

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/11, A61K 31/70, C07H 21/00, C12Q 1/68</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/25819 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Mai 1999 (27.05.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06868 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Oktober 1998 (29.10.98) (30) Prioritätsdaten: 197 50 702.6 15. November 1997 (15.11.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PEYMAN, Anuschirwan [DE/DE]; Zeilsheimer Strasse 46, D-65779 Kelkheim (DE). UHLMANN, Eugen [DE/DE]; Zum Talblick 31, D-61479 Glashütten (DE). WEISER, Caroline [DE/DE]; Karl-Staib-Strasse 37, D-65795 Hattersheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH; Patent- und Lizenzabteilung, Gebäude K 801, D-65926 Frankfurt am Main (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES AGAINST TENASCIN FOR TREATING VITILIGO</p>		
<p>(54) Bezeichnung: ANTISENSE OLIGONUKLEOTIDE GEGEN TENASCIN ZUR BEHANDLUNG VON VITILIGO</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to specific, optionally modified oligonucleotides with a length of up to 18 nucleotides. Said oligonucleotides correspond to segments of tenascin-coding sequences or can bind to these sequences. The invention also relates to the production and use of the oligonucleotides, for example for the specific inhibition of the expression of tenascin and for producing medicaments used to treat vitiligo.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung betrifft spezifische, gegebenenfalls modifizierte Oligonukleotide mit einer Länge von bis zu 18 Nukleotiden, die Abschnitten Tenascin-kodierender Sequenzen entsprechen bzw. die an diese Sequenzen binden können, deren Herstellung sowie die Verwendung derselben, beispielsweise zur spezifischen Inhibition der Expression von Tenascin und zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Vitiligo verwendet werden können.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Antisense Oligonukleotide gegen Tenascin zur Behandlung von Vitiligo

Die Erfindung betrifft spezifische, gegebenenfalls modifizierte Oligonukleotide mit einer Länge von bis zu 18 Nukleotiden, vorzugsweise einer Länge von 7-15 Nukleotiden, die Abschnitten Tenascin-kodierender Sequenzen entsprechenden und die an diese Sequenzen binden können, deren Herstellung sowie die Verwendung derselben, beispielsweise zur spezifischen Inhibition der Expression von Tenascin und zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Vitiligo verwendet werden können.

Unter Vitiligo wird ein erworbenes Fehlen von Melanozyten verstanden, wodurch hypopigmentierte Hautbereiche entstehen, die in der Regel scharf begrenzt und häufig symmetrisch angeordnet sind, einen oder zwei Flecke bilden oder fast die ganze Haut erfassen. Das Haar in hypopigmentierten Bezirken ist normalerweise weiß und erscheint auch im Wood-Licht weiß. Die betroffenen Hautstellen sind anfällig gegen Sonnenbrand. Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Obwohl die Vitiligo als eine im Laufe des Lebens erworbene Krankheit gilt, findet sich gelegentlich eine familiäre Häufung (autosomal-dominant, mit inkompletter Penetranz und variabler Ausprägung). Sie kann auch einem ungewöhnlichen physischen Trauma, insbesondere einer Schädelverletzung, folgen. Die Assoziation von Vitiligo mit einem Morbus Addison, Diabetes mellitus, perniziöser Anämie oder Schilddrüsendysfunktion wie auch das gehäufte Vorkommen von Antikörpern gegen Thyreoglobulin, Zellen der Nebenniere und Belegzellen des Magens im Serum haben dazu geführt, eine immunologische oder neurochemische Ursache zu vermuten. Antikörper gegen Melanin wurden bei einigen Patienten gefunden.

Alle verfügbaren Therapiemethoden führen nur bei einem Teil der Patienten zu befriedigenden Therapieerfolgen (F. Wach et al., H+G 71 (1996) 206). Zu den vorhandenen Therapien (S. P. W. Kumarasinghe, Ceylon Medical Journal 40 (1995) 94) gehören Photochemotherapien (PUVA), beispielsweise mit Methoxypsoralen, Phenylalanin, oder Khellin, die Transplantation von kultivierten

Melanocyten, "epidermal grafting", und die Behandlung mit Steroiden oder Plazenta-Extrakten. Kürzlich wurde über die Behandlung mit Pseudokatalase berichtet (Schallreuter et al., *Dermatology* 190 (1995) 223). Kleine Herde können auch mit kosmetischer Schminke oder Gerblösungen abgedeckt werden.

Poole et al. (*British Journal of Dermatol.* 137 (1997) 171) konnten zeigen, daß die Vitiligo befallene Haut im Vergleich zu normaler Haut einen hohen Gehalt an Tenascin aufweist. Der hohe Tenascin-Gehalt kann zum Verlust der Pigmentierung beitragen und die Repigmentierung verhindern. Tenascin (Crossin, *J. Cell. Biol.* 61 (1996) 592) ist ein extrazelluläres Matrix Glykoprotein, das aus sechs identischen Untereinheiten besteht, welche am Amino-Terminus über Disulfid-Brücken verknüpft sind. Die Tenascin Untereinheiten weisen eine charakteristische Domänenstruktur auf: Auf eine Cystein-reiche Sequenz am aminotermialen Ende folgen drei, jeweils aus sich wiederholenden Einheiten aufgebaute Sequenzabschnitte aus zum EGF homologen Einheiten, aus zum Fibronectin (Typ III) homologen Einheiten und aus zum Fibrinogen homologen Einheiten.

Es existieren mehrere Isoformen der Tenascin Untereinheiten (im folgenden als Tenascin Isoformen bezeichnet), die sich in der Anzahl der sich wiederholenden Einheiten, die zum Fibronectin Typ III homolog sind, unterscheiden. Diese Isoformen werden durch alternatives splicing der Tenascin pre-mRNA und anschließende Translation der verschiedenen Splicevarianten gebildet (A. Leprini et al., *Perspectives on Developmental Neurobiology* 2 (1994) 117-123). Eine cDNA von humanem Tenascin wurde von A. Siri et al. (*Nucl. Acids Res.* 19 (1991) 525-531) beschrieben (Sequenz in Tabelle 1). Diese cDNA ist unter der Zugangsnummer X56160 in Gen-Datenbanken gespeichert und kann unter dieser Nummer beispielsweise unter EMBL/Genbank/DDBJ/NBRF-PIR erhalten werden. Diese cDNA enthält einen Sequenzabschnitt, der für 12 sich wiederholende Einheiten, die zum Fibrinogen Typ III homolog sind, kodiert. Die cDNAs der anderen Isoformen humanen Tenascins sind in diesem Sequenzabschnitt verkürzt und kodieren für weniger als 12 dieser sich wiederholenden Einheiten.

Die Expression von Tenascin ist räumlich und zeitlich begrenzt und ihm wird eine Bedeutung während der Entwicklung eines Organismus sowie bei pathologischen Veränderungen zugeschrieben (Crossin, vide supra). Solche pathologischen Veränderungen sind beispielsweise Vitiligo, Tumore und Entzündungen.

Eine Möglichkeit zur Regulation der Genexpression bieten Antisense-Oligonukleotide (E. Uhlmann and A. Peyman, Chemical Reviews 90, 543 (1990); S. Agrawal, TIBTECH 1996, 376). In WO 94/21664 (L. Denner et al.) werden Antisense Oligonukleotide gegen Tenascin, die zur Inhibition der Proliferation der glatten Zellmuskulatur eingesetzt werden, beschrieben. Die dort beschriebenen Oligonukleotide haben eine Länge von mindestens 18 Nukleotiden.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, neue Oligonukleotide, die vorteilhafte Eigenschaften aufweisen und die zur vollständigen und/oder teilweisen Inhibition der Genexpression von Tenascin verwendet werden können, bereitzustellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Oligonukleotide, die eine Länge von bis zu 18 Nukleotiden aufweisen, die Expression von Tenascin effektiv beeinflussen können. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Oligonukleotide mit 7 - 17 Nukleotid-Einheiten, die gegebenenfalls modifiziert sind. In besonderen Ausführungsformen der Erfindung weist das Oligonukleotid eine Länge von 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8 oder 7 Nukleotiden auf. Das Oligonukleotid entspricht Abschnitten Tenascin-kodierender Sequenzen (d.h. das Oligonukleotid hat eine Sequenz, die zu dem entsprechenden Abschnitt einer Tenascin-kodierenden Sequenz komplementär ist) und das Oligonukleotid bindet spezifisch an diese Tenascin-kodierende Sequenz (Nukleinsäure), beispielsweise an das Tenascin-Gen und/oder Tenascin mRNA und/oder Tenascin cDNA, wobei die Tenascin-kodierende Sequenz vorzugsweise humanen Ursprungs ist (z.B. humanes Tenascin Gen, humane Tenascin mRNA, humane Tenascin cDNA). Der Abschnitt der Tenascin-

kodierenden Sequenz, dem das Oligonukleotid entspricht bzw. zu dem das Oligonukleotid komplementär ist, hat vorzugsweise eine Länge von 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8 oder 7 Nukleotid-Einheiten (dies gilt insbesondere für die Bestimmung der Länge eines modifizierten und/oder chimären Oligonukleotids bzw. von Oligonukleotid-Analoga).

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Oligonukleotid, das an eine Nukleinsäure, die für eine der Isoformen humanen Tenascins oder Teile derselben kodiert, bindet und deren Expression inhibiert, wobei das Oligonukleotid eine Länge von 7 bis 15 Nukleotiden aufweist und gegebenenfalls modifiziert sein kann sowie die physiologisch verträglichen Salze des Oligonukleotids.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Oligonukleotid, das gegen einen oder mehrere bestimmte Bereiche einer Tenascin-kodierenden Sequenz gerichtet ist, beispielsweise den Translationsstart, den 5'- nicht translatierten Bereich, den kodierenden Bereich und/oder den 3'-nicht-kodierenden Bereich. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann das Oligonukleotid auch gegen einen oder mehrere Bereiche einer Tenascin-kodierenden Sequenz gerichtet sein, die z.B. für bestimmte Domänen des Tenascins kodiert, beispielsweise gegen die Cystein-reiche Domäne, gegen eine zum EGF homologe Domäne, gegen eine zum Fibronektin Typ III homologe Domäne und/oder gegen eine zum Fibrinogen homologe Domäne.

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Oligonukleotid, das an eine Nukleinsäure, die für eine der Isoformen humanen Tenascins oder Teile derselben kodiert, bindet und deren Expression inhibiert, wobei das Oligonukleotid an einen Bereich der Nukleinsäure binden kann, der

- a) einen Teil des 5'-nichtkodierenden Bereichs und/oder den Translationsstart oder
- b) den Translationsstart und/oder einen Teil des kodierenden Bereichs oder

c) einen Teil des kodierenden Bereichs und/oder einen Teil des 3'-nichtkodierenden Bereichs umfaßt.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein Oligonukleotid, das einem Sequenzabschnitt der humanen cDNA gemäß SEQ ID NO. 1 (Tabelle 1) entspricht. Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Oligonukleotid, das einem Sequenzabschnitt der cDNA, die in Gendatenbanken unter der Zugangsnummer X56160 gespeichert ist, entspricht.

In speziellen Ausführungsformen der Erfindung kann ein Oligonukleotid beispielsweise eine der folgenden Sequenzen oder Teile derselben haben:

- SEQ ID NO. 2: 3'- GGTTTGGGTGGAGGTGG -5'
- SEQ ID NO. 3: 3'- GGAGGTGGTACCCCCGG -5'
- SEQ ID NO. 4: 3'- GGTGGTACCCCCGG -5'
- SEQ ID NO. 5: 3'- GGAGGTGGTACCCC -5'
- SEQ ID NO. 6: 3'- AGAAAGAACGAAAGGAA -5'
- SEQ ID NO. 7: 3'- GGAGGTGGTACC -5'
- SEQ ID NO. 8: 3'- GGAGCGATGGCTTCCA -5'
- SEQ ID NO. 9: 3'- AAAGGAACGGGAGCG -5'
- SEQ ID NO. 10: 3'- GGTCGGTTTGGGTGG -5'
- SEQ ID NO. 11: 3'- CTTACAGGTCCGTTGA -5'
- SEQ ID NO. 12: 3'- GGCCGTGTTGCTGT -5'
- SEQ ID NO. 13: 3'- TCACCCCTCTTTCTGG -5'
- SEQ ID NO. 14: 3'- GGACACCGACACGG -5'
- SEQ ID NO. 15: 3'- AACGGGAGCGATGG -5'
- SEQ ID NO. 16: 3'- ATCTCGGGGTCGTC -5'
- SEQ ID NO. 17: 3'- AAAGAACGAAAGGAA -5'
- SEQ ID NO. 18: 3'- GGTGGTACCCC -5'
- SEQ ID NO. 19: 3'- CCCGGTACTGA -5' und

SEQ ID NO. 20: 3'- CCACAGAAAGAAC -5'.

Die Sequenzen SEQ ID NO. 2 bis SEQ ID NO. 20 entsprechen Abschnitten der Tenascin-kodierenden cDNA, wie sie in Tabelle 1 dargestellt ist. Ein Oligonukleotid, das eine der Sequenzen SEQ ID NO. 2 bis SEQ ID NO. 20 hat, ist komplementär zu einem entsprechenden Abschnitt einer Tenascin-kodierenden Nukleinsäure, z.B. einer humanen Tenascin cDNA und kann an diese Nukleinsäure binden. Sequenzen SEQ ID NO.3, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7 und SEQ ID NO. 18 sind Beispiele für Oligonukleotide, die eine Sequenz aufweisen, die gegen den Translationsstart der Tenascin-kodierenden Sequenzen gerichtet ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Derivate eines Oligonukleotids, beispielsweise dessen Salze, insbesondere dessen physiologisch verträglichen Salze. Unter physiologisch verträglichen Salzen werden in Wasser leicht lösliche, lösliche und wenig lösliche Verbindungen, beispielsweise gemäß der Definition im "Deutschen Arzneibuch" (9. Ausgabe 1986, Amtliche Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart), Seite 19, verstanden. Eine spezielle Ausführungsform der Erfindung betrifft das Natriumsalz des erfindungsgemäßen Oligonukleotids. Derivate sind auch modifizierte Oligonukleotide.

Ein Oligonukleotid kann beispielsweise vollständig oder teilweise aus den natürlichen Nukleotiden Adenosinphosphat, Guanosinphosphat, Inosinphosphat, Cytidinphosphat, Uridinphosphat und Thymidinphosphat aufgebaut sein. Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Oligonukleotid, das aus den natürlichen Nukleosiden Adenosin, Guanosin, Inosin, Cytidin, Uridin und Thymidin aufgebaut ist und in welchem die Nukleoside über Phosphorsäurediester Internukleosid-Brücken („Phosphorsäurediester-Brücken“) miteinander verknüpft sind.

In anderen Ausführungsformen der Erfindung kann ein Oligonukleotid gegebenenfalls ein oder mehrere Modifikationen, beispielsweise chemische Modifikationen, enthalten. Ein Oligonukleotid kann mehrere gleiche und/oder

verschiedene Modifikationen aufweisen. Modifikationen können an bestimmten Nukleosid Positionen (Nukleobase und/oder β -D-2'-Deoxyribose Einheit) und/oder bestimmten Internukleosid-Brücken lokalisiert sein.

Beispiele für chemische Modifikationen sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in E. Uhlmann and A. Peyman, Chemical Reviews 90 (1990) 543 und "Protocols for Oligonukleotides and Analogs" Synthesis and Properties & Synthesis and Analytical Techniques, S. Agrawal, Ed, Humana Press, Totowa, USA 1993, S. T. Crooke, F. Bennet, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 36 (1996) 107-129 und J. Hunziber and C. Leumann (1995) Mod. Synt. Methods, 7, 331-417 beschrieben.

Die chemische Modifikation eines Oligonukleotids kann beispielsweise

a) den vollständigen oder teilweisen Ersatz der Phosphorsäurediester-Brücken (Internukleosid-Brücke) durch modifizierte Phosphobrücken bedeuten, wobei Phosphorothioat-, Phosphorodithioat-, $\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ -Phosphoramidat-, Boranophosphat-, Phosphat-(C_1 - C_{21})-O-Alkylester, Phosphat-[(C_6 - C_{12})Aryl-(C_1 - C_{21})-O-Alkyl]ester, (C_1 - C_8)Alkylphosphonat- und/oder (C_6 - C_{12})-Arylphosphonat-Brücken Beispiele für modifizierte Phosphobrücken sind, wobei

R^1 und $\text{R}^{1'}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1 - C_{18})-Alkyl, (C_6 - C_{20})-Aryl, (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl, bevorzugt für Wasserstoff, (C_1 - C_8)-Alkyl und/oder Methoxyethyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl und/oder Methoxyethyl stehen

oder

R^1 und $\text{R}^{1'}$ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom aus der Reihe O, S, N enthalten kann;

und/oder

b) den vollständigen oder teilweisen Ersatz der 3'- und/oder 5'-Phosphorsäurediester Internukleosid Brücken („Phosphorsäurediesterbrücken“) durch "Dephospho"-Brücken (beschrieben beispielsweise in Uhlmann, E. und Peyman, A. in "Methods in Molecular Biology", Vol. 20, "Protocols for

Oligonukleotides and Analogs", S. Agrawal, Ed., Humana Press, Totowa 1993, Chapter 16, 355ff) bedeuten, wobei Formacetal-, 3'-Thioformacetal-, Methylhydroxylamin-, Oxim-, Methylendimethylhydrazo-, Dimethylsulfon- und/oder Silylgruppen Beispiele für "Dephospho"-Brücken sind;
und/oder

c) den vollständigen oder teilweisen Ersatz des Zuckerphosphat-Rückgrats (Ersatz von Zucker-Phosphat-Einheiten) durch andere Einheiten bedeuten, wobei die andere Einheit beispielsweise geeignet, ist ein "Morpholin-Derivat"-Oligomer (beispielsweise in E. P. Stirchak et al., Nucleic Acids Res. 17 (1989) 6129 beschrieben) aufzubauen (d.h. Ersatz durch eine Morpholino-Derivat Einheit) und/oder geeignet ist eine Polyamid Nucleinsäure ("PNA") (beispielsweise beschrieben in P. E. Nielsen et al, Bioconj. Chem. 5 (1994) 3 (EP 0 672 677)) aufzubauen (d.h. Ersatz durch eine PNA Einheit, beispielsweise 2-Aminoethylglycin) und/oder geeignet ist, eine Phosphomonosäureester Nucleinsäure ("PHONA", „PMENA“) (beschrieben beispielsweise in Peyman et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35 (1996) 2632-2638, EP 0 739 898) aufzubauen (d.h. Ersatz durch eine PHONA Einheit);
und/oder

d) den vollständigen oder teilweisen Ersatz der β -D-2'-Desoxyribose (β -D-2'-Desoxyribose-Einheiten) durch modifizierte Zuckereinheiten bedeuten, wobei α -D-2'-Desoxyribose, L-2'-Desoxyribose, 2'-F-2'-Desoxyribose, 2'-O-(C₁-C₆)Alkyl-Ribose, vorzugsweise 2'-O-Methylribose, 2'-O-(C₂-C₆)Alkenyl-Ribose, 2'-[O-(C₁-C₆)Alkyl-O-(C₁-C₆)Alkyl]-Ribose, 2'-NH₂-2'-desoxyribose, β -D-Xylofuranose, α -Arabinofuranose, 2,4-Dideoxy- β -D-erythro-hexo-pyranose, carbocyclische Zuckeraanlaoga (beschrieben beispielsweise in Froehler, J. Am. Chem. Soc. 114 (1992) 8320), offenkettige Zuckeraanaloge (beschrieben beispielsweise in Vandendriessche et al., Tetrahedron 49 (1993) 7223) und Bicyclo-Zuckeraanaloge (beschrieben beispielsweise in M. Tarkov et al., Helv. Chim. Acta 76 (1993) 481) Beispiele für modifizierte Zuckereinheiten sind;
und/oder

e) die Modifikation beziehungsweise den vollständigen oder teilweisen Ersatz der natürlichen Nukleosid-Basen durch modifizierte (Nukleosid-) Basen („Nukleobasen“) bedeuten, wobei 5-(Hydroxymethyl)uracil, 5-Aminouracil, Pseudouracil, Dihydrouracil, 5-(C₁-C₆)-Alkyl-uracil, 5-(C₂-C₆)-Alkenyl-uracil, 5-(C₂-C₆)-Alkynyl-uracil, 5-(C₁-C₆)-Alkyl-cytosin, 5-(C₂-C₆)-Alkenyl-cytosin, 5-(C₂-C₆)-Alkynyl-cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, 7-Deaza-7-substituierte Purine, 7-Deaza-8-substituierte Purine, 8-Azapurine, 2,4-Diamino-purine, 5-Bromcytosin, 5-Bromuracil, 5-Chlorcytosin, 5-Chloruracil, 5-Fluorcytosin, 5-Fluoruracil, Hypoxanthin und Uracil Beispiele für modifizierte Basen sind;

und/oder

f) die Konjugation mit einem oder mehreren Molekülen (Oligonukleotid-Konjugate), die die Eigenschaft(en) des Oligonukleotids an spezielle Anforderungen anpassen bzw. die Eigenschaften (z.B. Zellpenetration, Nukleasestabilität, Affinität zur Tenascin-kodierenden Target-Sequenz, Pharmakokinetik) des Oligonukleotids (z.B. Antisense-Oligonukleotid, Tripelhelix-bildendes Oligonukleotid) günstig beeinflussen und/oder bei der Hybridisierung des Oligonukleotids an die Target-Sequenz diese unter Bindung und/oder Quervernetzung angreifen kann bzw. können, bedeuten, wobei Poly-Lysin, Interkalatoren wie Pyren, Acridin, Phenazin, Phenanthridin, fluoreszierende Verbindungen wie Fluorescein, Cross-Linker wie Psoralen, Azidoproflavin, lipophile Moleküle wie (C₁₂-C₂₀)-Alkyl, Lipide wie 1,2-Di-hexadecyl-rac-glycerin, Steroide wie Cholesterin, Testosteron, Vitamine wie Vitamin E, Poly- bzw. Oligo-ethylenglycol, (C₁₂-C₁₈)-Alkyl-Phosphatdiester und -O-CH₂-CH(OH)-O-(C₁₂-C₁₈)-Alkyl Beispiele für Moleküle sind, die an ein Oligonukleotid konjugiert werden können, wobei solche Moleküle am 5'- und/oder am 3'-Ende und/oder innerhalb der Sequenz, z.B. über eine Nukleobase an das Oligonukleotid konjugiert sein können;

und/oder

g) die Konjugation an ein 2'5'-verbundenes Oligoadenylat oder ein Derivat desselben bedeutet, wobei ein 2'5'-verbundenes Triadenylat, ein 2'5'-verbundenes Tetraadenylat, ein 2'5'-verbundenes Pentaadenylat u.s.w. Beispiele für 2'5'-

verbundene Oligoadenylate sind und Cordycepin (2'5'-verbundenes 3'-Deoxyadenylat) ein Beispiel für ein Derivat eines 2'5'-verbundenen Oligoadenylats ist, wobei die Konjugation vorzugsweise über einen Linker erfolgt, wobei das 5'-Ende des 2'5'-verbundenen Oligoadenylats vorzugsweise eine Phosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe sein kann, wobei der Linker beispielsweise ein Oligoethylenglykole sein kann, wobei Triethylenglykol, Tetraethylenglykol und Hexaethylenglykol Beispiele für Oligoethylenglykol Linker sind; und/oder

h) die Einführung einer 3'-3'- und/oder 5'-5'-Inversion am 3' und/oder am 5'-Ende des Oligonukleotids bedeuten, wobei diese Art der chemischen Modifikation dem Fachmann bekannt und beispielsweise in M. Koga et al., J. Org. Chem. 56 (1991) 3757 beschrieben ist.

In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung weist das Oligonukleotid eine oder mehrere chemische Modifikationen auf, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus

- a) dem vollständigen oder teilweisen Ersatz der Phosphorsäurediesterbrücken durch Phosphorothioat- und/oder (C₁-C₈)Alkylphosphonat-Brücken,
- b) dem vollständigen oder teilweisen Ersatz des Zuckerphosphat-Rückgrats durch PNA-Einheiten und/oder PHONA-Einheiten,
- c) den vollständigen oder teilweisen Ersatz der β-D-2'-Desoxyriboseeinheiten durch 2'-F-2'-Desoxyribose, 2'-O-(C₁-C₆)Alkyl-Ribose und/oder 2'-[O-(C₁-C₆)Alkyl-O-(C₁-C₆)Alkyl]-Ribose,
- d) den vollständigen oder teilweisen Ersatz der natürlichen Nucleosid-Basen durch 5-(C₂-C₆)-Alkynyl-uracil und/oder 5-(C₂-C₆)-Alkynyl-cytosin,
- e) die Konjugation des Oligonukleotids mit einem oder mehreren Molekülen, die unabhängig voneinander ausgewählt werden können aus der Reihe enthaltend lipophile Moleküle, z.B. (C₁₂-C₂₀)-Alkyl, Lipide, z.B. 1,2-Di-hexadecyl-rac-glycerin, Steroide, z.B. Cholesterin und/oder Testosteron, Vitamine, z.B. Vitamin E, Poly- bzw. Oligo-ethylenglycol, (C₁₂-C₁₈)-Alkyl-Phosphatdiestern und -O-CH₂-CH(OH)-O-(C₁₂-C₁₈)-Alkyl und

- f) ein oder mehreren 3'-3'- Inversionen am 3'-Ende des Oligonucleotids, In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist das Oligonukleotid eine oder mehrere chemische Modifikationen auf, die unabhängig voneinander ausgewählt werden können aus der Reihe enthaltend
- den vollständigen oder teilweisen Ersatz der Phosphorsäurediesterbrücken (Phosphodiester Brücken) durch Phosphorothioat-Brücken,
 - den vollständigen oder teilweisen Ersatz der β -D-2'-Desoxyriboseeinheiten durch 2'-F-2'-Desoxyribose, 2'-O-(C₁-C₆)Alkyl-Ribose und/oder 2'-[O-(C₁-C₆)Alkyl-O-(C₁-C₆)Alkyl]-Ribose,
 - die Konjugation mit lipophilen Molekülen, z.B. (C₁₂-C₂₀)-Alkyl, mit Lipiden, z.B. 1,2-Di-hexadecyl-rac-glycerin, mit (C₁₂-C₁₈)-Alkyl-Phosphatdiestern und/oder mit -O-CH₂-CH(OH)-O-(C₁₂-C₁₈)-Alkyl.

Verfahren zur Herstellung eines Oligonukleotid-Konjugats sind dem Fachmann bekannt und z.B. in Uhlmann, E. & Peyman, A., Chem. Rev. 90 (1990) 543 und/oder M. Manoharan in "Antisense Research and Applications", Crooke and Lebleu, Eds., CRC Press, Boca Raton, 1993, Chapter 17, S.303ff. und/oder EP-A 0 552 766 beschrieben.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird ein Oligonukleotid bereitgestellt, das eine oder mehrere Modifikationen aufweisen kann und das eine der Sequenzen SEQ ID NO. 2 - SEQ ID NO. 20 aufweist bzw. das einer der Sequenzen SEQ ID NO. 2 bis SEQ ID NO. 20 entspricht bzw. das den entsprechenden Sequenz-Abschnitten einer Tenascin-kodierenden Sequenz entspricht und an diesen Abschnitt der Tenascin-kodierenden Sequenz binden kann.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird Oligonukleotid bereitgestellt, in dessen Sequenz jedes Nukleotid (Base und/oder Zucker und/oder Internukleosid Brücke) modifiziert ist. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung ist beispielsweise das Oligonukleotid vollständig aus Phosphorothioaten

aufgebaut (durchgängig modifiziertes Phosphothioat, alle Internukleosid Brücken modifiziert). In einer weiteren speziellen Ausführungsform der Erfindung wird ein Oligonukleotid bereitgestellt, das einer der Sequenzen SEQ ID NO. 2 - SEQ ID NO. 20 entspricht, wobei aber die Phosphodiester Brücken zwischen den einzelnen Nukleosiden (d.h. die Internukleosid-Brücken zwischen den einzelnen Nukleosiden) vollständig durch Phosphothioat Brücken (d.h. Phosphothioatgruppen zwischen den Nukleosiden) ersetzt sind.

In einer weiteren besonderen Ausführungsform der Erfindung wird ein Oligonukleotid bereitgestellt, indem nur ein Teil der Phosphodiester Brücken durch Phosphothioat Brücken ersetzt ist. Insbesondere beinhaltet die Erfindung Oligonukleotide die nur minimal (bzw. partiell) modifiziert sind. Das Prinzip der minimal modifizierten Oligonukleotide ist beschrieben in A. Peyman, E. Uhlmann, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 377 (1996) 67-70. Dabei werden 1-5, vorzugsweise 1-3 endständige Nukleotid-Einheiten (bzw. vorzugsweise die entsprechenden Internukleosid-Brücken) am 5'- und/oder am 3'-Ende und ggf. zusätzlich ausgewählte interne Pyrimidin-Positionen bzw. vorzugsweise die entsprechenden Internukleosid Brücken, die am 3'- und/oder 5'-Ende des entsprechenden Pyrimidin Nukleosids lokalisiert sind, modifiziert bzw. ersetzt, wobei vorzugsweise Internukleosid Brücken durch Phosphorothioat Brücken ersetzt werden. Auf diese Weise minimal modifizierte Oligonukleotide weisen besonders vorteilhafte Eigenschaften auf, beispielsweise zeigen sie besondere Nukleasestabilität bei minimaler Modifikation.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Oligonukleotid, bei dem ausgewählte Internukleosid Brücken durch modifizierte Internukleosid Brücken ersetzt wird, vorzugsweise durch Phosphorothioat Brücken.

Gegenstand der Erfindung ist ein Oligonukleotid bei dem entweder

- a) nur bestimmte Phosphodiester Internukleosid-Brücken oder
- b) alle Phosphodiester Internukleosid-Brücken

modifiziert sind.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein bei dem 1 - 5 endständige Internukleosid-Brücken am 5'-und/oder am 3'-Ende des Oligonukleotids modifiziert sind. Gegenstand der Erfindung ist auch ein Oligonukleotid, bei dem die am 3'- und/oder 5'-Ende von nicht endständigen Nukleosiden, die eine Pyrimidin Base enthalten (interne Pyrimidin Nukleoside), lokalisierten Internukleosid-Brücken modifiziert sind.

Spezielle Ausführungsformen der Erfindung beinhalten ein minimal modifiziertes Oligonukleotid, das ist eine der Sequenzen, ausgewählt aus der Reihe der Sequenzen SEQ ID NO. 21 bis SEQ ID NO. 39, aufweist, wobei

- SEQ ID NO. 21: 3'- GsGsTsTsTGGGTsGGAGGsTsGsG -5',
- SEQ ID NO. 22: 3'- GsGsAsGGTsGGTsACsCCsCCsGsG -5',
- SEQ ID NO. 23: 3'- GsGsTGGTsACsCsCCsCsGsG -5',
- SEQ ID NO. 24: 3'- GsGsAGGTsGGTsACsCsCsC -5',
- SEQ ID NO. 25: 3'- AsGsAAAGAAAsCsGAAAGGsAsA -5',
- SEQ ID NO. 26: 3'- GsGsAGGTsGGTsAsCsC -5',
- SEQ ID NO. 27: 3'- GsGsAGCsGATsGGCsTsTsCsCsA -5',
- SEQ ID NO. 28: 3'- AsAsAGGAACsGGGAGsCsG -5',
- SEQ ID NO. 29: 3'- GsGsTCGGTsTsTGGGTsGsG -5',
- SEQ ID NO. 30: 3'- CsTsTACAGGTsCsCGTsTsGsA -5',
- SEQ ID NO. 31: 3'- GsGsCsCGsTGTsTCGCsTsGsT -5',
- SEQ ID NO. 32: 3'- TsCsACsCCsCTsCsTTsTsCsTsGsG -5',
- SEQ ID NO. 33: 3'- GsGsAsCACsCGACsACsGsG -5',
- SEQ ID NO. 34: 3'- AsAsCsGGGAGCGATsGsG -5',
- SEQ ID NO. 35: 3'- AsTsCsTCGGGGTsCsGsTsC -5',
- SEQ ID NO. 36: 3'- AsAsAGAACsGAAAGGsAsA -5',
- SEQ ID NO. 37: 3'- GsGsTGGTsACsCsCsC -5',
- SEQ ID NO. 38: 3'- CsCsCsGGTsACsTsGsA -5',

SEQ ID NO. 39: 3'- CsCsAsCAGAAAGsAsAsC -5' ist und

wobei "s" die Position einer modifizierten Internukleosid-Brücke bzw. Dephosphobrücke angibt, wobei „s“ vorzugsweise die Position einer Phosphorothioat Brücke angibt .

Die Sequenzen SEQ ID NO. 21 bis SEQ ID NO. 39 entsprechen den Sequenzen SEQ ID NO. 2 - SEQ ID NO. 20, d.h. sie können an die gleichen Bereiche einer Tenascin-kodierenden Sequenz binden, wobei allerdings im Gegensatz den SEQ ID NO. 2-20 ein Teil der Phosphodiester Brücken durch modifizierte Phosphodiester-Brücken bzw. Dephosphobrücken, vorzugsweise durch Phosphothioat-Brücken (in der Sequenz durch ein "s" gekennzeichnet) ersetzt ist.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft chimäre Oligonukleotide. Ein chimäres Oligonukleotid ist aus mindestens zwei verschiedenen Sequenzabschnitten aufgebaut, beispielsweise aus einem DNA-Abschnitt und einem modifizierten Abschnitt, z.B. einem PNA-Abschnitt und/oder einem PHONA-Abschnitt. Diese unterschiedlichen Abschnitte verleihen dem gesamten Oligonukleotid besondere Eigenschaften.

Eine besondere Form chimärer Oligonukleotide ist beispielsweise in Matteucci und Wagner, Nature 384 SUPP (1996) 20-22 beschrieben. Ein chimäres Oligonukleotid kann z.B.

1. eine sogenannte "Core Sequenz", die aus etwa sieben Nukleotiden besteht und die die RNase H aktivieren kann sowie
2. eine oder mehrere flankierende Sequenzen, welche die Affinität, Spezifität und/oder Nuklease-Stabilität des Oligonukleotids erhöhen, enthalten.

Beispielsweise kann die "Core Sequenz" an bestimmten Positionen modifizierte Internukleosid Brücken aufweisen, beispielsweise kann die „Core Sequenz“ Phosphorothioat und/oder Phosphodiester Brücken enthalten. Als flankierende Sequenzen eignen sich beispielsweise Sequenzen, bei denen das Zuckerphosphat Rückgrat (Ersatz einer oder mehrerer Zuckerphosphat Einheiten) und/oder β -D-2'-

Deoxyriboseeinheiten ersetzt sind. Als flankierende Sequenzen eignen sich beispielsweise PNAs und/oder 2'-O-Alkyl-Derivate wie etwa 2'-O-Methyl- und/oder 2'-O-Propyl- und/oder 2'-Methoxyethoxy-Derivate.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein chimäres Oligonukleotid, das eine der Sequenzen SEQ ID NO. 40 - SEQ ID NO. 58 aufweist, wobei

x unabhängig voneinander für eine unmodifizierte oder eine modifizierte Phosphodiester Internukleosid Brücke oder eine Dephosphobrücke, vorzugsweise für Phosphorothioat und/oder Phosphordiester steht

und

y unabhängig voneinander für den Ersatz einer Zuckerphosphat Einheit oder einer β -D-2'-Deoxyriboseeinheit, vorzugsweise für 2'-O-Methyl-, 2'-O-Propyl- und/oder 2'-Methoxyethoxyribose oder einen PNA-Baustein steht,

wobei

SEQ ID NO. 40: 3'- GyGyTyTyTyGxGxGxTxGxGxAxGyGyTyGyG -5',

SEQ ID NO. 41: 3'- GyGyAyGyGyTxGxGxTxAxCxCxCyCyCyGyG -5',

SEQ ID NO. 42: 3'- GyGyTxGxGxTxAxCxCxCxCyCyGyG -5',

SEQ ID NO. 43: 3'- GyGyAyGyGxTxGxGxTxAxCyCyCyC -5',

SEQ ID NO. 44: 3'- AyGyAyAxAxGxAxAxCxGxAxAxAyGyGyAyA -5',

SEQ ID NO. 45: 3'- GyGyAxGxGxTxGxGxTxAyCyC -5',

SEQ ID NO. 46: 3'- GyGyAxGxCxGxTxGyGyCyTyTyCyCyA -5',

SEQ ID NO. 47: 3'- AyAyAyGxGxAxAxCxGxGyGyAyGyCyG -5',

SEQ ID NO. 48: 3'- GyGyTyCxGxGxTxTxTxGxGyGyTyGyG -5',

SEQ ID NO. 49: 3'- CyTyTyAxCxAxGxGxTxCxCxGyTyTyGyA -5',

SEQ ID NO. 50: 3'- GyGyCyCxGxTxGxTxTxCxGyCyTyGyT -5',

SEQ ID NO. 51: 3'- TyCyAyCxCxCxTxTxTxTyTyCyTyGyG -5',

SEQ ID NO. 52: 3'- GyGyAyCxAxCxCxGxAxCxAyCyGyG -5',

SEQ ID NO. 53: 3'- AyAyCyGxGxGxAxGxGxGxAyTyGyG -5',

SEQ ID NO. 54: 3'- AyTyCyTxCxGxGxGxTxCxGyTyC -5',

SEQ ID NO. 55: 3'- AyAyAyGxAxAxCxGxAxAxGyGyAyA -5',

SEQ ID NO. 56: 3'- GyGyTxGxGxTxAxCxCyCyC -5',

SEQ ID NO. 57: 3'- CyCxCxGxGxTxAxCyTyGyA -5',

SEQ ID NO. 58: 3'- CyCyAxCxAxGxAxAxGyAyAyC -5' ist.

Die Sequenzen SEQ ID NO. 40 - SEQ ID NO. 58 entsprechen den oben genannten Sequenzen SEQ ID NO. 2 bis SEQ ID NO. 20, d.h. sie binden an die entsprechenden Sequenzabschnitte einer Tenascin-kodierenden Sequenz, wobei allerdings die genannten Modifikationen enthalten sind.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Oligonukleotide. Die beschriebenen Oligonukleotide können mit Hilfe verschiedener bekannter, chemischer Verfahren, z.B. unter Anwendung der Standard Phosphoramidit-Chemie unter Verwendung von Jod bzw. TED (Tetraethylthiuramdisulfid) als Oxidationsmittel, hergestellt werden. Dieses Verfahren ist z.B. in Eckstein, F. (1991) "Oligonukleotides and Analogues, A Practical Approach", IRL Press, Oxford beschrieben. Die Oligonukleotide können auch durch Verfahren hergestellt werden, die gegebenenfalls einen oder mehrere enzymatische Schritte enthalten.

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Oligonukleotide. Die Oligonukleotide können zur Hybridisierung bzw. Bindung an Tenascin-kodierende (einzelsträngige und/oder doppelsträngige) Nucleinsäuren, beispielsweise DNA (z.B. Gene, cDNA) und/oder RNA (z.B. pre-mRNA, mRNA) verwendet werden. Insbesondere betrifft dies die Verwendung der Oligonukleotide zur Hybridisierung mit bzw. Bindung an Nucleinsäuren, die die Sequenz SEQ ID NO. 1 gemäß Tabelle 1 aufweisen bzw. mit Nucleinsäuren, die Teile dieser Sequenz aufweisen (beispielsweise Sequenzen, die für Tenascin Isoformen kodieren) bzw. mit Nucleinsäuren, deren Sequenz geringfügig von diesen Sequenzen abweicht (die z.B. eine oder mehrere Punktmutationen aufweisen).

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Oligonukleotide zur Modulation sowie zur ganzen oder teilweisen Inhibition der Expression von Tenascin bzw. verschiedener Tenascin Isoformen bzw. von Mutanten derselben, beispielsweise zur ganzen oder teilweisen Inhibition der Transkription und/oder der Translation.

Die Erfindung betrifft beispielsweise die Verwendung der Oligonukleotide als Antisense Oligonukleotide. Darüber hinaus können die Oligonukleotide als Hilfsmittel in der Molekularbiologie verwendet werden.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Oligonukleotide als Arzneimittel und/oder Diagnostikum bzw. die Verwendung der Oligonukleotide zur Herstellung von Arzneimitteln und/oder Diagnostika. Insbesondere können die Oligonukleotide in Arzneimitteln, die zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten, die mit der Expression bzw. einer Überexpression von Tenascin einhergehen, eingesetzt werden. Da die Expression von Tenascin normalerweise, d.h. z.B. beim gesunden Menschen räumlich und zeitlich begrenzt ist, kann ein Abweichen von dieser normalen räumlichen und zeitlichen Expression, als Überexpression angesehen werden. Weiterhin können die Oligonukleotide für in Diagnostischen Verfahren eingesetzt werden. Solche Diagnostischen Verfahren können z.B. zur Diagnose bzw. Früherkennung von Krankheiten eingesetzt, die mit einer abnormalen Expression (z.B. Überexpression) von Tenascin einhergehen werden.

Die Erfindung betrifft auch einen Testkit, der ein oder mehrere erfindungsgemäße Oligonukleotide und gegebenenfalls weitere Komponenten enthält. Solch ein Testkit kann beispielsweise in der Diagnostik und zur Vorsorge, beispielsweise von Hautkrebskrankungen, eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Oligonukleotide bzw. von Arzneimitteln, die diese Oligonukleotide enthalten, zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Tenascin bzw. eine Überexpression von Tenascin ursächlich bzw. beteiligt ist.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung der Oligonukleotide bzw. von Arzneimitteln, die diese Oligonukleotide enthalten, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, bei denen eine Fehlsteuerung bzw. Störung der Einwanderung bzw. des Vorhandenseins bzw. der Einlagerung von Melanocyten in Epithelzellschichten, beispielsweise in Epithelzellschicht der Epidermis, der Aderhaut des Auges oder der Substantia nigra, zugrunde liegt bzw. beteiligt ist und

von Morbus Addison, Diabetes mellitus, perniziöser Anämie und/oder Schilddrüsendysfunktionen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung der Oligonukleotide bzw. von Arzneimitteln, die diese Oligonukleotide enthalten zur Behandlung und/oder Prävention von Vitiligo und anderen Depigmentierungskrankheiten bzw. Depigmentierungsstörungen (z.B. der Haut, Haare, Augen) beispielsweise Albinismus und/oder zur Behandlung von Psoriasis und/oder zur Behandlung von Krebs, z.B. zur Inhibitoren von Tumorwachstum und Tumormetastasierung, beispielsweise bei Melanomen und/oder zur Behandlung von Entzündungen, insbesondere als Entzündungshemmer und/oder zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, beispielsweise der Restenose.

Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung der Oligonukleotide zur Behandlung von Vitiligo bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Vitiligo verwendet werden können. Die Erfindung betrifft darüber hinaus ganz allgemein (d.h. auch Oligonukleotide mit einer Länge von größer oder gleich 18 Nukleotiden) die Verwendung von Oligonukleotiden zur Behandlung von Vitiligo bzw. die Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Vitiligo verwendet werden können.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung zur Behandlung von Vitiligo in Kombination mit bekannten therapeutischen Verfahren, beispielsweise in Kombination a) mit Photochemotherapie (PUVA), z.B. unter Verwendung von Methoxypsoralen, Phenylalanin und/oder Khellin und/oder b) mit der Transplantation von kultivierten Melanozyten ("epidermal grafting") und/oder c) mit einer Steroid-Behandlung und/oder d) mit einer Behandlung mit Plazenta-Extrakten und/oder e) mit einer Behandlung mit Pseudokatalase.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln (pharmazeutischen Zubereitungen). Zur Herstellung von Arzneimitteln werden ein oder mehrere verschiedene Oligonukleotide bzw. deren physiologisch verträgliche

Salze vermischt, wobei gegebenenfalls weitere pharmazeutische Träger- und/oder Zusatzstoffe zugegeben werden können.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zubereitungen (Arzneimittel), die ein oder mehrere verschiedene Oligonukleotide und/oder deren physiologisch verträgliche Salze sowie gegebenenfalls pharmazeutische Träger- und/oder Zusatzstoffe enthalten.

Das bzw. die Oligonukleotid(e) und/oder deren physiologisch verträgliche Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden. Die Arzneimittel können eine topische, perkutane, parenterale und/oder enterale Anwendung gestatten. Die jeweils bevorzugte Anwendungsform hängt von den jeweils speziellen Gegebenheiten ab. Zur Behandlung von Vitiligo beispielsweise wird eine topische Anwendung, z.B. in Form von Salben, Lotionen oder Tinkturen, Emulsionen, Suspensionen bevorzugt. Ebenso hängt die Häufigkeit der Applikation von den individuellen Gegebenheiten ab. Zur Behandlung von Vitiligo kann beispielsweise eine topische Komposition ein bis zweimal am Tag auf die depigmentierte Hautstelle aufgetragen werden.

Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zubereitungen können als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens eines Oligonukleotids und/oder eine Mischung mehrerer Oligonukleotide und gegebenenfalls zusätzliche, pharmazeutisch einwandfreie Träger- und/oder Zusatzstoffe enthalten. Eine pharmazeutische Zubereitung kann etwa 0,1 % (Gewichtsprozent) oder weniger bis etwa 90 % (Gewichtsprozent) oder mehr des therapeutisch wirksamen Oligonukleotids bzw. der pharmazeutisch wirksamen Oligonukleotide enthalten.

Die pharmazeutisch wirksame Dosis des jeweiligen Oligonukleotids bzw. eines Oligonukleotids, welches Bestandteil einer Mischung verschiedener Oligonukleotide

ist, kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen.

Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise, z. B. beschrieben in Remingtons Pharmaceutical Sciences (1985), Mack Publ. Co., Easton, PA. durchgeführt werden, wobei gegebenenfalls pharmazeutisch inerte anorganische und/oder organische Trägerstoffe verwendet werden können. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und/oder Hartgelatine kapseln können z.B. Lactose, Maisstärke und/oder Derivate derselben, Talk, Stearinsäure und/oder deren Salze verwendet werden. Als Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und/oder Suppositorien können z.B. Fette, Wachse, halb feste und/oder flüssige Polyole, natürliche und/oder gehärtete Öle verwendet werden. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und/oder Sirupen können z.B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose und/oder Polyole verwendet werden. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen können z.B. Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole und/oder pflanzliche Öle verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikro kapseln, Implantate und/oder Rods können beispielsweise Mischpolymerisate, z.B. aus Glykolsäure und Milchsäure verwendet werden. Darüber hinaus sind Liposomenformulierungen, die dem Fachmann bekannt sind (N. Weiner, Drug Develop Ind Pharm 15 (1989) 1523; "Liposome Dermatics, Springer Verlag 1992), beispielsweise HVJ-Liposomen (Hayashi, Gene Therapy 3 (1996) 878) geeignet. Die dermale Applikation kann beispielsweise auch unter Zuhilfenahme ionophoretischer Methoden und/oder mit Hilfe der Elektroporation erfolgen. Darüber hinaus können Lipofektine und/oder andere (Nukleinsäure- bzw. DNA-)Carriersysteme, beispielsweise solche, die in der Gentherapie Anwendung finden, verwendet werden. Insbesondere sind Systeme geeignet, mit deren Hilfe Oligonukleotide mit großer Effizienz in eukaryotische Zellen bzw. die Kerne eukaryotischer Zellen eingebracht werden können.

Eine pharmazeutische Zubereitung kann neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z.B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Farbe-, Geschmacks- oder

Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel und/oder Lösungsvermittler und/oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel und/oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere verschiedene Oligonukleotide und/oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten sowie ferner neben mindestens einem Oligonukleotid einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe.

Beispiele

Beispiel 1: Oligonukleotidsynthese

Das Oligonukleotid wurde auf einem automatischen DNA Synthesizer (Applied Biosystems Model 380B oder 394) unter Anwendung der Standard Phosphoramidit-Chemie und Oxidation mit Jod synthetisiert (F. Eckstein, Ed "Oligonucleotides and Analogues, A Practical Approach", IRL Press, Oxford, 1991). Zur Einführung von Phosphorthioat-Brücken in gemischten Phosphorothioaten und Phosphodiester Oligonukleotid wurde anstelle von Jod mit TETD (Tetraethylthiuramdisulfid) oxidiert (Applied Biosystems User Bulletin 65). Nach Abspaltung vom festen Träger (CPG oder Tentagel) und Entfernung der Schutzgruppen mit konz. NH_3 bei 55°C (18h) wurde das Oligonukleotid zunächst durch Butanol-Fällung (Sawadogo, Van Dyke, Nucl. Acids Res. 19 (1991) 674) gereinigt. Das Natriumsalz wurde dann durch Ausfällung aus einer 0.5 M NaCl Lösung mit 2.5 Volumenteilen Ethanol erhalten.

Das Oligonukleotid wurde mit Hilfe der

- a) Analytischen Gelelektrophorese (Gel: 20% Acrylamid, 8M Harnstoff; Laufpuffer: 454M Tris-borat Puffer, pH 7.0) und/oder
- b) HPLC-Analyse (Säulenmaterial: Waters GenPak FAX; Gradient: CH_3CN (400ml), H_2O (1.6l), NaH_2PO_4 (3.1g), NaCl (11.7g), pH6.8 (0.1M an NaCl) nach CH_3CN

(400ml), H₂O (1.6l), NaH₂PO₄ (3.1g), NaCl (175.3g), pH6.8 (1.5M an NaCl))
und/oder

c) Kapillargelelektrophorese (Beckmann Kapillare eCAPTM, U100P Gel Column, 65 cm length, 100 mm I.D., window 15 cm from one end; Puffer: 140 µM Tris, 360mM Borsäure, 7M Harnstoff) und/oder

d) Elektrospray Massenspektroskopie

analysiert.

Die Analyse des Oligonukleotids ergab, daß dieses jeweils in einer Reinheit von größer 90% vorlag. Die Methoden zur Analyse von Oligonukleotiden sind z.B. in Schweiber und Engler "Analysis of oligonucleotides" (in "Antisense – from technology to therapy", a laboratory manual and textbook, Schlingensiepen et al. eds., Biol. Science, Vol. 6 (1997) p. 78-103) beschrieben.

Synthetisiertes Oligonukleotid:

ODN1 (Sequenz SEQ ID NO. 24): 3'- GsGsAGGTsGGTsACsCsCsC -5'

Beispiel 2: Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung

50 mg ODN 1 aus Beispiel 1 können z.B. mit 1g Dermatop[®] (Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, Germany) Basiscreme eng vermischt und die Mischung bei Temperaturen < 10 °C aufbewahrt.

Beispiel 3:

Die Creme aus Beispiel 2 kann dann beispielsweise zweimal täglich (morgens und nachmittags bzw. abends) auf eine depigmentierte Hautstelle eines Vitiligo-Patienten aufgetragen werden.

Tabelle 1: Sequenz SEQ ID NO. 1:

Sequenz der humanen Tenascins cDNA nach A. Siri et al. Nucl. Acids Res. 19 (1991) 525-531.

GAATTCGCTA GAGCCCTAGA GCCCCAGCAG CACCCAGCCA AACCCACCTC CACCATGGGG	60
GCCATGACTC AGCTGTTGGC AGGTGTCTTT CTGCTTTCC TTGCCCTCGC TACCGAAGGT	120
GGGGTCCTCA AGAAAGTCAT CCGGCACAAG CGACAGAGTG GGGTGAACGC CACCCTGCCA	180
GAAGAGAACC AGCCAGTGGT GTTTAACCAC GTTTACAACA TCAAGCTGCC AGTGGGATCC	240
CAGTGTTCCG TGGATCTGGA GTCAGCCAGT GGGGAGAAA ACCTGGCACC GCCTTCAGAG	300
CCCAGCGAAA GCTTTCAGGA GCACACAGTA GATGGGGAAA ACCAGATTGT CTCACACAT	360
CGCATCAACA TCCCCGCCG GGCCTGTGGC TGTGCCGCAG CCCCTGATGT TAAGGAGCTG	420
CTGAGCAGAC TGGAGGAGCT GGAGAACCTG GTGTCTTCCC TGAGGGAGCA ATGTACTIONGCA	480
GGAGCAGGCT GCTGTCTCCA GCCTGCCACA GGCCGCTTGG ACACCAGGCC CTTCTGTAGC	540
GGTCGGGGCA ACTTCAGCAC TGAAGGATGT GGCTGTGTCT GCGAACCTGG CTGGAAAGGC	600
CCCAACTGCT CTGAGCCCGA ATGTCCAGGC AACTGTCACC TTCGAGGCCG GTGCATTGAT	660
GGGCAGTGCA TCTGTGACGA CGGCTTCACG GGGCAGGACT GCAGCCAGCT GGCTTGCCCC	720
AGCGACTGCA ATGACCAGGG CAAGTGCGTG AATGGAGTCT GCATCTGTTT CGAAGGCTAC	780
GCGGCTGACT GCAGCCGTGA AATCTGCCCA GTGCCCTGCA GTGAGGAGCA CGGCACATGT	840
GTAGATGGCT TGTGTGTGTG CCACGATGGC TTTGCAGGCG ATGACTGCAA CAAGCCTCTG	900
TGTCTCAACA ATTGCTACAA CCGTGGACGA TGCGTGGAGA ATGAGTGCCT GTGTGATGAG	960
GGTTTCACGG GCGAAGACTG CAGTGAGCTC ATCTGCCCCA ATGACTGCTT CGACCGGGGC	1020
CGCTGCATCA ATGGCACCTG CTACTIONCGAA GAAGGCTTCA CAGGTGAAGA CTGCGGGAAA	1080
CCCACCTGCC CACATGCCTG CCACACCCAG GGCCGGTGTG AGGAGGGGCA GTGTGTATGT	1140

GATGAGGGCT	TTGCCGGTGT	GGACTGCAGC	GAGAAGAGGT	GTCCTGCTGA	CTGTCACAAT	1200
CGTGGCCGCT	GTGTAGACGG	GCGGTGTGAG	TGTGATGATG	GTTTCACTGG	AGCTGACTGT	1260
GGGGAGCTCA	AGTGTCCCAA	TGGCTGCAGT	GGCCATGGCC	GCTGTGTCAA	TGGGCAGTGT	1320
GTGTGTGATG	AGGGCTATAC	TGGGGAGGAC	TGCAGCCAGC	TACGGTGCCC	CAATGACTGT	1380
CACAGTCGGG	GCCGCTGTGT	CGAGGGCAAA	TGTGTATGTG	AGCAAGGCTT	CAAGGGCTAT	1440
GACTGCAGTG	ACATGAGCTG	CCCTAATGAC	TGTCACCAGC	ACGGCCGCTG	TGTGAATGGC	1500
ATGTGTGTTT	GTGATGACGG	CTACACAGGG	GAAGACTGCC	GGGATCGCCA	ATGCCCCAGG	1560
GACTGCAGCA	ACAGGGCCT	CTGTGTGGAC	GGACAGTGCG	TCTGTGAGGA	CGGCTTCACC	1620
GGCCCTGACT	GTGCAGAACT	CTCCTGTCCA	AATGACTGCC	ATGGCCAGGG	TCGCTGTGTG	1680
AATGGGCAGT	GCGTGTGCCA	TGAAGGATTT	ATGGGCAAAG	ACTGCAAGGA	GCAAAGATGT	1740
CCCAGTGACT	GTCATGGCCA	GGGCCGCTGC	GTGGACGGCC	AGTGCATCTG	CCACGAGGGC	1800
TTCACAGGCC	TGGACTGTGG	CCAGCACTCC	TGCCCCAGTG	ACTGCAACAA	CTTAGGACAA	1860
TGCGTCTCGG	GCCGCTGCAT	CTGCAACGAG	GGCTACAGCG	GAGAAGACTG	CTCAGAGGTG	1920
TCTCCTCCCA	AAGACCTCGT	TGTGACAGAA	GTGACGGAAG	AGACGGTCAA	CCTGGCCTGG	1980
GACAATGAGA	TGCGGGTCAC	AGAGTACCTT	GTCGTGTACA	CGCCACCCA	CGAGGGTGGT	2040
CTGAAAATGC	AGTTCCGTGT	GCCTGGGGAC	CAGACGTCCA	CCATCATCCG	GGAGCTGGAG	2100
CCTGGTGTGG	AGTACTTTAT	CCGTGTATTT	GCCATCCTGG	AGAACAAGAA	GAGCATTCCT	2160
GTCAGCGCCA	GGGTGGCCAC	GTACTIONCT	GCACCTGAAG	GCCTGAAATT	CAAGTCCATC	2220
AAGGAGACAT	CTGTGGAAGT	GGAGTGGGAT	CCTCTAGACA	TTGCTTTTGA	AACCTGGGAG	2280
ATCATCTTCC	GGAATATGAA	TAAAGAAGAT	GAGGGAGAGA	TCACCAAAG	CCTGAGGAGG	2340
CCAGAGACCT	CTTACCGGCA	AACTGGTCTA	GCTCCTGGGC	AAGAGTATGA	GATATCTCTG	2400
CACATAGTGA	AAAACAATAC	CCGGGGCCCT	GGCCTGAAGA	GGGTGACCAC	CACACGCTTG	2460

GATGCCCCCA GCCAGATCGA GGTGAAAGAT GTCACAGACA CCACTGCCTT GATCACCTGG 2520
TTCAAGCCCC TGGCTGAGAT CGATGGCATT GAGCTGACCT ACGGCATCAA AGACGTGCCA 2580
GGAGACCGTA CCACCATCGA TCTCACAGAG GACGAGAACC AGTACTCCAT CGGGAACCTG 2640
AAGCCTGACA CTGAGTACGA GGTGTCCCTC ATCTCCCGCA GAGGTGACAT GTCAAGCAAC 2700
CCAGCCAAAG AGACCTTCAC AACAGGCCTC GATGCTCCCA GGAATCTTCG ACGTGTTTCC 2760
CAGACAGATA ACAGCATCAC CCTGGAATGG AGGAATGGCA AGGCAGCTAT TGACAGTTAC 2820
AGAATTAAGT ATGCCCCCAT CTCTGGAGGG GACCACGCTG AGGTTGATGT TCCAAAGAGC 2880
CAACAAGCCA CAACCAAAC CACTCACA GGTCTGAGGC CGGGAACCTGA ATATGGGATT 2940
GGAGTTTCTG CTGTGAAGGA AGACAAGGAG AGCAATCCAG CGACCATCAA CGCAGCCACA 3000
GAGTTGGACA CGCCCAAGGA CCTTCAGGTT TCTGAAACTG CAGAGACCAG CCTGACCCTG 3060
CTCTGGAAGA CACCGTTGGC CAAATTTGAC CGCTACCGCC TCAATTACAG TCTCCCCACA 3120
GGCCAGTGGG TGGGAGTGCA GCTTCCAAGA AACACCACTT CCTATGTCCT GAGAGGCCTG 3180
GAACCAGGAC AGGAGTACAA TGTCCTCCTG ACAGCCGAGA AAGGCAGACA CAAGAGCAAG 3240
CCCGCACGTG TGAAGGCATC CACTGAACAA GCCCCTGAGC TGGAAAACCT CACCGTGA CT 3300
GAGGTTGGCT GGGATGGCCT CAGACTCAAC TGGACCGCGG CTGACCAGGC CTATGAGCAC 3360
TTTATCATTG AGGTGCAGGA GGCCAACAAG GTGGAGGCAG CTCGGAACCT CACCGTGCCT 3420
GGCAGCCTTC GGGCTGTGGA CATAACGGGC CTCAAGGCTG CTACGCCTTA TACAGTCTCC 3480
ATCTATGGGG TGATCCAGGG CTATAGAACA CCAGTGCTCT CTGCTGAGGC CTCCACAGGG 3540
GAAACTCCCA ATTTGGGAGA GGTCGTGGTG GCCGAGGTGG GCTGGGATGC CCTCAAATC 3600
AACTGGACTG CTCCAGAAGG GGCCTATGAG TACTTTTTCA TTCAGGTGCA GGAGGCTGAC 3660
ACAGTAGAGG CAGCCCAGAA CCTCACCGTC CCAGGAGGAC TGAGGTCCAC AGACCTGCCT 3720
GGGCTCAAAG CAGCCACTCA TTATACCATC ACCATCCGCG GGGTCACTCA GGA CTTCAGC 3780

ACAACCCCTC	TCTCTGTTGA	AGTCTTGACA	GAGGAGGTTT	CAGATATGGG	AAACCTCACA	3840
GTGACCGAGG	TTAGCTGGGA	TGCTCTCAGA	CTGAACTGGA	CCACGCCAGA	TGGAACCTAT	3900
GACCAGTTTA	CTATTCAGGT	CCAGGAGGCT	GACCAGGTGG	AAGAGGCTCA	CAATCTCACG	3960
GTTCCCTGGCA	GCCTGCGTTC	CATGGAAATC	CCAGGCCTCA	GGGCTGGCAC	TCCTTACACA	4020
GTCACCCTGC	ACGGCGAGGT	CAGGGGCCAC	AGCACTCGAC	CCCTTGCTGT	AGAGGTCGTC	4080
CAGTGGGACG	TGCCGCTCCA	GTCCCCGGTG	TCGTGAGCTG	GGGAACGACA	TCTCCAGCAG	4140
ACAGAGGATC	TCCCACAGCT	GGGAGATTTA	GCCGTGTCTG	AGGTTGGCTG	GGATGGCCTC	4200
AGACTCAACT	GGACCGCAGC	TGACAATGCC	TATGAGCACT	TTGTCATTCA	GGTGCAGGAG	4260
GTCAACAAAG	TGGAGGCAGC	CCAGAACCTC	ACGTTGCCTG	GCAGCCTCAG	GGCTGTGGAC	4320
ATCCCCGGGC	TCGAGGCTGC	CACGCCTTAT	AGAGTCTCCA	TCTATGGGGT	GATCCGGGGC	4380
TATAGAACAC	CAGTACTCTC	TGCTGAGGCC	TCCACAGCCA	AAGAACCTGA	AATTGGAAAC	4440
TTAAATGTTT	CTGACATAAC	TCCCGAGAGC	TTCAATCTCT	CCTGGATGGC	TACCGATGGG	4500
ATCTTCGAGA	CCTTTACCAT	TGAAATTATT	GATTCCAATA	GGTTGCTGGA	GACTGTGGAA	4560
TATAATATCT	CTGGTGCTGA	ACGAACTGCC	CATATCTCAG	GGCTACCCCC	TAGTACTGAT	4620
TTTATTGTCT	ACCTCTCTGG	ACTTGCTCCC	AGCATCCGGA	CCAAAACCAT	CAGTGCCACA	4680
GCCACGACAG	AGGCCCTGCC	CCTTCTGGAA	AACCTAACCA	TTTCCGACAT	TAATCCCTAC	4740
GGGTCACACG	TTTCTTGAT	GGCATCGGAG	AATGCCTTTG	ACAGCTTTCT	AGTAACGGTG	4800
GTGGATTCTG	GGAAGCTGCT	GGACCCCCAG	GAATTCACAC	TTTCAGGAAC	CCAGAGGAAG	4860
CTGGAGCTTA	GAGGCCTCAT	AACTGGCATT	GGCTATGAGG	TTATGGTCTC	TGGCTTCACC	4920
CAAGGGCATC	AAACCAAGCC	CTTGAGGGCT	GAGATTGTTA	CAGAAGCCGA	ACCGGAAGTT	4980
GACAACCTTC	TGGTTTCAGA	TGCCACCCCA	GACGGTTTCC	GTCTGTCCTG	GACAGCTGAT	5040
GAAGGGGTCT	TCGACAATTT	TGTTCTCAA	ATCAGAGATA	CCAAAAGCA	GTCTGAGCCA	5100

CTGGAATAA	CCCTACTTGC	CCCCGAACGT	ACCAGGGACA	TAACAGGTCT	CAGAGAGGCT	5160
ACTGAATACG	AAATTGAACT	CTATGGAATA	AGCAAAGGAA	GCGATCCCA	GACAGTCAGT	5220
GCTATAGCAA	CAACAGCCAT	GGGCTCCCCA	AAGGAAGTCA	TTTTCTCAGA	CATCACTGAA	5280
AATTCGGCTA	CTGTCAGCTG	GAGGGCACCC	ACGGCCCAAG	TGGAGAGCTT	CCGATTACC	5340
TATGTGCCCA	TTACAGGAGG	TACACCCTCC	ATGGTAACTG	TGGACGGAAC	CAAGACTCAG	5400
ACCAGGCTGG	TGAAACTCAT	ACCTGGCGTG	GAGTACCTTG	TCAGCATCAT	CGCCATGAAG	5460
GGCTTTGAGG	AAAGTGAACC	TGTCTCAGGG	TCATTACCA	CAGCTCTGGA	TGGCCCATCT	5520
GGCCTGGTGA	CAGCCAACAT	CACTGACTCA	GAAGCCTTGG	CCAGGTGGCA	GCCAGCCATT	5580
GCCACTGTGG	ACAGTTATGT	CATCTCCTAC	ACAGGCGAGA	AAGTGCCAGA	AATTACACGC	5640
ACGGTGTCGG	GGAACACAGT	GGAGTATGCT	CTGACCGACC	TCGAGCCTGC	CACGGAATAC	5700
ACACTGAGAA	TCTTTGCAGA	GAAAGGGCCC	CAGAAGAGCT	CAACCATCAC	TGCCAAGTTC	5760
ACAACAGACC	TCGATTCTCC	AAGAGACTTG	ACTGCTACTG	AGGTCAGTC	GGAAACTGCC	5820
CTCCTTACCT	GGCGACCCCC	CCGGGCATCA	GTCACCGGTT	ACCTGCTGGT	CTATGAATCA	5880
GTGGATGGCA	CAGTCAAGGA	AGTCATTGTG	GGTCCAGATA	CCACCTCCTA	CAGCCTGGCA	5940
GACCTGAGCC	CATCCACCCA	CTACACAGCC	AAGATCCAGG	CACTCAATGG	GCCCCTGAGG	6000
AGCAATATGA	TCCAGACCAT	CTTCACCACA	ATTGGACTCC	TGTACCCCTT	CCCCAAGGAC	6060
TGCTCCCAAG	CAATGCTGAA	TGGAGACACG	ACCTCTGGCC	TCTACACCAT	TTATCTGAAT	6120
GGTGATAAGG	CTCAGGCGCT	GGAAGTCTTC	TGTGACATGA	CCTCTGATGG	GGGTGGATGG	6180
ATTGTGTTCC	TGAGACGCAA	AAACGGACGC	GAGAACTTCT	ACCAAACTG	GAAGGCATAT	6240
GCTGCTGGAT	TTGGGGACCG	CAGAGAAGAA	TTCTGGCTTG	GGCTGGACAA	CCTGAACAAA	6300
ATCACAGCCC	AGGGGCAGTA	CGAGCTCCGG	GTGGACCTGC	GGGACCATGG	GGAGACAGCC	6360
TTTGCTGTCT	ATGACAAGTT	CAGCGTGGGA	GATGCCAAGA	CTCGCTACAA	GCTGAAGGTG	6420

GAGGGGTACA GTGGGACAGC AGGTGACTCC ATGGCCTACC ACAATGGCAG ATCCTTCTCC 6480
ACCTTTGACA AGGACACAGA TTCAGCCATC ACCAACTGTG CTCTGTCTAC AAGGGGCTTC 6540
TGGTACAGGA ACTGTCACCG TGTC AACCTG ATGGGGAGAT ATGGGGACAA TAACCACAGT 6600
CAGGGCGTTA ACTGGTTCCA CTGGAAGGGC CACGAACACT CAATCCAGTT TGCTGAGATG 6660
AAGCTGAGAC CAAGCAACTT CAGAAATCTT GAAGGCAGGC GCAAACGGGC ATAAATTGGA 6720
GGGACCACTG GGTGAGAGAG GAATAAGGCG GCCCAGAGCG AGGAAAGGAT TTTACCAAAG 6780
CATCAATACA ACCAGCCCAA CCATCGGTCC ACACCTGGGC ATTTGGTGAG AATCAAAGCT 6840
GACCATGGAT CCCTGGGGCC AACGGCAACA GCATGGGCCT CACCTCCTCT GTGATTTCTT 6900
TCTTTGCACC AAAGACATCA GTCTCCAACA TGTTTCTGTT TTGTTGTTG ATTCAGCAAA 6960
AATCTCCCAG TGACAACATC GCAATAGTTT TTTACTTCTC TTAGGTGGCT CTGGGATGGG 7020
AGAGGGGTAG GATGTACAGG GGTAGTTTGT TTTAGAACCA GCCGTATTTT ACATGAAGCT 7080
GTATAATTAA TTGTCATTAT TTTTGTAGC AAAGATTAA TGTGTCATTG GAAGCCATCC 7140
CTTTTTTTAC ATTTCATA CAAGAAACCA GAAAAGCAAT ACTGTTTCCA TTTTAAGGAT 7200
ATGATTAATA TTATTAATAT AATAATGATG ATGATGATGA TGAAAATAA GGATTTTTCA 7260
AGAGATCTTT CTTTCAAAA CATTCTGGA CAGTACCTGA TTGTATTTT TTTTAAATA 7320
AAAGCACAAG TACTTTTGAA AAAAAA 7346

Patentansprüche:

1. Oligonukleotid, das an eine Nukleinsäure, die für eine der Isoformen humanen Tenascins oder Teile derselben kodiert, bindet und deren Expression inhibiert, wobei das Oligonukleotid eine Länge von 7 bis 15 Nukleotideinheiten aufweist und wobei das Oligonukleotid gegebenenfalls modifiziert sein kann sowie die physiologisch verträglichen Salze des Oligonukleotids.
2. Oligonukleotid nach Anspruch 1, wobei das Oligonukleotid an einen Bereich der Nukleinsäure bindet, der
 - a) einen Teil des 5'-nichtkodierenden Bereichs und/oder den Translationsstart oder
 - b) den Translationsstart und/oder einen Teil des kodierenden Bereichs oder
 - c) einen Teil des kodierenden Bereichs und/oder einen Teil des 3'-nichtkodierenden Bereichsumfaßt.
3. Oligonukleotid nach Anspruch 1, wobei das Oligonukleotid eine der Sequenzen SEQ ID NO. 2 bis SEQ ID NO. 20 hat, wobei SEQ ID NO. 2 bis SEQ ID NO. 20 folgende Bedeutung haben:

SEQ. ID NO. 2: 3'- GGTTTGGGTGGAGGTGG -5'

SEQ. ID NO. 3: 3'- GGAGGTGGTACCCCGG -5'

SEQ. ID NO. 4: 3'- GGTGGTACCCCGG -5'

SEQ. ID NO. 5: 3'- GGAGGTGGTACCCC -5'

SEQ. ID NO. 6: 3'- AGAAAGAACGAAAGGAA -5'

SEQ. ID NO. 7: 3'- GGAGGTGGTACC -5'

SEQ. ID NO. 8: 3'- GGAGCGATGGCTTCCA -5'

SEQ. ID NO. 9: 3'- AAAGGAACGGGAGCG -5'

SEQ. ID NO. 10: 3'- GGTCGGTTTGGGTGG -5'

- SEQ. ID NO. 11: 3'- CTTACAGGTCCGTTGA -5'
SEQ. ID NO. 12: 3'- GGCCGTGTTTCGCTGT -5'
SEQ. ID NO. 13: 3'- TCACCCCTCTTTCTGG -5'
SEQ. ID NO. 14: 3'- GGACACCGACACGG -5'
SEQ. ID NO. 15: 3'- AACGGGAGCGATGG -5'
SEQ. ID NO. 16: 3'- ATCTCGGGGTCGTC -5'
SEQ. ID NO. 17: 3'- AAAGAACGAAAGGAA -5'
SEQ. ID NO. 18: 3'- GGTGGTACCCC -5'
SEQ. ID NO. 19: 3'- CCCGGTACTGA -5'
SEQ. ID NO. 20: 3'- CCACAGAAAGAAC -5'

4. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Oligonukleotid eine oder mehrere Modifikationen aufweist, die an bestimmten Nukleosid Positionen und/oder Internukleosid Brücken lokalisiert sind.
5. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei die chemischen Modifikationen unabhängig voneinander ausgewählt werden können aus der Reihe der chemischen Modifikationen a) bis h), wobei
- a) den Ersatz einer Phosphorsäurediester Internukleosid-Brücke lokalisiert ist durch eine modifizierte Phospho-Brücke,
 - b) den Ersatz einer Phosphorsäurediester Internukleosid-Brücke durch eine "Dephospho"-Brücke,
 - c) den Ersatz einer Zuckerphosphat-Einheit durch eine andere Einheit,
 - d) den Ersatz einer β -D-2'-Desoxyribose-Einheit durch eine modifizierte Zuckereinheit,
 - e) die Modifikation beziehungsweise den Ersatz einer natürlichen Nukleosid-Base, durch eine modifizierte Nukleosid-Base,
 - f) die Konjugation des Oligonukleotids mit einem Molekül, welches die Eigenschaften des Oligonukleotids an eine spezielle Anforderung anpaßt,

g) die Konjugation des Oligonukleotids an ein 2'5'-verbundenes Oligoadenylat oder ein Derivat davon, wobei die Konjugation des 2'5'-verbundenen Oligoadenylats oder eines Derivats davon gegebenenfalls über einen Linker erfolgt,

und

h) die Einführung einer 3'-3'-Inversion und/oder 5'-5'-Inversion am 3'- beziehungsweise 5'- Ende des Oligonukleotids,

bedeuten.

6. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Oligonukleotid eine oder mehrere chemische Modifikationen enthält, die unabhängig voneinander ausgewählt werden können aus der Reihe der chemischen Modifikationen a) bis h),

wobei

a) den Ersatz einer Phosphorsäurediester Internukleosid-Brücke durch eine modifizierte Phosphobrücke bedeutet,

wobei eine modifizierte Phosphobrücke eine Phosphorothioat-, Phosphorodithioat-, $\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ -Phosphoramidat-, Boranophosphat-, Phosphat-(C_1 - C_{21})-O-Alkylester-, Phosphat-[(C_6 - C_{12})Aryl-(C_1 - C_{21})-O-Alkyl]ester-, (C_1 - C_8)Alkylphosphonat- oder (C_6 - C_{12})-Arylphosphonat-Brücke ist,

wobei

R^1 und $\text{R}^{1'}$ unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Reihe enthaltend Wasserstoff, (C_1 - C_{18})-Alkyl, (C_6 - C_{20})-Aryl, (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl oder

R^1 und $\text{R}^{1'}$ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom aus der Reihe O, S, N enthalten kann,

b) den Ersatz einer Phosphorsäurediester Internukleosid-Brücke durch eine "Dephospho"-Brücke bedeutet,

wobei eine "Dephospho-Brücken" eine Formacetal-, 3'-Thioformacetal-, Methylhydroxylamin-, Oxim-, Methylendimethylhydrazo-, Dimethylsulfon- oder Silyl-Brücke ist,

- c) den vollständigen oder teilweisen Ersatz des Zuckerphosphat-Rückgrats (Ersatz von Zucker-Phosphat-Einheiten) durch andere Einheiten bedeutet,
wobei eine andere Einheit geeignet ist, ein "Morpholin-Derivat"-Oligomer, eine Polyamid Nukleinsäure ("PNA") oder eine Phosphomonosäureester Nukleinsäure aufzubauen ,
- c) den Ersatz einer β -D-2'-Desoxyribose-Einheit durch eine modifizierte Zuckereinheit bedeutet,
wobei eine modifizierte Zuckereinheit eine α -D-2'-Desoxyribose, L-2'-Desoxyribose, 2'-F-2'-Desoxyribose, 2'-O-(C₁-C₆)Alkyl-Ribose, 2'-O-(C₂-C₆)Alkenyl-Ribose, 2'-[O-(C₁-C₆)Alkyl-O-(C₁-C₆)Alkyl]-Ribose, 2'-NH₂-2'-desoxyribose, β -D-Xylofuranose, α -Arabinofuranose, 2,4-Dideoxy- β -D-erythro-hexo-pyranose, ein carbozyklisches Zuckeranalogon, ein offenkettiges Zuckeranalogon oder ein Bicyclo-Zuckeranalogon ist,
- d) den Ersatz einer natürlichen Nukleosid-Base durch eine modifizierte Nukleosid-Base bedeutet,
wobei eine modifizierte Nukleosid-Base 5-(Hydroxymethyl)uracil, 5-Aminouracil, Pseudouracil, Dihydrouracil, 5-(C₁-C₆)-Alkyl-uracil, 5-(C₂-C₆)-Alkenyl-uracil, 5-(C₂-C₆)-Alkyl-uracil, 5-(C₁-C₆)-Alkyl-cytosin, 5-(C₂-C₆)-Alkenyl-cytosin, 5-(C₂-C₆)-Alkyl-cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Fluorcytosin, 5-Chloruracil, 5-Chlorcytosin, 5-Bromuracil, 5-Bromcytosin, ein 7-Deaza-7-substituiertes Purin ,oder ein 7-Deaza-8-substituiertes Purin ist,
- e) die Konjugation mit einem Molekül bedeutet,
wobei das Molekül ein Poly-Lysin, Interkalator, fluoreszierendes Molekül, Cross-Linker, lipophiles Molekül, Lipid, Steroid, Vitamin, Polyethylenglykol, Oligoethylenglykol, (C₁₂-C₁₈)-Alkyl-Phosphatdiester oder -O-CH₂-CH(OH)-O-(C₁₂-C₁₈)-Alkyl-Gruppe ist,
- f) die Konjugation an ein 2'5'-verbundenes Oligoadenylat oder ein Derivat desselben bedeutet,
wobei ein 2'5'-verbundenes Oligoadenylat oder ein Derivat desselben ein 2'5'-verbundenes Triadenylat, 2'5'-verbundenes Tetraadenylat, 2'5'-

verbundenes Pentaadenylat oder Cordycepin (2'5'-verbundenes 3'-Deoxyadenylat) ist,
wobei die Konjugation gegebenenfalls über einen Linker erfolgt und
wobei das 5'-Ende des 2'5'-verbundenen Oligoadenylats gegebenenfalls eine
Phosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe enthält und
g) die Einführung einer 3'-3'- und/oder 5'-5'-Inversion am 3' und/oder am 5'-Ende
des Oligonukleotids bedeutet.

7. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, wobei
entweder a) nur bestimmte Phosphodiester Internukleosid-Brücken oder
b) alle Phosphodiester Internukleosid-Brücken
durch modifiziert sind.

8. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, wobei 1 - 5
endständige Internukleosid-Brücken am 5'-und/oder am 3'-Ende des
Oligonukleotids modifiziert sind.

9. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, wobei
die am 3'- und/oder 5'-Ende von nicht endständigen Nukleosiden, die eine
Pyrimidin Base enthalten, lokalisierten Internukleosid-Brücken modifiziert sind.

10. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, wobei das
Oligonukleotid eine Sequenz ausgewählt aus der Reihe der Sequenzen SEQ ID NO.
21 bis SEQ ID NO. 39 hat, wobei die Sequenzen SEQ ID NO. 21 bis SEQ ID NO. 39
folgende Bedeutung haben:

- SEQ ID NO. 21: 3'- GsGsTsTsTGGGTsGGAGGsTsGsG -5',
SEQ ID NO. 22: 3'- GsGsAsGGTsGGTsACsCCsCCsGsG -5',
SEQ ID NO. 23: 3'- GsGsTGGTsACsCsCCsCsGsG -5',
SEQ ID NO. 24: 3'- GsGsAGGTsGGTsACsCsCsC -5',
SEQ ID NO. 25: 3'- AsGsAAAGAAAsCsGAAAGGsAsA -5',

- SEQ ID NO. 26: 3'- GsGsAGGTsGGTsAsCsC -5',
 SEQ ID NO. 27: 3'- GsGsAGCsGATsGGCsTsTsCsCsA -5',
 SEQ ID NO. 28: 3'- AsAsAGGAACsGGGAGsCsG -5',
 SEQ ID NO. 29: 3'- GsGsTCGGTsTsTGGGTsGsG -5',
 SEQ ID NO. 30: 3'- CsTsTACAGGTsCsCGTsTsGsA -5',
 SEQ ID NO. 31: 3'- GsGsCsCGsTGTsTCGCsTsGsT -5',
 SEQ ID NO. 32: 3'- TsCsACsCCsCTsCsTTsTsCsTsGsG -5',
 SEQ ID NO. 33: 3'- GsGsAsCACsCGACsACsGsG -5',
 SEQ ID NO. 34: 3'- AsAsCsGGGAGCGATsGsG -5',
 SEQ ID NO. 35: 3'- AsTsCsTCGGGGTsCsGsTsC -5',
 SEQ ID NO. 36: 3'- AsAsAGAACsGAAAGGsAsA -5',
 SEQ ID NO. 37: 3'- GsGsTGGTsACsCsCsC -5',
 SEQ ID NO. 38: 3'- CsCsCsGGTsACsTsGsA -5' und
 SEQ ID NO. 39: 3'- CsCsAsCAGAAAGsAsAsC -5',

wobei "s" die Position einer modifizierten Internukleosid-Brücke angibt.

11. Oligonukleotid nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Oligonukleotid eine der Sequenzen SEQ ID NO. 40 bis SEQ ID NO. 58 hat, wobei die Sequenzen SEQ ID NO. 40 bis SEQ ID NO. 58 folgende Bedeutung haben

- SEQ ID NO. 40: 3'- GyGyTyTyTyGxGxGxTxGxGxAxGyGyTyGyG -5',
 SEQ ID NO. 41: 3'- GyGyAyGyGyTxGxGxTxAxCxCxCyCyCyGyG -5',
 SEQ ID NO. 42: 3'- GyGyTxGxGxTxAxCxCxCxCyCyGyG -5',
 SEQ ID NO. 43: 3'- GyGyAyGyGxTxGxGxTxAxCyCyCyC -5',
 SEQ ID NO. 44: 3'- AyGyAyAxAxGxAxAxCxGxAxAxAyGyGyAyA -5',
 SEQ ID NO. 45: 3'- GyGyAxGxGxTxGxGxTxAyCyC -5',
 SEQ ID NO. 46: 3'- GyGyAxGxCxGxAxTxGyGyCyTyTyCyCyA -5',
 SEQ ID NO. 47: 3'- AyAyAyGxGxAxAxCxGxGyGyAyGyCyG -5',
 SEQ ID NO. 48: 3'- GyGyTyCxGxGxTxTxTxGxGyGyTyGyG -5',
 SEQ ID NO. 49: 3'- CyTyTyAxCxAxGxGxTxCxCxGyTyTyGyA -5',

17. Verwendung eines Oligonukleotids nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels.
18. Arzneimittel enthaltend eines oder mehrere Oligonukleotide nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 sowie gegebenenfalls einen oder mehrere pharmazeutische Träger- und/oder Zusatzstoffe.
19. Verwendung eines Arzneimittels nach Anspruch 18 in Kombination mit Photochemotherapie und/oder der Transplantation von kultivierten Melanocyten und/oder der Behandlung mit Steroiden und/oder der Behandlung mit Plazenta-Extrakten.
20. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, wobei eine wirksame Dosis eines oder mehrerer Oligonukleotide nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 mit einem oder mehreren pharmazeutischen Träger- und/oder Zusatzstoffen gemischt wird.
21. Verfahren zur Herstellung eines Oligonukleotids nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Oligonukleotid chemisch an einer Festphase synthetisiert wird.
22. Diagnostikum enthaltend ein oder mehrere Oligonukleotide nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12.
23. Testkit enthalten ein oder mehrere Oligonukleotide nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12.

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
- (B) STRASSE: -
- (C) ORT: Frankfurt
- (D) BUNDESLAND: -
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 65926
- (G) TELEFON: 069-305-7072
- (H) TELEFAX: 069-35-7175
- (I) TELEX: -

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Antisense Oligonukleotide gegen Tenascin zur Behandlung von Vitiliog

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 58

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 7346 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..7346

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

```

GAATTCGCTA GAGCCCTAGA GCCCCAGCAG CACCCAGCCA AACCCACCTC CACCATGGGG      60
GCCATGACTC AGCTGTTGGC AGGTGTCTTT CTTGCTTTCC TTGCCCTCGC TACCGAAGGT      120
GGGGTCTCTA AGAAAGTCAT CCGGCACAAG CGACAGAGTG GGGTGAACGC CACCCTGCCA      180
GAAGAGAACC AGCCAGTGGT GTTTAACCAC GTTTACAACA TCAAGCTGCC AGTGGGATCC      240
CAGTGTTCGG TGGATCTGGA GTCAGCCAGT GGGGAGAAAG ACCTGGCACC GCCTTCAGAG      300
CCCAGCGAAA GCTTTCAGGA GCACACAGTA GATGGGGAAA ACCAGATTGT CTTACACAT      360
CGCATCAACA TCCCCCGCCG GGCCTGTGGC TGTGCCGCAG CCCCTGATGT TAAGGAGCTG      420
CTGAGCAGAC TGGAGGAGCT GGAGAACCTG GTGTCTTCCC TGAGGGAGCA ATGTACTGCA      480
GGAGCAGGCT GCTGTCTCCA GCCTGCCACA GGCCGCTTGG ACACCAGGCC CTTCTGTAGC      540
GGTCGGGGCA ACTTCAGCAC TGAAGGATGT GGCTGTGTCT GCGAACCTGG CTGGAAAGGC      600
CCCAACTGCT CTGAGCCCGA ATGTCCAGGC AACTGTCACC TTCGAGGCCG GTGCATTGAT      660
GGCAGTGCA TCTGTGACGA CGGCTTCAGG GGCGAGGACT GCAGCCAGCT GGCTTGCCCC      720
AGCGACTGCA ATGACCAGGG CAAGTGCCTG AATGGAGTCT GCATCTGTTT CGAAGGCTAC      780
GCGGCTGACT GCAGCCGTGA AATCTGCCCA GTGCCCTGCA GTGAGGAGCA CGGCACATGT      840
GTAGATGGCT TGTGTGTGTG CCACGATGGC TTTGCAGGCG ATGACTGCAA CAAGCCTCTG      900
TGTCTCAACA ATTGCTACAA CCGTGGACGA TGCCTGGAGA ATGAGTGCCT GTGTGATGAG      960
GGTTTCACGG GCGAAGACTG CAGTGAGCTC ATCTGCCCA ATGACTGCTT CGACCGGGGC      1020
CGCTGCATCA ATGGCACCTG CTACTGCGAA GAAGGCTTCA CAGGTGAAGA CTGCGGGAAA      1080
CCCACCTGCC CACATGCCTG CCACACCCAG GGCCGTTGTG AGGAGGGGCA GTGTGTATGT      1140

```

GATGAGGGCT	TTGCCGGTGT	GGACTGCAGC	GAGAAGAGGT	GTCCTGCTGA	CTGTCACAAT	1200
CGTGGCCGCT	GTGTAGACGG	GCGGTGTGAG	TGTGATGATG	GTTTCACTGG	AGCTGACTGT	1260
GGGGAGCTCA	AGTGTCCCAA	TGGTGCAGT	GGCCATGGCC	GCTGTGTCAA	TGGGCAGTGT	1320
GTGTGTGATG	AGGGCTATAC	TGGGGAGGAC	TGCAGCCAGC	TACGGTGCC	CAATGACTGT	1380
CACAGTCGGG	GCCGCTGTGT	CGAGGGCAA	TGTGTATGTG	AGCAAGGCTT	CAAGGGCTAT	1440
GACTGCAGTG	ACATGAGCTG	CCCTAATGAC	TGTCACCAGC	ACGGCCGCTG	TGTGAATGGC	1500
ATGTGTGTTT	GTGATGACGG	CTACACAGGG	GAAGACTGCC	GGGATCGCCA	ATGCCCCAGG	1560
GACTGCAGCA	ACAGGGGCCT	CTGTGTGGAC	GGACAGTGGC	TCTGTGAGGA	CGGCTTCACC	1620
GGCCCTGACT	GTGCAGAACT	CTCCTGTCCA	AATGACTGCC	ATGGCCAGGG	TCGCTGTGTG	1680
AATGGGCAGT	GCGTGTGCCA	TGAAGGATTT	ATGGGCAAAG	ACTGCAAGGA	GCAAAGATGT	1740
CCCAGTGACT	GTCATGGCCA	GGGCCGCTGC	GTGGACGGCC	AGTGCATCTG	CCACGAGGGC	1800
TTCACAGGCC	TGGACTGTGG	CCAGCACTCC	TGCCCCAGTG	ACTGCAACAA	CTTAGGACAA	1860
TGCGTCTCGG	GCCGCTGCAT	CTGCAACGAG	GGCTACAGCG	GAGAAGACTG	CTCAGAGGTG	1920
TCTCCTCCCA	AAGACCTCGT	TGTGACAGAA	GTGACGGAAG	AGACGGTCAA	CCTGGCCTGG	1980
GACAATGAGA	TGCGGGTCAC	AGAGTACCTT	GTCGTGTACA	CGCCCACCCA	CGAGGGTGGT	2040
CTGGAAATGC	AGTTCGGTGT	GCCTGGGGAC	CAGAGCTCCA	CCATCATCCG	GGAGCTGGAG	2100
CCTGGTGTGG	AGTACTTTAT	CCGTGTATTT	GCCATCCTGG	AGAACAAGAA	GAGCATTCCT	2160
GTCAGCGCCA	GGGTGGCCAC	GTACTTACCT	GCACCTGAAG	GCCTGAAATT	CAAGTCCATC	2220
AAGGAGACAT	CTGTGGAAGT	GGAGTGGGAT	CCTCTAGACA	TTGCTTTTGA	AACCTGGGAG	2280
ATCATCTTCC	GGAATATGAA	TAAAGAAGAT	GAGGGAGAGA	TCACCAAAG	CCTGAGGAGG	2340
CCAGAGACCT	CTTACCGGCA	AACTGGTCTA	GCTCCTGGGC	AAGAGTATGA	GATATCTCTG	2400
CACATAGTGA	AAAACAATAC	CCGGGGCCCT	GGCCTGAAGA	GGGTGACCAC	CACACGCTTG	2460
GATGCCCCCA	GCCAGATCGA	GGTGAAAGAT	GTCACAGACA	CCACTGCCTT	GATCACCTGG	2520
TTCAAGCCCC	TGGCTGAGAT	CGATGGCATT	GAGCTGACCT	ACGGCATCAA	AGACGTGCCA	2580
GGAGACCCTA	CCACCATCGA	TCTCACAGAG	GACGAGAACC	AGTACTCCAT	CGGGAACCTG	2640
AAGCCTGACA	CTGAGTACGA	GGTGTCCCTC	ATCTCCCACA	GAGGTGACAT	GTCGAAGCAAC	2700
CAGCCAAAG	AGACCTTCAC	AACAGGCCCTC	GATGCTCCCA	GGAATCTTCG	ACGTGTTTCC	2760
CAGACAGATA	ACAGCATCAC	CCTGGAATGG	AGGAATGGCA	AGGCAGCTAT	TGACAGTTAC	2820
AGAATTAAGT	ATGCCCCCAT	CTCTGGAGGG	GACCACGCTG	AGGTTGATGT	TCCAAAGAGC	2880
CAACAAGCCA	CAACCAAAC	CACACTCACA	GGTCTGAGGC	CGGGAACCTGA	ATATGGGATT	2940
GGAGTTTCTG	CTGTGAAGGA	AGACAAGGAG	AGCAATCCAG	CGACCATCAA	CGCAGCCACA	3000
GAGTTGGACA	CGCCCAAGGA	CCTTCAGGTT	TCTGAAACTG	CAGAGACCAG	CCTGACCCTG	3060
CTCTGGAAGA	CACCGTTGGC	CAAATTTGAC	CGCTACCGCC	TCAATTACAG	TCTCCCCACA	3120
GGCCAGTGGG	TGGGAGTGCA	GCTTCCAAGA	AACACCCTT	CCTATGTCCCT	GAGAGGCCTG	3180
GAACCAGGAC	AGGAGTACAA	TGTCTCCTG	ACAGCCGAGA	AAGGCAGACA	CAAGAGCAAG	3240
CCCCCAGCTG	TGAAGGCATC	CACTGAACAA	GCCCCTGAGC	TGGAAAACCT	CACCGTGACT	3300
GAGGTTGGCT	GGTATGGCCT	CAGACTCAAC	TGGACCGCGG	CTGACCAGGC	CATCTGACAC	3360
TTTATCATT	AGGTGCAGGA	GGCCAACAAG	GTGGAGGCAG	CTCGAACCT	CACCGTGCCT	3420
GGCAGCCTTC	GGGCTGTGGA	CATACCGGGC	CTCAAGGCTG	CTACGCCTTA	TACAGTCTCC	3480
ATCTATGGGG	TGATCCAGGG	CTATAGAACA	CCAGTGCTCT	CTGCTGAGGC	CTCCACAGGG	3540
GAAACTCCCA	ATTTGGGAGA	GGTCTGTGGT	GCCGAGGTGG	GCTGGGATGC	CCTCAAACCTC	3600
AACTGGACTG	CTCCAGAAGG	GGCCTATGAG	TACTTTTTCA	TTCAGGTGCA	GGAGGCTGAC	3660
ACAGTAGAGG	CAGCCAGAA	CCTCACCGTC	CCAGGAGGAC	TGAGGTCCAC	AGACCTGCCT	3720
GGGCTCAAAG	CAGCCACTCA	TTATACCATC	ACCATCCGCG	GGGTCACTCA	GGACTTCAGC	3780
ACAACCCCTC	TCTCTGTTGA	AGTCTTGACA	GAGGAGGTTT	CAGATATGGG	AAACCTCACA	3840
GTGACCGAGG	TTAGCTGGGA	TGCTCTCAGA	CTGAACTGGA	CCACGCCAGA	TGGAACCTAT	3900
GACCAGTTTA	CTATTAGGT	CCAGGAGGCT	GACCAGGTGG	AAGAGGCTCA	CAATCTCACG	3960
GTTCTGGCA	GCCTGCCTTC	CATGGAAATC	CCAGGCCTCA	GGGCTGGCAC	TCCTTACACA	4020
GTCACCCCTG	ACGGCGAGGT	CAGGGGCCAC	AGCACTCGAC	CCCTTGCTGT	AGAGGTCTCT	4080
CAGTGGGACG	TGCCGCTCCA	GTCCCCGGTG	TCGTGAGCTG	GGGAACGACA	TCTCCAGCAG	4140
ACAGAGGATC	TCCCACAGCT	GGGAGATTTA	GCCGTGTCTG	AGGTTGGCTG	GGATGGCCTC	4200
AGACTCAACT	GGACCGCAGC	TGACAATGCC	TATGAGCACT	TTGTCATTCA	GGTGCAGGAG	4260
GTCACAAAAG	TGGAGGCAGC	CCAGAACCTC	ACGTTGCCTG	GCAGCCTCAG	GGCTGTGGAC	4320
ATCCCGGGCC	TCGAGGCTGC	CACGCCTTAT	AGAGTCTCCA	TCTATGGGGT	GATCCGGGGC	4380
TATAGAACAC	CAGTACTCTC	TGCTGAGGCC	TCCACAGCCA	AAGAACCTGA	AATTGGAAAC	4440
TTAAATGTTT	CTGACATAAC	TCCCAGAGAG	TTCAATCTCT	CCTGGATGGC	TACCGATGGG	4500
ATCTTCGAGA	CCTTTACCAT	TGAAATTATT	GATTTCAATA	GGTTGCTGGA	GACTGTGGAA	4560
TATAATATCT	CTGGTGTGTA	ACGAACTGCC	CATATCTCAG	GGTACCCCTC	TAGTACTGAT	4620
TTTATTGTCT	ACCTCTCTGG	ACTTGCTCCC	AGCATCCGGA	CCAAAACCAT	CAGTGCCACA	4680
GGCAGCAGAG	AGGCCCTGCC	CCTTCTGGAA	AACCTAACCA	TTTCCGACAT	TAATCCCTAC	4740
GGGTTTACAG	TTTCCTGGAT	GGCATCGGAG	AATGCCTTTG	ACAGCTTTCT	AGTAACGGTG	4800
GTGGATTCTG	GGAAGCTGCT	GGACCCCCAG	GAATTCACAC	TTTCAGGAAC	CCAGAGGAAG	4860
CTGGAGCTTA	GAGGCCCTCAT	AACTGGCATT	GGCTATGAGG	TTATGGTCTC	TGGCTTCACC	4920

CAAGGGCATC	AAACCAAGCC	CTTGAGGGCT	GAGATTGTTA	CAGAAGCCGA	ACCGGAAGTT	4980
GACAACCTTC	TGGTTTCAGA	TGCCACCCCA	GACGGTTTCC	GTCTGTCTTG	GACAGCTGAT	5040
GAAGGGGTCT	TCGACAATTT	TGTTCTCAA	ATCAGAGATA	CCAAAAAGCA	GTCTGAGCCA	5100
CTGGAATAA	CCCTACTTGC	CCCCGAACGT	ACCAGGGACA	TAACAGGTCT	CAGAGAGGCT	5160
ACTGAATACG	AAATTGAACT	CTATGGAATA	AGCAAAGGAA	GCGGATCCCA	GACAGTCAGT	5220
GCTATAGCAA	CAACAGCCAT	GGGCTCCCCA	AAGGAAGTCA	TTTTCTCAGA	CATCACTGAA	5280
AATTCGGCTA	CTGTCAAGTG	GAGGGCACCC	ACGGCCCAAG	TGGAGAGCTT	CCGGATTACC	5340
TATGTGCCCA	TTACAGGAGG	TACACCCTCC	ATGGTAACTG	TGGACGGAAC	CAAGACTCAG	5400
ACCAGGCTGG	TGAAACTCAT	ACCTGGCGTG	GAGTACCTTG	TCAGCATCAT	CGCCATGAAG	5460
GGCTTTGAGG	AAAGTGAACC	TGTCTCAGGG	TCATTCACCA	CAGCTCTGGA	TGGCCCATCT	5520
GGCCTGGTGA	CAGCCAACAT	CACTGACTCA	GAAGCCTTGG	CCAGGTGGCA	GCCAGCCATT	5580
GCCACTGTGG	ACAGTTATGT	CATCTCCTAC	ACAGGCGAGA	AAGTGCCAGA	AATTACACGC	5640
ACGGTGTCCG	GGAACACAGT	GGAGTATGCT	CTGACCGACC	TCGAGCCTGC	CACGGAATAC	5700
ACACTGAGAA	TCTTTGCAGA	GAAAGGGCCC	CAGAAGAGCT	CAACCATCAC	TGCCAAGTTC	5760
ACAACAGACC	TCGATTCTCC	AAGAGACTTG	ACTGCTACTG	AGGTTCAAGTC	GGAAACTGCC	5820
CTCCTTACCT	GGCGACCCCC	CCGGGCATCA	GTCACCGGTT	ACCTGCTGGT	CTATGAATCA	5880
GTGGATGGCA	CAGTCAAGGA	AGTCATTGTG	GGTCCAGATA	CCACCTCCTA	CAGCCTGGCA	5940
GACCTGAGCC	CATCCACCCA	CTACACAGCC	AAGATCCAGG	CACTCAATGG	GCCCCTGAGG	6000
AGCAATATGA	TCCAGACCAT	CTTCACCACA	ATTGGACTCC	TGTACCCCTT	CCCCAAGGAC	6060
TGCTCCCAAG	CAATGCTGAA	TGGAGACACG	ACCTCTGGCC	TCTACACCAT	TTATCTGAAT	6120
GGTGATAAGG	CTCAGGCGCT	GGAAGTCTTC	TGTGACATGA	CCTCTGATGG	GGGTGGATGG	6180
ATTGTGTTCC	TGAGACGCAA	AAACGGACGC	GAGAACTTCT	ACCAAACTG	GAAGGCATAT	6240
GCTGCTGGAT	TTGGGGACCG	CAGAGAAGAA	TTCTGGCTTG	GGCTGGACAA	CCTGAACAAA	6300
ATCACAGCCC	AGGGGCAGTA	CGAGCTCCGG	GTGGACCTGC	GGGACCATGG	GGAGACAGCC	6360
TTTGCTGTCT	ATGACAAGTT	CAGCGTGGGA	GATGCCAAGA	CTCGCTACAA	GCTGAAGGTG	6420
GAGGGGTACA	GTGGGACAGC	AGGTGACTCC	ATGGCCTACC	ACAATGGCAG	ATCCTTCTCC	6480
ACCTTTGACA	AGGACACAGA	TTCAGCCATC	ACCAACTGTG	CTCTGTCTAC	AAGGGGCTTC	6540
TGGTACAGGA	ACTGTCACCG	TGTCAACCTG	ATGGGGAGAT	ATGGGGACAA	TAACCACAGT	6600
CAGGGCGTTA	ACTGGTTCCA	CTGGAAGGGC	CACGAACACT	CAATCCAGTT	TGCTGAGATG	6660
AAGCTGAGAC	CAAGCAACTT	CAGAAATCTT	GAAGGCAGGC	GCAAACGGGC	ATAAATTGGA	6720
GGGACCACTG	GGTGAGAGAG	GAATAAGGCG	GCCCAGAGCG	AGGAAAGGAT	TTTACCAAG	6780
CATCAATACA	ACCAGCCCAA	CCATCGGTCC	ACACCTGGGC	ATTTGGTGAG	AATCAAAGCT	6840
GACCATGGAT	CCCTGGGGCC	AACGGCAACA	GCAATGGGCT	CACCTCCTCT	GTGATTTCTT	6900
TCTTTGCACC	AAAGACATCA	GTCTCCAACA	TGTTTCTGTT	TTGTTGTTTG	ATTGAGCAAA	6960
AATCTCCCAG	TGACAACATC	GCAATAGTTT	TTTACTTCTC	TTAGGTGGCT	CTGGGATGGG	7020
AGAGGGGTAG	GATGTACAGG	GGTAGTTTGT	TTTAGAACCA	GCCGTATTTT	ACATGAAGCT	7080
GTATAATTAA	TATGCATTAT	TTTTGTTAGC	AAAGATTAAA	TGTGTCATTG	GAAGCCATCC	7140
CTTTTTTTTAC	ATTTTCATACA	ACAGAAACCA	GAAAAGCAAT	ACTGTTTCCA	TTTTAAGGAT	7200
ATGATTAATA	TTATTAATAT	AATAATGATG	ATGATGATGA	TGAAAACATA	GGATTTTTTCA	7260
AGAGATCTTT	CTTTCCAAA	CATTTCTGGA	CAGTACCTGA	TTGTATTTTT	TTTTTAAATA	7320
AAAGCACAAG	TACTTTTGAA	AAAAAA				7346

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 17 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLESSEL: exon
- (B) LÄGE: 1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

GGTTTGGGTG GAGGTGG

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 17 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleins„ure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÖLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÖSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

GGAGGTGGTA CCCCCG

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleins„ure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÖLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÖSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

GGTGGTACCC CCGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleins„ure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÖLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÖSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

GGAGGTGGTA CCCC

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 17 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleins„ure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

AGAAAGAACG AAAGGAA

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 12 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..12

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

GGAGGTGGTA CC

12

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

GGAGCGATGG CTTCCA

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

AAAGGAACGG GAGCG

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

GGTCGGTTTG GGTGG

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

CTTACAGGTC CGTTGA

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

GGCCGTGTTT GCTGT

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 16 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..16
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

TCACCCCTCT TTCTGG

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

GGACACCGAC ACGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

AACGGGAGCG ATGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÖNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

ATCTCGGGGT CGTC

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÖNGE: 15 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

AAAGAACGAA AGGAA

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÖNGE: 11 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..11

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

GGTGGTACCC C

11

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÖNGE: 11 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon

(B) LAGE:1..11

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

CCCGGTACTG A

11

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLSSEL: exon
- (B) LAGE:1..13

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

CCACAGAAAG AAC

13

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 17 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLSSEL: exon
- (B) LAGE:1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

GGTTTGGGTG GAGGTGG

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 17 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLSSEL: exon
- (B) LAGE:1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

GGAGGTGGTA CCCCCG

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

GGTGGTACCC CCGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

GGAGGTGGTA CCCC

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 17 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..17
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

AGAAAGAACG AAAGGAA

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 12 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure

- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..12

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

GGAGGTGGTA CC

12

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

GGAGCGATGG CTTCCA

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

AAAGGAACGG GAGCG

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

12

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

GGTCGGTTTG GGTGG

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

CTTACAGGTC CGTTGA

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

GGCCGTGTC GCTGT

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

TCACCCCTCT TTCTGG

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

GGACACCGAC ACGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

AACGGGAGCG ATGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 35:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 35:

ATCTCGGGGT CGTC

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 36:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 15 Basenpaare

- (B) ART: Nukleins„ure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKŠLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLŠSSEL: exon
- (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 36:

AAAGAACGAA AGGAA

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 37:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÖNGE: 11 Basenpaare
- (B) ART: Nukleins„ure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKŠLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLŠSSEL: exon
- (B) LAGE:1..11

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 37:

GGTGGTACCC C

11

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 38:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÖNGE: 11 Basenpaare
- (B) ART: Nukleins„ure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKŠLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLŠSSEL: exon
- (B) LAGE:1..11

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 38:

CCCGGTACTG A

11

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 39:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÖNGE: 13 Basenpaare
- (B) ART: Nukleins„ure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKŠLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
(A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
(B) LAGE:1..13

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 39:

CCACAGAAAG AAC

13

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 40:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 17 Basenpaare
(B) ART: Nukleinsäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
(A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
(B) LAGE:1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 40:

GGTTTGGGTG GAGGTGG

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 41:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 17 Basenpaare
(B) ART: Nukleinsäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
(A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
(B) LAGE:1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 41:

GGAGGTGGTA CCCCCG

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 42:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 14 Basenpaare
(B) ART: Nukleinsäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
(A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
(B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 42:

GGTGGTACCC CCGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 43:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 43:

GGAGGTGGTA CCCC

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 44:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 17 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..17

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 44:

AGAAAGAACG AAAGGAA

17

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 45:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 12 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..12

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 45:

GGAGGTGGTA CC

12

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 46:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

17

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLSSEL: exon
- (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 46:

GGAGCGATGG CTTCCA

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 47:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLSSEL: exon
- (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 47:

AAAGGAACGG GAGCG

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 48:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLSSEL: exon
- (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 48:

GGTCGGTTTG GGTGG

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 49:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

ERSATZBLATT (REGEL 26)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 49:

CTTACAGGTC CGTTGA

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 50:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 50:

GGCCGTGTTTC GCTGT

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 51:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 16 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..16

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 51:

TCACCCCTCT TTCTGG

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 52:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNA (genomisch)

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 52:

GGACACCGAC ACGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 53:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 53:

AACGGGAGCG ATGG

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 54:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 14 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..14

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 54:

ATCTCGGGGT CGTC

14

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 55:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 15 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKELS: DNA (genomisch)

- (ix) MERKMAL:
 - (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 - (B) LAGE:1..15

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 55:

AAAGAACGAA AGGAA

15

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 56:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 11 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 (B) LAGE:1..11
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 56:

GGTGGTACCC C

11

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 57:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 11 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 (B) LAGE:1..11
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 57:

CCCGGTACTG A

11

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 58:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKLS: DNA (genomisch)
- (ix) MERKMAL:
 (A) NAME/SCHLSSEL: exon
 (B) LAGE:1..13
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 58:

CCACAGAAAG AAC

13