ctcaaacaag ggagggaaaa 6660
 tgggtgcctg tgaattaggg tcctggtcta ataagatgcc ttccaaaagg aagaaaactt 6720
 ctggcacaga gaagaccctt ctaccgcag ggctgtgta ttaggttggg gcgaaagcaa 6780
 ttgtggtgcc catcattcta agtaatgaca aaaaccacaa ctactttcac accagcctac 6840
 taactcatga cttggtggac aaaagaaaat aacaacaaca acaacagctt aatgcaggg 6900
 ctgtgtttac tgttgacaag gtggagaaaa gaaaaatatg cctgagaaat gcaaatgtat 6960
 ttctccaaca ggcagagaaa ctttaattgct attgcaactga gctggacccc ttggcttggg 7020
 gtggggaaga ctctgtggat acatggcagg ggacactggc cagttggctg catggggccc 7080
 aggcccttga gatcaccctg gggctggggc agcagctgtg gctcaatcct gcaactggatg 7140
 gc 7142

<210> 7

- 5 <211> 3609
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (1609)..(1609)
- <223> y = c o t

<400> 7

cagacagtca tgcacccag ccaggagga agggggaatg gggagatgct gtcttcctat 60
 ccacccatca catgtgccta tggccattgg gttgggagtg gaacaccccc aatattgtaa 120
 aagaaaagat aggtgccatt acaatcccc taaaagaag gaaaatgcca tagaaaagac 180
 tgggttggac tgaggccgat gttcctgacc cctgagagca atggggggtt gaagggtggg 240
 gtgcaatttc ccccatcctt agaaaacacc tgagaacaag aaagctcaga acaaaaaggg 300
 aaagaaatgt tctgggttca cattttactc acccaggcaa tgtcagcttt ctattataa 360
 cttttggctt ttgatttttt ttttttaatt ttacaatctg gacaaatagt gttttaaata 420
 cttttgtttt aacccctca atttccattc tatttatttc atttctaac aaccatcaa 480
 agatttctat cacccttctg gggcgactcc tttgactctc ttttgccttt ctcatTTTTT 540
 tttaaattac ctcaacattt tattaaggat ctgtaagacc cacaaggac agcaaatttg 600
 15 atacaacttg tcaacaatt gtatggttct gtcggagaaa tgtcacctgg gatgcctatg 660

ES 2 731 634 T3

taaaaggac ctctttaacc cccaaattta ccatgacctg ggtaatagc atataaagtg 720
 ggagaatatic ctggcatca taaagccagt accatgtggc ttgcttatga atcataatca 780
 ctgcttcatc tgggttactc cacttggcat tttataggga gagttgggca gtccctttct 840
 tggggtaaac agactttaca gtggcattta tccagtcac tagggttgga tgttctctca 900
 ggaataacct cctatgcatt tggatcactt atactcatta gagatttaaat agtgagctgt 960
 gggcatgga tcaaaactaaa gaagctcttt cactctgtag catttaaaat taaggattct 1020
 atccttaaat tagttatfff taaatccatt atagtaaaag tgtctcagga agctgactat 1080
 accaatctac aaaatggaac aattccttta cattatagcc tctggtttta atagttgttt 1140
 tgccctgccc ctacatttac tatcttcttg gtaaccacag gtctcagagg taaactttgt 1200
 tgccccggtt taatttatat ttttgtgagt agcttggatg ctagaggctt gagctgagac 1260
 agaccactt ctggtcttgg tccactctta aggaccaacc caaactctt ttactctcat 1320
 ttcagctttt acagataata accaaaggat gaaacatttt tcttccttat tagcttgctt 1380
 tcccttatgc attcagggaa ctaactccct gggagtatga gtaggatcca tctctaattc 1440
 cactggtaac ttttactttt agtaactgac tatagcccag ctgcagctcc ttaagatggg 1500
 caaccacatg gctactcaag agtcaggatt tctcatttca caocctttta tttttttott 1560
 tatccattta gttttatcta tataatffff tcctttatff tagagtgayt cataaatagt 1620
 ctctagaaaa aaattacatt ttcttttagca aaaactagtt ccttgtgttt tcagaaacct 1680
 caccaaaaac accttttatt cacctactag ttttaagtctt attaaactcaa attcccagtg 1740
 gaaaaaaaaac tcataggttt acttaattta aacattacat gacttattaa cccaaatccc 1800
 cagtggggga aaaaagtaac ctaggtttac ttaatttaaa cataacatga cttaagatt 1860
 ttaaattact ggaataaatt gagattaaat ttaccaaatt aatcttacca aagattacta 1920
 gtcatgtgag ctaaaaggca tctgagctag gttccatcag tctgataagc attaacattc 1980
 tccaagccaa ttgattagag ctcttttgta ccacttgta gtgaaatatic acttccacat 2040
 ggcacatgta aacatgtaga tataacagac atatagaaaa cggcaggtcc aaaagatttt 2100
 tcatttgctt cttttcaaaa attctctccc ctactttaga ttattaatff aaaaaagtta 2160
 taaggccaaa caaaagttga aggagagagt taccatccta ggccttttca aaagcgaaaa 2220
 aaggactgag atatcaatff gaataatffc aaaaagaac attacagaat ttaaaaatta 2280
 aaaactttgt gcattgagta actcaatatt ttaaataaaa tcttgttcta accaaatctt 2340
 tagttatffa ttagtgattt ttttttgag acagagtctt gctcttgttg ctcaggtgg 2400
 agtgcaatgg tgcgatctca gctcactgca acttctgctt cccaggttca agtgattctc 2460
 ctgctcagc ttcccaagta gctgggatta caggcacctg ccaccatgcc cagctaattt 2520
 tttaatffff agtagagaca gggtttcacc atgttgcca ggctggtctc gaactcctga 2580
 cctatatgat ctgctgcctt cggcctccca aagtgttagg attacaggcg tgagcaccgc 2640

ES 2 731 634 T3

acccagtcta gtgtatTTTT aacataaaaag ttcaatttaa aaaaaagatt ataattttct 2700
 gtaattatgg acaacttaat cacataacat ttgtataaat ttctttttta ctaactttat 2760
 tatgacttac acagaccatt cacacaatgc ttggactttc tgctttgacc taagtgtcac 2820
 tctttctgga ataactcggc cattttatct taggacaaaa attcaccaa caatattttt 2880
 ctcatacaaa attacttttc ttttaagctt tcttaccaa aatacctctg tataatctata 2940
 cttttcttta tattggctta tttcctgggt cctttcacat tcttatttat acaggacttt 3000
 taaataagct ttgaattaga caaaaattat ttacctttta ataagaacat attttaaaaa 3060
 aagaataaaa tataattttt tgaattggaa aataaccaga tatttaatta aatatctatt 3120
 attgaattta atataatttt atattctaaa ttatgacaag tttatttaca ggtatttattc 3180
 cctttacatt tacctgatta ttttatttta atattttatg tagactatga aaactgtgat 3240
 agtcatcatt taaagttatt tccctgtcaa tgatttttat agcctatgaa gttcagggtgt 3300
 ttacctaagt aagaacctca ggattaaata tatggttatt ttaccaataa ttccaagttt 3360
 agctgttttc attaaaccaa caatatttga tatcttgttt gtcaaaaact acacaagcaa 3420
 agatcattct gttttgggtt ggtgtattag tctgttctca cattgttatt aaaaaatcct 3480
 ggaattgggt aatctataaa gaaaagaggt ttaattggct tacagtttta caggctatat 3540
 aggaagcata gcagcttttg cttggaact tataatcatg gtgaaagggtg aaggtgaagc 3600
 aggcattgct 3609

<210> 8

- 5 <211> 3659
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (1659)..(1659)
- <223> w = a o t

<400> 8

cagacagtca tgcaccccag ccaggaggga agggggaatg gggagatgct gtcttcctat 60
 ccaccttaca catgtgccta tggccattgg gttgggagtg gaacaccccc aatattgtaa 120
 aagaaaagat aggtgccatt acaatcccc taaaaagaag gaaaatgcca tagaaaagac 180
 tgggttggac tgaggccgat gttcctgacc cctgagagca atggggggtt gaagggtggg 240
 gtgcaatttc ccccatcctt agaaaacacc tgagaacaag aaagctcaga aacaaaaggg 300
 aaagaaatgt tctgggttca cattttactc acccaggcaa tgtcagcttt ctcatataa 360
 cttttggctt ttgatttttt ttttttaatt ttacaatctg gacaaatagt gttttaaata 420
 cctttgtttt aaccccctca atttccattc tattttttc atttcttaac aaccatccaa 480
 15 agatttctat cacccttctg gggcgactcc ttgactctc ttttgccttt ctcatTTTT 540

ES 2 731 634 T3

tttaaattac ctcaacattt tattaaggat ctgtaagacc cacaaggac agcaaatttg 600
 atacaacttg tcaacaatt gtatggttct gtcggagaaa tgtcacctgg gatgcctatg 660
 taaaaggac ctctttaacc cccaaattta ccatgacctg ggtaataggc atataaagtg 720
 ggagaatatc ctggatcatca taaagccagt accatgtggc ttgcttatga atcatatcta 780
 ctgcttcac tgggttactc cacttgccat tttataggga gagttgggca gtccctttct 840
 tggggtaaac agactttaca gtggcattta tccagtccac tagggttgga tgttctctca 900
 ggaataacct cctatgcatt tggatcactt atactcatta gagatttaat agtgagctgt 960
 gggatcatgga tcaaaactaaa gaagctcttt cactctgtag catttaaaat taaggattct 1020
 atccttaaat tagttatatt taaatccatt atagtaaaag tgtctcagga agctgactat 1080
 accaatctac aaaatggaac aattccttta cattatagcc tctggtttta atagttgttt 1140
 tgccctgccc ctacatttac tatcttcttg gtaaccacag gtctcagagg taaactttgt 1200
 tgccccggtt taatttatat ttttgtgagt agcttggatg ctagaggctt gagctgagac 1260
 agaccactt ctggctcttg tccactctta aggaccaacc caaactctt ttactctcat 1320
 ttcagctttt acagataata accaaaggat gaaacatttt tcttccttat tagcttgctt 1380
 tccttatgc attcagggaa ctaactccct gggagtatga gtaggatcca tctctaattc 1440
 cactggtaac ttttactttt agtaactgac tatagcccag ctgcagctcc ttaagatggg 1500
 caaccacatg gctactcaag agtcaggatt tctcatttca caccctttta ttttttctt 1560
 tatccattta gttttatcta tataattttt tcctttattt tagagtgatt cataaatagt 1620
 ctctagaaaa aaattacatt ttctttagca aaaactagwt ccttgtgttt tcagaaacct 1680
 caccaaaaac accttttatt cacctaactag ttttaagtctt attaactcaa attcccagtg 1740
 gaaaaaaaac tcataggttt acttaattta aacattacat gacttattaa cccaaatccc 1800
 cagtggggga aaaaagtaac ctaggtttac ttaatttaa cataacatga cttaagatt 1860
 ttaaattact ggaaataatt gagattaaat ttaccaaatt aatottacca aagattacta 1920
 gtcatgtgag ctaaaaggca tctgagctag gttccatcag tctgataagc attaacattc 1980
 tccaagccaa ttgattagag ctcttttgta ccacttgta gtgaaatata acttccacat 2040
 ggcacatgta aacatgtaga tataacagac atatagaaa cggcaggtcc aaaagatttt 2100
 tcatttgctt cttttcaaaa attctctccc ctactttaga ttattaattt aaaaaagtta 2160
 taaggccaaa caaaagtga aggagagagt taccatccta ggccttttca aaagcgaaaa 2220
 aaggactgag atatcaattt gaataatttc aaaaagaac attacagaat ttaaaaatta 2280
 aaaaactttgt gcattgagta actcaatatt taaataaaa tcttgttcta accaaatctt 2340
 tagttattha ttagtgtatt ttttttgag acagagtctt gctcttgttg ctgaggctgg 2400
 agtgcaatgg tgcgatctca gctcactgca acttctgctt cccaggttca agtgattctc 2460

ES 2 731 634 T3

ctgcctcagc ttccaagta gctgggatta caggcacctg ccaccatgcc cagctaattt 2520
 ttttaattttt agtagagaca gggtttcacc atgttgcca ggctggtctc gaactcctga 2580
 cctatatgat ctgctcgcct cggcctccca aagtgctagg attacaggcg tgagcaccgc 2640
 acccagtcta gtgtatTTTTT aacataaaag ttcaatttaa aaaaaagatt ataattttct 2700
 gtaattatgg acaacttaat cacataacat ttgtataaat ttctttttta ctaactttat 2760
 tatgacttac acagaccatt cacaacatgc ttggactttc tgctttgacc taagtgtcac 2820
 tctttctgga ataactcggc cattttatct taggacaaaa attcaccaa caatattttt 2880
 ctcatacaaa attacttttc ttttaagctt tcttaccaa aatacctctg tatactata 2940
 cttttcttta tattggctca tttcctgggt cctttcacat tcttatttat acaggacttt 3000
 taaataagct ttgaattaga caaaaattat ttacctttta ataagaacat attttaaaaa 3060
 aagaataaaa tataattttt tgaattggaa aataccaga tatttaatta aatatctatt 3120
 attgaattta atataatttt atattctaaa ttatgacaag tttatttaca ggtatttatc 3180
 cctttacatt tacctgatta ttttatttta atattttatg tagactatga aaactgtgat 3240
 agtcatcatt taaagttatt tccctgtcaa tgatttttat agcctatgaa gttcagggtg 3300
 ttacctaagt aagaacctca ggattaaata tatggttatt ttaccaataa ttccaagttt 3360
 agctgttttc attaaaccaa caatatttga tatcttgggt gtcaaaaact acacaagcaa 3420
 agatcattct gttttgggtt ggtgtattag tctgttctca cattgttatt aaaaaatcct 3480
 ggaattgggt aatctataaa gaaaagaggt ttaattggct tacagtttta caggctatat 3540
 aggaagcata gcagcttttg cttggaaact tataatcatg gtgaaagggt aaggtgaagc 3600
 aggcattgct tacatggctg gagaaggagg aagagaaggt tgttggggag gtgccacac 3659

<210> 9

- 5 <211> 3876
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (1876)..(1876)
- <223> k = g o t

<400> 9

cagacagtca tgcacccag ccaggagga agggggaatg gggagatgct gtcttcctat 60
 ccatcctaca catgtgccta tggccattgg gttgggagtg gaacaccccc aatattgtaa 120
 aagaaaagat aggtgccatt acaatcccc taaaagaag gaaaatgcca tagaaaagac 180
 tgggttggac tgaggccgat gttcctgacc cctgagagca atggggggtt gaagggtggg 240
 gtgcaatttc ccccatcctt agaaaacacc tgagaacaag aaagctcaga acaaaaaggg 300
 15 aaagaaatgt tctgggttca cattttactc acccaggcaa tgtcagcttt ctcatataa 360

ES 2 731 634 T3

cttttggctt ttgatttttt ttttttaatt ttacaatctg gacaaatagt gttttaaata 420
 cctttgtttt aacccccctca atttccattc tatttatttc atttcttaac aaccatccaa 480
 agattttctat cacccttctg gggcgactcc tttgactctc ttttgccttt ctcatTTTT 540
 tttaaattac ctcaacattt tattaaggat ctgtaagacc cacaagggac agcaaatttg 600
 atacaacttg tcaaaacaatt gtatggttct gtcggagaaa tgtcacctgg gatgcctatg 660
 taaaagggac ctctttaacc cccaaattta ccatgacctg ggtaataggc atataaagtg 720
 ggagaatata ctggtcatca taaagccagt accatgtggc ttgcttatga atcatatcta 780
 ctgcttcatc tgggttactc cacttggcat tttataggga gagttgggca gtccctttct 840
 tggggtaaac agactttaca gtggcattta tccagtcac tagggttgga tgttctctca 900
 ggaataacct cctatgcatt tggatcactt atactcatta gagatttaat agtgagctgt 960
 gggcatgga tcaaaactaaa gaagctcttt cactctgtag catttaaaat taaggattct 1020
 atccttaaat tagttatttt taaatccatt atagtaaaag tgtctcagga agctgactat 1080
 accaatctac aaaatggaac aattccttta cattatagcc tctggtttta atagttgttt 1140
 tgcctgccc ctacatttac tatctcttg gtaaccacag gtctcagagg taaactttgt 1200
 tgccocggtt taatttatat ttttgtgagt agcttgatg ctagaggctt gagctgagac 1260
 agaccactt ctggtcttgg tccactctta aggaccaacc caacactctt ttactctcat 1320
 ttcagctttt acagataata accaaaggat gaaacatttt tcttccttat tagcttgctt 1380
 tcccttatgc attcagggaa ctaactccct gggagtatga gtaggatcca tctctaattc 1440
 cactggtaac ttttactttt agtaactgac tatagcccag ctgcagctcc ttaagatggg 1500
 caaccacatg gctactcaag agtcaggatt tctcatttca caccctttta tttttttctt 1560
 tatccattta gttttatcta tataattttt tcttttattt tagagtgatt cataaatagt 1620
 ctctagaaaa aaattacatt ttcttttagca aaaactagtt ccttgtgttt tcagaaacct 1680
 caccaaaaac accttttatt cacctactag ttttaagtctt attaaactca attcccagtg 1740
 gaaaaaaaac tcataggttt acttaattta aacattacat gacttattaa cccaaatccc 1800
 cagtggggga aaaaagtaac ctaggtttac ttaattttaa cataacatga ctttaagatt 1860
 ttaaattact gaaakaatt gagattaat ttaccaaatt aatcttacca aagattacta 1920
 gtcatgtgag ctaaaaggca tctgagctag gttccatcag tctgataagc attaacattc 1980
 tccaagccaa ttgattagag ctcttttgta ccacttgta gtgaaatata acttccacat 2040
 ggcacatgta aacatgtaga tataacagac atatagaaaa cggcaggtcc aaaagatttt 2100
 tcatttgctt cttttcaaaa attctctccc ctactttaga ttattaattt aaaaaagtta 2160
 taaggccaaa caaaagttga aggagagagt taccatccta ggccttttca aaagcgaaaa 2220
 aaggactgag atatcaattt gaataatttc aaaaagaaac attacagaat ttaaaaatta 2280
 aaaactttgt gcattgagta actcaatatt ttaaataaaa tcttgttcta accaaatctt 2340

ES 2 731 634 T3

tagttattta ttagtgtatt ttttttgag acagagtctt gctcttggtg ctcaggctgg 2400
 agtgcaatgg tgcgatctca gctcactgca acttctgcct cccaggttca agtgattctc 2460
 ctgcctcagc ttcccaagta gctgggatta caggcacctg ccaccatgcc cagctaattt 2520
 ttttaatttt agtagagaca gggtttcacc atgttgcca ggctggtctc gaactcctga 2580
 cctatatgat ctgctcgcct cggcctccca aagtgctagg attacaggcg tgagcaccgc 2640
 acccagtcta gtgtatTTTT aacataaaag ttcaatttaa aaaaaagatt ataattttct 2700
 gtaattatgg acaacttaat cacataacat ttgtataaat ttctttttta ctaactttat 2760
 tatgacttac acagaccatt cacaacatgc ttggactttc tgctttgacc taagtgtcac 2820
 tctttctgga ataactcggc cattttatct taggacaaaa attcaccaa caatattttt 2880
 ctcatacaaa attacttttc ttttaagctt tcttaccaa aatacctctg tatactata 2940
 cttttcttta tattggtcta tttcctggtt cctttcacat tcttatttat acaggacttt 3000
 taaataagct ttgaattaga caaaaattat ttacctttta ataagaacat attttaaaaa 3060
 aagaataaaa tataatTTTT tgaattggaa aataccaga tatttaatta aatatctatt 3120
 attgaattta atataatttt atattctaaa ttatgacaag tttatttaca ggtatttatc 3180
 cctttacatt tacctgatta ttttatttta atattttatg tagactatga aaactgtgat 3240
 agtcatcatt taaagttatt tccctgtcaa tgatttttat agcctatgaa gttcagggtg 3300
 ttacctaagt aagaacctca ggattaaata tatggttatt ttaccaataa ttccaagttt 3360
 agctgttttc attaaaccaa caatatttga tatcttggtt gtcaaaaact acacaagcaa 3420
 agatcattct gttttgggtt ggtgtattag tctgttctca cattgttatt aaaaaatcct 3480
 ggaattgggt aatctataaa gaaaagaggt ttaattggct tacagtttta caggctatat 3540
 aggaagcata gcagcttttg cttggaaact tataatcatg gtgaaagggt aaggtgaagc 3600
 aggcattgct tacatggctg gagaaggagg aagagaagg tgettggggag gtgccacaca 3660
 cttttaaaca accagatctc atgagaactt actatcacca tgacagcccc aagggggatg 3720
 gtgttaaacc atgagaaact accccatgat ccaatcacct tccaccagg tccctcctca 3780
 aactgggga ttacaatttg acatgagatt tgggtgggga tacagatcca accataacgg 3840
 ttgggtttac agttttataa actttatgtc aaattt 3876

<210> 10

- 5 <211> 6995
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (3428)..(3428)
- <223> y = c o t

<400> 10

ES 2 731 634 T3

tgtcttccta tccatcctac acatgtgcct atggccattg ggttgggagt ggaacacccc 60
 caatattgta aaagaaaaga taggtgccat tacaatcccc ctaaaaagaa ggaaaatgcc 120
 atagaaaaga ctgggttggga ctgaggccga tgttcctgac ccctgagagc aatgggggggt 180
 tgaaggggtg ggtgcaatth ccccatcct tagaaaacac ctgagaacaa gaaagctcag 240
 aaacaaaagg gaaagaaatg ttctgggttc acatthtact caccagga atgtcagctt 300
 tctcattata actthtggct thtgattht thththtaat thtacaatct ggacaaatag 360
 tgtthtaaat acctthgtth taacccctc aatthcatt ctatthatt cattcttaa 420
 caaccatcca aagatthcta tcaccctct gggcgactc cthtgactct cththgcctt 480
 tctcatttht ththaaatta cctcaacatt thattaagga tctgtaagac ccacaagga 540
 cagcaaatth gatacaactt gtcaaacaaat tgtatggttc tgtcggagaa atgtcacctg 600
 ggatgcctat gtaaaaggga cctctthaac ccccaaatth accatgacct gggtaatag 660
 catataaagt gggagaatat cctggtcctc ataaagccag taccatgtgg ctgcttatg 720
 aatcatatct actgcttcat ctgggttact ccacttgga ththtatagg agagttgggc 780
 agtccctthc thgggtgtaa cagactthac agtggcatt atccagcca ctagggttg 840
 atgtctctc aggaataacc tcctatgcat ttggatcact tatactcatt agagattth 900
 tagtgagctg tgggtcctgg atcaaacaa agaagctct tcaactctgta gcattthaaa 960
 thaaaggatc tatcctthaa thagtthatt thaaatccat tatagthaaa gtgtctcag 1020
 aagctgacta taccatcta caaatggaa caatthctth acattatagc ctctggtht 1080
 aatagttgth thgcccggc cctacatth ctatctctt ggtaaccaca ggtctcagag 1140
 gthaaactth thgcccggc thaatthata thththtgag tagcttgat gctagaggct 1200
 tgagctgaga cagaccact tctggtctg gtccactct aaggaccaac ccaactct 1260
 thtactctca thttagctth tacagataat aaccaaagga thaaacatt thctctcta 1320
 thagctthgc thccttatg cttcagga actaacctcc tgggagtat agtaggatcc 1380
 atctctaath ccactggth cththctth tagthactga ctatagcca gctgcagctc 1440
 cthaaagatg gcaaccacat ggctactca ggtcagat thctcattc acaccctth 1500
 atthththct thtccattt agththtct atataatth thcctthatt thagagtgat 1560
 tcataaatag tctctagaaa aaaattacat thctthtagc aaaaactagt thctgtgth 1620
 thcagaaacc tcacaaaaa cacctthtat tcactacta gthtaagtct ththactca 1680
 aatthcagth ggaaaaaaa ctcatagth tactthatt aacattaca thactthata 1740
 acccaatcc ccagtgggg aaaaaagth cctagthta cthaatthaa acataacatg 1800
 actthaaagat ththaaattc tggaaataat thgagthaaa thtaccat thtcttacc 1860
 aaagattact agtcatgtg gctaaaagg atctgagct ggtccatca gtctgataag 1920

ES 2 731 634 T3

cattaacatt ctccaagcca attgattaga gctcttttgt accacttggt agtgaatat 1980
 cacttccaca tggcacatgt aacatgtag atataacaga catatagaaa acggcaggtc 2040
 caaaagattt ttcatgtgcc tcttttcaaa aattctctcc cctactttag attattaatt 2100
 taaaaaagt ataaggccaa acaaaagttg aaggagagag ttaccatcct aggccttttc 2160
 aaaagcga aaaggactga gatatcaatt tgaataattt caaaaagaaa cattacagaa 2220
 tttaaaaatt aaaactttg tgcattgagt aactcaatat tttaaataaa atcttgttct 2280
 aaccaaatct ttagttattt attagtgtat ttttttttga gacagagtct tgctcttgtt 2340
 gctcaggctg gagtgcaatg gtgcatctc agctcactgc aacttctgcc tcccaggttc 2400
 aagtgattct cctgcctcag ctcccaagt agctgggatt acaggcacct gccaccatgc 2460
 ccagctaatt ttttaatttt tagtagagac agggtttcac catggttgcc aggctggtct 2520
 cgaactcctg acctatatga tctgctcgcc tcggcctccc aaagtgctag gattacaggc 2580
 gtgagcaccg caccagctct agtgtatttt taacataaaa gttcaattta aaaaaaagat 2640
 tataattttc tgtaattatg gacaacttaa tcacataaca tttgtataaa tttctttttt 2700
 actaacttta ttatgactta cacagaccat tcacaacatg cttggacttt ctgctttgac 2760
 ctaagtgtca ctctttctgg aataactcgg tcattttatc ttaggacaaa aattcaccaa 2820
 acaatatttt tctcatacaa aattactttt cttttaagct ttcttacc aaatacctct 2880
 gtatatctat acttttcttt atattggtct atttcctggt tcctttcaca ttcttattta 2940
 tacaggactt ttaaataagc tttgaattag acaaaaatta tttacctttt aataagaaca 3000
 tattttaaaa aaagaataaa atataatttt ttgaattgga aaatacccag atatttaatt 3060
 aaatatctat tattgaattt aatataattt tatattctaa attatgacaa gtttatttac 3120
 aggtatttat ccctttacat ttacctgatt attttatttt aatattttat gtagactatg 3180
 aaaactgtga tagtcatcat ttaaagttat ttccctgtca atgattttta tagcctatga 3240
 agttcagggt tttacctaa taagaacctc aggattaat atatggttat tttaccaata 3300
 attccaagtt tagctgtttt cattaaacca acaatatttg atatcttgtt tgtcaaaaac 3360
 tacacaagca aagatcattc tgttttggtt tgggtgatta gtctgttctc acattgttat 3420
 taaaaaycc tggatttggg taatctataa agaaaagagg ttttaattggc ttacagtttt 3480
 acaggctata taggaagcat agcagctttt gcttggaac ttataatcat ggtgaaaggt 3540
 gaaggtgaag caggcatgtc ttacatggct ggagaaggag gaagagaagg ttggtgggga 3600
 ggtgccacac acttttaaac aaccagatct catgagaact tactatcacc atgacagccc 3660
 caaggggat ggtgttaaac catgagaaac taccatga tccaatcacc ttccaccagg 3720
 ttcctcctcc aacactgggg attacaattt gacatgagat ttgggtgggg atacagatcc 3780
 aaccataacg gttgggttta cagttttata aactttatgt caaattttga cacagagtat 3840
 ttgtcaggga taagtatgaa attgctgac aataaatgca acaaaaaata tatgttgaca 3900

ES 2 731 634 T3

attataaga catttctaatt attacttgac caataatfff aagccagttt attataaaaa 3960
 ggttttactt gtcacatgac cttgaaaagc atttgggctt attgtttaat gtatgagtac 4020
 ccttcaactt taagccattt tagtaccttg tggccaaaaa cacataataa aatacatggt 4080
 tgtacacata aacacacata tacacactca tacaagatc ctggttcttt cacttcaaaa 4140
 ttttagctat gagatattaa tataaaactta ccagtttgca aaaacaataa caaaaagaaa 4200
 cgggtggatg caaacagtgg attttatctc agtagaaatg tgttaataat agcagacaaa 4260
 gcaggtggaa aagaaaacag agatagagaa cttaggaact ttagagttgc aggttgaact 4320
 ttaggttctg aattttcctt gatgtaattt gcccatcagt ttaaaatgcy cacaagaaca 4380
 gacctaattg gtaaccagct ggagtattag aaaacctggc acgcccttcc atttacacaa 4440
 ccacttgcaa gtagaggcac catgaaacga aatgaggtgc ctgagaggcc ttgttcttgt 4500
 tttccatat ccttaattta ttcccacat attttcttaa aaggaggaaac tgagctgtgg 4560
 cctaagtttt agtttagtgg gtcaaaaatat gctgattctg ggtggggctc cacagtgtgt 4620
 caccagtgag tcgttgccac cctcttatgt atctcagttt ctctctctgg aggtttagac 4680
 ctccgagtgc tcaaaaacatg gagttcctac atgagcttcc tggatgaacc tttttaaact 4740
 aattttgctg ggggttcctt gtagggcggc tgcatttcat ggggttggtg gtcaaccctt 4800
 taggtccac ccagtaacc cagggatgcc ttttggctgg aaggagcaaa atgccctttc 4860
 tttcagagc ttaggaaact cagtctgaca tttatctaca aaaacaacag tttagttgct 4920
 ctcaaaaata cacagacaag ccaatcgaga ttaattttgg gagagaagac aatgagaaaag 4980
 ctctttagaa tgcacctctg aactagaatt aggatcctaa acaacaactt cattgggtggg 5040
 ggcagcgggg tggaaaaagc taagaccagc tgtaaactgt cctcagccac tcctaacttt 5100
 atagctcttg tctgccatta cacactccaa ggtcacatct tctcacagta caaggtaatc 5160
 tctggtgccc gcaaaaagcca agagggtcag gtaatgcaat acaggaaaagc agagttttaa 5220
 atctaagaag aatctgccc a t gactcttga aaccccaaa agaaaacaga acaccccaaa 5280
 agggggtggg agtgggtgcct ttgttctgag ttctttaagg ggtctgagac attagaacct 5340
 ttctgtagat ttttcttgg accagagatg gtgaaggggg aaggaaaaat agagtggaac 5400
 aaaaagtaac agaagaataa ctgttttttg tttttttttt ttaagaaagg aagtgaacac 5460
 agaaaaccaag cacatgtttt tgtttttggt tgtgcagctg ccaggaattt tagccaattc 5520
 agaggccttg tttcccctaa tttggaattc tcattggaat ttgaccaagt ctgttatagt 5580
 tgatcaaatc ctatgggaga aagatcagaa caacaaaaac cccaacaata tgattactga 5640
 gtgctctaac ggtaaggaga aattaaaacc agctgcttgt caatttcaac ttgtagtcat 5700
 taaggagaat ttccaagaca aaaaaatccc aattcttctg acttacctag gaatagagcc 5760
 ctggcacaag attgctcttt accatcttag aagcaggaaa aatacctgga aaggtgcaca 5820

ES 2 731 634 T3

ggaacagaca taaggttcct gccttcccta tcggaacta gctgaaactc cagaaatgag 5880
 ttacctgcta tgcatcatca tggaagcaga aaaacttgct ttccttggtg gaatcaagta 5940
 aaactccaga aaaggagttg tagagcaaaa taagcttttag atctcgacca aattttgaga 6000
 gatcagggat tctctggagg gggaaactccc aggcctcagc aaattgtcct tctgatttga 6060
 gccataagga tagctcaagc tggtagcaag caccaataga ttcatacaag gtcaggggca 6120
 cctccactca gaatcccttc atcaccaatt tgtgaactca aaagtatctg agacagatct 6180
 caatacattt agacggttta ttttgccaag gttaaggatg tgcccatgac acatgtgccc 6240
 atgacacagc ctcaggaggt cctgatgaca tgtgccacg gtggtcaggg tacaacttgc 6300
 ttttatactt ttagggagc cataatacat caatcaatac ctgtaagatg tacactgggt 6360
 caatctggaa aagcaggaca acttgaagtg ggggcttcca ggttataggt agatttaaga 6420
 atttctgat tggcaatttg ttgaaagagt tatgttgta cccaaagacc cagaatcaat 6480
 agaaatacct gggttatgat gataaggggt tgtagagacc aaagtttacc aggcagatga 6540
 agcctccagg tagcagatth cagagagaat agattgaaaa tgtttcttat cagacgtaag 6600
 tttaatgctg gtcagctttt cctaagttcc aaaagggagg agggatact gagttatctc 6660
 caactctccc tcccatcat ggcctgaact agttttcag gttacttta caatgcgctt 6720
 ggccaagagg gggcgctcgt ttagatggtt tgaggtgggg agggcttaca attttatttt 6780
 tggcttacct agtaaaggtt aattatctca atacaattag gtcacttca tttttctttt 6840
 aaaaactttt gcttctcttt atctccctga atacacaggc agtttactat tttctcattg 6900
 caagacccat tctcaaatat tattttcttt tagagagact cttgctgtta tttaggttca 6960
 caagatggtg tcagaagtga aataaaagtg gcctc 6995

<210> 11

- 5 <211> 601
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (301)..(301)
- <223> r = a o g

<400> 11

tgaaatgctc tattctttgc ctcaagtgat cctcctacct cggcctccca aagtgtggg 60
 attacaggca tggagccaac acacctggcc ttcacatcta tttttaatcc aagtaattct 120
 aggtcacaat aatactgaaa tctcgctaag tatcaaacgc tgcttttaac tgaagaaagt 180
 ttactttggt ttattttatt tttaaaatct tgctttgtct ctatagatagac accataaatc 240
 agaacttctt aatctaagat aacatcctgc tgctcaaaaa caggtgtcag aggaggcaat 300
 15 rcatgcagct ggctcattag tctatatcac agatgccaca aacatgctgt cttgaggaac 360

ES 2 731 634 T3

tagaaaacgtg cttttttgaa atatgttctt cagaagttct taggagctgt ggtgggagag 420
 cgcaagcctg ggggtgagga ggcagctgag tgggtgattc ttctcactat tgcatcaaca 480
 agagtagtag ctatagactg ggtttcttat tcttctacta agaggccccg aaataaaatg 540
 gcttttttaa ggacctggtc taaagctttt ttcttttctt ttcttttctg attttttttt 600
 t 601
 <210> 12
 <211> 2429
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> alelo
 10 <222> (2000)..(2000)
 <223> r = a o g
 <400> 12
 aaataaaaag atttgattaa attttttaa tgggcaaagg atctcaatgg acaattctcc 60
 aaggaaggtg caaaatagcc aataagcata aaacagaagc tcaacatcat taattagcag 120
 gtaaatgcaa ataaaaacca catgagttac cattttatac ctattaggat ggctatagtc 180
 aaaaaagatt ggtaaaaatg tggaaaaatc aaaactctca tatattgctg atgggaatgt 240
 aaaatagtgc agatgctttg aaagtagtct ggcatttcct caaatgatta aatatagagt 300
 tactatgaga cccagcaatt cactcctat gtatatattg aagagaaata taaaggtatg 360
 cccagctatg tgtggtggcg tatgcctgat agtccttggc acttgggagg ctgaggtgga 420
 aggattgctg gagcccaggg gttcaagact gaagtgagct atgtttgtgc cactgcgctc 480
 cagcccaggc gacagagcag gatcctgtct ctcaaaaaa caaacaagaa aaaaaaaca 540
 aaaaactcac actcaaaaat ttttcatga ctgtttatag tagcattatt cataatagcc 600
 aaaaagtgga aactaccaa atgtctatca actgaagaaa ggataaataa tatgtggtat 660
 atccatataa tgtattatth ggtcacaaaa aagaatgaag tactgatata tactacaatc 720
 tgaatgaact ttgaaaacac gttaagtga agaagccagt caaaaaaatc atgtattata 780
 ttagtctatc tagaacaggg aactctatag agacagaaag attagtagtt gccggggctg 840
 agggctaagg gaatggtgag actggaaggt gatagccaaa gggtaggag ttgctttttg 900
 aggtgataaa aatgttctaa aattgactgt gagtgatggt tgtacatatt tgtgaatata 960
 gtaaaaacca ttaaactgta tgctatatgc ttaaagtata ggctgtgtga attatatctc 1020
 aataaggctg tttaaaaaaa tctaagtgga tgcagtgacc atctatttcc ccagtgtcct 1080
 gtagttgctc tatgggctct tgaacaaaat agttgcatga tggaggctat atatagactt 1140
 aacaatatgg atctcctctt accaaagttg gtctgacctg cagagtgctc aactttccag 1200
 taaggaagat caatggtgaa cccctagtat agtgccatat tccaggggct ctcactctcc 1260

15

ES 2 731 634 T3

atctcgttgc aggtaggttt atttttgttc ccttccaaaa gggagggggc aagagacatt 1320
 ggttatagat tttctttact gctggatata gattctggtt acagattttg tttatagatt 1380
 tttatttact gcttcaatgc ttttattagc agaccacctaa ccactcctgg gaccacacat 1440
 acaccatag atgtagtcaa tgccttgttc atgagcatag tactccacaa tacattgctt 1500
 atgacaaaga acttaagtta atgtgaaagg agtgaagcaa ggtctcaaga cccataggac 1560
 aatatatat catatatttg tgcctcagaa atccatgact ttataggaag gtgaaatgga 1620
 taattgaaaa ctcagtttga gagacgtctt gtgaattggc atatgaattg gtaaagtctc 1680
 caattggtaa atgcttcact aagcctaggg ccaatatatg gtgctatttc ttccacagac 1740
 agaattcact ggtctaggat acaagaagta gaagtgggag gggcaactct gactgttacc 1800
 catagtgaac aacttatgac atgtttttgt ttcccatatg cttggccttg aattcttctg 1860
 gtttataaca aaaatggttt ccaaaaattg gaagtcgagg ctctctcctg accatttgga 1920
 ggcctcatg ccatttaact aacaaaaaga aaatgaggtt cttatattgt ctagggtgat 1980
 tcattctgat tttcaaggcr taatatagtt ataaatacaa tggggtcagg tggagaatt 2040
 cttggtatcc tctgggtgtc ctcttagagc ttctctattc agtgataaaa attaatgtaa 2100
 ggttaggcca agcggagaca ggaacacca aaaggactca aactcctcgt ggataaagag 2160
 ctgaagtgct ggetggaaag aaagtgaatg ttgagtttat aatgaaggaa gaagtcataa 2220
 atattaacta cagcttcatg actagttgac ttgttgcaat tatgaggact gtggtaaata 2280
 tctttttttt ttcttgttct atttatgcac atctttatat ctatacatta aacccttct 2340
 ctctctctct ctactatttt atccaatgtc tgttggtaat ggttaatttt aacacctatg 2400
 tcttagatta tattattcta tggttgtga 2429

<210> 13

- 5 <211> 778
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (391)..(391)
- <223> m = a o c

<400> 13

- 15 tcactgcctg atcagtcac tttagaacat aaacattcca gaagttttca ggagatgaca 60
- ggcacaattt cctgaaggcc tgcctagaat tgatttgcta acatgaagat agatggctta 120
- atgcccttaa tctctctgct tatggatttc ttctctcatt tttgtaacat cagtgtctacc 180
- accaccaaca gtaataacac tgcaccaggc actgaggac ttttatctgc attcactcat 240
- ttaatttgcc cagctcttct gtgaggaagg tactgtgcat tatggtcttc ctcttacaga 300
- ctgaaaaaac gaagccttgg acacctgaag gagattgcca ggcagccaat ggtgaagctg 360

ES 2 731 634 T3

atthtgtacc cagacagtct gagtgcagag mctgccatta ccctccaaca gaaaaccaag 420
 agcaaagcca tgggagagag gagctaatga aagaggcaga ccaattagaa gctgaggcta 480
 tactttatct tcttccttct tccctcctcc tcctccttct ggccggcatt catcaaacat 540
 tgaacatata tgaacattaa cttatgttag gcactatggt caaagcttta caacttactt 600
 aattcccaca gccaccaagt aaggtaaata tttttattat cgcattctac agatgaggaa 660
 gctgaggctt tagaaagttg catctcttac tcgaggttac aggtttgta agatgcagag 720
 ccaggaacat tttggtagca tttgaattcc tgccgtatth tgctaaatgt gcccttgc 778

<210> 14

5 <211> 1001
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>

10 <221> alelo
 <222> (501)..(501)
 <223> w = a o t

<400> 14

ctaacattaa aaaggacatt gaaatagggg gctggaaaga taatgaatgg cccctggggc 60
 acaagatggg tcatggggat actgtactcc tatttatatg ttaaaccaca tcataaggtt 120
 gcaagcagtt ctggaaatta tagtcaatga aacagcctga gccttagact tgctagccat 180
 acaggcaacc cagatgagag atgccattta tcagaacagg ttagtactga attatgtttt 240
 agcttcagaa ggggggttgt ggaaaactta atttaacaaa ttgctgctta caaattgatg 300
 acaatggaaa agctgtcatg gaaatcactg ccaggatgcg gaagttagct catgttctgg 360
 ttcagacatg gtctggtttg aaccggagtt cactctttgg aggacggttt tcatggtttg 420
 gaggctttaa aactgtaata ctaggctttg tggccataaa aggtggatgc ctactgcttc 480
 cctgtctctt gccatttcta wtcggaagca tccaatccac catagactca atggtagaca 540
 gacataccac catccgaata aaggctctgc aaaagtacca actggtatcc caagatgagt 600
 atgtaccac tcaagaagaa atagctaact gtggtgctct ttattaatct acatttgtgt 660
 cgagcaccia aagggggaaa tgaagaagga attaatgaaa tcaactataa cctaagagta 720
 gtagtaatac aaatthttaa atcctthttaa agttcctgca aatgtgacc cctgccttac 780
 attcacgtta aaaggaata ttaacagcct gtcttctctc tgtggacagt ggaccttatc 840
 tatactccc aactccacat tcctcaaagt ttattacagg cccagtgagt tcctgcatga 900
 ctgcagggtc acaagactga taagtttagg ctgcaagaca tgtcttctc aaaatgtaac 960

15 aaacgttgta atactgcctt tgtttcttgc ttctgtaact c 1001

<210> 15

20 <211> 7028
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>

25 <221> alelo
 <222> (642)..(642)

ES 2 731 634 T3

<223> k = g o t

<400> 15

catatgaaca aaggtctgag ttgggtgagg caggatgccca cacagacatt ggaggaggaa	60
aatctgagca gggggcacag caaagcccca aggctgaggc cagatgaagg agcaggaggc	120
aatgtggctg gagaggagg agcaaggggc agagtgttg tggtaggtc aggggccag	180
cagcctgatc caggggactt gaacaggatg gaaggacttt gggtagcttc tgaagaagg	240
gaagccactg gaaggcatta agtagaaaa attggaagtg agagtaatta tatgtgaaag	300
ttgttagagt cacaatggag tgacgatgag gcaggacagg tagtcaagga agtaagtgca	360
gttaacacaa tgagccccag tattcgcatt gtaatccagc tcatgcaagc acagctatct	420
cctgcaggga atatttccca tagacagcat ttgcaacttt attttacctc ttctcaaacg	480
gaccctgttc tcatgataat agtaaaaaac acaccctag gtggagattt aagatgctga	540
tgaattatga gatgtatgaa caagcatgta cagctactgc acatgtgcac ccagaggacc	600
accgaggaca tgcttactag caacaccttt tctcacctc tkatgaataa tcatgtaaga	660
gtcccataaa aggatttctc cagcaataat cagtgtgtc cattcagtgg ctcatgcctg	720
taaccagca ctttgggagg ccgagggtgg tggatcacct gaggtcagga gtttgagacc	780
agcctggtca acatggtgaa acctcgtttc tattaataat acaaaaaaag tagccagggtg	840
taatggcaca tgacctgaaat ccagctact tgggaggctg aagcaggaga actgattgaa	900
cctgggaggt ggaggttgca gtgagtcatg actgtgccac tgcactccag ccaacagagt	960
aagactctgt tccccctcgg cccctgcaa aaaaaataa taacaatgat aagaggcaag	1020
atcaatggcc accaaaattt tattttttcc catagcgttg ctgggggtggc atggctgcct	1080
gccctgggtt catcctgtcc ctaagtggaa ctccctatgg ctgagggact cagaatcaaa	1140
tgacttatag ccaattaaat gttctagtcc agatgcccaa ttaaatgggc atggacagac	1200
attcattagc ctttaaatta ttttctaagt aaaagtcaa caaacaaaaa gttaaagggtg	1260
aggttacaaa actgactttt ctttaacttc tatgctactg taatcttggg ttttgttatg	1320
gacttatagc aattatttat acaaacata agaattgttc tgaaaaaatt aaaaaatata	1380
tacctgcatg gctcataact ggaaatatta taccaggagg ctttgtcact tggatcttt	1440
atccttttac ttattatttt cttttaattc tacaggaagc agtaaattct ttatggttg	1500
agtggatgaa gaggtgcat gtaatagctc agaaggcaaa gtcccttgtt ttaccagctg	1560
tttagcatc catgtactca tccttgattt gaagggtttg agttaattct atccttccaa	1620
atcagccctt acaatctcac gtgccacct cttctgcaac agtctctggg cctagaggga	1680

5

ES 2 731 634 T3

ggacgcttgc aatacaggat tttttgcatg ttcccagtgg ctccacccca ttctcccagt 1740
 gcacatgcag gcccttagtc tgaacccaag ctacattgat ttatttccct tactgagcat 1800
 gtgttaaggg atggaathtt tcaccatggg catgtttagg caagccccct gtacacaatg 1860
 tcctggatgg catttggtcg tcttctgcct ctatcattcc cccatctaaa agagtacatc 1920
 taactgccat tagaataagg ataagaagaa agacaaaagc ccatcttaac tgctttctgc 1980
 tgacagaggg cactgttttg gaaagacagc agttgggtct ccctcagagg cctatctaag 2040
 ggtatctggt aaaagggacc atcattcgag gctctggttg cataactggt tggagtttga 2100
 gggcctgaag gcgagaagag acaaacccag ttattagaag acatgtacca aatgaaatg 2160
 ggggaagggg aaggacagtt caaaaatcct gaggctgctg acatgccagc ataactggta 2220
 gctgtagttg tgctgctaa gatttgggtg catgggactt ggctttgggt agctcccgta 2280
 gtttattttc ccaaaaaaga aacctctggg ttatgggcac cctatttact cccattatct 2340
 ggcaggattt gtaggataat tgttcagaac tagaatactg ttccagattt ttacattacc 2400
 catgcctttt gtttctctcg agctgcagcc agagatcact ggtagttca caggaataag 2460
 cagggttaat ttaaatgta ggcaaaaaac ttaaaaaca ctaatgagtc tagaatttaa 2520
 tgacaaatgt atgataagtt ttgaaacata atttctttct cccagtcct catttttgtt 2580
 aaaaacaaat cataatagga gtgagttggt tgtaaaataa actttagtct tacacttggg 2640
 ctgcttattt gcacaaagta caacaagaat aattattttt acataggctt tttaaattgg 2700
 ctttgatgga actctgttcc acaaggaatt tcagatagga cttcataaaa atgagcccag 2760
 ccatgggttt gtaccctcta atacctatga gttgggtgaa ttgctctctt cttgaggtcc 2820
 caagaatagc cggttcctgg cctgtttaga aagtgcatt ctttactcac tacaggttag 2880
 ggaacctgta tggggactgt gtagacaaag tatgaggctg gtttacccaa ggggctttta 2940
 ttggctctgc aagttgagct tgattcctta aagggaaca taccctcca gtcaaagtta 3000
 cagttactgg ttggtaaaag taaagttaca gctactggtt gctaaagcaa ccagtttctc 3060
 caattgcac cgttgcaaa agaaagtgga ttcttactgc actgatgcaa ataaccgtat 3120
 tgccctaagt taagaatact cacagatagt ttccaaattc tagaggaagc aggcagagag 3180
 aaaaaaagt gctaaathtt gttoatagga gtctgcatta ctcaattatt aaagattgtg 3240
 tatagctcaa aaaaaagat cagcactggt ttaagctaaa gtttaaaaa gattacttca 3300
 attttctatt agttcagctt gttcagttaa ctcttgttct gcttgatatt tgtgaacatt 3360
 tcagctcttc atgagtcctg tacgtttttc cattattcca atgtcacaat ctccaaagtt 3420
 atcagaaacc tgcatttgag agcacctggt acgtttctat agctgattat aatccctatt 3480
 tgaagaagat caaaacaaaa caatggtctg tgaatagcaa aatgtccatg gtagttacag 3540
 tcaaaaacac aattgacaaa gaaatthtgt tatctctgtg gcttataatc acctaacata 3600
 acacctttaa ttgtgagtga tagcatatac ttagatatta gaatthttaga aatcccatac 3660

ES 2 731 634 T3

agttttggag catatattat tattcactaa aatataaacc aaagaagatt aaatatcatt 3720
 ttggcaatcc catgtacata aatttgtcag gtaatcctat ttacctctct tctggatgct 3780
 ccagggatgc taggggtcag gaaagacaac cttgaagctg acatttgatt ttgggaagcc 3840
 cattaatat gttagagggt taaaacaatg ttatgaagta gaattccaga ttaccataaa 3900
 ttacttattt tgccaaaatg atgactcaaa aattttaaaa caagccaaaa acttttactc 3960
 atttagaggg aagacttaga tttccaaaga atttgtctcc tgtcttcaact ttcatttcct 4020
 tggcagtcta tctggaagac aaactgaaat atttaattat cctttactat tacatgaaaa 4080
 tcttatacaa gggagagaaa gccaaatfff accctcacat tagtttacta ttaatgtcaa 4140
 ccccaatfff ttaatgaaac cttatagaca attctatcca atcttaacca gtttgatcat 4200
 gaggtaagat tcctgtaagc cttttataac cttttacaaa ttactaattt actaatctgc 4260
 taaagagcag attagggcct taagaaaacc ttgtttgtct ttcatttcaa tgcctagttt 4320
 gtagaaaaac catataatag agttttggat ttaatcaatg ttcacacaca gaatttcttt 4380
 tgcaagatta atttttagaa acctcccaca acttgtttaa acctttagtt tatcttatct 4440
 aatttataat agtcctttta ccttaggcaa aaacttacat ttccatgcat tcttataatc 4500
 tttgactaat aacacatfff actgttctta cataccttgc atgtaaactt attttcagtgc 4560
 gtctcaatta catgttataa tggtagctct tagcactfff taattttagt ttaaaacctg 4620
 gtaagtctgt ttaattacgc actaggtgct gataaagttt gattccttcc agcataatta 4680
 aggggtgtgt taattccata tgtccctgtg ccttaccagg ttgtaaagca ggcagattga 4740
 acagttttca aaggcaaaaag aagccgttta caaccttaa acatttagcc acctagtgcc 4800
 tgacttgcatt aatttagacc agctatttac attttaagaa catttgcatt ttatcaatta 4860
 tctttaagac tacttttatt tctcagagat taaagtcaaa agaactaaaa ggcattatag 4920
 cttttatctt tcttccaaaa atatttgatc ttagtgctga tttttcttta agccaattaa 4980
 ttagagctct tttttataac tacacagatg gagaagaaga ttgagtgta taagattttt 5040
 catttgccta tctcctaatt ggattcttgg tctctgggtg ggacccttta agagcagggc 5100
 taagaaagca tgcagtttat tttctttttt tctttttctt tctttttttt ttgagaaaga 5160
 gtttcaactc tgttgcccag gctggagtgc aatggtgcca tctcagctca ctgcaacctc 5220
 tgcctcccag gttcaagcga ttctcttacc tcagcctccc aagtggctgc atgcagtttc 5280
 tagggcctaa taaacaggca tagctggaaa acaaaaacgg attttgagag cgatctattt 5340
 gcctctaatt cctgggggtc catgaggaaa acagaggttt ctcccaaat ggaatccatg 5400
 gtgccttttc tgtttttacc aagcagccct atgccatcag aaattatctt agggcctctc 5460
 atgtgcgcat taacactggc aagacaagggt ggagaaaagt aattcagtca actgagaaaa 5520
 aaatcttttt ccagcaaaaac aagatccaag aagagaaaaa cataaaggcc tttcaaatat 5580

ES 2 731 634 T3

acgtatagct tggatatcca cttttaatta agctgagctc tctttaagaa agtcctttta 5640
aatcccacat tacctgactt cagccatgcc aagcagccaa tatttctggc tttggaagtt 5700
tatcaaaaga acctcaaggt tcaaccaaca agcctcaatt aagacacgcg aagcacacca 5760
gattggctac accttaagac cagcctcata aaaccttttt cactaatgga aactttacag 5820
ggaatatcaa cagtgatcct tatcattctt ttcaccagtt tacacagga gagagaggcc 5880
aaaagtctga ctggttaaaa aacttttata cttttgctgg catgtcatgc ttctgggttc 5940
ccttcccctg agctcaattc taagccaacc agttaaaggt ttgggaaatt aacttttctc 6000
agtttgagg atgcatccta tgggaatgtc ctttagtaca gggacacagt caccatctg 6060
tgaagagagg acaaggagg aaaaagtaa aaaagatttt tttcaaaggc tccccagggg 6120
ttcaggatgc atttgaaag gggacagatt gaagatgaat ggctactcat ctagaagag 6180
gggagccaga catccctggt tcctttctct ttctaggaaa tagccagggt atgtgagggg 6240
aagaaggaac aagcatccat tttccttctt ccgtccttat gtccccaagt cctgacaacc 6300
tcgacagggg gccacccatg ggtgccaata cggttctcac ccatggtaac aggggacct 6360
gtggatggga ttatccactg ttaccacaa actgtctttc cccctgctct caatagcctt 6420
caagtgcct agacctcatt taggccattg atactagtat gacctttatc catgaaacaa 6480
gaggcttggc ttaattgtca ggaattagtc atgtcacct atactgtgct ttttaatttt 6540
tgttgttgc tgcctctgga tcctccgat gcagttatct ttctagggc ttctacatga 6600
agcttggaat tgagtttggg acaaaagaac tgcctcagta ggtgggtgca tggactcatc 6660
aatccccagg tgtccctcac cagtctggct gctgcgcct tatcataagc tgaaggctaa 6720
ggtgcaactg tgaattagc tccttctcaa acaaggagg gaaaatggtg tcctgtgaat 6780
tagggctctg gtctaataag atgcctcca aaaggaagaa aacttctggc acagagaaga 6840
cccctctacc cgcagggtg tgttattagc ttggtgcgaa agcaattgtg gtgccatca 6900
ttctaagtaa tgacaaaaac cacaactact ttcacaccag cctactaact catgacttgg 6960
tggacaaaag aaaataacaa caacaacaac agcttaaatg cagggtctgtg tttactgctg 7020
acaaggtg 7028

<210> 16

- 5 <211> 1656
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (1001)..(1001)
- <223> r = a o g

<400> 16

- 15 gggatatatac ccaaggaaa taaagtcatt acctcgtgaa gatatctgta ttctatggt 60

ES 2 731 634 T3

aactgcagca ttattgacaa tagccaagat atggaacaa actagatgtc cttcaatgga 120
 taaactatga tatgtacata caatggaata ttattcagcc tttaaaaaga ggaaatgag 180
 gaaatcttgc tattttccac aacatggatt gacctggagg acattatact aggagaaata 240
 agccagagac aaaagaaaa atattgtata atttcaacta tatgtggtat tcttcccaaa 300
 agatcaaata tatagagaga atgaaacagg gttaccagtg ctggagtctg ggaggggaga 360
 atggggagat ctaggtaaaa ggttacaaag tagcaaatat atagaataaa caagtcaaaa 420
 aatgtgttgt acagcaacat gtggattaaa attaataata gtggtatata caggatTTTT 480
 tctaaactaa gtatattata gctgtttgcc acaaggagaa acatggtata ttagctcatt 540
 ttgcattgct gtaaaggaat acctgagatt aggtaattta taaagaaaag agattgattt 600
 ggctcaccgt tctacaaacc gtacaagagg ctcatggttc cacaaccgt gcagcttctg 660
 cttctggtga agacttcagg aagctttcaa tcatggtgga aggtgaaggg aagcagggtg 720
 gtcgcatggt gaaggggaagc aggtgtgttg catgatgaag gtgggagcga gggcaagggg 780
 tgaggccca ggatgtttaa gaaccagctt tcatgtgaac aaacagagca agaaccatt 840
 cttactgca aagagggcag caagccattc atgaaacatc caccgccagg actcaaacac 900
 ctcccaccaa gcctcacctc cagcactggg gatcacattt caacatgagg tttggagggg 960
 acaaactata tcaaatggta actgagaaga ttaataaatt rttccactat agtaaccatt 1020
 ttactacaca catgcatctt ataacatcac gttttatacc ttaaataac acaatacaat 1080
 ttttttttaa aaaagctagt tagatatgga atttaccaat gagtgaatgt tttccagtaa 1140
 ttgtgtagac ttcagagctc tttctggcga gtacatatgg cctccaactt aataaggttc 1200
 gacttaagggt tttttgactt acgatggatt catcaggatg taacctcaca ataagctgag 1260
 gagcatccat atgtacctcc attcatgctg gataaatgga ttcttttttt tttttttttt 1320
 tttttttttg agacacagtc ttgctctgtc actaggctgg agtgcagtgg catgatcttg 1380
 gctcattgca gcctccgctc cccggattca agcaattctc ctgcctcagc ctcccagca 1440
 gctgggatta gaggtgcatg ccaccacacc agctaatttt tgtattttta gtagagacgg 1500
 ggttttgcca cgttggcccg gatggtctca atctcttgac ctcgtgatcc gcccgctcg 1560
 gcctcccaaa gtgctgagat tacaggcatg agccaccgcg cctggccaac aaataggctc 1620
 ttttaaggcac tgctcttctt tgtccctgag agcaga 1656

<210> 17

- 5 <211> 936
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (436)..(436)
- <223> y = c o t

<400> 17

ES 2 731 634 T3

tgagtgtcac ttcctaggta ttgtttcttc tcctggctg gtggtcaagt ccagaagtcc 60
 tgtcccagaa tttcttcaaa aggagagagg gagtaaaatt gggatatggaa aaaagactca 120
 cattgacaaa aaagaattht agagtcttct ctaaaatgth gggcaagta gataaaacca 180
 tgaaaaacca ggatgcccta tgtgattgth aatattaagt gtcaactga ttggattgaa 240
 ggatgcaaag tattattcct gaatgtgtct atgaggatgt tgccaataga gattaatatt 300
 tgagtcagt actgggagag gcagaccac cctctatctc agtgggcacc atctgagcag 360
 ctgccagcgc agctagagta aagcaggtag aagaagatgg aaagaacaga cctgccgagt 420
 cttctggcct ccaccyttct cccttgctgg atgcttctct ccctcgaata tcagactcca 480
 agttcttcag cttttggact cctgcactta catcagtggc ttaccagggg ttctcaggcc 540
 ttcagccaca gactgaaggc tgcactgtca ctttcgaggt tttgagactc ggactggcct 600
 ccctgctcct cagtttgca acggcctatt gtgggacttc actttgtgat tgtgtgagtc 660
 aatactcctt aataaactcc ctttcatata tacatctatc ctattagtcc tgtccctcag 720
 gaaacctga ctaatacacc ctataggcag atgagcctat tttacctggg gttagatcaa 780
 agttgtttga ggaaggggc aacagaagag agctaacttc tcatgtgcca atgagaccga 840
 aggaaagatt ctaatggaca cacaagatgc aatacagaaa tctggagaaa tggttcaata 900
 ggaacacac agctcctagt gaggattaag cacccc 936

<210> 18

- 5 <211> 938
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (363)..(363)
- <223> s = c o g

<400> 18

tgggggtgct taatcctcac taggagctgt gtgttccta ttgaaccatt tctccagatt 60
 tctgtattgc atcttgtgtg tccattagaa tctttccttc ggtctcattg gcacatgaga 120
 agttagctct cttctgttgc cccttccctc aaacaacttt gatctaacc caggtaaaat 180
 aggctcatct gcctataggg tgtattagtc agggtttctt gagggacagg actaatagga 240
 tagatgtata tatgaaaggg agtttattaa ggagtattga ctcacacaat cacaaagtga 300
 agtcccacaa taggccgtgt gcaaactgag gagcagggaa gccagtccga gtctcaaac 360
 ctsgaaagtg acagtgcagc cttcagtctg tggctgaagg cctgagaacc cctggtaagc 420
 cactgatgta agtgcaggag tccaaaagct gaagaacttg gagtctgata ttcgagggca 480
 15 ggaagcatcc agcaaggag aaaggtggag gccagaagac tgggcaggtc tgttctttcc 540

ES 2 731 634 T3

atcttcttct acctgcttta ctctagctgc gctggcagct gctcagatgg tgcccactga 600
gatagagggg ggtctgcct ctcccagtca ctgactcaaa tattaatctc tattggcaac 660
atcctcatag acacattcag gaataaact ttgcatcctt caatccaatc aagttgacac 720
ttaatattaa caatcacata gggcatcctg gtttttcatg gttttatcta cttgccgcaa 780
cattttagag aagactctaa aattcttttt tgtcaatgtg agtctttttt ccatacccaa 840
ttttactccc tctctccttt tgaagaaatt ctgggacagg acttctggac ttgaccacca 900
gccagggaga agaaacaata cctaggaagt gacactca 938

<210> 19

- 5 <211> 1239
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (458)..(458)
- <223> r = a o g

<400> 19

tctctgctgt ggcaccagga ctgcacgaga tctggctctt gcacatcttg gtgtctgcat 60
cctggtaaaa aatggccccc tttcccacac ctaccatgg aggaagatga ggcagcaagt 120
tgtaagaaat taccagaaaa gcctcactcc tgatctcctg accaccccc tcatgctctc 180
agtgttcta ctcttgcttc attaatattt ccaacaaata ctaattgtcg gctaggtacc 240
aagttctggt atagataatg aagatatggc tgtggaaaaa gaaccagaaa cctgccttta 300
cattctagtg gaagaggagg aagataaaca ataacaagg tcaacaagta actacagcat 360
gtcaggtgat ttaagtgctg ggaaggaaac tgagtggat agatcattgc agagggtagg 420
ttgcaatfff aaatggaata gtgaagttag cctcactrat aaggcagtct tccagcaaag 480
atctgacaga ggtgaggaag tgaatctatg gaaacctggg ggtacagcct tccagcaaat 540
aacaggtgca aaggcccaga agcctagggc atttgtatft gagggcaagc aaggggtctg 600
tgtgctggag aagagtgagg aaggtgagaa ttagggagtg aggcctggga gattatgagg 660
aaagaaaca gatcatacag cgccttgagg gccattataa agactttggt ttttaccctt 720
atgagatggg aagctattgg cggttttaga gcaggaaagt gacatgatct gatttatgft 780
ccaaggctca tgctggccac cttgttaaga caaaactgga gggaggcaag cagagcgggg 840
acaccaatga ggtaaccata gtgaccatcc agaggagaaa tgatggtggc ctggaatagg 900
tagttctgag aagtgttgta ttttgagggt agatcaatag aatttatgg tgcatgfaat 960
atatatgatg tgaagaaaag cggggagaca aagataacct caacgctfff ggcctgagca 1020
gctgtaagac tgggattgca tttgatcaca gggcaagctc agtcgggctc aaaactgfff 1080
15 gctccttctt ggtggaact tctgtgggc ctaagatgft taactggaat ttcattctggc 1140
agacttaaac attgtgftct tcttttaaaa gctcaaataa caaatattcc aaaatgtaaa 1200
gcaaaaaaag gatttatgta aatcatgtga caatatatc 1239

<210> 20

20

ES 2 731 634 T3

<211> 801
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <221> alelo
 <222> (401)..(401)
 <223> r = a o g

10 <400> 20
 aaatatttaa taataataaa tatataaaaa gtatattcat ataaaataga aatgtatgaa 60
 aaatattcac ctttatagaa gttttaaatt gtcaaagcaa tgtcaattta attggctcaa 120
 taagagagtg aaaaccatt gcttcaggac cgcctcagtc tgtaatgcta ttttaaaaaa 180
 attatttcaa cattttctta aatactattc cttggttggt aaatttttat tttgctgtat 240
 tagaagaatg aaggttggtta ttagggatgt tacattcaga aataaagttc tgaatttcat 300
 agaacacttt attctctgcc tcatctttac atttcaattt ttcgggggga atgtcgttca 360
 aatatagttt acaaatgaaa tataaaggat aaaagaatgg rtaaacaag aagtcccaa 420
 ggtgtaacag tgaatattgc ttttaagaaa tacaaaaaca attttaata agatccttca 480
 aacacgagtc atcctgttct caggagctt tagaatttcc acattgctga atgccaatt 540
 ccacaagtca tggaatttcc acacatctct cttcacttct ctgacttctt ctgtctaaca 600
 tgggctgata tatttcagcc actacacagt agctggagtg tgggtgtaga gcttcaattt 660
 caaccgctct gtgagccctc tcataaacct tttgctccta cacacgagag agaaaataat 720
 cagttggtaa atggctgcca ttaagtcaca gctgcatttt tgtttaaatt aacaagttgt 780
 acatggtcac agcagtagat g 801

<210> 21

15 <211> 1715
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <221> alelo
 <222> (219)..(219)
 <223> y = c o t

<400> 21
 tcctatatag agatgaggaa ggccgacaaa gcaagacact cttggccaga aggattgagt 60
 aatgaggttt cttttcttct ttgtcactaa aaaattaca ttttaatttg agaataaaga 120
 taagttcttc taagacagga ttaaaaacta aacaaaacaa aaacaaacag aaaagaaaag 180
 25 cttaatatat cttttaaatg agggacaatt gtacagagya gacttccttg ttgttgatag 240

ES 2 731 634 T3

ttttaattca gatatcaatc cagaaatcat aagatTTTTT tccccaaaac ctgttcttat 300
 ttacataaag tagactttaa aacaaaattt tgattcatta agtagaaata ttttaataata 360
 ataaatataat aaaaagtata ttcatataaa atagaaatgt atgaaaaata ttcaccttta 420
 tagaagTTTT aaattgtcaa agcaatgtca atttaattgg ctcaataaga gaggtaaaaa 480
 ccattgcttc aggaccgctc cagtctgtaa tgctatttta aaaaaattat ttcaacattt 540
 tcttaataac tattccttgg ttgttaaatt tttattttgc tgtattagaa gaatgaaggT 600
 tgttattagg gatgttcatc tcagaaataa agttctgaat ttcatagaac actttattct 660
 ctgcctcatc tttacatttc aatttttctg ggggaatgtc gttcaaatat agtttaciaa 720
 tgaatataaa aggataaaag aatggataaa caaagaagtc cccaaggTgt aacagtgaat 780
 attgctttaa gaaaatacaa aaacaatttt aaataagatc cttcaaacac gaggcatcct 840
 gttctcaggg agcttttaga tttccacatt gctgaatgcc aaattccaca agtcatggaa 900
 tttccacaca tctctcttca cttctctgac ttcttctgtc taacatgggc tgatataatt 960
 cagccactac acagtagctg gagtgtggTg ttagagcttc aatttcaacc gctctgtgag 1020
 ccccttcata aaccttttgc tcctacacac gagagagaaa ataatcagtt ggtaaatggc 1080
 tgccattaag tcacagctgc atttttgTtt aaattaacaa gttgtacatg gtcacagcag 1140
 tagatgggtt gtggggTttc ttcccagaca catccttctt ttctagagtc ctaggccata 1200
 gcctggtaaa gggacaaggc aagtggctgt gtaggtgcaa cttgacttct ccttgagggc 1260
 tgttgctggg ttgaccccat ggtcagagtc ttgtttttta gaattttgtt tgttttttga 1320
 gatacagTtt cactccatca tccagcctgg agtgcagTgt caccatctcg gctcactgca 1380
 acctctgcct ctcaagTtca agagattctc gtgcctcagc ctctgagta gctgggattg 1440
 cagacgcata ccaccagcct tggctaattt ttgtattttc agtagagatg gaggttcacc 1500
 atgttgacca ggcaggTctt gaactcctga cctcaaatga tttgcctgcc tcagcctccc 1560
 aaagtgtgg gattacaggc atgaaccacc ccacctggcc ttctttttta gaatttgaag 1620
 tgtgcagTga gaatgatgtg cagcgagatg agcagagata actgcaggca tgaaactgtg 1680
 gccacataga gacagaaagt ctgagagaca gagca 1715

<210> 22

- 5 <211> 1231
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (201)..(201)
- <223> y = c o t

<400> 22

- 15 agctgcggac atcacagggc tcctggctta tgatctgtga tgctagattt tgcaattgat 60

ES 2 731 634 T3

tgcaaaatca gttttgcaat cagttgcaag tttcttgacc cattcactgg attgtgattg 120
 tgttacaaga ccaagtcaag attatttgac ctcatagcac ttactcttt aacagctctc 180
 tccttgaat attaccttcc ygcactattc atgaacatat cagcccacag atttctctct 240
 acctctttgg ctattccttc tcagtctcct ttaagattt ttcttactca ggcattcttg 300
 ggtgaaagtc cctcaatata tggcttact caaaactgcc totcactcac tactctctcc 360
 ctaggcaatc ctatcaatgt ccactgtact gtatgcatga aatgactcac aaatttttgt 420
 ctctaataaa gactttactt tgagtcttgg atctgaagag atatgtcccc tggatctctt 480
 aaaagcatat taagcttaac atattcaaaa ccaaactcat aatctctatt accttgcac 540
 ccaccaaact ggtctttttc atcaaaccoc atcaaaaaga tctcagcaat tcatctaat 600
 atgcatgcaa gaaacttaga ggtcatcttt gacatgtcct cttcaccatt atatccgatc 660
 tatcacctgg tcctgccaat gttgcttact aaatgtccct ccaggaataa attttctcta 720
 gtccttttca taagccaaat tcggtctcct gtagactatt attagtaacc tgctacttca 780
 cttatctgca tccaacctgt tccccaaat atagtcaaaa tgatcttttc tatacacaag 840
 tctgatcata tggctcctaa ataaaattat gtttttctgg aggaagtcc aactccttaa 900
 aaaattcttg tacctgccta ctttccagt cccatctcat tatggactcc ttcttgcacg 960
 ctcttcttca atatattggt tatctttcag tcccttgagt ttgctatgcc agaggcctt 1020
 tgcaaatgct ggtcccttgc ttgaaatgct ctattctttg cctcaagtga tcctcctacc 1080
 tcggcctccc aaagtgtcgg gattacaggc atggagccaa cacacctggc cttcacatct 1140
 atttttaatc caagtaattc tagggtcaaa taatactgaa atctcgctaa gtatcaaacg 1200
 ctgcttttaa ctgaagaaag tttactttgt t 1231

<210> 23

- 5 <211> 511
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (256)..(256)
- <223> y = c o t

<400> 23

tttcaacatg aattttgggt gagacaaaact caaacatag cagcttggga gtcctcttta 60
 ggaaaagatt tataaatata aaatccttgc attgggggtcc tgaagttaa tcttcattag 120
 attcatggta aaacagtttc taatcttctt agtactttgg accacaaata ggtccacttt 180
 tgacctatt atactactcc aggggaagca taaaagagt accaatcttt actttctgca 240
 tgctgaaagt atctcyagca atgcacaaat ctacttttgt aatggagaaa ccttcattgt 300
 15 aaagatttgt acattttaca atcgctacat aaaatatgta gagagaagtc gtagcggtta 360
 aagatggaga tgcttctggg gatattcctt ccgaaattaa ttagcaggaa aatctgacct 420
 aggacctacc ccatgctgga gagacatgga tgaatttatg ggataaaaat tgctactttg 480
 gccatagctg catttgattt cctgaatttc t 511

ES 2 731 634 T3

<210> 24

<211> 701
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> alelo
 <222> (201)..(201)
 10 <223> r = a o g

<400> 24
 tcatgctaag gaggaaaact gcccaagacc ctgctggggg gtagtgtttc tgagactaat 60
 catggcatgg catgggataa ttttgcaact gcatgacttg tgctttcttc ctcaaatcag 120
 gcaacatagg tggtaacaacc ttgcttgccct ttagttgcat ggaggcaaga gaattttggc 180
 aaaattttac ttagggttca rggtttttta taagggataa gaagttgggc agaaggagga 240
 gtcaagaagc atatcttttt tttttggatg gaggtttact cttgtcgcgc tggctggagt 300
 gcagtggcgt gatctcagct cactgcaacc tctgcctccc ggattcaagc gattctcctg 360
 cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gtgcccgcca ccatgcctgg ctaatttttt 420
 tgtattttta gtagagatgg ggttttgcca tgttgggcag gctggtctcg aactcctgac 480
 ctcaagtgat ccgcccacct cggcctccca aagtgcctgg attacaggcg tgagccactg 540
 caccgggcca ggaagcatat cttctgtttt ctccctgacc tcattctctg tcaccccgac 600
 ccctgtgttt gcagtgttga ctcttcaact tgctccacca tgactccagt gactctgcct 660
 tagggcctct gcaactggccc ttcccttttc ctggtctgct c 701

15 <210> 25

<211> 801
 <212> ADN
 20 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> alelo
 <222> (401)..(401)
 <223> y = c o t

25 <400> 25
 ttgttctgta tgaagtctct gcaccctcta gagagccttt tctttagtgg gaactcatta 60
 agtacatgtg gggtcattca agctgcagat agacactaac cccatgcctg ctctgatcat 120
 ttagtgacat caaaagctgc agcctttata aagttcaaaa aagcaccagt gccatttcca 180
 acagatcctt gattggactc agatgacaaa gctatgagca attaaaaaga aacaaagcac 240

ES 2 731 634 T3

ttacctgcta caccagtaag gaagaaactg atgaggaagc ctagaaagca atgtttaggc 300
atcatggttg caagtgtgac tgttcaggca accagtggtc cttttaacca gctcaggacc 360
aaagaggaaa ctgtaaaatc cacaaacaga caatcactcc ygggtttaag gcagatggtt 420
ccttgaagca actacaatth tattttgata ctacattata ttattttatt ttaggaaaaa 480
tatgaaagta taaaaatcac ttcaaaaaac atttgctgtc acttttatgt ggaagctcgt 540
tttattggga agctcgtttt ttgttggggc ttcattagct gcagaaaggt aaaacactga 600
ggatgggcag atctgaaggg cagggcagtg cagggattgt gcaagtggca agcaggtgag 660
tgaatgaaac aactagtggg gccttaaggg aatctggccc caggaggcgg agaggctgcc 720
aaggactagg acttggtcgc cagggtgatt ttgagtaatg tgcttgcat ttgcagctat 780
cggggcccct ggcagtggtt c 801

<210> 26

5 <211> 2172
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>

10 <221> alelo
<222> (2033)..(2033)
<223> y = c o t

<400> 26

tgcctgatca gtcacttta gaacataaac attccagaag ttttcaggag atgacaggca 60
caatttctg aaggcctgcc tagaattgat ttgctaacat gaagatagat ggcttaatgc 120
ccttaatctc tctgtctatg gatttcttct ctcatthttg taacatcagt gctaccacca 180
ccaacagtaa taacactgca ccaggcactg agggacttht atctgcattc actcatttaa 240
tttgcccagc tcttctgtga ggaaggact gtgcattatg gtcttcctct tacagactga 300
aaaaacgaag ccttgacac ctgaaggaga ttgccaggca gccaatggtg aagctgattt 360
tgtaccaga cagtctgagt gcagagcctg ccattaccct ccaacagaaa accaagagca 420
aagccatggg agagaggagc taatgaaaga ggagaccaa ttagaagctg aggctatact 480
ttatcttctt ccttcttccc tctctctcct ccttctggcc ggcattcatc aaacattgaa 540
catatatgaa cattaactta tggtaggcac tatgttcaa gctttacaac ttacttaatt 600
cccacagcca ccaagtaagy taaatatttt tattatcgca ttctacagat gaggaagctg 660
aggctttaga aagttgcatc tcttactoga ggttacaggt ttggtaagat gcagagccag 720
gaacattttg gtagcatttg aattcctgcc gtattttgct aatgtgccc ttgctgttac 780
caagtaccag agtcttctca aatccaaca cttctggaag atgaaggctt gaattgcttt 840
tatgtattag tcaactggaca actgcacat cttggcaagt tacttaaatc acttacactg 900
15 agaggtacc atttgttaac ttgcattctt acaggcttgc tcagaagtat gtggtgctga 960

ES 2 731 634 T3

taagatgctc tacactcctg cagtttcctc cacgaatacc agaagcaaat tctcacctgt 1020
 tgtttgtggg ccctatcctg tgccaggcac ttctctaagc atttggcata tattaattga 1080
 tttaatcttc acagtgcctc agaatcccca ttctactaat gaggaaattg aggggtgtaa 1140
 gtaaatttcc caagttttcc tagatggtaa atggcagatc tgaatccag accatgatag 1200
 cttggcttag gagcctgtgc tggtaaccac catgatttag tgttccttca aggtaaaaga 1260
 cattctaagg tgagtggag ccagagagaa agagagaggg agagaaagaa agagggaggg 1320
 agggaaggag agagagagag agaaatggat gtacatttgt tctgtatgaa gtctctgcac 1380
 cctctagaga gccttttctt tagtgggaac tcattaagta catgtggggg cattcaagct 1440
 gcagatagac actaacccca tgcctgctct gatcatttag tgacatcaa agctgcagcc 1500
 tttataaagt tcaaaaaagc accagtgcc tttccaacag atccttgatt ggactcagat 1560
 gacaaagcta tgagcaatta aaaagaaaca aagcacttac ctgctacacc agtaaggaag 1620
 aaactgatga ggaagcctag aaagcaatgt ttaggcatca tggttgcaag tgtgactggt 1680
 caggcaacca gtgttccttt taaccagctc aggaccaaag aggaaactgt aaaatccaca 1740
 aacagacaat cactcccggg ttttaaggcag atggttcctt gaagcaacta caattttatt 1800
 ttgatactac attatattat tttattttag gaaaaatatg aaagtataaa aatcacttca 1860
 aaaaacattt gctgtcactt ttatgtggaa gctcgtttta ttgggaagct cgttttttgt 1920
 tggggcttca ttagctgcag aaaggtaaaa cactgaggat gggcagatct gaagggcagg 1980
 gcagtgcagg gattgtgcaa gtggcaagca ggtgagttaa tgaaacaact agyggggcct 2040
 taaggaatc tggcccagc aggcggagag gctgccaaag actaggactt ggctgccagg 2100
 gtgattttga gtaatgtgct tggcatttgc agctatcggg gccctggca gtggttcaaa 2160
 gcaagagggg tc 2172

<210> 27

- 5 <211> 3078
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (1078)..(1078)
- <223> r = a o g

<400> 27

aaaaaagtca tgttccatag tgaacaggtc tgtgcaaacc tacccttaa gtccaaggaa 60
 gctgagaggt caaagaaaa ggctgacata tccagtttct cagaaagaaa catttogtag 120
 ggacttatga acagagccat gtgtgtgtcc tggcagtg caagacaaga tgggtggacc 180
 tcatgccatt accctgtaga cctgaagaag gaattaagga aatcaactat aacctaatag 240
 15 tagtagtagt aatagaaatt ttaaaatcct cttaaagtgt ctgcaaagtg tgacccccca 300

ES 2 731 634 T3

ccttactc aagtaaaag ggaatattaa cagcctgtct tctctctgtg gacagtggac 360
 cttatctata ctccccaaat ccacattcct cagagtttat tacaggocca gtgagttcct 420
 gcatgactgc agggtcacaa gactgataag tttaggttgc aagacatgac tttctcaaaa 480
 tataacaaat gttgtaatgc tgcctttgtt tcttgcttct gtatctcgct tcctgcctca 540
 tgtagttccc accttaagat gtttaaactg aggaaaagcc ctttgctcag ggctcagact 600
 ttctggacat atgtgctact gatcacctta atttagtaaa ctctcctgaa cctttttcgg 660
 tctctccaat ctttggttgc cccacaacat ttccggggac cagtctggga ttggagatgg 720
 cagatthtcg tctcctttgc ctgtgggtta gagccccagg acatgggaaa tctggggtcc 780
 ttggtgccac cgggagagtt ttagcccaga aggagaacag cccttccacg ttctggagcc 840
 ttctccaac agtgcaaatg gaaccagtgg aaagggttgc aggacagtca caagaacagt 900
 gcatagacat atgaactgca gtaaggtttg ggccctaagg caagaccctg ccataagga 960
 tggaagggga gcctggtcac ctccaagggc atgacaacta gtctgaccgg agggggttgg 1020
 gacaatggga gagggccatt gattcagatg aaactcacac cctaattgac accagacrta 1080
 agtggggctc atgagtcggt cagaaaggaa aaccatthtg gggatggggg aggtgtgtga 1140
 aagtgtgtaa aagagatggt ctccggagag accaaggcgg ggttgatgtg gggaggcaca 1200
 gatctcttag cgtggactgt gtgctcccag gcgagtgtgg gaaaaaccag acctaggaca 1260
 ctgcatacgg cccagaggac cagctccaca gctgcagcta gctgtgacag gaattaaggc 1320
 atgctcctgg ctaagcagtg tccgaacctc ctgtaatagg acccagtctg gtggatccaa 1380
 gagtgaaagt gagagtgaaa gtgcatcaca agggaggaaa caggaggaaa agcgtcaaag 1440
 cctattccac tggagtgcgt gctgaaaaac tttaaaaaaa gttttaatgg tgactatggg 1500
 gttaaactaa cttcacagaa actgagaact tttttgagat aaaatagcca tcttttaatg 1560
 tagggtggcc agccaagggg acaatagaca gggagataat tggccgagtg tttcgggtgg 1620
 tcaccaggct tggagaacag cccgggcacc tggatcagtt tccgtatatt gactcctggc 1680
 taagtataat tcagaccctc cctaagtggc tgcaggccta ctttgagatc tactgtaaga 1740
 ctctaacggc caagacaaaa ccaggaacaa tagaaagaaa ctgcaaggca tcagaaaaag 1800
 aaaagtcaca gaaaagcag taaaaacctg tcctacaggc ccgcctgaa gagttagaaa 1860
 ttccaccca ctatgcacca atttatccac ctctggcaaa gcttagacag aaggctgccc 1920
 cggctgcctc cggagactca gactcagaag gaagcaccac tcaggcaaca ccaccgagag 1980
 aggagccaga gcccttgact gaaaagccaa gggaggaact ccagggtgat gaggtcggcc 2040
 gccttagtgc ggtccgtgcc caagcaatgc agatgccact ctgagaaaaca tggggacaaa 2100
 tttatttgaa tgcacagaat gaagtccaag ggggagaaca gctcttcttt tatcagccct 2160
 tctctactac tgatctctta aattggagac aacatactcc ctctataga gagaagcctc 2220
 aggtctttat agatctaatg cagtccatth tcctaactca caatcctacc tgggttgatt 2280

ES 2 731 634 T3

gtaaacattt ttttctgtca ttatttaata tggaagagca ccgtagagtt atacaagctg 2340
ctctccagtg gctggagaaa aatgcatctt caagcacagg agatatcagg cagtatacac 2400
aacaagcact cctgatagag gctgacccag gctgggaccc taaccaggct caagggctac 2460
aagtttgcag cagtattgag aggcactcct aaatggaata aacgctggag agaaaaaggc 2520
caccaatata ggaaggtct cagaggttgc ccagaagcca gataaaagtc ccggtgaatt 2580
ttatgagagg ctgtgagagg cttaccagct ttacatgcca cttgacccag aggctgctggg 2640
taatcagtg atggttaatg tggcatttgt aagccagggt caagaagaca tcggaagtta 2700
gaagggtttg aaggtgtgaa tattaccagc cttatccagg tggctactaa ggtgtttgta 2760
aatcagaagg aggaggccaa gagaaaagct agatgcagag ctaaggaaaa gcagacttg 2820
ctggcgggtg ccttagtttg aagagaaact ggttttgtga gaggatgtgg tcgtggttgc 2880
ggtcatgata gaggacaaac taggtaaac caggaagcta agccaggaca agagggccaa 2940
cttaggctta agggagatca atgtgtgaga tgcaagcaga tgggacacta gaagaatgaa 3000
tgccaaattt tccggtgccc ttgttaggaa gagatttctt ccagaaattg caagcaciaa 3060
tctcctttat accagaag 3078

<210> 28

- 5 <211> 3164
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (1164)..(1164)
- <223> r = a o g

<400> 28

aaaaaagtca tgttccatag tgaacaggtc tgtgcaaacc tacccttaa gtccaaggaa 60
gctgagagggt caaagaaaaa ggctgacata tccagtttct cagaaagaaa catttcgtag 120
ggacttatga acagagccat gtgtgtgtcc tggacagtgg caagacaaga tggaggaccc 180
tcatgccatt accctgtaga cctgaagaag gaattaagga aatcaactat aacctaatag 240
tagtagtagt aatagaaatt ttaaaatcct cttaaagttg ctgcaaagtg tgacccccca 300
ccttactactc aagttaaaag ggaatattaa cagcctgtct tctctctgtg gacagtggac 360
cttatctata cttcccaaat ccacattcct cagagtttct tacaggccca gtgagttcct 420
gcatgactgc agggtcacaa gactgataag tttagggtgc aagacatgct tttctcaaaa 480
tatacaaat gttgtaatgc tgcctttgtt tcttgcttct gtatctcgtc tcctgcctca 540
tgtagttccc accttaagat gtttaaacgt aggaaaagcc ctttgctcag ggctcagact 600
ttctggacat atgtgctact gatcacctta atttagtaaa ctctcctgaa cctttttcgg 660
15 tctctccaat ctttgggtgt ccacacaacat ttccggggac cagtctggga ttggagatgg 720

ES 2 731 634 T3

cagattttcg tctcctttgc ctgtgggtta gagccccagg acatgggaaa tctgggggtcc 780
 ttggtgccac cgggagagtt ttagcccaga aggagaacag cccttccacg ttctggagcc 840
 ttcctccaac agtgcaaatg gaaccagtgg aaagggttgc aggacagtca caagaacagt 900
 gcatagacat atgaaactgca gtaaggtttg ggccttaagg caagaccctg cccataagga 960
 tggaaagggga gcctggtcac ctccaagggc atgacaacta gtctgaccog aggggggttg 1020
 gacaatggga gaggccatt gattcagatg aaactcacac cctaattgac accagacgta 1080
 agtggggctc atgagtcggt cagaaaggaa aaccattttg gggatggggg aggtgtgtga 1140
 aagtgtgtaa aagagatggt ctcrggagag accaagcggg ggttgatgtg gggaggcaca 1200
 gatctcttag cgtggactgt gtgctcccag gcgagtgtgg gaaaaaccag acctaggaca 1260
 ctgcatacgg cccagaggac cagctccaca gctgcagcta gctgtgacag gaattaaggc 1320
 atgctcctgg ctaagcagtg tccgaacctc ctgtaatagg acccagctctg gtggatccaa 1380
 gagtgaaagt gagagtgaaa gtgcatcaca agggaggaaa caggaggaaa agcgtcaaag 1440
 cctattccac tggagtgcgt gctgaaaaac tttaaaaaaa gttttaatgg tgactatggg 1500
 gttaagctaa cttcacagaa actgagaact tttttgagat aaaatagcca tcttttaatg 1560
 tagggtggcc agccaagggg acaatagaca gggagataat tggccgagtg tttcgggtgg 1620
 tcaccaggct tggagaacag cccgggcacc tggatcagtt tccgtatatt gactcctggc 1680
 taagtataat tcagaccctc cctaagtggc tgcaggccta ctttgagatc tactgtaaga 1740
 ctctaacggc caagacaaaa ccaggaacaa tagaaagaaa ctgcaaggca tcagaaaaag 1800
 aaaagtcaca ggaaaagcag taaaaacctg tcctacaggc cccgcctgaa gagttagaaa 1860
 ttccacccca ctatgcacca atttatccac ctctggcaa gcttagacag aaggctgccc 1920
 cggctgcctc cgggagactca gactcagaag gaagcaccoc tcaggcaaca ccacgcagag 1980
 aggagccaga gcccttgact gaaaagccaa gggaggaact ccagggtgat gaggtcggcc 2040
 gccttaggtc ggtccgtgcc caagcaatgc agatgccact ctgagaaaca tggggacaaa 2100
 tttatttgaa tgcacagaat gaagtccaag ggggagaaca gctcttcttt tatcagccct 2160
 tctctactac tgatctctta aattggagac aacatactcc ctctataga gagaagcctc 2220
 aggctcttat agatctaatz cagtccattt tcctaactca caatcctacc tgggttgatt 2280
 gtaaacattt tttctgtca ttatttaata tggagagca ccgtagagtt atacaagctg 2340
 ctctccagtg gctggagaaa aatgcatctt caagcacagc agatatcagg cagtatacac 2400
 aacaagcact cctgatagag gctgaccocg gctgggaccc taaccaggct caagggtac 2460
 aagtttgag cagtattgag aggcactcct aaatggaata aacgctggag agaaaaaggc 2520
 caccaatatz ggaaaaggtct cagaggttcg ccagaagcca gataaaagtc ccggtgaatt 2580
 ttatgagagc ctgtgcgagc cttaccagct ttacatgcca cttgaccocg aggctgcggg 2640

ES 2 731 634 T3

taatcagtgt atggttaatg tggcatttgt aagccaggtg caagaagaca tcggaagtta 2700
 gaagggtttg aaggtgtgaa tattaccag cttatccagg tggctactaa ggtgtttgta 2760
 aatcagaagg aggaggccaa gagaaaagct agatgcagag ctaaggaaaa ggcagacttg 2820
 ctggcggtgg ccttagttgg aagagaaact ggttttgtga gaggatgtgg tcgtggttgc 2880
 ggtcatgata gaggacaaac taggtaaac caggaagcta agccaggaca agaggccaa 2940
 cttaggctta agggagatca atgtgtgaga tgcaagcaga tgggacacta gaagaatgaa 3000
 tgccaaattt tccggtgcc ttgttaggaa gagatttctt ccagaaattg caagcacaaa 3060
 tctcctttat accagaagg cecatgactc taaatctagg tcaaagaaaa gccatgataa 3120
 agacccttac tgtccaaca acagaggaat ggtaataatt tggg 3164

<210> 29

5 <211> 1001
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 10 <221> alelo
 <222> (501)..(501)
 <223> s = c o g

<400> 29
 gaaccggagg ctaccggtgc atgctagtgt ttgtctgcac tttctcaggg tgggttgagg 60
 catttcccac caggacaaag aaagctcggg aagtaaccag aatcttacta aaggacatta 120
 ttcttagatt tcgactgcct ctaactttag gatcagacaa tggcccagca tttgtggcag 180
 aatatgtaca acagctaaca cagaggttaa aatcaaatg aaaactgcat acagcttattc 240
 acccatagag ttctggaaag ttgaaagaat aaaccggaca ctcaaacagc cgttaaaaaa 300
 gttttgccat gaaactcatc taagatggga tcaggtgctg cccatggtcc ttctctgagt 360
 caggtgcacc cctactaaat taactgggta ttcaccctat aagatagtgt ttggccgaca 420
 ccctgatcat aactcagata aacggggatt taaaaattg gggaaattac ctttaagaagg 480
 caaatgcaag ccttaggtga sgtctcgag gaaatgcaag gatgggtaag agaaagaata 540
 cctgttagcc tcacagatgc agtacaaccc ttctaacctg gagactctgt ctgggtcaaa 600
 caatggaacc caaccacttt agggccttta tgggatagtc cccatattgt gatcttgtct 660
 actcccactg ctgttaaagt tgcaggtatc ataccttggg ttcacatag ccggtgaaa 720
 ccagaagcag ccaccacca ggaccagtgg acaagtcaac aaaaccaga cactcaaca 780
 tggctgatcc tgtggtgaaa ccaagccact gctgacaagg acaactgcc tgcttcaacc 840
 acaccagagg ctggttggtc cacgcacggc tgaagcttga ggaaacatcg agccctgttc 900
 tagtcacaca aatggaagct gactagtcta tgcattggctg aagcctgagg aagtcaatga 960
 15 tacataagta aatgtagact aaatttaca acatagttat a 1001

<210> 30

20 <211> 701
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 731 634 T3

<220>
 <221> alelo
 <222> (201)..(201)
 <223> y = c o t

5

<400> 30
 acctttgcaa aatcatgcaa tgttgcagtc agctogtcag ttggataaat taatctgagt 60
 gacctaggaa ttatctgctt ctttaaggata catagatttc cctgagaaat catctgggtg 120
 cttttggaat ttgggggcag aaaatacagg atagtattat ctgacaattt tctaattctt 180
 ctatggtaat tagtgtgttt ygattttttt tttatctcat ctagattcag ttgctacaaa 240
 gtatattttc tttagaagac tacccttttt attcatgcct ttaaatttat tggtagacag 300
 ttgtgcaagt tattccttta tgatttattt aattctcctt tttctgtgac ttccttttta 360
 taattttctg ttttgagtaa tgattttccc cttgttttct tagtaaattg gctggatatt 420
 tattttcaaa tttcttttca aggaactaaa tttttagttagt ttgtattcta ctttaaaaaa 480
 agtcatgtct cattttttatc tcctttacct ttaaaaattc cttccttttg tttttgtttt 540
 atttaatttg ttggattttt caaaaaacaa aaactcctga gtcagatatt tgttctgttt 600
 gttttattct ttattttata ccaatacaaa tttttacact aggaatttct ctgaaatgta 660
 taagctccct cattggctct aaaatgtgat gttttctttt t 701

<210> 31
 <211> 501
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <221> alelo
 <222> (251)..(251)
 <223> m = a o c

15

<400> 31
 ctctcttttt gctttgattt ctgggaggtg gatttagcatt tactattaga ttcactattt 60
 aatttactct ttaagaacaa agataaagt tagccagaca actgcttagg agtgtatcag 120
 tccaacaaga tgtacattga gctctaaaca aaatttaaaa atcttcatga gccttagaat 180
 aagaaaaata ccttttacat tttaaaacag tgacttaaat tttttttttt ttttactgta 240
 gcatatgagc mgccaccata actaacttat tttgtatttc tagcttcacc taaagctatt 300
 tctggatgtg gctgctagtt tgtcaaagtt aaataaagcg tgacgcatat tgttcaaagg 360
 caagcgaag atctaactgt tctttttgaa atataggaaa ctggagatat caggcaacag 420
 tggaaaagca tgcacttttg agaaaggtga aacctgaatt caattctctc aaaatgtact 480
 tctgagcttca tccatttgca t 501

25

<210> 32
 <211> 1486
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

30

<220>
 <221> alelo
 <222> (731)..(731)

ES 2 731 634 T3

<223> s = c o g

<400> 32

```

tgtttctttc tctataatac ataaaaataa ttatattaat attctagggtt atatataata 60
acacataata ataaatataa aattatatta tatatagaaa tatatttttt atttttataa 120
gtacgtatatt atttgtaaac tgtaaaacca taataaagga gtaaaactga catgaatata 180
agtgaaatgg aggggggttgt gtagacaata tgtttagctg acaaataattt attgagcact 240
tgtcctatgc caggcactgt ctgaagttct gggaatacgc agggattaga caagttcttg 300
ttctcataga gctgatatcc tagtgtccgt ggaggaggag cagataataa actgacacat 360
cactattttg tcaggtggtg ctaagtgcc aaggagacaca gtaggtgcag ggaggagaaa 420
taatgggaag ataccattgc aggtaggggg tgaggaatag ccttgctgga caggacata 480
tgaacaaagg tctgagttgg gtgaggcagg atgccacaca gacattggag gagaaaatc 540
tgagcagggg gcacagcaaa gccccaaggc tgaggccaga tgaaggagca ggaggcaatg 600
tggctggaga ggaggggagca aggggcagag tgttggtggt gaggtcaggg gccagcagc 660
ctgatccagg ggacttgaac aggatggaag gactttgggt gcgttctgaa gaaggggaag 720
ccactggaag scattaagta gaaaaaattg gaagtgagag taattatatg tgaaagttgt 780
tagagtcaca atggagtgc gatgaggcag gacaggtagt caaggaagta agtgcagtta 840
acacaatgag cccagattt cgcattgtaa tccagctcat gcaagcacag ctatctcctg 900
cagggaaat tttccataga cagcatttgc actttgattt tacctcttct caaacggacc 960
ctgttctcat gataatagta aaaaacacac ccctagggtg agatttaaga tgctgatgaa 1020
ttatgagatg tatgaacaag catgtacagc tactgcacat gtgcaccagc aggaccaccg 1080
aggacatgct tactagcaac accttttctc accctcttat gaataatcat gtaagagtc 1140
cataaaagga tttctccagc aataatcagt gctgtccatt cagtggctca tgcctgtaac 1200
ccagcacttt gggaggccga ggtgggtgga tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc 1260
tggccaacat ggtgaaacct cgtttctatt aaaaatacaa aaaaagtagc caggtgtaat 1320
ggcacaatgcc tgtaatccca gctacttggg aggctgaagc aggagaactg attgaacctg 1380
ggaggtggag gttgcagtga gtcactgctg tgccactgca ctccagccaa cagagtaaga 1440
ctctgttccc cctcggcccc ctgcaaaaaa aaataataac aatgat 1486

```

5

<210> 33

<211> 4000

<212> ADN

10 <213> Homo sapiens

<220>

<221> alelo

<222> (2000)..(2000)

15 <223> r = a o g

<400> 33

ES 2 731 634 T3

tttgttatgg acttatagca attatttata caaaacataa gaattgttct gaaaaaatta 60
 aaaaatata acctgcatgg ctcataactg gaaatattat accaggaggc tttgtcactt 120
 ggtatcttta tccttttact tattattttc ttttaattct acaggaagca gtaaattctt 180
 tatggttgga gtggatgaag aggtgccatg taatagctca gaaggcaaag tcccttgttt 240
 taccagctgt ttaggcatcc atgtactcat ccttgatttg aagggtttga gttaattcta 300
 tccttccaaa tcagccctta caatctcaag tgcccacctc ttctgcaaca gtctctgggc 360
 ctagagggag gacgcttgca atacaggatt ttttgcattg tcccagtggc tccaccccat 420
 tctcccagtg cacatgcagg cccttagtct gaaccacgc tacattgatt tatttccctt 480
 actgagcatg tgtaagga tggaatttt caccatgggc atgtttagc aagccccctg 540
 tacacaatgt cctggatggc atttggctgt cttctgcctc tatcattccc ccatctaaaa 600
 gagtacatct aactgccatt agaataagga taagaagaaa gacaaagacc catcttaact 660
 gctttctgct gacagagggc actgttttg aaagacagca gttgggtctc cctcagagggc 720
 ctatctaagg gtatctggta aaagggacca tcattcgagg ctctggttgc ataactgttt 780
 ggagtttgag ggcctgaagg cgagaagaga caaaccaggt tattagaaga catgtaccaa 840
 aatgaaatgg ggaagggta aggacagtcc aaaaatcctg aggctgctga catgcccaga 900
 taactggtag ctgtagttgt gcctgctaag atttgggtgc atgggacttg gctttggtta 960
 gctcccgtag tttattttcc caaaaagaa acctctgggt tatgggcacc ctatttactc 1020
 ccattatctg gcaggatttg taggataatt gttcagaact agaatactgt tccagatttt 1080
 tacattacc atgccttttg tttcttctga gctgcagcca gagatcactg gttagttcac 1140
 aggaataagc aggtttaatt taaaatgtag gcaaaaaact taaaaaacac taatgagtct 1200
 agaatttaat gacaaatgta tgataagttt tgaacataa tttctttctc cccagtctc 1260
 atttttgta aaaacaaatc ataataggag tgagttgttt gtaaaataaa ctttagtctt 1320
 aacttggtc tgcttatttg cacaaagtac acaagaata attattttta cataggcttt 1380
 ttaaattggc tttgatgaa ctctgttcca caaggaattt cagataggac ttcataaaaa 1440
 tgagcccagc catgggttg taccctctaa tacctatgag ttgggtgaat tgctctcttc 1500
 ttgaggtccc aagaatatgc ggttcctggc cctgtagaa agtgacattc tttactcact 1560

ES 2 731 634 T3

acaggttagg gaacctgtat ggggactgtg tagacaaagt atgaggctgg tttaccaag 1620
 gggcttttat tggctctgca agttgagctt gattccttaa agggaaacat acccttcag 1680
 tcaaagttac agttactggg tggtaaaagt aaagttacag ctactggttg ctaaagcaac 1740
 cagtttctcc aattgcatcc tgttgcaaaa gaaagtggat tcttactgca ctgatgcaaa 1800
 taaccgtatt gccctaagtt aagaatactc acagatagtt tccaaattct agaggaagca 1860
 ggcagagaga aaaaaaagtg ctaaattttg ttcataaggag tctgcattac tcaattatta 1920
 aagattgtgt atagctcaaa aaaaaagatc agcactgttt taagctaaag tttaaaaaag 1980
 attacttcaa ttttctattr gttcagctcg ttcagttaac tcttgttctg cttgatattt 2040
 gtgaacattt cagctcttca tggagctctg acgtttttcc attattccaa tgtcacaaac 2100
 tccaaagtta tcagaaacct gcatttgaga gcacctgta cgtttctata gctgattata 2160
 aatctattt gaagaagatc aaaacaaaac aatggctctg gaatagcaaa atgtccatgg 2220
 tagttacagt caaaaaacaca attgacaaag aaattttgtt atctctgtgg cttataatca 2280
 cctaacataa cacctttaat tgtgagtgat agcatatact tagatattag aattttagaa 2340
 atcccataca gttttggagc atatatattt attcactaaa atataacca aagaagatta 2400
 aatatcattt tggcaatccc atgtacataa atttgtcagg taatcctatt tacctctctt 2460
 ctggatgctc cagggatgct aggggtcagg aaagacaacc ttgaagctga catttgattt 2520
 tgggaagccc attaaatag ttagaggttt aaaacaatgt tatgaagtag aattccagat 2580
 taccataaat tacttatttt gccaaaatga tgactcaaaa attttaaac aagccaaaaa 2640
 cttttactca ttttagagga agacttagat ttccaaagaa tttgtctcct gtcttcaact 2700
 tcatttcctt ggcagtctat ctggaagaca aactgaaata ttttaattat ctttactatt 2760
 acatgaaaat cttatacaag ggagagaaa ccaattttta ccctcacatt agtttactat 2820
 taatgtcaac cccaattttt taatgaaacc ttatagacaa ttctatccaa tcttaaccag 2880
 tttgatcatg aggtaagatt cctgtaagcc ttttataacc ttttacaat tactaattta 2940
 ctaatctgct aaagagcaga ttagggcttt aagaaaacct tgttgtgctt tcatttcaat 3000
 gctcagtttg tagaaaaacc atataataga gttttggatt taatcaatgt tcacacacag 3060
 aatttccttt gcaagattaa tttttagaaa cctcccaca cttgtttaaa cctttagttt 3120
 atcttatcta atttataata gtcctttaac cttaggcaaa aacttacatt tccatgcatt 3180
 cttataatct ttgactaata acacatttta ctgttcttac ataccttgca tgtaaatcta 3240
 tttcagtggt tctcaattac atgttataat ggtacctctt agcacttttt aattttagtt 3300
 taaaacctgg taagtcgttt taattacgca ctagggtctg ataaagtttg attccttcca 3360
 gcataattaa ggggtgtggtt aattccatat gtccctgtgc cttaccaagt tgtaaagcag 3420
 gcagattgaa cagttttcaa aggcaaaaga agccgtttac aaccttaaaa catttagcca 3480

ES 2 731 634 T3

cctagtgcct gacttgcata atttagacca gctatattaca ttttaagaac atttgcattt 3540
 tatcaattat cttaaagact acttttattt ctcagagatt aaagtcacaa gaactaaaag 3600
 gcattatagc ttttatcttt cctccaaaaa tatttgatct tagtgctgat ttttctttaa 3660
 gccaatat tagagctcct ttttataact acacagatgg agaagaagat tgagtgttat 3720
 aagatTTTTc atttgcccat ctccaaattg gattccttggc ctctgggtgg gaccctttaa 3780
 gagcagggct aagaaagcat gcagtttatt ttctTTTTt ctttttcttt tctttttttt 3840
 tgagaaagag tttcactcct gttgcccagg ctggagtgca atgggtcgcgac ctcagctcac 3900
 tgcaacctct gcctcccagg ttcaagcgcgac tctcttacct cagcctccca agtggctgca 3960
 tgcagtttct agggcctaataaacagcgcgac agctggaaaa 4000

<210> 34

- 5 <211> 4000
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (2000)..(2000)
- <223> w = a o t

<400> 34

cagctactgg ttgctaaagc aaccagtttc tccaattgca tctgttgca aaagaaagtg 60
 gattcttact gactgatgc aaataaccgt attgccctaa gttaagaata ctcacagata 120
 gtttccaaat tctagaggaa gcaggcagag agaaaaaaaaa gtgctaaatt ttgttcatag 180
 gagtctgcat tactcaatta ttaaagattg tgtatagctc aaaaaaaaaag atcagcactg 240
 ttttaagcta aagtttaaaa aagattactt caattttcta ttagttcagt ctgttcagtt 300
 aactcttggt ctgcttgata tttgtgaaca tttcagctct tcatgagtcc tgtacgtttt 360
 tccattattc caatgtcaca atctccaaag ttatcagaaa cctgcatttg agagcacctg 420
 ttacgtttct atagctgatt ataaatccta tttgaagaag atcaaaacaa aacaatggtc 480
 tgtgaatagc aaaatgtcca tggtagttac agtcaaaaac acaattgaca aagaaatttt 540
 gttatctctg tggcttataa tcacctaaaca taacacctt aattgtgagt gatagcatat 600
 acttagatat tagaatttta gaaatcccat acagttttgg agcatatatt attattcact 660
 aaaatataac ccaagaaga ttaaataatca ttttggaat cccatgtaca taaatttgtc 720
 aggtaatcct atttacctct cttctggatg ctccagggat gctaggggtc aggaaagaca 780
 accttgaagc tgacatttga ttttggaag ccattaaat atggttagagg tttaaaacaa 840
 tgttatgaag tagaattcca gattaccata aattacttat tttgcaaaa tgatgactca 900
 aaaattttaa aacaagccaa aaacttttac tcatttagag ggaagactta gatttccaaa 960
 15 gaatttgtct cctgtcttca ctttcatttc cttggcagtc tatctggaag acaaactgaa 1020

ES 2 731 634 T3

atatttaatt atcctttact attacatgaa aatcttatac aagggagaga aagccaaatt 1080
 ttaccctcac attagtttac tattaatgtc aaccccaatt ttttaatgaa accttataga 1140
 caattctatc caatctaac cagtttgatc atgaggttaag attcctgtaa gccttttata 1200
 accttttaca aattactaat ttactaatct gctaaagagc agattagggc ttttaagaaaa 1260
 ccttgttgtg ctttcatttc aatgctcagt ttgtagaaaa accatataat agagttttgg 1320
 attaatcaa tgttcacaca cagaatttct tttgcaagat taatttttag aaacctcca 1380
 caacttgttt aaacctttag tttatcttat ctaatttata atagtccttt aaccttaggc 1440
 aaaaacttac atttccatgc attcttataa tctttgacta ataacacatt ttactgttct 1500
 tacatacctt gcatgtaaatt ctattttcag tggctcfaat tacatgttat aatggtacct 1560
 cttagcactt ttttaatttta gtttaaaacc tggtaagtcg ttttaattac gcactaggtg 1620
 ctgataaagt ttgattcctt ccagcataat taaggggtggt gtttaattcca tatgtccctg 1680
 tgccttacca agttgtaaag caggcagatt gaacagtttt caaaggcaaa agaagccggt 1740
 tacaacctta aaacatttag ccacctagtg cctgacttgc ataatttaga ccagctattt 1800
 acattttaag aacatttgca ttttatcaat tatctttaag actactttta tttctcagag 1860
 attaaagtca caagaactaa aaggcattat agcttttatc tttcctccaa aaatatttga 1920
 tcttagtgct gatttttctt taagccaatt aattagagct cttttttata actacacaga 1980
 tggagaagaa gattgagtgw tataagattt ttcatttgc cactcctaa ttggattcct 2040
 ggtctctggg tgggaccctt taagagcagg gctaagaaag catgcagttt attttctttt 2100
 tttcttttct ttttcttttt ttttgagaaa gagtttcact cttggtgccc aggctggagt 2160
 gcaatggtgc gatctcagct cactgcaacc tctgcctccc aggttcaagc gattctctta 2220
 cctcagcctc ccaagtggct gcatgcagtt tctagggcct aataaacagg catagctgga 2280
 aaacaaaaac ggattttgag agcgatctat ttgcctctaa ttcctggggt tccatgagga 2340
 aaacagaggt ttctccaaa atggaatcca tgggtgcctt tctgttttta ccaagcagcc 2400
 ctatgccatc agaaattatc ttagggcctc tcatgtgctc attaacactg gcaagacaag 2460
 gtggagaaaa gtaattcagt caactgagaa aaaaatcttt ttocagcaaa acaagatcca 2520
 agaagagaaa aacataaagg cctttcaaat atacgtatag cttggatata cacttttaat 2580
 taagctgagc tctctttaag aaagtccttt taaatcccac attacctgac ttcagccatg 2640
 ccaagcagcc aatatttctg gctttggaag tttatcaaaa gaacctcaag gttcaaccaa 2700
 caagcctcaa ttaagacacg cgaagcacac cagattggct acaccttaag accagcctca 2760
 taaaaacctt ttcactaatg gaaactttac agggaatata aacagtgatc cttatcattc 2820
 tttcaccag tttacacagg gagagagagg ccaaaagtct gactggttaa aaaactttta 2880
 tccttttctt ggcatgtcat gcttctgggt tcccttcccc tgagctcaat tctaagccaa 2940
 ccagtttaag gtttgggaaa ttaacttttc tcagtttggg ggatgcatcc tatgggaatg 3000

ES 2 731 634 T3

tcctttagta cagggacaca gtcacccatc tgtgaagaga ggacaaaagga ggaaaaagta 3060
 aaaaaagatt tttttcaaag gctccccagg ggttcaggat gcatttgaaa gggggacaga 3120
 ttgaagatga atggctactc atctagaag aggggagcca gacatccctg gttcctttct 3180
 ctttctagga aatagccagg gtatgtgagg gaaagaagga acaagcatcc attttccttc 3240
 ttccgtcctt atgtcccaa gtcctgacaa cctcgacagg gtgccacca tgggtgccaa 3300
 tacggttctc acccatggta acaggggacc tagtggatgg gattatccac tgttaccac 3360
 aaactgtctt tccccctgct ctcaatagcc ttcaagtgcc ctagacctca tttaggccat 3420
 tgatactagt atgaccttta tccatgaaac aagaggcttg gcttaattgt caggaattag 3480
 tcatgctcac ctatactgtg ctttttaatt tttgttgttg tctgcctctg gatccctccg 3540
 atgcagttat ctttcctag gcttctacat gaagcttggga attgagtttg ggacaaaaga 3600
 actgcctcag taggtgggtg catggactca tcaatcccca ggtgtccctc accagtctgg 3660
 ctgctgccgc cttatcataa gctgaaggct aaggtgcaac tgtgaaatta ggtccttctc 3720
 aaacaagga gggaaaatgg tgtcctgtga attagggtcc tgggtctaata agatgccttc 3780
 caaaaaggaag aaaacttctg gcacagagaa gaccctcta cccgcagggc tgtgttatta 3840
 gggttggtgcg aaagcaattg tggtgcccat cattctaagt aatgacaaaa accacaacta 3900
 ctttcacacc agcctactaa ctcatgactt ggtggacaaa agaaaataac aacaacaaca 3960
 acagcttaa tgcagggctg tgtttactgc tgacaaggtg 4000

<210> 35

- 5 <211> 1191
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

- 10 <221> alelo
- <222> (819)..(819)
- <223> r = a o g

<400> 35

tgctagattt tgcaattgat tgcaaaatca gttttgcaat cagttgcaag tttcttgacc 60
 cattcactgg attgtgattg tgttacaaga ccaagtcaag attatttgac ctcatagcac 120
 tttactcttt aacagctctc tccttgaat attaccttcc cgcactatc atgaacatat 180
 cagcccacag atttcctcct acctctttgg ctattccttc tcagtctcct ttttaagattt 240
 ttcttactca ggcactcttg ggtgaaagtc cctcaatata tgggtcttact caaaactgcc 300
 tctcactcac tactctctcc ctaggcaatc ctatcaatgt ccactgtact gtatgcatga 360
 aatgactcac aaatTTTTgt ctctaataaa gactttactt tgagtcttgg atctgaagag 420
 atatgtcccc tggatctctt aaaagcatat taagctaac atattcaaaa ccaaactcat 480
 15 aatctctatt accttgcatc ccaccaact ggtctttttc atcaacccc atcaaaaaga 540

ES 2 731 634 T3

tctcagcaat tcatctaatt atgcatgcaa gaaacttaga ggtcatcttt gacatgtcct 600
cttcaccatt atatccgatc taccacctgg tcctgccaat gttgcttact aaatgtccct 660
ccaggaataa attttctcta gtccttttca taagccaaat toggctctct gtagactatt 720
attagtaacc tgctacttca cttatctgca tccaacctgt tccccaaaat atagtcaaaa 780
tgatcttttc tatacacaag tctgatcata tggctcctra ataaaattat gtttttctgg 840
aggaagtac aactccttaa aaaattcttg tacctgccta ctttccagt cccatctcat 900
tatggactcc ttctgcatg ctcttcttca atatattggt tatctttcag tcccttgagt 960
ttgctatgcc agagggcctt tgcaaatgct ggtcccttgc ttgaaatgct ctattctttg 1020
cctcaagtga tcctcctacc tcggcctccc aaagtgctgg gattacaggc atggagccaa 1080
cacacctggc cttcacatct atttttaatc caagtaattc tagggcctaaa taatactgaa 1140
atctcgctaa gtatcaaacg ctgcttttaa ctgaagaaag tttactttgt t 1191

<210> 36

5 <211> 844
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>

10 <221> alelo
<222> (501)..(501)
<223> y = c o t

<400> 36

atctcctcaa cagaaaattc ctgtaatcag tattttcatg aacttaacct tcgtgtttgg 60
ggaaggacta ggcactatga caaattctgc tgtctaaaaa tactttttta ggggctgggc 120
atggtggctc acaccataa tcccagcact ttgggaggcc aaagggggca gatcacctga 180
ggtcaggagt ttgaaaccag cctggccaat atgatgaaac cccgtctcta ctaaaaatac 240
aaaaattagc caaggggtgt ggcacacact tgtaatccta gctactcggg aggcagaggc 300
cggagaatcg cttgaaccgg ggatgcagag gttgcagtga gccaaagatcg tgccactgca 360
ctccagcctg ggtgacaaaag cgagaccctg tcacacacaa acacacacac acacacacac 420
acacaagggtg acaaatgatg ggagtggagg ctctgcagtc agatatagca aatttgaacc 480
ctgacttggga taatacagat ygcgagattg gagcaatgac taaagcctct acatcttgat 540
gttctggact agaaaattag gataataaaa gctatctcct agagttgttc tgacaattag 600
acaaaagag ataatgatgt agagacctca gcaaagcaca aggcctagtc actagccgtg 660
ctccgggagg gctgtccaaa agcaggaaga acaagggcaa agaaactcca tggaaactcac 720
tttcccacca gggagtgaac cgcggcgtca tgctccattc tgagtagctc ccagccgagg 780
ccgccctcac cctcccgtaa taaggttctt gtatgtctga ggtttcaactg gtaaggtcac 840

15 aaga 844

<210> 37

20 <211> 801
<212> ADN
<213> Homo sapiens

ES 2 731 634 T3

<220>
 <221> alelo
 <222> (401)..(401)
 <223> y = c o t

5

<400> 37
 aaggtttccc aaaatattta ttgaaagact tgaatctag ctttctagac acataataag 60
 gaagatagac ggtatctata ctcgtaatc tacatggtga cagcagttc attccatcac 120
 aattaaagca gaaccacaac atatattgag tataatttga tgttttaaaa ttattattta 180
 tttataataa gtcttgaact tagctgtaat gacagacttc tcttttaaaa taatatctca 240
 ttgtttatcc tattctaaac gcaagggata taacagtatt atagcccatg aactggatac 300
 accaaagtga aagttttcaa aattataaat ttgtcttggt ctggtgaaaa tcccttagag 360
 acaggaatgg attcaggtat tctgggtct gaaatttata yaatcttggc ccatthaatg 420
 tttctataac agaacacctg aggctaggta attgataagg aaaagagggt tacttagcca 480
 atgttctgca gcctgggaag ttacaagaaa tgtgctgcca gcatccactt ggcttctggt 540
 gagagctttt catgctgcat gagaacatgc tagagaaggc caatggggaa aacagatcgt 600
 gtgaagaggc caaactcaag gggcatcctg gctttacaac aaccactctc atagaacat 660
 ttccatgaca aattcagtct tgcaagagtg agaactcact caactgcagc aataatggta 720
 ccaagccatt catgagtgtc ccatcccat gacccaaaca cctcctacga ggccctactt 780
 ccaacaccac cacactaagg a 801

<210> 38

10

<211> 801
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15

<220>
 <221> alelo
 <222> (401)..(401)
 <223> y = c o t

20

<400> 38
 atattaagct tttcttttct gtttgtttt gttttgttta gtttttaatc ctgtcttaga 60
 agaacttatc tttattctca aaattaaatg taattttttt agtgacaaag aagaaaggaa 120
 acctcattac tcaatccttc tggccaagag tgtcttgctt gtggcgctt cctcatctct 180
 atataggagg atcccatgaa tgatggttta ttgggaactg ctggggtcga ccccatacag 240
 agaactcagc ttgaagctgg aagcacacag tgggtagcag gagaaggacc ggtgttgta 300

ES 2 731 634 T3

ggcgcctaca gagactatag agctagacaa agccctccaa actggcccct cctgctcact 360
gcctctcctg agtagaaatc tggtgaccta aggctcagtg yggccaacag aaagctgcct 420
tcttcacttg aggctaagtc ttcatatatg ttaagggtg tctttctagt gaggagatac 480
atatcagaga acatttgtac aattcccat gaaaattgct ccaaagtga taacaatata 540
gtcggtgctt ctagttatat gcaagtactc agtgataaat ggattaataa atattcagaa 600
atgtattggg gggaggagga gaataagagg cagagcaaga gctagagaat tggtttcctt 660
gcttccctgt atgctcagaa aacattgatt tgagcataga cgagagact gaaaaaaaaa 720
tttactttga tctctgtttt tgaattctta ttatttatat tttgcttact accttttttg 780
ccttttgtcc ttttgtggag a 801

<210> 39

- 5 <211> 701
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<220>

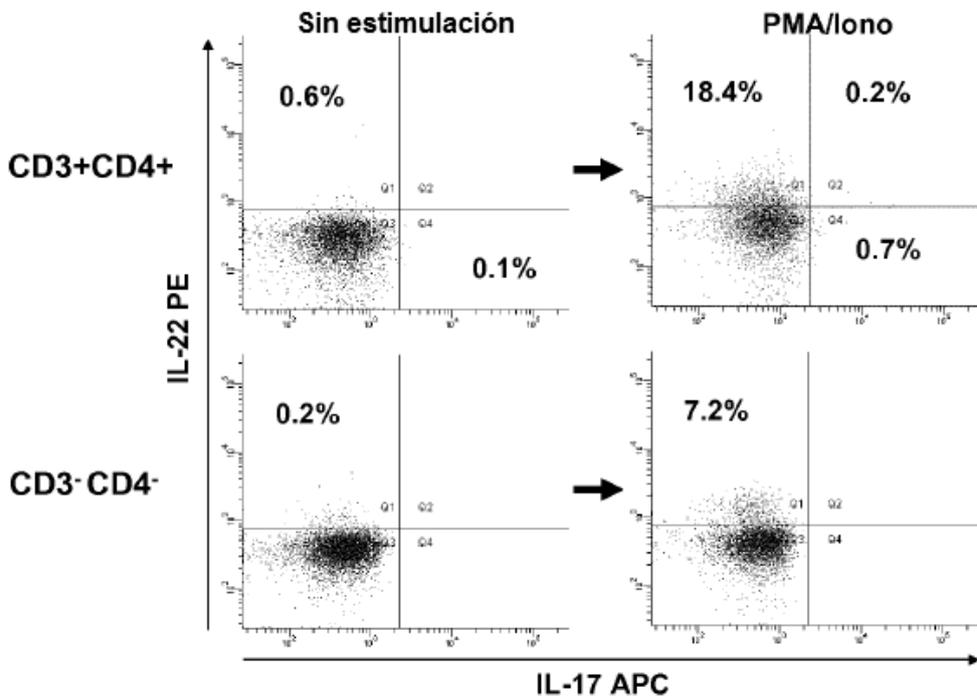
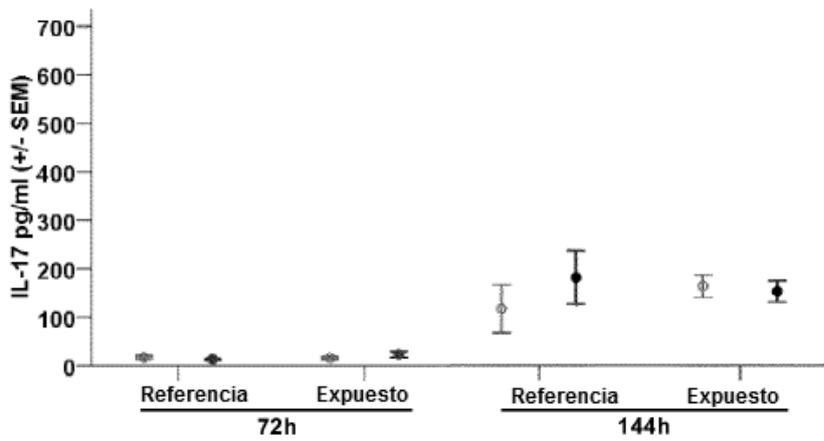
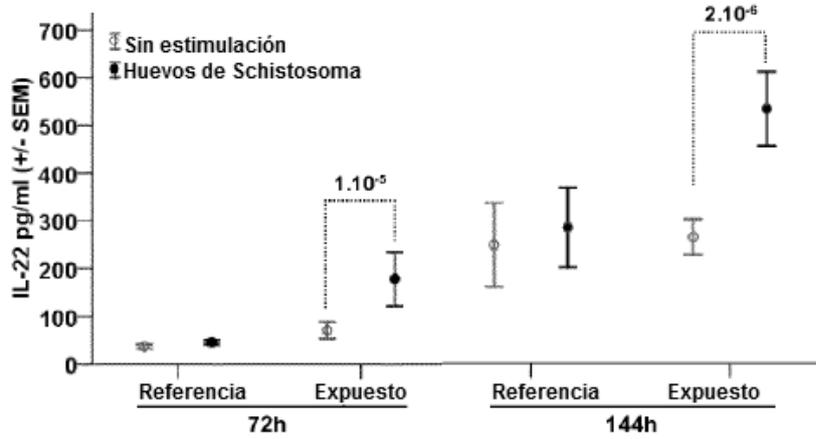
- 10 <221> alelo
- <222> (501)..(501)
- <223> s = c o g

<400> 39

atctgagggc aagcaagggg tctgtgtgct ggagaagagt gaggaaggtg agaattaggg 60
agtgaggcct gggagattat gaggaaagga aacagatcat acagcgcctt ggaggccatt 120
ataaagactt tggtttttac ccttatgaga tgggaagcta ttggcggttt tagagcagga 180
aagtgacatg atctgattta tgttccaagg ctcatgctgg ccacctggtt aagacaaaac 240
tggagggagg caagcagagc ggggacacca atgaggtaac catagtgacc atccagagga 300
gaaatgatgg tggcctggaa taggtagtcc tgagaagtgt tgtattttgg aggtagatca 360
atagaattta ttggtgcatt gaatatata gatgtgaaag aaagcgggga gacaaagata 420
acctcaacgc ttttggcctg agcagctgta agactgggat tgcatttgat cacagggcaa 480
gctcagtcgg gctcaaaact stttgctcct tcctggctgg aacttcgtgt gggcctaaga 540
tgtttaactg gaatttcac tggcagactt aaacattgtg ttcttctttt aaaagctcaa 600
ataacaaata ttccaaaatg taaagcaaaa aaaggattta ttgaaatcat gtgacaatat 660
15 atccctaaca ccatgaagaa gatgacaatt atgatttcca t 701

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método *in vitro* para determinar un riesgo de desarrollar fibrosis o cirrosis hepática en un sujeto infectado con virus de hepatitis o parásitos, comprendiendo el método detectar la presencia de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el locus del gen IL22RA2 en una muestra biológica de dicho sujeto, en donde dicho SNP se selecciona del grupo que consiste en rs6570136, rs7774663, rs11154915 y rs2064501, en donde la presencia de un alelo de G con respecto al SNP rs6570136, un alelo de T con respecto al SNP rs7774663, un alelo de T con respecto al SNP rs11154915 y/o un genotipo CC con respecto al SNP rs2064501 es indicativo de desarrollar fibrosis o cirrosis hepática.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, en donde dicho sujeto está infectado con virus hepático A, virus hepático B, virus hepático C, *Schistosoma japonicum* o *Schistosoma mansoni*.
- 15 3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la presencia del SNP se detecta por secuenciación, hibridación selectiva y/o amplificación selectiva o digestión por enzimas de restricción.
- 20 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde la presencia de genotipo GG con respecto al SNP rs6570136 es indicativa de un riesgo de desarrollar fibrosis o cirrosis hepática.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde la presencia de genotipo TT con respecto al SNP rs7774663 es indicativa de un riesgo de desarrollar fibrosis o cirrosis hepática.
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde la presencia de genotipo TT o CT con respecto al SNP rs11154915 es indicativa de un riesgo de desarrollar fibrosis o cirrosis hepática.



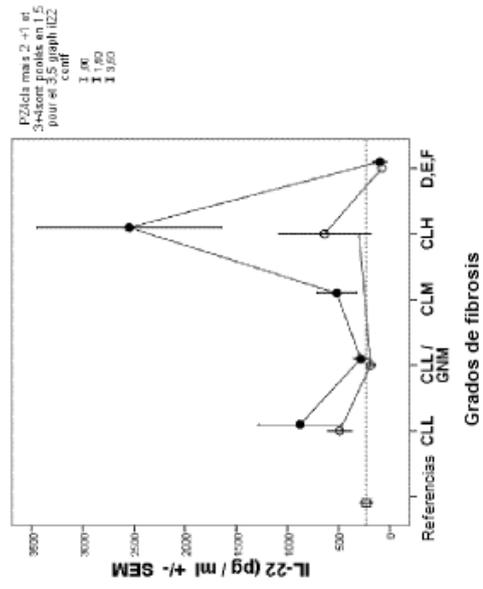


Figura 2C

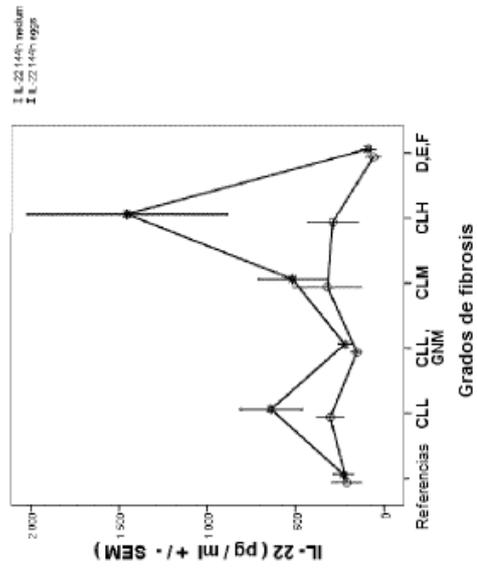


Figura 2B

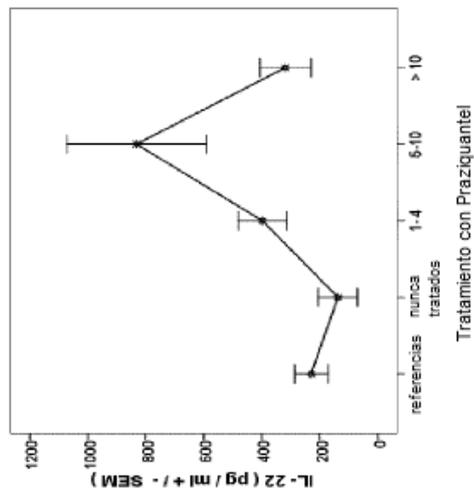


Figura 2A

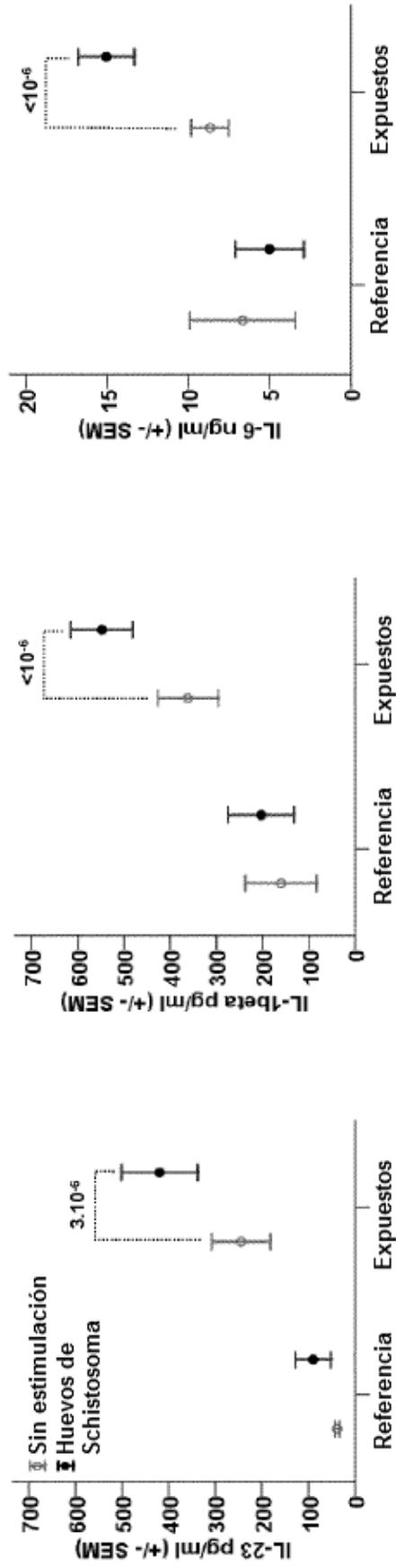


Figura 3A

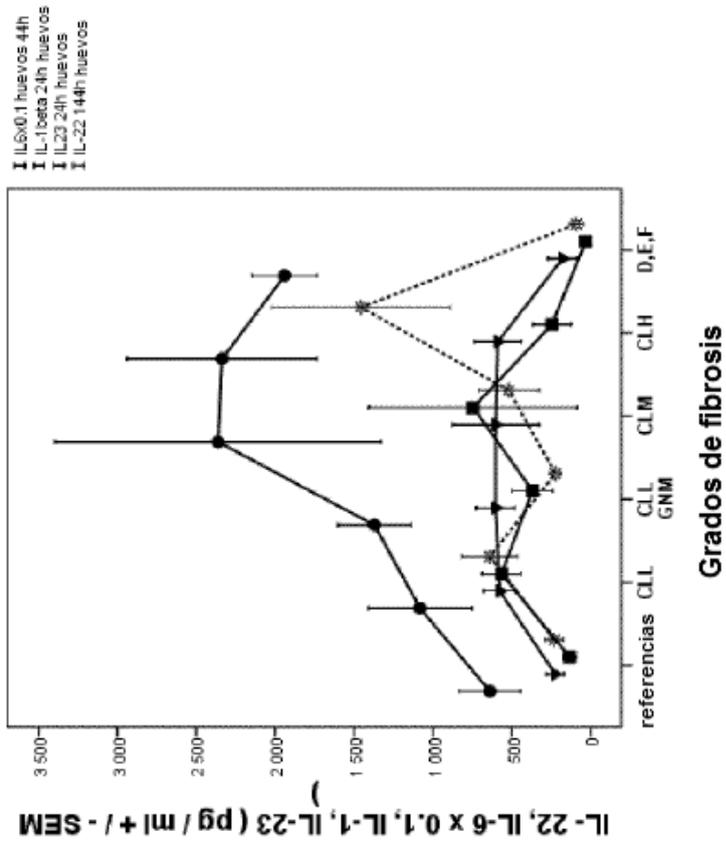


Figura 3C

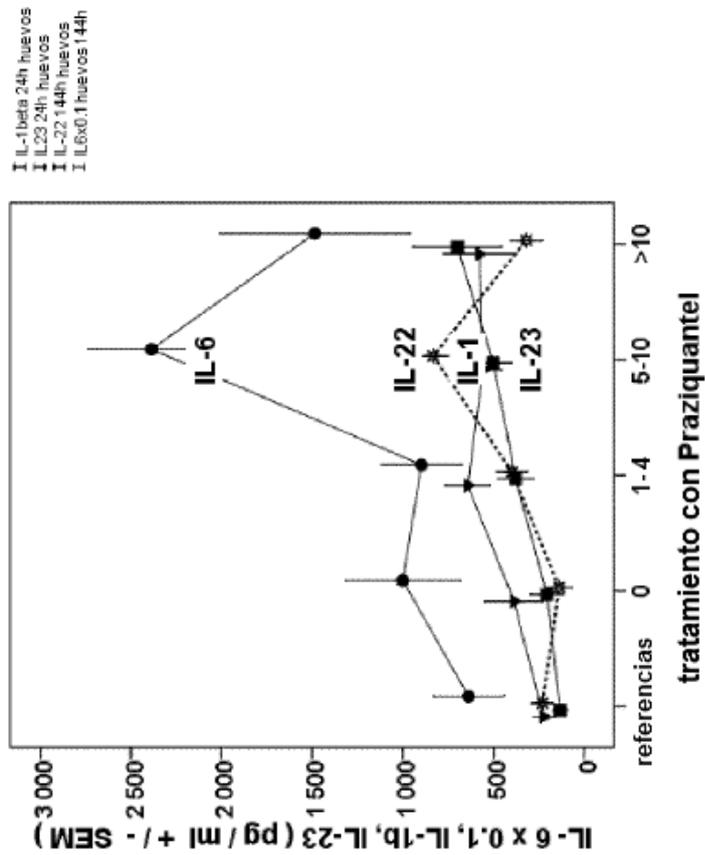


Figura 3B

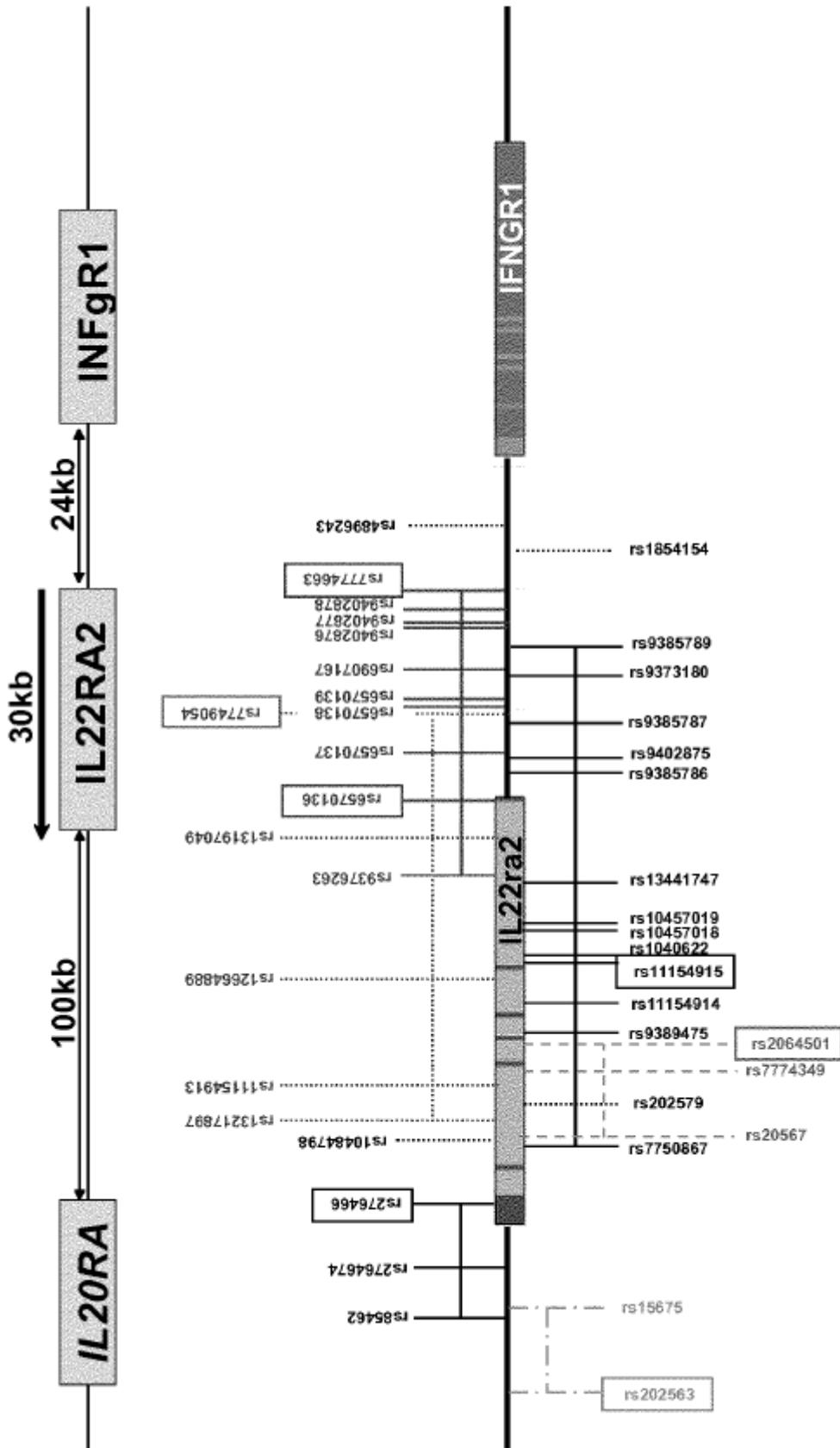


Figura 4