



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 339 710**

(51) Int. Cl.:
C12N 15/68 (2006.01)
C12N 9/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07109353 .8**
(96) Fecha de presentación : **23.09.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1842920**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

(54) Título: **Células que coexpresan vitamina K reductasa y proteína dependiente de vitamina K y uso de las mismas para mejorar la productividad de dicha proteína dependiente de vitamina K.**

(30) Prioridad: **23.09.2003 US 505527 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2010

(73) Titular/es:
**University of North Carolina at Chapel Hill
308 Bynum Hall, Campus Box 4105
Chapel Hill, North Carolina 27599-4105, US**

(72) Inventor/es: **Stafford, Darrel y
Li, Tao**

(74) Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 339 710 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Células que coexpresan vitamina K reductasa y proteína dependiente de vitamina K y uso de las mismas para mejorar la productividad de dicha proteína dependiente de vitamina K.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ácidos nucleicos aislados, a células huésped que contienen los mismos y a métodos de uso de los mismos, así como a métodos para mejorar la productividad de la expresión de proteína dependiente de vitamina K en una célula.

Antecedentes de la invención

La función de numerosas proteínas requiere la modificación de múltiples residuos de ácido glutámico a γ -carboxi-glutamato. Entre éstas, las proteínas de coagulación dependientes de vitamina K (VKD), FIX (factor Christmas), FVII y protrombina son las mejor conocidas. La observación de que la desactivación del gen de la proteína Gla de la matriz da como resultado la calcificación de las arterias del ratón (Luo *et al.* (1997) "Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein" Nature 386:78-81) enfatiza la importancia del ciclo de la vitamina K para proteínas con funciones diferentes a la coagulación. Además, Gas6 y otras proteínas Gla de función desconocida se expresan en el tejido neural y la exposición a warfarina *in utero* da como resultado retraso mental y anomalías faciales. Esto concuerda con la observación de que la expresión de VKD carboxilasa, la enzima que consigue la modificación de Gla, está regulada temporalmente de una manera específica de tejido con alta expresión en el sistema nervioso durante las fases embrionarias tempranas. De manera simultánea a la carboxilación, la vitamina K reducida, un cosustrato de la reacción, se convierte en vitamina K epóxido. Debido a que la cantidad de vitamina K en la dieta humana es limitada, la vitamina K epóxido debe convertirse de nuevo en vitamina K mediante la vitamina K epóxido reductasa (VKOR) para evitar su agotamiento. La warfarina, el fármaco anticoagulante más ampliamente usado, selecciona como diana la VKOR y evita la regeneración de la vitamina K. La consecuencia es una disminución en la concentración de vitamina K reducida, lo que da como resultado una tasa de carboxilación reducida mediante la γ -glutamyl carboxilasa y la producción de proteínas dependientes de vitamina K infracarboxiladas.

En los Estados Unidos solo, se prescribe warfarina a más de un millón de pacientes al año y en Holanda, se ha notificado que aproximadamente el 2% de la población está recibiendo un tratamiento con warfarina a largo plazo. Debido a que la dosis de warfarina requerida para un nivel terapéutico de anticoagulación varía enormemente entre los pacientes, la utilización de warfarina va acompañada de un riesgo significativo de efectos secundarios. Por ejemplo, se ha notificado que tras el inicio del tratamiento con warfarina se producían episodios de hemorragias importantes en el 1-2% de los pacientes y se producía la muerte en el 0,1-0,7% de los pacientes. A pesar de los peligros, se ha estimado que el uso de warfarina puede prevenir 20 accidentes cerebrovasculares por episodio de hemorragia inducida y probablemente está utilizándose menos de lo debido por el miedo a la hemorragia inducida.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una célula transformada seleccionada de:

- a) una célula que comprende un ácido nucleico que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y un ácido nucleico antisentido que inhibe la función de la VKOR;
- b) una célula que comprende un ácido nucleico que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y ARNip que inhibe la función de la VKOR;
- c) una célula que comprende un ácido nucleico antisentido que inhibe la función de la vitamina K epóxido reductasa (VKOR); o
- d) una célula que comprende un ARNip que inhibe la función de la vitamina K epóxido reductasa (VKOR).

Preferiblemente, la célula transformada es o bien procariota o bien eucariota.

Un aspecto adicional de la invención es una célula que contiene y expresa un ácido nucleico recombinante que comprende un ácido nucleico que codifica para una vitamina K epóxido reductasa operativamente asociada a un promotor heterólogo.

Un aspecto adicional de la invención es un método para mejorar la productividad de la expresión de proteína dependiente de vitamina K en una célula huésped, que comprende las etapas de:

- (a) introducir en una célula huésped un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K;

- (b) introducir en la célula huésped un ácido nucleico recombinante que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y un ácido nucleico recombinante que codifica para una carboxilasa dependiente de vitamina K; y

- (c) expresar los ácidos nucleicos de las etapas (a) y (b).

Un aspecto aún adicional de la invención es un método para mejorar la productividad de la expresión de proteína dependiente de vitamina K en una célula huésped, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una célula huésped que expresa un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K;

- (b) introducir un ácido nucleico recombinante que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) en la célula huésped y un ácido nucleico recombinante que codifica para una carboxilasa dependiente de vitamina K; y

- (c) expresar los ácidos nucleicos de las etapas (a) y (b).

Un aspecto aún adicional de la invención es un método para mejorar la productividad de la expresión de proteína dependiente de vitamina K en una célula huésped, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una célula huésped que expresa un ácido nucleico heterólogo que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR);

- (b) introducir un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K en la célula huésped y un ácido nucleico que codifica para una carboxilasa dependiente de vitamina K; y

- (c) expresar los ácidos nucleicos de las etapas (a) y (b).

Preferiblemente, en los métodos de la invención, el ácido nucleico que codifica para la proteína dependiente de vitamina K se selecciona del grupo que comprende factor VII, factor IX, factor X, protrombina, proteína C y proteína S.

Se describe también un método de preparación de una proteína dependiente de vitamina K que comprende cultivar una célula huésped que expresa un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K en presencia de vitamina K y produce una proteína dependiente de vitamina K, y luego recoger la proteína dependiente de vitamina K del cultivo, conteniendo y expresando la célula huésped un ácido nucleico heterólogo que codifica para una carboxilasa dependiente de vitamina K, y conteniendo y expresando además la célula huésped un ácido nucleico heterólogo que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y que produce VKOR tal como se describe en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Para cada uno de los 13 conjuntos de ARNip, se transfectaron tres frascos T7 que contenían células A549 y se determinó la actividad VKOR tras 72 h. En el ensayo de VKOR se usó vitamina K epóxido 25 μ M. Un conjunto de ARNip específico para el gen gi:13124769 redujo la actividad VKOR en un 64%-70% en ocho repeticiones.

Figura 2. Transcurso de tiempo de la inhibición de la actividad VKOR mediante el conjunto de ARNip específico para gi:13124769 en células A549. La actividad VKOR disminuyó de manera continua durante este periodo de tiempo mientras que el nivel de su ARNm disminuyó rápidamente hasta aproximadamente un 20% del normal. Se usó vitamina K epóxido 25 μ M para este ensayo. El ARNip no afectó a la actividad de VKD carboxilasa o al nivel de ARNm de lamin A/C.

Figura 3. Se detectó actividad VKOR cuando se expresó mGC_11276 en células de insecto Sf9. Se usaron $\sim 1 \times 10^6$ células en este ensayo. Se realizaron las reacciones usando KO 32 μ M a 30°C durante 30 minutos en tampón D. Células Sf9 blanco sirvieron como control negativo y células A549 como referencia.

Figura 4. Inhibición de VKOR mediante warfarina. Se realizaron las reacciones usando 1,6 mg de proteínas microsomales preparadas a partir de células VKOR_Sf9, KO 60 μ M y diversas concentraciones de warfarina a 30°C durante 15 minutos en tampón D.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, “un”, “una” o “el/la” pueden significar uno o más de uno. Por ejemplo, “una” célula puede significar una única célula o una multiplicidad de células.

La presente invención se explica en mayor detalle a continuación. La descripción no pretende ser un catálogo detallado de todas las diferentes formas en las que la invención puede ponerse en práctica, o todas las características que pueden añadirse a la presente invención. Por ejemplo, las características ilustradas con respecto a una realización pueden incorporarse en otras realizaciones, y las características ilustradas con respecto a una realización particular pueden eliminarse de esa realización. Además, numerosas variaciones y adiciones a las diversas realizaciones sugeridas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica en vista de la presente descripción que no se apartan de la presente invención. Por tanto, la siguiente memoria descriptiva pretende ilustrar algunas realizaciones particulares de la invención, y no especificar exhaustivamente todas las permutaciones, combinaciones y variaciones de la misma.

La “lista de secuencias” adjunta al presente documento forma una parte de la presente memoria descriptiva como si se expusiese completamente en la misma.

La presente invención puede llevarse a cabo basándose en la presente descripción y utilizando además métodos, componentes y características conocidos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la patente estadounidense número 5.268.275 concedida a Stafford y Wu y la patente estadounidense número 6.531.298 concedida a Stafford y Chang.

Tal como se usa en el presente documento, “ácidos nucleicos” abarca tanto ARN como ADN, incluyendo ADNc, ADN genómico, ADN sintético (por ejemplo, sintetizado químicamente) y quimeras de ARN y ADN. El ácido nucleico puede ser bicatenario o monocatenario. Cuando es monocatenario, el ácido nucleico puede ser una cadena sentido o una cadena antisentido. El ácido nucleico puede sintetizarse usando análogos o derivados de oligonucleótido (por ejemplo, nucleótidos de fosforotioato o inosina). Tales oligonucleótidos pueden usarse, por ejemplo, para preparar ácidos nucleicos que tienen capacidades de apareamiento de bases alteradas o resistencia a nucleasas aumentada.

Un “ácido nucleico aislado” es un ADN o ARN que no es inmediatamente contiguo a ambas secuencias codificantes con las que es inmediatamente continuo (una en el extremo 5' y otra en el extremo 3') en el genoma que se produce de manera natural del organismo del que se deriva. Por tanto, en una realización, un ácido nucleico aislado incluye algunas de o todas las secuencias no codificantes en 5' (por ejemplo, el promotor) que son inmediatamente contiguas a la secuencia codificante. La expresión incluye por tanto, por ejemplo, un ADN recombinante que se incorpora en un vector, en un virus o plásmido de replicación autónoma, o en el ADN genómico de un procarionte o eucarionte, o que existe como una molécula separada (por ejemplo, un ADNc o un fragmento de ADN genómico producido mediante PCR o tratamiento con endonucleasas de restricción), independiente de otras secuencias. También incluye un ADN recombinante que es parte de un gen híbrido que codifica para una secuencia polipeptídica adicional.

El término “aislado” puede referirse a un ácido nucleico o polipéptido que está sustancialmente libre de material celular, material viral o medio de cultivo (cuando se produce mediante técnicas de ADN recombinante), o precursores químicos u otros productos químicos (cuando se sintetiza químicamente). Además, un “fragmento de ácido nucleico aislado” es un fragmento de ácido nucleico que no se produce de manera natural como fragmento y que no se encontraría en estado natural.

El término “oligonucleótido” se refiere a una secuencia de ácido nucleico de al menos aproximadamente seis nucleótidos a aproximadamente 100 nucleótidos, por ejemplo, de aproximadamente 15 a 30 nucleótidos, o de aproximadamente 20 a 25 nucleótidos, que puede usarse, por ejemplo, como cebador en una amplificación por PCR o como sonda en un ensayo de hibridación o en una micromatriz. Los oligonucleótidos pueden ser naturales o sintéticos, por ejemplo, ADN, ARN, estructuras principales modificadas, etc.

Cuando se dice que una secuencia de nucleótidos particular tiene un tanto por ciento de identidad específica con respecto a una secuencia de nucleótidos de referencia, el tanto por ciento de identidad está en relación con la secuencia de nucleótidos de referencia. Por ejemplo, una secuencia de nucleótidos que es el 50%, 75%, 85%, 90%, 95% o 99% idéntica a una secuencia de nucleótidos de referencia que tiene 100 bases de longitud puede tener 50, 75, 85, 90, 95 ó 99 bases que son completamente idénticas a una secuencia de 50, 75, 85, 90, 95 ó 99 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de referencia. La secuencia de nucleótidos también puede ser una secuencia de nucleótidos de 100 bases de longitud que es el 50%, 75%, 85%, 90%, 95% o 99% idéntica a la secuencia de nucleótidos de referencia a lo largo de toda su longitud. Por supuesto, hay otras secuencias de nucleótidos que cumplirán también los mismos criterios.

Una secuencia de ácido nucleico que es “sustancialmente idéntica” a una secuencia de nucleótidos de VKOR es al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o 99% idéntica a la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:8 ó 9. Para fines de comparación de ácidos nucleicos, la longitud de la secuencia de ácido nucleico de referencia será generalmente de al menos 40 nucleótidos, por ejemplo, al menos 60 nucleótidos o más nucleótidos. La identidad de secuencia puede medirse usando software de análisis de secuencias (por ejemplo, paquete de software de análisis de secuencias del Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705).

Tal como se conoce en la técnica, pueden usarse varios programas diferentes para identificar si un ácido nucleico o aminoácido tiene similitud o identidad de secuencia con respecto a una secuencia conocida. La similitud o identidad de secuencia puede determinarse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, el algoritmo de identidad de secuencia local de Smith y Waterman, Adv. Appl. Math. 2, 482 (1981), mediante el

algoritmo de alineación de identidad de secuencia de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48,443 (1970), mediante el método de búsqueda por similitud de Pearson y Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 2444 (1988), mediante implementaciones informatizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de software de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, WI), el programa de secuencias Best Fit descrito por Devereux *et al.*, Nucl. Acid Res. 12, 387-395 (1984), preferiblemente usando los parámetros por defecto, o mediante inspección.

Un ejemplo de un algoritmo útil es PILEUP. PILEUP crea una alineación de secuencias múltiples a partir de un grupo de secuencias relacionadas usando alineaciones por parejas, progresivas. También puede representar gráficamente un árbol que muestra las relaciones de agrupamiento usadas para crear la alineación. PILEUP usa una simplificación del método de alineación progresiva de Feng y Doolittle, J. Mol. Evol. 35, 351-360 (1987); el método es similar al descrito por Higgins y Sharp, CABIOS 5, 151-153 (1989).

Otro ejemplo de un algoritmo útil es el algoritmo BLAST, descrito en Altschul *et al.*, J. Mol. Biol. 215, 403-410, (1990) y Karlin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 5873-5787 (1993). Un programa de BLAST particularmente útil es el programa WU-BLAST-2 que se obtuvo de Altschul *et al.*, Methods in Enzymology, 266, 460-480 (1996). WU-BLAST-2 usa varios parámetros de búsqueda, que se fijan preferiblemente en los valores por defecto. Los parámetros son valores dinámicos y se establecen mediante el propio programa dependiendo de la composición de la secuencia particular y la composición de la base de datos particular en la que está buscándose la secuencia de interés; sin embargo, los valores pueden ajustarse para aumentar la sensibilidad. Un algoritmo útil adicional es BLAST con huecos (*gapped BLAST*) tal como se notifica por Altschul *et al.* Nucleic Acids Res. 25, 3389-3402.

También puede usarse el programa CLUSTAL para determinar la similitud de secuencia. Este algoritmo se describe por Higgins *et al.* (1988) Gene 73:237; Higgins *et al.* (1989) CABIOS 5:151-153; Corpet *et al.* (1988) Nucleic Acids Res. 16: 10881-90; Huang *et al.* (1992) CABIOS 8: 155-65; y Pearson *et al.* (1994) Meth. Mol. Biol. 24: 307-331.

Además, para secuencias que contienen o bien más o bien menos nucleótidos que los ácidos nucleicos descritos en el presente documento, se entiende que en una realización, el porcentaje de identidad de secuencia se determinará basándose en el número de nucleótidos idénticos en relación con el número total de bases de nucleótido. Por tanto, por ejemplo, la identidad de secuencia de secuencias más cortas que una secuencia dada a conocer específicamente en el presente documento se determinará usando el número de bases de nucleótido en la secuencia más corta, en una realización. En cálculos del tanto por ciento de identidad, no se asigna peso relativo a diversas manifestaciones de la variación de secuencia, tales como, inserciones, deleciones, sustituciones, etc.

Los polipéptidos VKOR no se limitan a polipéptidos recombinantes, péptidos sintéticos y polipéptidos naturales. La invención también describe secuencias de ácido nucleico que codifican para formas de polipéptidos VKOR en los que se alteran o delecionan secuencias de aminoácidos que se producen de manera natural. Los ácidos nucleicos preferidos codifican para polipéptidos que son solubles en condiciones fisiológicas normales. Se describen también ácidos nucleicos que codifican para proteínas de fusión en las que todo o una parte de VKOR se fusiona con un polipéptido no relacionado (por ejemplo, un polipéptido marcador o una pareja de fusión) para crear una proteína de fusión. Por ejemplo, el polipéptido puede fusionarse con una cola de hexa-histidina para facilitar la purificación de polipéptidos expresados de manera bacteriana, o con una etiqueta de hemaglutinina para facilitar la purificación de polipéptidos expresados en células eucariotas, o con una etiqueta de HPC4 para facilitar la purificación de polipéptidos mediante cromatografía de afinidad o inmunoprecipitación. Se describen también polipéptidos aislados (y los ácidos nucleicos que codifican para estos polipéptidos) que incluyen una primera parte y una segunda parte; la primera parte incluye, por ejemplo, todo o parte de un polipéptido VKOR, y la segunda parte incluye, por ejemplo, un marcador detectable.

La pareja de fusión puede ser, por ejemplo, un polipéptido que facilita la secreción, por ejemplo, una secuencia secretora. Un polipéptido fusionado de este tipo se denomina normalmente preproteína. La secuencia secretora puede escindirse por la célula para formar la proteína madura. Se describen también ácidos nucleicos que codifican para VKOR fusionados a una secuencia de polipéptido para producir una preproteína inactiva. Las preproteínas pueden convertirse en la forma activa de la proteína mediante la eliminación de la secuencia inactivante.

Se describen también ácidos nucleicos que se hibridan, por ejemplo, en condiciones de hibridación rigurosas (tal como se define en el presente documento) con toda o parte de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NOS: 1-6, 8 ó 9 o sus complementos. En realizaciones particulares, la parte de hibridación del ácido nucleico de hibridación es normalmente de al menos 15 (por ejemplo, 20, 30 ó 50) nucleótidos de longitud. La parte de hibridación del ácido nucleico de hibridación es de al menos el 80%, por ejemplo, al menos el 95%, al menos el 98% o el 100% idéntica a la secuencia de una parte de o todo un ácido nucleico que codifica para un polipéptido VKOR. Los ácidos nucleicos de hibridación del tipo descrito en el presente documento pueden usarse, por ejemplo, como sonda de clonación, cebador (por ejemplo, cebador de PCR) o sonda de diagnóstico. También se incluyen dentro de la invención ARN inhibidores pequeños (ARNip) y/o ARN antisentido que inhiben la función de VKOR, tal como se determina, por ejemplo, en un ensayo de actividad, tal como se describe en el presente documento y tal como se conoce en la técnica.

En otra realización, la invención muestra células, por ejemplo, células transformadas, que contienen un ácido nucleico de esta invención. Una "célula transformada" es una célula en la que (o en un antecesor de la cual) se ha introducido, por medio de técnicas de ácido nucleico recombinante, un ácido nucleico que codifica para todo o parte

ES 2 339 710 T3

de un polipéptido VKOR, y/o un ácido nucleico antisentido o ARNip. Se incluyen células tanto procariotas como eucariotas, por ejemplo, de bacterias, levaduras, insectos, ratones, ratas, seres humanos, plantas y similares.

Se describen también constructos de ácido nucleico (por ejemplo, vectores y plásmidos) que incluyen un ácido nucleico de la invención que está operativamente unido a elementos de control de la transcripción y/o traducción para permitir la expresión, por ejemplo, vectores de expresión. Por “operativamente unido” quiere decirse que un ácido nucleico seleccionado, por ejemplo, una molécula de ADN que codifica para un polipéptido VKOR, se coloca adyacente a uno o más elementos reguladores, por ejemplo, un promotor que dirige la transcripción y/o traducción de la secuencia de manera que los elementos reguladores pueden controlar la transcripción y/o traducción del ácido nucleico seleccionado.

Se describen también fragmentos u oligonucleótidos de los ácidos nucleicos, que pueden usarse como cebadores o sondas. Por tanto, en algunas realizaciones, un fragmento u oligonucleótido de esta invención es una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500 ó 3000 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO:8 o SEQ ID NO:9. Se proporcionan ejemplos de oligonucleótidos de esta invención en la lista de secuencias incluida con el presente documento. Tales fragmentos u oligonucleótidos pueden modificarse o marcarse de manera detectable, por ejemplo, para que incluyan y/o incorporen un sitio de escisión de enzimas de restricción cuando se emplean como cebador en un ensayo de amplificación (por ejemplo, PCR).

Se describen también polipéptidos VKOR purificados o aislados, tales como, por ejemplo, un polipéptido que comprende, que consiste esencialmente en y/o que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 o un péptido o fragmento biológicamente activo de la misma. Tales fragmentos o péptidos tienen normalmente al menos aproximadamente diez aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (por ejemplo, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 75, 85, 95, 100, 125 ó 150 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10) y pueden ser péptidos o un fragmento de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de la proteína VKOR (por ejemplo, tal como se expone en SEQ ID NO:10). La actividad biológica de un fragmento o péptido de esta invención puede determinarse según los métodos proporcionados en el presente documento y tal como se conocen en la técnica para identificar la actividad VKOR. Los fragmentos y péptidos de la proteína VKOR de esta invención también pueden ser activos como antígenos para la producción de anticuerpos. La identificación de epítopos en un fragmento o péptido de esta invención se lleva a cabo mediante protocolos bien conocidos y estaría dentro del conocimiento de un experto habitual en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, tanto “proteína” como “polipéptido” significan cualquier cadena de aminoácidos, independientemente de la longitud o modificación postraduccional (por ejemplo, glicosilación, fosforilación o N-miristilación). Por tanto, la expresión “polipéptido VKOR” incluye proteínas VKOR de longitud completa, que se producen de manera natural, respectivamente, así como polipéptidos producidos de manera recombinante o sintética que corresponden a una proteína VKOR de longitud completa, que se produce de manera natural, o a una parte de un polipéptido VKOR que se produce de manera natural o sintético.

Un polipéptido o compuesto “purificado” o “aislado” es una composición que tiene al menos el 60% en peso del compuesto de interés, por ejemplo, un anticuerpo o polipéptido VKOR que está separado o sustancialmente libre de al menos alguno de los otros componentes del virus u organismo que se produce de manera natural, por ejemplo, los componentes estructurales virales o celulares u otros polipéptidos o ácidos nucleicos comúnmente encontrados asociados con el polipéptido. Tal como se usa en el presente documento, el polipéptido “aislado” es al menos aproximadamente el 25%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o más puro (p/p). Preferiblemente, la preparación tiene al menos el 75% (por ejemplo, al menos el 90% o 99%) en peso del compuesto de interés. La pureza puede medirse mediante cualquier método convencional apropiado, por ejemplo, cromatografía en columna, electroforesis en gel de poliacrilamida o análisis de HPLC.

Los polipéptidos VKOR preferidos incluyen una secuencia sustancialmente idéntica a todo o una parte de un polipéptido VKOR que se produce de manera natural. Los polipéptidos “sustancialmente idénticos” a las secuencias de polipéptido VKOR descritas en el presente documento tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos el 80% u 85% (por ejemplo, el 90%, 95% o 99%) idéntica a la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos VKOR de SEQ ID NO: 10. Para fines de comparación, la longitud de la secuencia de polipéptido VKOR de referencia será generalmente de al menos 16 aminoácidos, por ejemplo, al menos 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 ó 100 aminoácidos.

En el caso de secuencias de polipéptido que son menos del 100% idénticas a una secuencia de referencia, las posiciones no idénticas son preferiblemente, pero no necesariamente, sustituciones conservativas para la secuencia de referencia. Las sustituciones conservativas incluyen normalmente, pero no se limitan a, sustituciones dentro de los siguientes grupos: glicina y alanina; valina, isoleucina y leucina; ácido aspártico y ácido glutámico; asparagina y glutamina; serina y treonina; lisina y arginina; y fenilalanina y tirosina.

Cuando se dice que un polipéptido particular tiene un tanto por ciento de identidad específica con respecto a un polipéptido de referencia de una longitud definida, el tanto por ciento de identidad es en relación con el polipéptido de referencia. Por tanto, por ejemplo, un polipéptido que es el 50%, 75%, 85%, 90%, 95% o 99% idéntico a un polipéptido de referencia que tiene 100 aminoácidos de longitud puede ser un polipéptido de 50, 75, 85, 90, 95 ó 99 aminoácidos

que es completamente idéntico a una parte de 50, 75, 85, 90, 95 ó 99 aminoácidos de longitud del polipéptido de referencia. Puede ser también un polipéptido de 100 aminoácidos de longitud que es el 50%, 75%, 85%, 90%, 95% o 99% idéntico al polipéptido de referencia a lo largo de toda su longitud. Por supuesto, otros polipéptidos cumplirán también los mismos criterios.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método de preparación de una proteína dependiente de vitamina K que comprende cultivar una célula huésped que expresa un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K en presencia de vitamina K y produce una proteína dependiente de vitamina K, y luego recoger la proteína dependiente de vitamina K del cultivo, conteniendo y expresando la célula huésped un ácido nucleico heterólogo que codifica para carboxilasa dependiente de vitamina K, y conteniendo y expresando además la célula huésped un ácido nucleico heterólogo que codifica para vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y que produce VKOR tal como se describe en el presente documento. La expresión del ácido nucleico que codifica para VKOR y la producción de la VKOR provoca que la célula produzca mayores niveles de la proteína dependiente de vitamina K que los que produciría en ausencia de la VKOR.

Por tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona también un método de producción de una proteína dependiente de vitamina K, que comprende:

- a) introducir en una célula un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K en condiciones por las que se expresa el ácido nucleico y se produce la proteína dependiente de vitamina K en presencia de vitamina K, en el que la célula comprende un ácido nucleico heterólogo que codifica para carboxilasa dependiente de vitamina K y comprende además un ácido nucleico heterólogo que codifica para vitamina K epóxido reductasa; y
- b) recoger opcionalmente la proteína dependiente de vitamina K de la célula. La proteína dependiente de vitamina K que puede producirse puede ser cualquier proteína dependiente de vitamina K conocida ahora o identificada más adelante como tal, incluyendo pero sin limitarse a factor VII, factor IX, factor X, proteína C, proteína S y protrombina, en cualquier combinación. Cualquier célula huésped que pueda transformarse con los ácidos nucleicos descritos puede usarse tal como se describe en el presente documento, aunque en algunas realizaciones pueden usarse células huésped no humanas o incluso no de mamífero. Los ácidos nucleicos que codifican para carboxilasa dependiente de vitamina K y los ácidos nucleicos que codifican para proteínas dependientes de vitamina K tal como se describen en el presente documento se conocen bien en la técnica y su introducción en células para su expresión se llevaría a cabo según protocolos de rutina.

La presente invención se describe más particularmente en los siguientes ejemplos que pretenden ser sólo ilustrativos puesto que numerosas modificaciones y variaciones en los mismos resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1

Diseño y síntesis de ARNip

Se seleccionaron ARNip usando una versión avanzada de un algoritmo de diseño racional (Reynolds *et al.* (2004) "Rational ARNip design for RNA interference" Nature Biotechnology 22:326-330). Para cada uno de los 13 genes, se seleccionaron cuatro dúplex de ARNip con las puntuaciones más altas y se realizó una búsqueda BLAST usando la base de datos Human EST. Para minimizar el potencial de efectos de silenciamiento fuera de diana, sólo se seleccionaron aquellas dianas de secuencia con más de tres apareamientos erróneos frente a secuencias no relacionadas (Jackson *et al.* (2003) "Expression profiling reveals off-target gene regulation by RNAi" Nat Biotechnol 21:635-7). Se sintetizaron todos los dúplex en Dharmacon (Lafayette, CO) como 21-meros con proyecciones UU usando un método modificado de química de 2'-ACE (Scaringe (2000) "Advanced 5'-silyl-2'-orthoester approach to RNA oligonucleotide synthesis" Methods Enzymol 317:3-18) y se fosforiló químicamente la cadena AS para garantizar una actividad máxima (Martinez *et al.* (2002) "Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi" Cell 110:563-74).

Ejemplo 2

Transfección con ARNip

La transfección fue esencialmente tal como se describió anteriormente (Harborth *et al.* (2001) "Identification of essential genes in cultured mammalian cells using small interfering RNAs" J Cell Sci 114:4557-65) con modificaciones menores.

ES 2 339 710 T3

Ejemplo 3

Ensayo de actividad VKOR

- 5 Se tripsinizaron células A549 transfectadas con ARNip y se lavaron dos veces con PBS frío. Se tomaron $1,5 \times 10^7$ células para cada ensayo de VKOR. Se añadieron 200 μ l de tampón D (Na_2HPO_4 - NaH_2PO_4 250 mM, KCl 500 mM, glicerol al 20% y CHAPS al 0,75%, pH 7,4) al sedimento celular, seguido por sonicación del lisado celular. Para ensayos de microsomas solubilizados, se prepararon microsomas a partir de 2×10^9 células tal como se describe (Lin *et al.* (2002) "The putative vitamin K-dependent gamma-glutamyl carboxylase internal propeptide appears to be the propeptide binding site" J Biol Chem 277:28584-91); se usaron de 10 a 50 μ l de microsomas solubilizados para cada ensayo. Se añadió vitamina K epóxido a la concentración indicada en las leyendas de las figuras y se añadió DTT hasta 4 mM para iniciar la reacción. Se incubó la mezcla de reacción en luz amarilla a 30°C durante 30 minutos y se detuvo añadiendo 500 μ l de AgNO_3 0,05 M:isopropanol (5:9). Se añadieron 500 μ l de hexano y se agitó con vórtex vigorosamente la mezcla durante 1 minuto para extraer la vitamina K y el KO. Tras una centrifugación de 5 minutos, se transfirió la fase orgánica superior a un vial marrón de 5 ml y se secó con N_2 . Se añadieron 150 μ l de tampón de HPLC, acetonitrilo:isopropanol:agua (100:7:2), para disolver la vitamina K y el KO y se analizó la muestra mediante HPLC en una columna A C-18 (Vydac, n.º de cat. 218TP54).

Ejemplo 4

RT-qPCR (PCR cuantitativa con transcriptasa inversa)

- 25 Se lavaron 1×10^6 células con PBS dos veces y se aisló el ARN total con reactivo Trizol según el protocolo del fabricante (Invitrogen). Se digirió 1 μ g de ARN mediante RQ1 DNaseI (Promega) y se inactivó con calor. Se preparó la primera cadena de ADNc con transcriptasa inversa de M-MLV (Invitrogen). Se mezclaron los ADNc con la premezcla DyNAmo SYBR Green qPCR (Finnzymes) y se realizó la PCR en tiempo real con un termociclador de PCR Opticon II (MJ Research). Se usaron los siguientes cebadores:

- 30 13124769-5' (F): (TCCAACAGCATATTCGGTTGC, SEQ ID NO: 1);

13124769-3 (R)': (TTCTTGGACCTTCCGGAACT, SEQ ID NO: 2);

GAPDH-F: (GAAGGTGAAGGTCGGAGTC, SEQ ID NO: 3);

- 35 GAPDH-R: (GAAGATGGTGATGGGATTTTC, SEQ ID NO: 4);

Lamin-RT-F: (CTAGGTGAGGCCAAGAAGCAA, SEQ ID NO: 5) y

- 40 Lamin-RT-R: (CTGTTTCCTCTCAGCAGACTGC, SEQ ID NO: 6).

Ejemplo 5

- 45 *Sobreexpresión de VKOR en la línea de células de insecto Sf9*

- Se clonó el ADNc para la región codificante de mGC11276 en pVL1392 (PharMingen), con la etiqueta de HPC4 (EDQVDPRLIDGK, SEQ ID NO: 7) en su extremo amino terminal y se expresó en células Sf9 tal como se describió (Li *et al.* (2000) "Identification of a Drosophila vitamin K-dependent gamma-glutamyl carboxylase" J Biol Chem 275:18291-6).

Ejemplo 6

- 55 *Selección génica*

- La búsqueda del gen de VKOR se centró en el cromosoma dieciséis humano entre los marcadores D16S3131 y D16S419. Esta región corresponde al cromosoma 16 a 50 cM-65 cM en el mapa genético y 26-46,3 Mb en el mapa físico. Se analizaron 190 regiones codificantes pronosticadas en esta región mediante una búsqueda BLASTX de la base de datos de proteínas no redundante del NCBI. Se eliminaron los genes humanos y ortólogos de especies relacionadas con función conocida. Debido a que VKOR parece ser una proteína transmembrana (Carlisle y Suttie (1980) "Vitamin K dependent carboxylase: subcellular location of the carboxylase and enzymes involved in vitamin K metabolism in rat liver" Biochemistry 19:1161-7), se tradujeron los genes restantes según las secuencias de ADNc en la base de datos del NCBI y se analizaron con los programas TMHMM y TMAP (Biology WorkBench, San Diego Supercomputer System) para pronosticar aquellas con dominios transmembrana. Se eligieron trece genes que se pronosticó que codificaban para proteínas integrales de la membrana para el análisis adicional.

Ejemplo 7

Examen en líneas celulares para determinar la actividad VKOR

La estrategia era identificar una línea celular que expresara cantidades relativamente altas de actividad VKOR y usar ARNip para desactivar sistemáticamente los trece genes candidatos. Se ha demostrado que el ARNip, ARN bicatenario de 21-23 nucleótidos, provoca degradación de ARN específico en cultivo celular (Hara *et al.* (2002) "Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action" *Cell* 110:177-89; Krichevsky y Kosik (2002) "RNAi functions in cultured mammalian neurons" *Proc Natl Acad Sci USA* 99:11926-9; Burns *et al.* (2003) "Silencing of the Novel p53 Target Gene Snk/Plk2 Leads to Mitotic Catastrophe in Paclitaxel (Taxol)-Exposed Cells" *Mol Cell Biol* 23:5556-71). Sin embargo, la aplicación de ARNip para el examen a gran escala en células de mamífero no se ha notificado anteriormente debido a la dificultad de identificar una diana funcional para un ARNm de células de mamífero específico (Holen *et al.* (2003) "Similar behaviour of single-strand and double-strand siRNAs suggests they act through a common RNAi pathway" *Nucleic Acids Res* 31:2401-7). El desarrollo de un algoritmo de selección racional (Reynolds *et al.*) para el diseño de ARNip aumenta la probabilidad de que pueda desarrollarse un ARNip específico; además, la probabilidad de éxito puede aumentarse agrupando cuatro ARNip seleccionados de manera racional. El uso de ARNip para la búsqueda de genes no identificados previamente tiene la ventaja de que, aunque la actividad VKOR requiera el producto de más de un gen para determinar la actividad, el examen debe ser todavía eficaz porque el ensayo determina la pérdida de actividad enzimática.

Se examinaron quince líneas celulares y se identificó que una línea de carcinoma de pulmón humano, A549, mostraba una actividad VKOR sensible a warfarina suficiente para conseguir una medición fácil. Se usó una segunda línea celular de adenocarcinoma colorrectal humano, HT29, que expresaba muy poca actividad VKOR, como referencia.

Ejemplo 8

Inhibición mediante ARNip de la actividad VKOR en células A549

Se transfectaron cada uno de los trece conjuntos de ARNip por triplicado en células A549 se sometieron a ensayo para determinar la actividad VKOR tras 72 horas. Un conjunto de ARNip específico para el gen gi:13124769 redujo la actividad VKOR en un 64%-70% en ocho ensayos separados (figura 1).

Un posible motivo de que la actividad VKOR se inhibiese en sólo ~35% de su actividad inicial tras 72 horas es que la semivida de las proteínas de mamíferos varía enormemente (desde minutos hasta días) (Zhang *et al.* (1996) "The major calpain isozymes are long-lived proteins. Design of an antisense strategy for calpain depletion in cultured cells" *J Biol Chem* 271:18825-30; Bohley (1996) "Surface hydrophobicity and intracellular degradation of proteins" *Biol Chem* 377:425-35; Dice y Goldberg (1975) "Relationship between *in vivo* degradative rates and isoelectric points of proteins" *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3893-7), y que está inhibiéndose la traducción de ARNm, no la actividad enzimática. Por tanto, las células se mantuvieron durante once días y se siguió su actividad VKOR. La figura 2 muestra que el nivel de ARNm para el ARNm de gi:13124769 disminuyó rápidamente hasta aproximadamente un 20% del normal mientras que la actividad VKOR disminuyó de manera continua durante este periodo de tiempo. Esta reducción de la actividad no es un efecto general del ARNip ni el resultado de la muerte celular porque el nivel de actividad VKD carboxilasa y el ARNm de lamin A/C permanecieron constantes. Además, el nivel de ARNm de gi:132124769 es cuatro veces inferior en células HT-29, que tienen actividad VKOR baja, que en células A549 que muestran actividad VKOR alta. Estos datos indican que gi:13124769 corresponde al gen de VKOR.

Ejemplo 9

Identificación del gen que codifica para VKOR

El gen, IMAGE 3455200 (gi:13124769, SEQ ID NO: 8), que se identifica en el presente documento que codifica para VKOR, se mapea en el cromosoma humano 16p11.2, el cromosoma de ratón 7F3 y el cromosoma de rata 1:180.8 Mb. Hay 338 clones de ADNc en la base de datos del NCBI que representan siete patrones de corte y empalme diferentes (programa AceView del NCBI). Éstos están compuestos por todos o parte de dos a cuatro exones. Entre estos, la isoforma más prevalente, mGC11276, tiene tres exones y se expresa a altos niveles en células de hígado y pulmón. Este transcrito de tres exones (SEQ ID NO: 9) codifica para una proteína pronosticada de 163 aminoácidos con una masa de 18,2 kDa (SEQ ID NO: 10). Es una supuesta proteína del retículo endoplasmático N-miristilada con de uno a tres dominios transmembrana, dependiendo del programa usado para el pronóstico. Tiene siete residuos de cisteína, lo que concuerda con las observaciones de que la actividad enzimática depende de reactivos de tiol (Thijssen *et al.* (1994) "Microsomal lipoamide reductase provides vitamine K epoxide reductase with reducing equivalents" *Biochem J* 297: 277-80). Cinco de las siete cisteínas se conservan entre seres humanos, ratones, ratas, pez cebra, *Xenopus* y *Anopheles*.

Para confirmar que se había identificado el gen de VKOR, se expresó la forma más prevalente de la enzima (tres exones) en *Spodoptera frugiperda*, células Sf9. Las células Sf9 no presentan actividad VKOR medible pero muestran actividad sensible a warfarina cuando se transfectan con ADNc de mGC11276 (figura 3). Se observó la actividad

ES 2 339 710 T3

VKOR a partir de constructos con una etiqueta de epítipo en su extremo o bien amino terminal o bien carboxilo terminal. Esta etiqueta debe ayudar en la purificación de VKOR.

5 VKOR debe mostrar sensibilidad a warfarina, por tanto se prepararon microsomas a partir de células Sf9 que expresaban VKOR y se sometieron a prueba para determinar la sensibilidad a warfarina. La actividad VKOR es sensible a warfarina (figura 4).

10 En resumen, la presente invención proporciona el primer ejemplo de uso de ARNip en células de mamífero para identificar un gen desconocido. Se confirmó la identidad del gen de VKOR mediante su expresión en células de insecto. El gen de VKOR codifica para varias isoformas. Será importante caracterizar la actividad y el patrón de expresión de cada isoforma. Millones de personas en todo el mundo utilizan warfarina para inhibir la coagulación; por tanto, es importante caracterizar adicionalmente VKOR ya que puede conducir a una dosificación o un diseño más precisos de anticoagulantes más seguros, más eficaces.

15 Lo anterior es ilustrativo de la presente invención, y no debe interpretarse como limitativo de la misma. La invención se define mediante las siguientes reivindicaciones, incluyéndose en la misma equivalentes de las reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Célula transformada seleccionada de:

- a) una célula que comprende un ácido nucleico que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y un ácido nucleico antisentido que inhibe la función de la VKOR;
- b) una célula que comprende un ácido nucleico que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y ARNip que inhibe la función de la VKOR;
- c) una célula que comprende un ácido nucleico antisentido que inhibe la función de la vitamina K epóxido reductasa (VKOR); o
- d) una célula que comprende un ARNip que inhibe la función de la vitamina K epóxido reductasa (VKOR).

2. Célula transformada según la reivindicación 1, siendo la célula o bien procariota o bien eucariota.

3. Célula que contiene y expresa un ácido nucleico recombinante que comprende un ácido nucleico que codifica para una vitamina K epóxido reductasa operativamente asociada a un promotor heterólogo.

4. Método para mejorar la productividad de la expresión de proteína dependiente de vitamina K en una célula huésped, que comprende las etapas de:

- (a) introducir en una célula huésped un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K;
- (b) introducir en la célula huésped un ácido nucleico recombinante que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) y un ácido nucleico recombinante que codifica para una carboxilasa dependiente de vitamina K; y
- (c) expresar los ácidos nucleicos de las etapas (a) y (b).

5. Método para mejorar la productividad de la expresión de proteína dependiente de vitamina K en una célula huésped, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una célula huésped que expresa un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K;
- (b) introducir un ácido nucleico recombinante que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR) en la célula huésped y un ácido nucleico recombinante que codifica para una carboxilasa dependiente de vitamina K; y
- (c) expresar los ácidos nucleicos de las etapas (a) y (b).

6. Método para mejorar la productividad de la expresión de proteína dependiente de vitamina K en una célula huésped, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una célula huésped que expresa un ácido nucleico heterólogo que codifica para una vitamina K epóxido reductasa (VKOR);
- (b) introducir un ácido nucleico que codifica para una proteína dependiente de vitamina K en la célula huésped y un ácido nucleico que codifica para una carboxilasa dependiente de vitamina K; y
- (c) expresar los ácidos nucleicos de las etapas (a) y (b).

7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 ó 6, en el que el ácido nucleico que codifica para la proteína dependiente de vitamina K se selecciona del grupo que comprende factor VII, factor IX, factor X, protrombina, proteína C y proteína S.

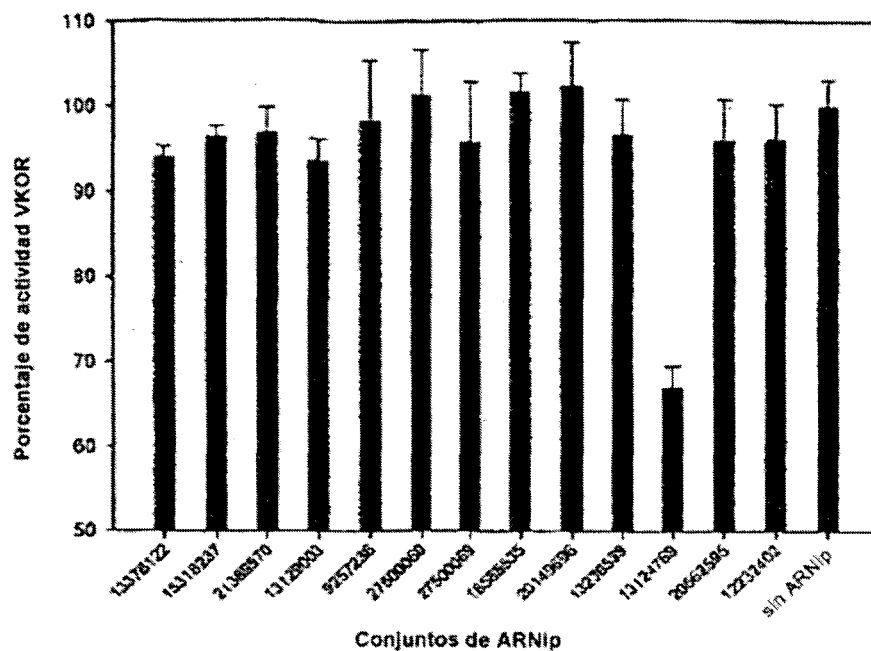


Figura 1

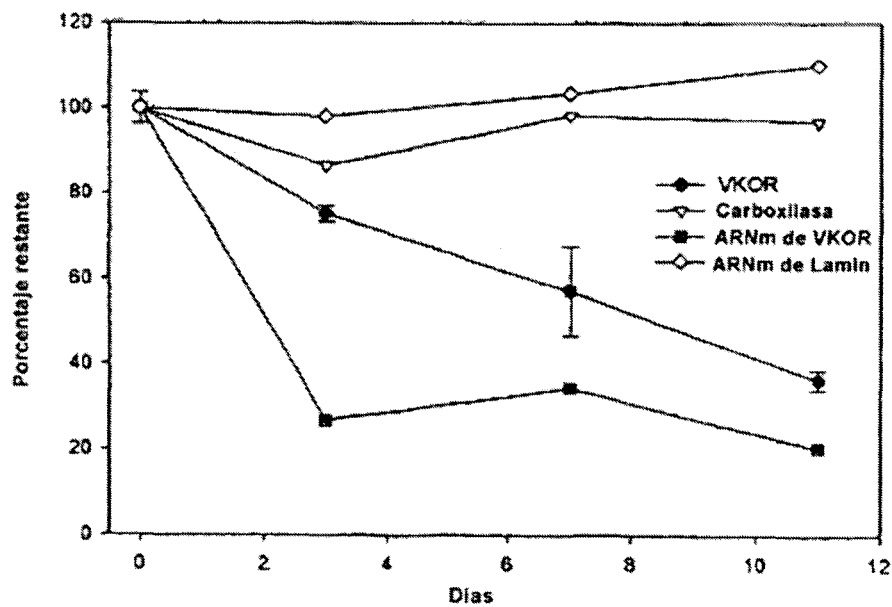


Figura 2

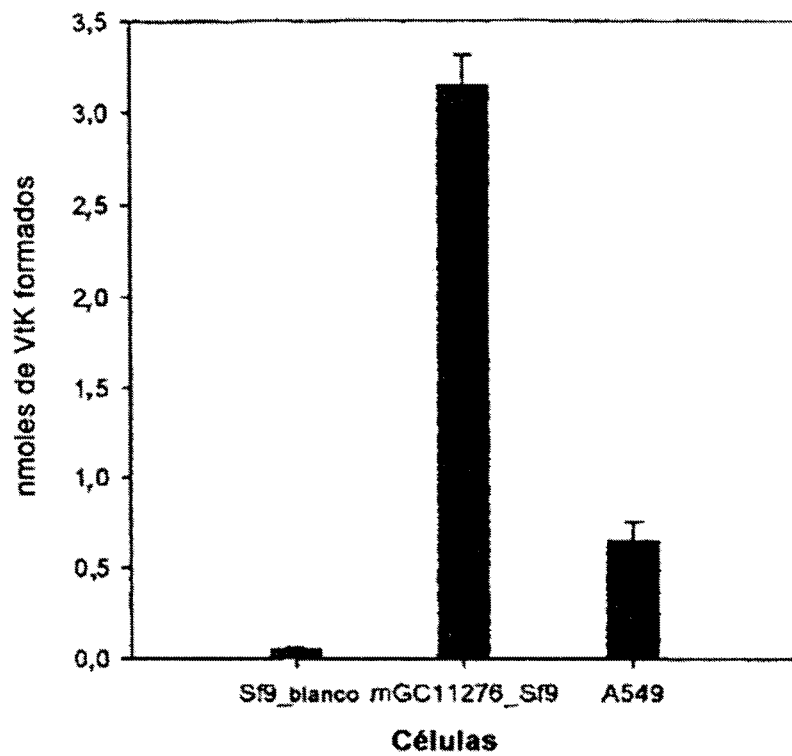


Figura 3

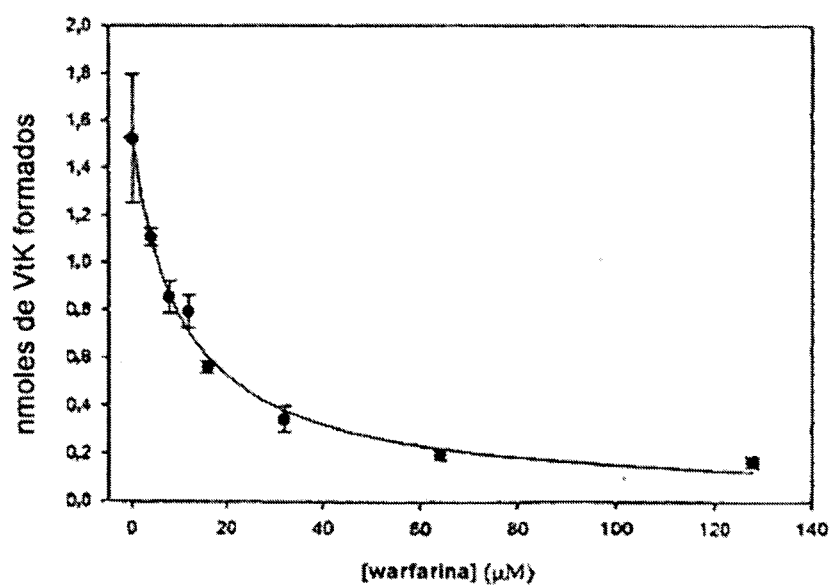


Figura 4

ES 2 339 710 T3

LISTA DE SECUENCIAS

5	<110> University of North Carolina-Chapel Hill Stafford, Darrel Li, Tao	
	<120> IDENTIFICACIÓN DEL GEN DE LA VITAMINA K EPÓXIDO REDUCTASA	
10	<130> 5470.401WO	
	<150> US 60/505.527	
15	<151> 23-09-2003	
	<160> 34	
20	<170> PatentIn versión 3.2	
	<210> 1	
	<211> 21	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Cebador oligonucleotídico sintético	
	<400> 1	
35	tccaacagca tattcggttg c	21
	<210> 2	
	<211> 21	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Cebador oligonucleotídico sintético	
	<400> 2	
50	ttcttgacc ttccggaac t	21
	<210> 3	
	<211> 19	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Cebador oligonucleotídico sintético	
	<400> 3	
65	gaaggtgaag gtcggagtc	19
	<210> 4	

ES 2 339 710 T3

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Cebador oligonucleotídico sintético
 10 <400> 4
 gaagatggtg atgggatttc 20
 15 <210> 5
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Cebador oligonucleotídico sintético
 25 <400> 5
 ctaggtgagg ccaagaagca a 21
 30 <210> 6
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Cebador oligonucleotídico sintético
 40 <400> 6
 ctgttcctct cagcagactg c 21
 45 <210> 7
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de etiqueta de HPC4
 55 <400> 7
 Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys
 1 5 10
 60 <210> 8
 <211> 3915
 <212> ADN
 65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 339 710 T3

<400> 8

	ggtttttctcc gcgggcgcct cgggcggaac ctggagataa tgggcagcac ctgggggagc	60
5	cctggctggg tgcggctcgc tctttgcctg acgggcttag tgctctcgc ctacgcgctg	120
	cacgtgaagg cggcgcgcg cggggaccgg gattaccgcg cgctctgcga cgtgggcacc	180
	gccatcagct gttcgcgctt cttctctctcc aggtgtgcac gggagtggga ggcgtggggc	240
10	ctcggagcag ggcggccagg atgccagatg attattctgg agtctgggat cgggtgtccc	300
	ggggaacgga cacggggctg gactgctcgc ggggtcgttg cacaggggct gagctaccca	360
	gcgatactgg tgttcgaaat aagagtgcga ggcaaggac cagacagtgc tggggactgg	420
15	gattattccg gggactcgca cgtgaattgg atgccaagga ataacggtga ccaggaaagg	480
	cggggaggca ggatggcggg agagattgac gatggtctca aggacggcgc gcaggtgaag	540
	gggggtgttg gcgatggctg cggccaggaa caaggtggcc cggctctggct gtgcgtgatg	600
20	gccaggcgtt agcataatga cgggaatacag aggagggcag tgagtggcca gggagctgga	660
	gattctgggg tccagggcaa agataatctg ccccgactc ccagtctctg atgcaaaacc	720
	gagtgaaccg ttataccagc cttgccattt taagaattac ttaagggccg ggcgcggtgg	780
25	cccactcctg taatcccagc actttgggag gccgaggcgg atggatcact tgaagtcagg	840
	agttgaccag cctggccaac atggtgaaag cctgtctcta ccaaaaatag aaaaattaat	900
	cgggcgctat ggcgggtgcc ttaatcccag ctactcgggg gggctaaggc aggagaatcg	960
30	cttgaaccgg ggaggcggag gtttcagtga gccgagatcg cgccactgca ctccagcctg	1020
	ggccagagtg agactccgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agacttactt	1080
35	aaggctctaag atgaaaagca gggcctacgg agtagccacg tccgggcctg gtctggggag	1140
	aggggaggat agggctcagtg acatggaatc ctgacgtggc caaagggtgcc cggtgccagg	1200
	agatcatcga cccttggaact aggatgggag gtcgggggaa agaggatagc ccagggtggct	1260
40	tcttggaat cacctttctc gggcagggtc caaggcactg ggttgacagt cctaacctgg	1320
	ttccacccca ccccaccct ctgccaggtg gggcaggggt ttccggctgg tggagcatgt	1380
	gctgggacag gacagcatcc tcaatcaatc caacagcata ttccggtgca tcttctacac	1440
45	actacagcta ttgttaggtg agtggctccg cccctccct gcccgcccg ccccgccct	1500
	catccccctt ggtcagctca gcccactcc atgcaatctt ggtgatccac acagctgaca	1560
	gccagctagc tgctcatcac ggagcgtcct gcgggtgggg atgtggggag gtaactaaca	1620
50	ggagtctttt aattggttta agtactgtta gaggtgaag ggcccttaa gacatcctag	1680
	gtccccagg tttttgtttg ttgttgttt gagacagggt ctggctctgt tgcccaaagt	1740
	gaggtctagg atgcccttag tgtgcactgg cgtgatctca gttcatggca acctctgcct	1800
55	ccctgcccga gggatcctcc caccttagcc tcccaggcag ctggaatcac aggcgtgcac	1860
	cactatgccc agctaatttt tgtttttgtt tttttttggt agagatggtg tctcgccatg	1920
	ttgccaggc tggctcgaag caatctgtct gcctcagcct cccaaagtgc tggggggatt	1980
60	acaggcgtga gctaccatgc cccaccaaca cccagtttt gtggaaaaga tgccgaaatt	2040
	cctttttaag gagaagctga gcatgagcta tcttttgtct catttagtgc tcagcaggaa	2100
65	aatttgtatc tagtcccata agaacagaga gaggaaccaa gggagtggaa gacgatggcg	2160
	ccccaggcct tgctgatgcc atatgccgga gatgagacta tccattacca cccttcccag	2220

ES 2 339 710 T3

	caggctccca cgtccctttt gaggcacccct tcccagctcc agagaaggca tcaactgaggg	2280
	aggccacgca ccatgggtcct ggctgacaca tgggtcagac ttggccgatt tatttaagaa	2340
5	attttattgc tcagaacttt cctcccttg gcaatggcaa gagcttcaga gaccagtccc	2400
	ttggagggga cctgttgaag ccttcttttt tttttttttt aagaaataat cttgctctgt	2460
	tgcccaggct ggagtgagc ggcacaatca tagctcactg taacctggct caagcgatcc	2520
10	tcctgagtag ctaggactat aggcatgtca ctgcaccag ctaatttttt tttttttttt	2580
	tttttttttt ttgcgacata gtctcgctct gtccaccaggc tggagtgagc tggcacgac	2640
	ttggctcact gcaacctctg cctcccggt tcaagcaatt ttctgctc agcctcctga	2700
15	gtagctggga ctacaggcgc gtgtcaccac gccagctaa tttttgtatt tttagtggag	2760
	acagggtttc accatgttgg ctaggatggt ctcaatctct tgacctggtg atccatccgc	2820
	cttggtctcc caaagtgtca ggattacagg cgtgagtc aa cctcaccggg catttttttt	2880
20	ttgagacgaa gtcttgcctc tgctgccc aa gctggaatgt ggtggcatga tctcggtc	2940
	ctgcaacctc cacctcctag gttcaagcga ttctccacct tagcctcccc agcagctggg	3000
25	attacagggtg cccatcaaca caccgggcta atttttgtat ttttattaga gatgggggtt	3060
	tgccatgttg gccaggctgc tctcgaactc ctaacctcag gtgatccacc cccattggcc	3120
	tcccaaaata ctgggattac aggcatgagc caccgtgccc agctgaattt ctaaattttt	3180
30	gatagagatc ggggtcttct atgttgccca agctggtctt gaactcctag cctaaagcag	3240
	tcttcccacc tcggcctccc agagtgtttg gaatacgtgc gtaagccacc acatctgcc	3300
	tggagcctct tgttttagag acccttccca gcagctcctg gcatctaggt agtgagtg	3360
35	catcatggag tgttcgggag gtggccagtg cctgaagccc acaccggacc ctcttctgcc	3420
	ttgcagggtg cctgaggaca cgtgggcct ctgtcctgat gctgctgagc tccctggtgt	3480
	ctctcgctgg ttctgtctac ctggcctgga tcctgttctt cgtgctctat gatctctgca	3540
40	ttgtttgtat caccacctat gctatcaacg tgagcctgat gtggctcagt ttccggaagg	3600
	tccaagaacc ccagggcaag gctaagaggc actgagccct caaccgaagc caggctgacc	3660
45	tcactgtctt tgctttggca tgtgagcctt gcctaagggg gcatactctg gtcctagaa	3720
	ggccctagat gtggggcttc tagattaccc cctcctcctg ccataccgcg acatgacaat	3780
	ggaccaaagt tgccacacgc tcgctctttt ttacaccag tgccctctgac tctgtcccca	3840
50	tgggctggtc tccaaagctc ttccattgc ccaggggagg aagggtctga gcaataaagt	3900
	ttcttagatc aatca	3915

55 <210> 9
 <211> 806
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 60
 <220>
 <221> CDS
 65 <222> (48)..(536)

ES 2 339 710 T3

<400> 9

5	ggcacgagggg ttttctccgc gggcgccctcg ggcggaacct ggagata atg ggc agc Met Gly Ser 1	56
10	acc tgg ggg agc cct ggc tgg gtg cgg ctc gct ctt tgc ctg acg ggc Thr Trp Gly Ser Pro Gly Trp Val Arg Leu Ala Leu Cys Leu Thr Gly 5 10 15	104
15	tta gtg ctc tcg ctc tac ggc ctg cac gtg aag gcg gcg cgc gcc cgg Leu Val Leu Ser Leu Tyr Ala Leu His Val Lys Ala Ala Arg Ala Arg 20 25 30 35	152
20	gac cgg gat tac cgc gcg ctc tgc gac gtg ggc acc gcc atc agc tgt Asp Arg Asp Tyr Arg Ala Leu Cys Asp Val Gly Thr Ala Ile Ser Cys 40 45 50	200
25	tcg cgc gtc ttc tcc tcc agg tgg ggc agg ggt ttc ggg ctg gtg gag Ser Arg Val Phe Ser Ser Arg Trp Gly Arg Gly Phe Gly Leu Val Glu 55 60 65	248
30	cat gtg ctg gga cag gac agc atc ctc aat caa tcc aac agc ata ttc His Val Leu Gly Gln Asp Ser Ile Leu Asn Gln Ser Asn Ser Ile Phe 70 75 80	296
35	ggt tgc atc ttc tac aca cta cag cta ttg tta ggt tgc ctg cgg aca Gly Cys Ile Phe Tyr Thr Leu Gln Leu Leu Leu Gly Cys Leu Arg Thr 85 90 95	344
40	cgc tgg gcc tct gtc ctg atg ctg ctg agc tcc ctg gtg tct ctc gct Arg Trp Ala Ser Val Leu Met Leu Leu Ser Ser Leu Val Ser Leu Ala 100 105 110 115	392
45	ggt tct gtc tac ctg gcc tgg atc ctg ttc ttc gtg ctc tat gat ttc Gly Ser Val Tyr Leu Ala Trp Ile Leu Phe Phe Val Leu Tyr Asp Phe 120 125 130	440
50	tgc att gtt tgt atc acc acc tat gct atc aac gtg agc ctg atg tgg Cys Ile Val Cys Ile Thr Thr Tyr Ala Ile Asn Val Ser Leu Met Trp 135 140 145	488
55	ctc agt ttc cgg aag gtc caa gaa ccc cag ggc aag gct aag agg cac Leu Ser Phe Arg Lys Val Gln Glu Pro Gln Gly Lys Ala Lys Arg His 150 155 160	536
60	tgagccctca acccaagcca ggctgacctc atctgctttg ctttggcatg tgagccttgc	596
65	ctaagggggc atatctgggt ccctagaagg ccctagatgt ggggcttcta gattaccccc	656
70	tcctctgcc ataccgcac atgacaatgg accaaatgtg ccacacgctc gctctttttt	716
75	acaccagtg cctctgactc tgtcccatg ggctgggtctc caaagctctt tccattgccc	776
80	agggagggaa ggttctgagc aataaagttt	806

<210> 10

<211> 163

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

65

ES 2 339 710 T3

<400> 10

5	Met Gly Ser Thr Trp Gly Ser Pro Gly Trp Val Arg Leu Ala Leu Cys	1 5 10 15
10	Leu Thr Gly Leu Val Leu Ser Leu Tyr Ala Leu His Val Lys Ala Ala	20 25 30
15	Arg Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Arg Ala Leu Cys Asp Val Gly Thr Ala	35 40 45
20	Ile Ser Cys Ser Arg Val Phe Ser Ser Arg Trp Gly Arg Gly Phe Gly	50 55 60
25	Leu Val Glu His Val Leu Gly Gln Asp Ser Ile Leu Asn Gln Ser Asn	65 70 75 80
30	Ser Ile Phe Gly Cys Ile Phe Tyr Thr Leu Gln Leu Leu Leu Gly Cys	85 90 95
35	Leu Arg Thr Arg Trp Ala Ser Val Leu Met Leu Leu Ser Ser Leu Val	100 105 110
40	Ser Leu Ala Gly Ser Val Tyr Leu Ala Trp Ile Leu Phe Phe Val Leu	115 120 125
45	Tyr Asp Phe Cys Ile Val Cys Ile Thr Thr Tyr Ala Ile Asn Val Ser	130 135 140
50	Leu Met Trp Leu Ser Phe Arg Lys Val Gln Glu Pro Gln Gly Lys Ala	145 150 155 160
55	Lys Arg His	

<210> 11

<211> 5915

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 11

60	caccatcaga tgggacgtct gtgaaggaga gacctcatct ggcccacagc ttggaaagga	60
----	---	----

65

ES 2 339 710 T3

	gagactgact gttgagttga tgcaagctca ggtgttgcca ggcgggcgcc atgatagtag	120
	agaggttagg atactgtcaa ggggtgtgtgt ggccaaagga gtggttctgt gaatgtatgg	180
5	gagaaagga gaccgaccac caggaagcac tggtagagga ggacccggga ggatgggagg	240
	ctgcagcccc aatggtgcct gaaatagttt caggggaaat gcttggttcc cgaatcggat	300
	cgccgtattc gctggatccc ctgatccgct ggtctctagg tcccggatgc tgcaattctt	360
10	acaacaggac ttggcatagg gtaagcgcaa atgctgttaa ccacactaac acactttttt	420
	ttttcttttt tttttttgag acagagtctc actctgtcgg cctggctgga gtgcagtggc	480
	acgatctcgg ctccactgcaa cctccggctc cccggctcaa gcaattctcc tgccctagcc	540
15	tcccgagtag ctgggattac aggcattgtc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta	600
	gttgagatgg ggtttcacca tgttggcgag gctggtcttg aactcctgac ctccaggtaat	660
20	ccgccagcct cggcctccca aagtgtggg attacaagcg tgagccaccg tgcccggcca	720
	acagttttta aatctgtgga gacttcattt cccttgatgc cttgcagccg cgcgcactac	780
	aactcccatc atgcctggca gccgctgggg ccgcgattcc gcacgtccct taccgcctc	840
25	actagtcgcc gcattctctg ctgttttcc aactcgcccc cttgactagc gccctggaac	900
	agccatttgg gtcgtggagt gcgagcacgg ccggccaatc gccgagtcag agggccagga	960
	ggggcgccgc cattcgccgc ccggccctg ctccgtggct ggttttctcc gcgggcgcct	1020
30	cgggcggaac ctggagataa tgggcagcac ctgggggagc cctggctggg tgcggctcgc	1080
	tctttgcctg acgggcttag tgcctctcgt ctacgcgctg cactgaagg cggcgccgc	1140
	ccgggaccgg gattaccgcg cgtctctcga cgtgggcacc gccatcagct gttcgcgcgt	1200
35	cttctctccc aggtgtgcac gggagtggga ggcgtggggc ctccgagcag ggccggccagg	1260
	atgccagatg attattctgg agtctgggat cgggtgtgcc ggggaacgga caccgggctg	1320
40	gactgctcgc ggggtcgtt caccaggggct gagctacca gcgatactgg tgttcgaaat	1380
	aagagtgcga ggcaaggac cagacagtgc tggggactgg gattattccg gggactcgca	1440
	cgtgaattgg atgccaagga ataacggtga ccaggaaagg cggggaggca ggatggcgtt	1500
45	agagattgac gatggtctca aggacgggc gcaggtgaag gggggtgttg gcgatggctg	1560
	cggccaggaa caaggtggcc cggctctggc gtgcgtgatg gccaggcgtt agcataatga	1620
	cggaaatcac aggaggcgag tgagtggcca gggagctgga gattctgggg tccagggcaa	1680
50	agataatctg cccccgactc ccagtctctg atgcaaaacc gagtgaaccg ttataaccagc	1740
	cttgccattt taagaattac ttaagggccg ggcgcggtgg ccactcctg taatccagc	1800
55	actttgggag gccgaggcgg atggatcact tgaagtcagg agttgaccag cctggccaac	1860

ES 2 339 710 T3

atggtgaaag cctgtctcta ccaaaaatag aaaaattaat cgggcgctat ggccgggtgcc 1920
 ttaatccag ctactcgggg gggctaaggc aggagaatcg cttgaacccg ggaggcggag 1980
 5 gtttcagtga gccgagatcg cgccactgca ctccagcctg ggccagagtg agactccgtc 2040
 tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agacttactt aaggtctaag atgaaaagca 2100
 gggcctacgg agtagccacg tccggggcctg gtctggggag aggggaggat agggtcagtg 2160
 10 acatggaatc ctgacgtggc caaagggtgcc cgggtgccagg agatcatcga cccttgaggc 2220
 aggatgggag gtcggggaac agaggatagc ccagggtggc tcttggaat cacccttctc 2280
 gggcagggtc caaggcactg ggttgacagt cctaacctgg ttccacccca cccacccct 2340
 15 ctgccaggtg gggcaggggt ttcgggctgg tggagcatgt gctgggacag gacagcatcc 2400
 tcaatcaatc caacagcata ttcgggttgca tcttctacac actacagcta ttgttaggtg 2460
 agtggctccg cccctccct gcccgcccg ccccgccct catccccctt ggtcagctca 2520
 20 gcccactcc atgcaatctt ggtgatccac acagctgaca gccagctagc tgctcatcac 2580
 ggagcgtcct gcgggtgggg atgtggggag gtaactaaca ggagtctttt aattggttta 2640
 agtactgtta gaggctgaag ggcccttaaa gacatcctag gtcccaggt tttttgtttg 2700
 25 ttgttgtttt gagacagggt ctgctctgt tgcccaaagt gaggtctagg atgcccttag 2760
 tgtgactgg cgtgatctca gttcatggca acctctgct cctgcccga gggatccctc 2820
 30 cacccttagc tcccaagcag ctggaatcac aggcgtgcac cactatgccc agctaatttt 2880
 tgtttttgtt ttttttttgt agagatgggt tctcgccatg ttgcccaggc tgggtctcaag 2940
 caatctgtct gcctcagcct cccaaagtgc tggggggatt acaggcgtga gctaccatgc 3000
 35 cccaccaaca cccagtttt gtggaaaaga tgccgaaatt cctttttaag gagaagctga 3060
 gcatgagcta tcttttgtct catttagtgc tcagcaggaa aatttgtatc tagtcccata 3120
 agaacagaga gaggaaccaa gggagtggaa gacgatggcg cccagggcct tgctgatgcc 3180
 40 atatgccgga gatgagacta tccattacca ccctlccag caggctccca cgctcccttt 3240
 gagtcacctt tccagctcc agagaaggca tctagaggg aggccagca ccatggctct 3300
 ggctgacaca tggttcagac ttggccgatt tattaagaa attttattgc tcagaacttt 3360
 45 ccctccctgg gcaatggcaa gagcttcaga gaccagtcct ttggagggga cctgttgaag 3420
 ccttcttttt tttttttttt aagaaataat cttgctctgt tgcccaggct ggagtgcagt 3480
 ggcacaatca tagctcactg taacctggct caagcgatcc tcctgagtag ctaggactat 3540
 50 aggcattgca ctgacccag ctaatttttt tttttttttt tttttttttt ttgcgacata 3600
 gtctcgctct gtcaccaggc tggagtgcag tggcacgac ttggctcact gcaacctctg 3660
 55 cctccgggt tcaagcaatt ttcctgcctc agctcctga gtagctggga ctacaggcgc 3720

60

65

ES 2 339 710 T3

gtgtcaccac gccagctaa tttttgtatt tttagtggag acagggtttc accatgttgg 3780
 ctaggatggg ctcaatctct tgacctggg atccatccgc cttggcctcc caaagtgcta 3840
 5 ggattacagg cgtgagtcac cctcacggg catTTTTTTT ttgagacgaa gtcttgcctc 3900
 tgctgcccaa gctggaatgt ggtggcatga tctcggtca ctgcaacctc cacctcctag 3960
 gttcaagcga ttctccacct tagcctcccc agcagctggg attacaggtg cccatcaaca 4020
 10 caccgggcta atTTTTgtat ttttattaga gatgggggtt tgccatgttg gccaggtgc 4080
 tctcgaaactc ctaacctcag gtgatccacc cccattggcc tcccaaaata ctgggattac 4140
 aggcattgagc caccgtgccc agctgaattt ctaaaTTTTT gatagagatc gggctcttct 4200
 15 atgttgccca agctgggtct gaactcctag cctaaagcag tcttccacc tcggcctccc 4260
 agagtgtttg gaatacgtgc gtaagccacc acatctgccc tggagcctct tgttttagag 4320
 acccttccca gcagctcctg gcattctagg agtgagtgca catcatggag tgttcgggag 4380
 20 gtggccagtg cctgaagccc acaccggacc ctcttctgcc ttgcaggttg cctgcggaca 4440
 cgctgggcct ctgtcctgat gctgctgagc tccctgggtg ctctcgctgg ttctgtctac 4500
 ctggcctgga tctgttctt cgtgctctat gatttctgca ttgtttgtat caccacctat 4560
 25 gctatcaacg tgagcctgat gtggctcagt tcccggaagg tccaagaacc ccagggaag 4620
 gctaagaggc actgagccct caaccacaagc caggctgacc tcatctgctt tgctttggca 4680
 30 tgtgagcctt gcctaagggg gcatactctg gtccctagaa ggccctagat gtggggcttc 4740
 tagattaccc cctcctcctg ccatacccg ccatgacaat ggaccaaag tgccacacgc 4800
 tcgctctttt ttacaccag tgctctgac tctgtcccca tgggctggtc tccaaagctc 4860
 35 tttccattgc ccaggggagg aagggtctga gcaataaagt ttcttagatc aatcagccaa 4920
 gtctgaacca tgtgtctgcc atggactgtg gtgctgggcc tccctcggtg ttgccttctc 4980
 tggagctggg aagggtgagt cagagggaga gtggagggcc tgctgggaag ggtgggttatg 5040
 40 ggtagtctca tctccagtgt gtggagtcag caaggcctgg ggcaccattg gccccaccc 5100
 ccaggaaaca ggctggcagc tcgctcctgc tgccacagg agccaggcct cctctcctgg 5160
 gaaggctgag cacacacctg gaagggcagg ctgcccttct ggttctgtaa atgcttgctg 5220
 45 ggaagtctct ccttgagttt aactttaacc cctccagttg ccttatcgac cattccaagc 5280
 cagtattggt agccttgag ggtcagggcc aggttggtga ggtttttgtt ttgcctatta 5340
 50 tgccctgacc acttacctac atgccaagca ctgtttaaga acttggtgtg gcaggggtgca 5400
 gtggctcaca cctgtaatcc ctgtactttg ggaggccaag gcaggaggat cacttgaggc 5460
 caggagtctc agaccagcct gggcaaaata gtgagacccc tgtctctaca aaaaaaaaaa 5520

ES 2 339 710 T3

aaaaaaaa ttagccaggc atgggtggtgt atgtacctat agtcccaact aatcgggaag 5580
 ctggcgggaa gactgcttga gcccagaagg ttgaggctgc agtgagccat gatcactgca 5640
 5 ctccagcctg agcaacagag caagaccgtc tccaaaaaa aacaaaaaac aaaaaaaac 5700
 ttgtgttaac gtgttaaaact cgtttaatct ttacagtgat ttatgagggtg ggtactatta 5760
 ttatccctat cttgatgata gggacagagt ggctaattag tatgcctgag atcacacagc 5820
 10 tactgcagga ggctctcagg atttgaatcc acctgggtcca tctgggtcca gcatctatat 5880
 gctttttttt ttgttggttt gtttttgaga cggac 5915

 15
 <210> 12
 <211> 5915
 <212> ADN
 20 <213> *Homo sapiens*

 <400> 12

 25
 caccatcaga tgggacgtct gtgaaggaga gacctcatct ggccacacagc ttggaaagga 60
 gagactgact gttgagttga tgcaagctca ggtgttgcca ggccggcgcc atgatagtag 120
 30 agaggttagg atactgtcaa ggggtgtgtgt ggccaaagga gtggttctgt gaatgtatgg 180
 gagaaaggga gaccgaccac caggaagcac tggtagaggca ggaccggga ggatgggagg 240
 ctgcagcccg aatgggtgctt gaaatagttt caggggaaat gcttgggttc cgaatcggat 300
 35 cgccgtattc gctggatccc ctgatccgct ggtctctagg tcccggatgc tgcaattctt 360
 acaacaggac ttggcatagg gtaagcgcaa atgctgttaa ccacactaac acactttttt 420
 ttttcttttt tttttttgag acagagtctc actctgtcgg cctggctgga gtgcagtggc 480
 40 acgatctcgg ctcaactgcaa cctccggctc ccgggtcaa gcaattctcc tgccctagcc 540
 tcccagtag ctgggattac aggcattgtc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta 600
 45 gttgagatgg ggtttcacca tgttggcgag gctggctctg aactcctgac ctcaggtaat 660
 ccgccagcct cggcctccca aagtgtcggg attacaagcg tgagccaccg tgcccgcca 720
 acagttttta aatctgtgga gacttcattt cccttgatgc cttgcagccg cgccgactac 780
 50 aactcccatc atgcttgga gccgctgggg ccgcgattcc gcacgtccct taccgcttc 840
 actagtcccg gcattcttcg ctgttttctt aactcgccc cttgactagc gccctggaac 900
 agccatttgg gtcgtggagt gcgagcacgg ccggccaatc gccgagtcag agggccagga 960
 55 ggggcgcggc cattcgccgc ccggcccctg ctccgtggct ggttttctcc gcgggcgcct 1020
 cgggcggaac ctggagataa tgggcagcac ctgggggagc cctggctggg tgccgctcgc 1080
 tctttgcctg acgggcttag tgctctcgt ctacgcgctg cacgtgaagg cggcgcgcg 1140
 60 ccgggaccgg gattaccgcg cgctctgcga cgtgggcacc gccatcagct gttcgcgcgt 1200

 65

ES 2 339 710 T3

	cttctcctcc aggtgtgcac gggagtggga ggcgtggggc ctccgagcag ggcggccagg	1260
	atgccagatg attattctgg agtctgggat cgggtgtgcc ggggaacgga cacggggctg	1320
5	gactgctcgc ggggtcgttg cacaggggct gagctacca gcgatactgg tgttcgaaat	1380
	aagagtgcga ggcaaggac cagacagtgc tggggactgg gattattccg gggactcgca	1440
	cgtgaattgg atgccaagga ataacgggtga ccaggaaagg cggggaggca ggatggcggt	1500
10	agagattgac gatggtctca aggacggcgc gcagggtgaag gggggtgttg gcgatggctg	1560
	cgtccaggaa caagggtggc cgggtctggct gtgcgtgatg gccaggcggt agcataatga	1620
	cggaaatacag aggaggcgag tgagtggcca gggagctgga gattctgggg tccagggcaa	1680
15	agataatctg ccccgactc ccagtctctg atgcaaaacc gagtgaaccg ttataaccagc	1740
	cttgccattt taagaattac ttaagggccg ggcgcgggtg cccactcctg taatcccagc	1800
	actttgggag gccgaggcgg atggatcact tgaagtcagg agttgaccag cctggccaac	1860
20	atggtgaaag cctgtctcta ccaaaaatag aaaaattaat cgggcgctat ggcgggtgcc	1920
	ttaatcccag ctactcgggg gggctaaggc aggagaatcg cttgaaccgg ggaggcggag	1980
25	gtttcagtga gccgagatcg cgcactgca ctccagcctg ggcagagtg agactccgtc	2040
	tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agacttactt aaggtctaag atgaaaagca	2100
	gggcctacgg agtagccacg tccgggcctg gtctgggga gggggaggat agggtcagtg	2160
30	acatggaatc ctgacgtggc caaagggtgc cgggtgccag agatcatcga cccttggaact	2220
	aggatgggag gtcggggaac agaggatagc ccagggtggc tcttggaaat cacccttctc	2280
	gggcagggtc caaggcactg ggttgacagt cctaacctgg ttccacccca cccacccct	2340
35	ctgccaggtg gggcaggggc ttccgggtgg tggagcatgt gctgggacag gacagcatcc	2400
	tcaatcaatc caacagcata ttccggttga tcttctacac actacagcta ttgttaggtg	2460
	agtggctccg cccctccct gcccgccccg ccccgccct catccccctt ggtcagctca	2520
40	gccccactcc atgcaatctt ggtgatccac acagctgaca gccagctagc tgctcatcac	2580
	cgagcgtcct gcggtgggg atgtggggag gtaactaaca ggagtctttt aattggttta	2640
45	agtactgtta gaggtgaag ggccttaaa gacatcctag gtccccagg tttttgtttg	2700
	ttgttgtttt gagacagggt ctggctctgt tgcccaaagt gaggtctagg atgcccttag	2760
	tgtgcactgg cgtgatctca gttcatggca acctctgct cctgccccaa gggatccctc	2820
50	caccttagcc tccaagcag ctggaatcac aggcgtgcac cactatgcc agctaatttt	2880
	tgtttttgtt tttttttggt agagatggtg tctcgccatg ttgcccaggc tggctctcaag	2940
	caatctgtct gcctcagcct cccaaagtgc tggggggatt acaggcgtga gctaccatgc	3000
55	cccaccaaca cccagtttt gtggaaaaga tgccgaaat cctttttaag gagaagctga	3060

ES 2 339 710 T3

	gcatgagcta tcttttgtct catttagtgc tcagcaggaa aatttgatc tagtcccata	3120
	agaacagaga gaggaaccaa gggagtggaa gacgatggcg cccaggcct tgctgatgcc	3180
5	atatgccgga gatgagacta tccattacca cccttcccag caggctccca cgctcccttt	3240
	gagtcaccct tcccagctcc agagaaggca tcaactgaggg agggccagca ccatggtcct	3300
10	ggctgacaca tggttcagac ttggccgatt tatttaagaa attttattgc tcagaacttt	3360
	ccctccctgg gcaatggcaa gagcttcaga gaccagtccc ttggagggga cctgttgaag	3420
	ccttcttttt tttttttttt aagaaataat ctgtctctgt tgcccaggct ggagtgcagt	3480
15	ggcacaatca tagctcactg taacctggct caagcgatcc tcctgagtag ctaggactat	3540
	aggcatgtca ctgcaaccag ctaatttttt tttttttttt tttttttttt ttgcgacata	3600
	gtctcgctct gtcaccaggc tggagtgcag tggcacgac ttggctcact gcaacctctg	3660
20	cctcccggt tcaagcaatt ttctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgc	3720
	gtgtcaccac gccagctaa tttttgtatt tttagtggag acagggtttc accatgttgg	3780
	ctaggatggt ctcaatctct tgacctggtg atccatccgc cttggcctcc caaagtgcta	3840
25	ggattacagg cgtgagtcaa cctcacggg catttttttt ttgagacgaa gtcttgcctc	3900
	tgctgcccga gctggaatgt ggtggcatga tctcggtcca ctgcaacctc cacctcctag	3960
30	gttcaagcga ttctccacct tagctcccc agcagctggg attacagggtg cccatcaaca	4020
	cacccggcta atttttgtat ttttattaga gatggggttt tgccatgttg gccaggctgc	4080
	tctcgaactc ctaacctcag gtgatccacc cccattggcc tcccaaaata ctgggattac	4140
35	aggcatgagc caccgtgccc agctgaattt ctaaattttt gatagagatc gggctcttct	4200
	atgttgccca agctggctct gaactcctag cctaaagcag tcttcccacc tcggcctccc	4260
	agagtgtttg gaatacgtgc gtaagccacc acatctgccc tggagcctct tgttttagag	4320
40	acccttccca gcagctcctg gcatctaggt agtgcagtga catcatggag tgttcgggag	4380
	gtggccagtg cctgaagccc acaccggacc ctcttctgcc ttgcagggtg cctgcgga	4440
45	cgctgggcct ctgtcctgat gctgctgagc tccctgggtg ctctcgctgg ttctgtctac	4500
	ctggcctgga tctgttctt cgtgctctat gatctctgca ttgtttgtat caccacctat	4560
	gctatcaacg tgagcctgat gtggctcagt ttccggaagg tccaagaacc ccagggaag	4620
50	gctaagaggc actgagccct caaccaagc caggctgacc tcacttgctt tgctttggca	4680
	tgtgagcctt gcctaagggg gcatatctgg gtccctagaa ggccctagat gtggggcttc	4740
	tagattaccc cctcctcctg ccataccgc acatgacaat ggaccaaag tgccacacgc	4800
55	tcgctctttt ttacaccag tgctctgac tctgtcccca tgggctggtc tccaaagctc	4860

60

65

ES 2 339 710 T3

	tttccattgc ccagggaggg aaggttctga gcaataaagt ttcttagatc aatcagccaa	4920
	gtctgaacca tgtgtctgcc atggactgtg gtgctgggcc tccctcggtg ttgccttctc	4980
5	tggagctggg aagggtagt cagagggaga gtggagggcc tgcagggaag ggtggttatg	5040
	ggtagtctca tctccagtgt gtggagtcag caaggcctgg ggcaccattg gccccaccc	5100
	ccaggaaaca ggctggcagc tcgctcctgc tgcccacagg agccaggcct cctctcctgg	5160
10	gaaggctgag cacacacctg gaagggcagg ctgcccttct gggtctgtaa atgcttgctg	5220
	ggaagtctct ccttgagttt aactttaacc cctccagtgt ccttatcgac cattccaagc	5280
	cagtattggt agccttgag ggtcagggcc aggttggtga gggttttgtt ttgcctatta	5340
15	tgccctgacc acttacctac atgccaagca ctgtttaaga acttggttg gcagggtgca	5400
	gtggctcaca cctgtaatcc ctgtactttg ggaggccaag gcaggaggat cacttgaggc	5460
	caggagtcc agaccagcct gggcaaaata gtgagacccc tgtctctaca aaaaaaaaaa	5520
20	aaaaaaaaa ttagccaggc atggtggtgt atgtacctat agtcccaact aatcgggaag	5580
	ctggcgggaa gactgcttga gcccagaagg ttgaggctgc agtgagccat gatcactgca	5640
	ctccagcctg agcaacagag caagaccgtc tccaaaaaaa aacaaaaaac aaaaaaaaaa	5700
25	ttgtgttaac gtgttaaact cgtttaatct ttacagtgat ttatgaggtg ggtactatta	5760
	ttatccctat cttgatgata gggacagagt ggctaattag tatgcctgag atcacacagc	5820
30	tactgcagga ggctctcagg atttgaatcc acctgggtcca tctgggtcca gcactctatat	5880
	gctttttttt ttgttggttt gtttttgaga cggac	5915

35 <210> 13
 <211> 5915
 <212> ADN
 40 <213> *Homo sapiens*
 <400> 13

	caccatcaga tgggacgtct gtgaaggaga gacctcatct ggcccacagc ttggaagga	60
	gagactgact gttgagttga tgcaagctca ggtgttgcca ggcgggcgcc atgatagtag	120
50	agaggtagg atactgtcaa ggggtgtgtgt ggccaaagga gtggttctgt gaatgtatgg	180
	gagaaagggg gaccgaccac caggaagcac tggtagggca ggaccggga ggatgggagg	240
	ctgcagcccg aatgggtgcct gaaatagttt caggggaaat gcttggttcc cgaatcggat	300
55	cgccgtatlc gctggatccc ctgatccgct ggtctctagg tcccgatgc tgcaattctt	360
	acaacaggac ttggcatagg gtaagcgcaa atgctgttaa ccacactaac acactttttt	420
	ttttcttttt tttttttgag acagagtctc actctgtcgg cctggctgga gtgcagtggc	480
60	acgatctcgg ctcactgcaa cctccggctc cccggctcaa gcaattctcc tgcctcagcc	540

65

ES 2 339 710 T3

	tcccgagtag	ctgggattac	aggcatgtgc	caccacgccc	ggctaatttt	tgtattttta	600
	gttgagatgg	ggtttcacca	tgttggcgag	gctggctctg	aactectgac	ctcaggtaat	660
5	ccgccagcct	cggcctccca	aagtgtctgg	attacaagcg	tgagccaccg	tgcccggcca	720
	acagttttta	aatctgtgga	gacttcattt	cccttgatgc	cttgacagccg	cgccgactac	780
10	aactcccatc	atgcctggca	gccgctgggg	ccgcgattcc	gcacgtccct	taccgccttc	840
	actagtcccg	gcattcttcg	ctgttttctc	aactcgcctg	cttgactagc	gccctggaac	900
	agccatttgg	gtcgtggagt	gcgagcacgg	ccggccaatc	gccgagtcag	agggccagga	960
15	ggggcgcggc	cattcgccgc	ccggccctcg	ctccgtggct	ggttttctcc	gcgggcgctc	1020
	cgggcggaac	ctggagataa	tgggcagcac	ctgggggagc	cctggctggg	tgcggtctgc	1080
	tctttgcctg	acgggcttag	tgtctctgct	ctacgcgctg	cacgtgaagg	cggcgcgcgc	1140
20	ccgggaccgg	gattaccgcg	cgctctgcga	cgtgggcacc	gccatcagct	gttcgcgcgt	1200
	cttctcctcc	agggtgtcac	gggagtggga	ggcgtggggc	ctcggagcag	ggcgccaggg	1260
	atgccagatg	attattctgg	agtctgggat	cgggtgtccc	ggggaacgga	cacggggctg	1320
25	gactgctcgc	ggggtcgctg	cacaggggct	gagctaccca	gcgatactgg	tgttcgaaat	1380
	aagagtgcga	ggcaagggac	cagacagtgc	tggggactgg	gattattccg	gggactcgca	1440
	cgtgaattgg	atgccaagga	ataacggtga	ccaggaaagg	cggggaggca	ggatggcggt	1500
30	agagattgac	gatggtctca	aggacggcgc	gcaggtgaag	gggggtgttg	gcgatggctg	1560
	cggccaggaa	caagggtggc	cggctctggc	gtgcgtgatg	gccaggcggt	agcataatga	1620
	cgggaatacag	aggaggcgag	tgagtggcca	gggagctgga	gattctgggg	tccagggcaa	1680
35	agataatctg	cccccgactc	ccagtctctg	atgcaaaacc	gagtgaaccg	ttataccagc	1740
	cttgccattt	taagaattac	ttaagggccg	ggcgcggtgg	cccaactcctg	taatcccagc	1800
	actttgggag	gccgaggcgg	atggatcact	tgaagtcagg	agttgaccag	cctggccaac	1860
40	atgggtgaaag	cctgtctcta	ccaaaaatag	aaaaattaat	cgggcgctat	ggcggtgccc	1920
	ttaatcccag	ctactcgggg	gggctaaggc	aggagaatcg	cttgaacccg	ggaggcgag	1980
45	gtttcagtga	gccgagatcg	cgccactgca	ctccagcctg	ggccagagtg	agactccgtc	2040
	tcaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaag	agacttactt	aagggtctaag	atgaaaagca	2100
	gggcctacgg	agtagccacg	tccgggcctg	gtctggggag	aggggaggat	agggtcagtg	2160
50	acatggaatc	ctgacgtggc	caaagggtgc	cgggtccagg	agatcatcga	cccttggaact	2220
	aggatgggag	gtcgggggaa	agaggatagc	ccagggtggt	tcttggaagt	cacctttctc	2280
	gggcagggtc	caaggcactg	ggttgacagt	cctaacctgg	ttccacccca	ccccacccct	2340
55	ctgccaggtg	gggcagggggt	tccgggctgg	tggagcatgt	gctgggacag	gacagcatcc	2400

60

65

ES 2 339 710 T3

	tcaatcaatc caacagcata ttcgggttgca tcttctacac actacagcta ttgttaggtg	2460
	agtggctccg cccctccct gcccgcccg ccccgccct catccccctt ggtcagctca	2520
5	gccccactcc atgcaatctt ggtgatccac acagctgaca gccagctagc tgctcatcac	2580
	ggagcgtcct gcgggtgggg atgtggggag gtaactaaca ggagtctttt aattggttta	2640
	agtactgtta gaggctgaag ggcccttaa gacatcctag gtccccaggt tttttgtttg	2700
10	ttgttgtttt gagacagggt ctggctctgt tgcccaaagt gaggtctagg atgcccttag	2760
	tgtgcaactg cgtgatctca gttcatggca acctctgcct ccctgcccac gggatccctc	2820
15	caccttagcc tcccaagcag ctggaatcac aggcgtgcac cactatgccc agctaatttt	2880
	tgtttttgtt ttttttgtgt agagatgggt tctcgccatg ttgccaggc tggctctaac	2940
	caatctgtct gcctcagcct cccaaagtgc tggggggatt acaggcgtga gctaccatgc	3000
20	cccaccaaca cccagtttt gtggaaaaga tgccgaaatt cttttttaag gagaagctga	3060
	gcatgagcta tcttttgtct cathtagtgc tcagcaggaa aatttgtatc tagtcccata	3120
	agaacagaga gaggaacca gggagtggaa gacgatggcg cccaggcct tgctgatgcc	3180
25	atatgccgga gatgagacta tccattacca cccttcccag caggctccca cgtcccttt	3240
	gagtcacct tcccagctcc agagaaggca tcaactgagg aggccagca ccacggctct	3300
	ggctgacaca tgggttcagac ttggccgatt tatttaagaa attttattgc tcagaacttt	3360
30	ccctccctgg gcaatggcaa gagcttcaga gaccagtccc ttggaggggga cctgttgaag	3420
	ccttcttttt tttttttttt aagaaataat ctgtctctgt tgcccaggct ggagtgcagt	3480
	ggcacaaatc tagctcactg taacctggct caagcgatcc tctgagtag ctaggactat	3540
35	aggcatgtca ctgcaccag ctaatttttt tttttttttt tttttttttt ttgcgacata	3600
	gtctcgctct gtcaccaggc tggagtgcag tggcacgato ttggctcact gcaacctctg	3660
	cctcccggt tcaagcaatt ttcctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgc	3720
40	gtgtcaccac gccagctaa tttttgtatt tttagtggag acagggtttc accatgttgg	3780
	ctaggatggt ctcaatctct tgacctgggt atccatccgc cttggcctcc caaagtgcta	3840
45	ggattacagg cgtgagtcaa cctcaccggg catttttttt ttgagacgaa gtcttgctct	3900
	tgctgcccac gctggaatgt ggtggcatga tctcggtca ctgcaacctc cacctcctag	3960
	gttcaagcga ttctccacct tagcctcccc agcagctggg attacagggt cccatcaaca	4020
50	cacccggtca atttttgtat ttttattaga gatgggggtt tgccatgttg gccaggctgc	4080
	tctcgaactc ctaacctcag gtgatccacc cccattggcc tcccaaaata ctgggattac	4140
	aggcatgagc caccgtgccc agctgaattt ctaaattttt gatagagatc gggctcttct	4200
55		
60		
65		

ES 2 339 710 T3

atgttgccca agctggtctt gaactcctag cctaaagcag tcttcccacc tcggcctccc 4260
 5 agagtgtttg gaatacgtgc gtaagccacc acatctgccc tggagcctct tgttttagag 4320
 acccttccca gcagctcctg gcattctaggt agtgcagtga catcatggag tgttcgggag 4380
 gtggccagtg cctgaagccc acaccggacc ctcttctgcc ttgcagggtg cctgcggaca 4440
 10 cgctgggcct ctgtcctgat gctgctgagc tccctgggtg ctctcgttg tctgtctac 4500
 ctggcctgga tcctgttctt cgtgctctat gatttctgca ttgtttgtat caccacctat 4560
 gctatcaacg tgagcctgat gtggctcagt ttccggaagg tccaagaacc ccagggaag 4620
 15 gctaagaggc actgagccct caaccaagc caggctgacc tcatctgctt tgctttggca 4680
 tgtgagcctt gcctaagggg gcatactctg gtccctagaa ggccctagat gtggggcttc 4740
 tagattaccc cctcctcctg ccataccgc acatgacaat ggaccaaag tgccacacgc 4800
 20 tcgctctttt ttacaccag tgccctgac tctgtcccca tgggtctgtc tccaaagctc 4860
 tttccattgc ccagggaggg aaggttctga gcaataaagt ttcttagatc aatcagccaa 4920
 gtctgaacca tgtgtctgcc atggactgtg gtgtggggcc tccctcgttg ttgccttctc 4980
 25 tggagctggg aaggggtgagt cagagggaga gtggagggcc tgcctggaag ggtggttatg 5040
 ggtagtctca tctccagtgt gtggagtcag caaggcctgg ggaccattg gccccaccc 5100
 30 ccaggaaaca ggctggcagc tcgtcctgc tgcacacagg agccaggcct cctcctcctg 5160
 gaaggctgag cacacacctg gaagggcagg ctgcccttct ggttctgtaa atgcttctg 5220
 ggaagtctct ccttgagttt aactttaacc cctccagttg ccttatcgac cattccaagc 5280
 35 cagtattggt agccttgag ggctcaggcc aggttctgaa ggtttttgtt ttgcctatta 5340
 tgccctgacc acttacctac atgccaagca ctgtttaaga acttgtgttg gcagggtgca 5400
 gtggctcaca cctgtaatcc ctgtactttg ggaggccaag gcaggaggat cacttgaggc 5460
 40 caggagtcc agaccagcct gggcaaaata gtgagacccc tgtctctaca aaaaaaaaaa 5520
 aaaaaaaaaa ttagccaggc atgggtggtg atgtacctat agtccaact aatcggaag 5580
 ctggcgaggaa gactgcttga gcccagaagg ttgaggctgc agtgagccat gatcactgca 5640
 45 ctccagcctg agcaacagag caagaccgtc tccaaaaaaa acaaaaaaac aaaaaaaac 5700
 ttgtgttaac gtgttaaaact cgtttaatct ttacagtgat ttatgagggt ggtactatta 5760
 50 ttatccctat cttgatgata gggacagagt ggctaattag tatgcctgag atcacacagc 5820
 tactgcagga ggctctcagg atttgaatcc acctgggtcca tctgggtcca gcatttatat 5880
 gctttttttt ttgttggttt gtttttgaga cggac 5915

<210> 14

<211> 5915

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 339 710 T3

<400> 14

	caccatcaga tgggacgtct gtgaaggaga gacctcatct ggcccacagc ttggaaagga	60
5	gagactgact gttgagttga tgcaagctca ggtgttgcca ggcgggcgcc atgatatag	120
	agaggttagg atactgtcaa ggggtgtgtgt ggccaaagga gtggttctgt gaatgtatgg	180
	gagaaagggg gaccgaccac caggaaagcac tgggtgaggca ggaccggga ggatgggagg	240
10	ctgcagcccg aatgggtgcct gaaatagttt caggggaaat gcttggttcc cgaatcggat	300
	cgccgrattc gctggatccc ctgatccgct ggtctctagg tcccggatgc tgcaattctt	360
15	acaacaggac ttggcatagg gtaagcgcaa atgctgttaa ccacactaac acactttttt	420
	ttttcttttt tttttttgag acagagtctc actctgtcgg cctggctgga gtgcagtggc	480
	acgatctcgg ctactgcaa cctccggctc cccggctcaa gcaattctcc tgcctcagcc	540
20	tcccagatag ctgggattac aggcattgtgc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta	600
	gttgagatgg ggtttcacca tgttggcgag gctggctctg aactcctgac ctcaggtaat	660
	ccgccagcct cggcctccca aagtgtctggg attacaagcg tgagccaccg tgcccgcca	720
25	acagttttta aatctgtgga gacttcattt cccttgatgc cttgcagccg cgccgactac	780
	aactcccatc atgcctggca gccgctgggg ccgcgattcc gcacgtccct taccgcttc	840
	actagtcccg gcattcttcg ctgttttctt aactcgcccg cttgactagc gccctggaac	900
30	agccatttgg gtcgtggagt gcgagcacgg ccggccaatc gccgagtcag agggccagga	960
	ggggcgcggc cattcgccgc ccggcccctg ctccgtggct ggttttctcc gcgggcgccct	1020
35	cgggcggaac ctggagataa tgggcagcac ctgggggagc cctggctggg tgcggctcgc	1080
	tctttgcctg acgggcttag tgctctcgct ctacgcgctg cacgtgaagg cggcgcgcg	1140
	ccgggaccgg gattaccgcg cgctctgcga cgtgggcacc gccatcagct gttcgcgcgt	1200
40	cttctcctcc aggtgtgcac gggagtggga ggcgtggggc ctcgagcag ggcgccagg	1260
	atgccagatg attattctgg agtctgggat cgggtgtgcc ggggaacgga cacggggctg	1320
	gactgctcgc ggggtcgttg cacaggggct gagctaccca gcgatactgg tgttcgaaat	1380
45	aagagtgcga ggcaagggac cagacagtgc tggggactgg gattattccg gggactcgca	1440
	cgtgaattgg atgccaagga ataacggtga ccaggaaagg cggggaggca ggatggcggt	1500
	agagattgac gatggtctca aggacggcgc gcagggtgaag gggggtgttg gcgatggctg	1560
50	cgcccaggaa caaggtggcc cggctctggct gtgcgtgatg gccaggcggt agcataatga	1620
	cggaatacag aggaggcgag tgagtggcca gggagctgga gattctgggg tccagggcaa	1680
55	agataaatctg ccccgactc ccagtctctg atgcaaaacc gagtgaaccg ttataccagc	1740

60

65

ES 2 339 710 T3

	cttgccattt taagaattac ttaagggccg ggcgcggtgg cccactcctg taatcccagc	1800
	actttgggag gccgagggcg atggatcact tgaagtcagg agttgaccag cctggccaac	1860
5	atggtgaaag cctgtctcta ccaaaaatag aaaaattaat cgggcgctat ggcgggtgcc	1920
	ttaatcccag ctactcgggg gggctaaggc aggagaatcg cttgaacccg ggagggcgag	1980
	gtttcagtga gccgagatcg cgccactgca ctccagcctg ggccagagtg agactccgtc	2040
10	tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agacttactt aaggtctaag atgaaaagca	2100
	gggcctacgg agtagccacg tccgggcctg gtctggggag aggggaggat agggtcagtg	2160
	acatggaatc ctgacgtggc caaagggtgcc cgggtgccagg agatcatcga cccttggaact	2220
15	aggatgggag gtcggggaac agaggatagc ccagggtggc tcttggaat cacctttctc	2280
	gggcagggtc caaggcactg ggttgacagt cctaacctgg ttccacccca cccacccct	2340
20	ctgccaggtg gggcaggggt ttcgggctgg tggagcatgt gctgggacag gacagcatcc	2400
	tcaatcaatc caacagcata ttcggttgca tcttctacac actacagcta ttgttaggtg	2460
	agtggctccg cccctccct gccgcgccg cccgcgccct catccccctt ggtcagctca	2520
25	gccccactcc atgcaatctt ggtgatccac acagctgaca gccagctagc tgctcatcac	2580
	ggagcgctct gcgggtgggg atgtggggag gtaactaaca ggagtccttt aattggttta	2640
	agtactgtta gaggtgaag ggcccttaaa gacatcctag gtccccaggt tttttgtttg	2700
30	ttgttgtttt gagacagggc ctggctctgt tgcccaaagt gaggtctagg atgcccttag	2760
	tgtgcactgg cgtgatctca gttcatggca acctctgcct cctgcccga gggatcctcc	2820
	caccttagcc tcccaagcag ctggaatcac aggcgtgcac cactatgccc agctaatttt	2880
35	tgtttttgtt tttttttggt agagatggtg tctcgccatg ttgccaggc tggctcgaag	2940
	caatctgtct gcctcagcct cccaaagtgc tggggggatt acaggcgtga gctaccatgc	3000
40	cccaccaaca cccagtttt gtggaaaaga tgccgaaatt cctttttaag gagaagctga	3060
	gcatgagcta tcttttgtct catttagtgc tcagcaggaa aatttgatc tagtcccata	3120
	agaacagaga gaggaaccaa gggagtggaa gacgatggcg cccaggcct tgctgatgcc	3180
45	atatgccgga gatgagacta tccattacca cccttcccag caggctccca cgtcccttt	3240
	gagtcaccct tcccagctcc agagaaggca tactgaggg aggccagca ccatggctct	3300
	ggctgacaca tgggttcagac ttggccgatt tatttaagaa attttattgc tcagaacttt	3360
50	ccctccctgg gcaatggcaa gagcttcaga gaccagtccc ttggagggga cctgttgaag	3420
	ccttcttttt tttttttttt aagaaataat cttgctctgt tgccaggct ggagtgcagt	3480
55	ggcacaaatc tagctcactg taacctggct caagcgatcc tcctgagtag ctaggactat	3540

60

65

ES 2 339 710 T3

	aggcatgtca ctgcacccag ctaatttttt tttttttttt tttttttttt ttgcgacata	3600
	gtctcgctct gtcaccaggc tggagtgcag tggcacgac ttggctcact gcaacctctg	3660
5	cctcccgggt tcaagcaatt ttctctgctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgc	3720
	gtgtcaccac gccagctaa tttttgtatt tttagtggag acagggtttc accatgttg	3780
	ctaggatggg ctcaatctct tgacctgggt atccatccgc cttggcctcc caaagtgcta	3840
10	ggattacagg cgtgagtcaa cctcacccgg catttttttt ttgagacgaa gtcttgctct	3900
	tgctgcccac gctggaatgt ggtggcatga tctcggtca ctgcaacctc cacctcctag	3960
15	gttcaagcga ttctccacct tagcctcccc agcagctggg attacagggtg cccatcaaca	4020
	caccgcgcta atttttgcat ttttattaga gatgggggtt tgccatgttg gccaggtgc	4080
	tctcgaactc ctaacctcag gtgateccac cccattggcc tcccaaaata ctgggattac	4140
20	aggcatgagc caccgtgccc agctgaattt ctaaattttt gatagagatc gggctcttct	4200
	atgttgccca agctggtctt gaactcctag cctaaagcag tcttcccacc tcggcctccc	4260
	agagtgtttg gaatacgtgc gtaagccacc acatctgccc tggagcctct tgttttagag	4320
25	acccttccca gcagctcctg gcacttaggt agtgcagtga catcatggag tgttcgggag	4380
	gtggccagtg cctgaagccc acaccggacc ctcttctgcc ttgcagggtg cctgcggaca	4440
	cgctgggcct ctgtcctgat gctgctgagc tccctgggtg ctctcgctgg ttctgtctac	4500
30	ctggcctgga tcctgttctt cgtgctctat gatttttgca ttgtttgtat caccacctat	4560
	gctatcaacg tgagcctgat gtggctcagt ttccggaagg tccaagaacc ccagggcaag	4620
35	gctaagaggg actgagccct caaccaagc caggctgacc tcactctgctt tgctttggca	4680
	tgtgagcctt gcctaagggg gcatactctg gtccctagaa ggccctagat gtggggcttc	4740
	tagattaccc cctcctcctg ccataccac acatgacaat ggaccaaag tgccatacgc	4800
40	tcgctctttt ttacaccagc tgccctctgac tctgtcccca tgggctggtc tccaaagctc	4860
	tttccattgc ccagggaggg aagggttctga gcaataaagt ttcttagatc aatcagccaa	4920
	gtctgaacca tgtgtctgcc atggactgtg gtgctgggccc tccctcggtg ttgccttctc	4980
45	tggagctggg aagggtgagt cagagggaga gtggagggcc tgctgggaag ggtggttatg	5040
	ggtagtctca tctccagtgt gtggagtcat caaggcctgg ggcaccattg gccccaccc	5100
50	ccaggaaaca ggctggcagc tcgctcctgc tgcccacagg agccaggcct cctctcctgg	5160
	gaaggctgag cacacacctg gaagggcagg ctgcccttct ggttctgtaa atgcttgctg	5220
	ggaagttctt ccttgagttt aactttaacc cctccagttg ccttatcgac cattccaagc	5280
55	cagtattggg agccttggag ggtcagggcc aggttctgaa ggtttttgtt ttgcctatta	5340
	tgccctgacc acttacctac atgccaagca ctgtttaaga acttgtgttg gcagggtgca	5400

ES 2 339 710 T3

gtggctcaca cctgtaatcc ctgtactttg ggaggccaag gcaggaggat cacttgaggc 5460
caggagtccc agaccagcct gggcaaaata gtgagacccc tgtctctaca aaaaaaaaaa 5520
5 aaaaaaaaaa ttagccaggc atggtgggtg atgtacctat agtcccaact aatcgggaag 5580
ctggcgggaa gactgcttga gccagaagg ttgaggctgc agtgagccat gatcactgca 5640
ctccagcctg agcaacagag caagaccgtc tccaaaaaaa aacaaaaaac aaaaaaaac 5700
10 ttgtgttaac gtgttaaact cgtttaatct ttacagtgat ttatgagggtg ggtactatta 5760
ttatccctat cttgatgata gggacagagt ggctaattag tatgcctgag atcacacagc 5820
tactgcagga ggctctcagg atttgaatcc acctgggtcca tctgggtcca gcatctatat 5880
15 gctttttttt ttgttggttt gtttttgaga cggac 5915

20 <210> 15
<211> 5915
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
25 <400> 15

caccatcaga tgggacgtct gtgaaggaga gacctcatct ggcccacagc ttggaaagga 60
30 gagactgact gttgagttga tgcaagctca ggtgttgcca ggcgggcgcc atgatagtag 120
agaggttagg atactgtcaa ggggtgtgtg ggccaaagga gtggttctgt gaatgtatgg 180
35 gagaaagga gaccgaccac caggaagcac tggtaggca ggacccggga ggatgggagg 240
ctgcagcccg aatggtgcct gaaatagttt caggggaaat gcttgggtcc cgaatcggat 300
cgccgtatcc gctggatccc ctgatccgct ggtctctagg tcccggatgc tgcaattctt 360
40 acaacaggac ttggcatagg gtaagcgcaa atgctgttaa ccacactaac acactttttt 420
ttttcttttt tttttttgag acagagtctc actctgtcgg cctggctgga gtgcagtggc 480
acgatctcgg ctactgcaa cctccggctc cccggctcaa gcaattctcc tgcctcagcc 540
45 tcccagtag ctgggattac agacatgtgc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta 600
gttgagatgg ggtttcacca tgttggcgag gctggtcttg aactcctgac ctcaggtaat 660
ccgccagcct cggcctccca aagtgtggg attacaagcg tgagccaccg tgcccggcca 720
50 acagttttta aatctgtgga gacttcattt cccttgatgc cttgcagccg cgccgactac 780
aactcccatc atgcctggca gccgctgggg ccgcgattcc gcacgtccct taccgcttc 840
55 actagtcccg gcattcttcg ctgttttcct aactcgcccg cttgactagc gccctggaac 900
agccatttgg gtcgtggagt gcgagcacgg ccggccaatc gccgagtcag agggccagga 960
ggggcgcgcc cattcgccgc ccggcccctg ctccgtggct ggttttctcc gcgggcgcct 1020
60 cgggcggaac ctggagataa tgggcagcac ctgggggagc cctggctggg tcgcgctcgc 1080

65

ES 2 339 710 T3

	tctttgcctg	acgggcttag	tgctctcgtc	ctacgcgctg	cacgtgaagg	cggcgcgcgc	1140
	cgggaccg	gattaccgcg	cgctctgcga	cgtgggcacc	gccatcagct	gttcgcgcgt	1200
5	cttctcctcc	aggtgtgcac	gggagtggga	ggcgtggggc	ctcggagcag	ggcggccagg	1260
	atgccagatg	attattctgg	agtctgggat	cgggtgtgcc	ggggaacgga	cacggggctg	1320
10	gactgctcgc	ggggtcgttg	cacaggggct	gagctaccca	gcgatactgg	tgttcgaaat	1380
	aagagtgcga	ggcaagggac	cagacagtgc	tggggactgg	gattattccg	gggactcgca	1440
	cgtgaattgg	atgccaagga	ataacgggtga	ccaggaaagg	cggggaggga	ggatggcggg	1500
15	agagattgac	gatggctctca	aggacgggcg	gcaggtgaag	gggggtggtg	gcgatggctg	1560
	cgcccaggaa	caagggtggc	cggctctggc	gtgcgtgatg	gccaggcggt	agcataatga	1620
	cgggaatacag	aggaggcgag	tgagtggcca	gggagctgga	gattctgggg	tccaggggcaa	1680
20	agataatctg	cccccgactc	ccagtctctg	atgcaaaacc	gagtgaaccg	ttataaccagc	1740
	cttgccattt	taagaattac	ttaagggccg	ggcgcgggtg	cccactcctg	taatcccagc	1800
25	actttgggag	gccgaggcgg	atggatcact	tgaagtcagg	agttgaccag	cctggccaac	1860
	atggtgaaag	cctgtctcta	ccaaaaatag	aaaaattaat	cgggcgctat	ggcgggtgcc	1920
	ttaatcccag	ctactcgggg	gggctaaggc	aggagaatcg	cttgaaccgg	ggaggcggag	1980
30	gtttcagtg	gcccagatcg	cgccactgca	ctccagcctg	ggccagagtg	agactccgtc	2040
	tcaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaag	agacttactt	aagggtctaag	atgaaaagca	2100
	gggcctacgg	agtagccaag	tccgggcctg	gtctggggag	aggggaggat	agggtcagtg	2160
35	acatggaatc	ctgacgtggc	caaagggtgc	cgggtgccagg	agatcatcga	cccttggaact	2220
	aggatgggag	gtcgggggaa	caggatagc	ccagggtggc	tcttggaat	cacctttctc	2280
40	gggcagggtc	caaggcactg	ggttgacagt	cctaacctgg	ttccacccca	ccccacccct	2340
	ctgccaggtg	gggcaggggt	tccgggctgg	tggagcatgt	gctgggacag	gacagcatcc	2400
	tcaatcaatc	caacagcata	tccggttgca	tcttctacac	actacagcta	ttgttaggtg	2460
45	agtggctccg	ccccctccct	gcccggcccg	ccccggccct	catccccctt	ggtcagctca	2520
	gccccactcc	atgcaatctt	ggtgatccac	acagctgaca	gccagctagc	tgctcatcac	2580
	ggagcgtcct	gcgggtgggg	atgtggggag	gtaactaaca	ggagtctttt	aattggttta	2640
50	agtactgtta	gaggctgaag	ggcccttaaa	gacatcctag	gtccccagg	tttttggttg	2700
	ttgttggttt	gagacagggt	ctggctctgt	tgccaaagt	gaggcttagg	atgcccttag	2760
55	tgtgcactgg	cgtgatctca	gttcatggca	acctctgctc	ccctgcccaa	gggatcctcc	2820
	caccttagcc	tcccaagcag	ctggaatcac	aggcgtgcac	cactatgccc	agctaatttt	2880

ES 2 339 710 T3

	tggttttgtt tttttttggt agagatggtg tctcgccatg ttgcccaggc tgggtctcaag	2940
	caatctgtct gcctcagcct cccaaagtgc tggggggatt acaggcgtga gctaccatgc	3000
5	cccaccaaca ccccagtttt gtggaaaaga tgccgaaatt cctttttaag gagaagctga	3060
	gcatgagcta tcttttgtct catttagtgc tcagcaggaa aatttgtatc tagtcccata	3120
	agaacagaga gaggaaccaa gggagtggaa gacgatggcg ccccaggcct tgctgatgcc	3180
10	atatgccgga gatgagacta tccattacca cccttcccag caggctccca cgctcccttt	3240
	gagtcaccct tcccagctcc agagaaggca tcaactgagg aggcccagca ccatggctct	3300
	ggctgacaca tggttcagac ttggccgatt tatttaagaa attttattgc tcagaacttt	3360
15	ccctccctgg gcaatggcaa gagcttcaga gaccagtccc ttggagggga cctgttgaag	3420
	ccttcttttt tttttttttt aagaaataat cttgctctgt tgcccaggct ggagtgcagt	3480
	ggcacaaatca tagctcactg taacctggct caagcgatcc tccagtagtag ctaggactat	3540
	aggcatgtca ctgcacccag ctaatttttt tttttttttt tttttttttt ttgcgacata	3600
	gtctcgctct gtcaccaggc tggagtgcag tggcacgac ttggctcact gcaacctctg	3660
25	cctcccggt tcaagcaatt ttctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgc	3720
	gtgtcaccac gccagctaa tttttgtatt ttttagtgag acagggtttc accatgttgg	3780
	ctaggatggt ctcaatctct tgacctggtg atccatccgc cttggcctcc caaagtgcta	3840
30	ggattacagg cgtgagtcaa cctcaccggg catttttttt ttgagacgaa gtcttgcctct	3900
	tgctgcccga gctggaatgt ggtggcatga tctcggtca ctgcaacctc cacctcctag	3960
	gttcaagcga ttctccacct tagcctcccc agcagctggg attacagggtg cccatcaaca	4020
35	caccoggcta atttttgtat ttttattaga gatggggttt tgccatgttg gccaggtgc	4080
	tctgaactc ctaacctcag gtgateccac cccattggcc tcccaaaata ctgggattac	4140
	aggcatgagc caccgtgccc agctgaattt ctaaattttt gatagagatc gggctcttct	4200
40	atgttgccca agctgggtctt gaactcctag cctaaagcag tcttcccacc tggcctccc	4260
	agagtgtttg gaatacgtgc gtaagccacc acatctgccc tggagcctct tgttttagag	4320
	acccttccca gcagctcctg gcatctaggt agtgcagtga catcatggag tgttcgggag	4380
45	gtggccagtg cctgaagccc acaccggacc ctcttctgcc ttgcagggtg cctgcggaca	4440
	cgctgggcct ctgtcctgat gctgctgagc tccctgggtg ctctcgctgg ttctgtctac	4500
	ctggcctgga tctgttctt cgtgctctat gatttctgca ttgtttgtat caccacctat	4560
50	gctatcaacg tgagcctgat gtggctcagt ttccggaagg tccaagaacc ccagggcaag	4620
	gctaagaggc actgagccct caaccgaagc caggctgacc tcatctgctt tgctttggca	4680
55	tgtaggcctt gcctaagggg gcatatctgg gtccctagaa ggccttagat gtggggcttc	4740

60

65

ES 2 339 710 T3

tagattaccc cctcctcctg ccatacccgc acatgacaat ggaccaaagtg tgccacacgc 4800
 tcgctctttt ttacaccag tgccctctgac tctgtcccca tgggctgggc tccaaagctc 4860
 5 tttccattgc ccagggaggg aagggtctga gcaataaagt ttcttagatc aatcagccaa 4920
 gtctgaacca tgtgtctgcc atggactgtg gtgctgggccc tccctcggtg ttgccttctc 4980
 tggagctggg aagggtagt cagagggaga gtggagggcc tgctgggaag ggtggttatg 5040
 10 ggtagtctca tctccagtgt gtggagtcag caaggcctgg ggcaccattg gccccacccc 5100
 ccaggaaaca ggctggcagc tcgctcctgc tgccacacag agccaggcct cctctcctgg 5160
 gaaggctgag cacacacctg gaagggcagg ctgcccttct ggttctgtaa atgcttgctg 5220
 15 ggaagtctct ccttgagttt aactttaacc cctccagttg ccttatcgac cattccaagc 5280
 cagtattggt agccttgag agtcagggcc aggttgtgaa ggtttttgtt ttgcctatta 5340
 tgccctgacc acttacctac atgccaagca ctgtttaaga acttggtgtg gcagggtgca 5400
 20 gtggctcaca cctgtaatcc ctgtactttg ggaggccaag gcaggaggat cacttgaggc 5460
 caggagttcc agaccagcct gggcaaaata gtgagacccc tgtctctaca aaaaaaaaaa 5520
 aaaaaaaaaa ttagccaggc atggtggtgt atgtacctat agtcccaact aatcggaag 5580
 25 ctggcgaggaa gactgcttga gccagaagg ttgaggctgc agtgagccat gatcactgca 5640
 ctccagcctg agcaacagag caagaccgtc tccaaaaaaa acaaaaaaac aaaaaaaac 5700
 30 ttgtgttaac gtgttaaact cgtttaatct ttacagtgat ttatgagggtg ggtactatta 5760
 ttatccctat cttgatgata gggacagagt ggctaattag tatgcctgag atcacacagc 5820
 tactgcagga ggctctcagg atttgaatcc acctgggtcca tctgggtcca gcacttatat 5880
 35 gctttttttt ttgttggttt gtttttgaga cggac 5915

<210> 16
 40 <211> 5915
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 16

caccatcaga tgggacgtct gtgaaggaga gacctcatct ggcccacagc ttggaaagga 60
 50 gagactgact gttgagttga tgcaagctca ggtgttgcca ggcggggcgc atgatagtag 120
 agaggttagg atactgtcaa ggtgtgtgtg ggccaaagga gtggttctgt gaatgtatgg 180
 55 gagaaaggga gaccgaccac caggaagcac tggtagggca ggacccggga ggatgggagg 240
 ctgcagcccg aatgggtgct gaaatagttt caggggaaat gcttggttcc cgaatcggat 300
 cgccgtattc gctggatccc ctgatccgct ggtctctagg tcccggtatg tgcaattctt 360
 60 acaacaggac ttggcatagg gtaagcgcaa atgctgttaa ccacactaac acactttttt 420

65

ES 2 339 710 T3

	ttttcttttt tttttttgag acagagtctc actctgtcgg cctggctgga gtgcagtggc	480
	acgatctcgg ctcaactgcaa cctccggctc cccggctcaa gcaattctcc tgcctcagcc	540
5	tcccagtag ctgggattac aggcattgtc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta	600
	gttgagatgg ggtttcacca tgttggcgag gctggctctg aactcctgac ctcaggtaat	660
	ccgccagcct cggcctccca aagtgtcggg attacaagcg tgagccaccg tgcccggcca	720
10	acagttttta aatctgtgga gacttcattt cccttgatgc cttgcagccg cgcgcactac	780
	aactcccatc atgcctggca gccgctgggg ccgcgattcc gcacgtccct taccgccttc	840
15	actagtcccg gcattcttcg ctgttttccct aactcgcccc cttgactagc gccttggaac	900
	agccatttgg gtcgtggagt gcgagcacgg ccggccaatc gccgagtcag agggccagga	960
	ggggcgcggc cattcgccgc ccggccccctg ctccgtggct ggttttctcc gcggggcgcct	1020
20	cgggcggaac ctggagataa tgggcagcac ctgggggagc cctggctggg tcgggctcgc	1080
	tctttgcctg acgggcttag tgctctcgct ctacgcgctg cacgtgaagg cggcgcgcg	1140
	ccgggaccgg gattaccgcg cgctctgcga cgtgggcacc gccatcagct gtcgcgcgt	1200
25	cttctctccc aggtgtgcac gggagtggga ggcgtggggc ctcggagcag ggcggccagg	1260
	atgccagatg attattctgg agtctgggat cgggtgtgcc ggggaacgga cacggggctg	1320
	gactgctcgc ggggtcgtt cagaggggct gagctacca gcgatactgg tgttcgaaat	1380
30	aagagtgcga ggcaaggac cagacagtgc tggggactgg gattattccg gggactcgca	1440
	cgtgaattgg atgccaagga ataacgggtga ccaggaaagg cggggaggca ggatggcggt	1500
35	agagattgac gatggtctca aggacggcgc gcagggtgaag gggggtgttg gcgatggctg	1560
	cgcccaggaa caagggtggc cggctctggct gtgcgtgatg gccaggcggt agcataatga	1620
	cggaatacag aggaggcgag tgagtggcca gggagctgga gattctgggg tccagggcaa	1680
40	agataatctg cccccgactc ccagtctctg atgcaaaacc gagtgaaccg ttataaccagc	1740
	cttgccattt taagaattac ttaagggccg ggcgcggtgg cccactcctg taatcccagc	1800
	actttgggag gccgaggcgg atggatcact tgaagtcagg agttgaccag cctggccaac	1860
45	atgggtgaaag cctgtctcta ccaaaaatag aaaaattaat cgggcgctat ggcgggtgcc	1920
	ttaatcccag ctactcgggg gggctaaggc aggagaatcg cttgaaccgg ggaggcggag	1980
	gtttcagtga gccgagatcg cgccactgca ctccagcctg ggccagagtg agactccgtc	2040
50	tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agacttactt aaggcttaag atgaaaagca	2100
	gggcctacgg agtagccacg tccgggcctg gtctggggag aggggaggat agggtcagt	2160
55	acatggaatc ctgacgtggc caaagggtgc cgggtgccagg agatcatoga cccttgact	2220

ES 2 339 710 T3

	aggatgggag gtcggggaac agaggatagc ccagggtggct tcttggaat cacctttctc	2280
	gggcagggtc caaggcactg gggtgacagt cctaacctgg ttccaccca cccacccct	2340
5	ctgccagggtg gggcaggggt ttcgggtgca tctctacac actacagcta ttgttaggtg	2400
	tcaatcaatc caacagcata ttcgggtgca tctctacac actacagcta ttgttaggtg	2460
	agtggctccg cccctccct gccgcgccg cccgcgccct catccccctt ggtagctca	2520
10	gcccactcc atgcaatctt ggtgatccac acagctgaca gccagctagc tgctcatcac	2580
	ggagcgtcct gcgggtggg atgtggggag gtaactaaca ggagtctttt aattggttta	2640
	agtactgtta gaggctgaag ggccctaaa gacatcctag gtccccagggt tttttgtttg	2700
15	ttgttgtttt gagacagggt ctggctctgt tgcccaaagt gaggtctagg atgcccttag	2760
	tgtgcactgg cgtgatctca gttcatggca acctctgcct ccctgccaa gggatcctcc	2820
20	caccttagcc tccaagcag ctggaatcac aggcgtgcac cactatgcc agctaatttt	2880
	tgtttttgtt ttttttggt agagatggtg tctcgccatg ttgccaggc tggctcaag	2940
	caatctgtct gcctcagcct cccaaagtgc tggggggatt acaggcgtga gctaccatgc	3000
25	cccaccaaca cccagtttt gtggaaaaga tggcgaaatt cttttttaag gagaagctga	3060
	gcatgagcta tcttttgtct catttagtgc tcagcaggaa aatttgatc tagtccata	3120
	agaacagaga gaggaacca gggagtggaa gacgatggcg cccagggcct tgctgatgcc	3180
30	atatgccgga gatgagacta tccattacca ccttccag caggctcca cgtcccttt	3240
	gagtcaccct tccagctcc agagaaggca tcactgaggg aggccagca ccatggtcct	3300
35	ggctgacaca tgggtcagac ttggccgatt tatttaagaa attttattgc tcagaacttt	3360
	ccctccctgg gcaatggcaa gagcttcaga gaccagtccc ttggagggga cctgttgaag	3420
	ccttcttttt ttttttttt aagaaataat cttgctctgt tgccaggct ggagtgcagt	3480
40	ggcacaatca tagctcactg taacctggct caagcgatcc tcctgagtag ctaggactat	3540
	aggcatgtca ctgcaccag ctaatttttt ttttttttt ttttttttt ttgcgacata	3600
	gtctcgctct gtcaccaggc tggagtgcag tggcacgac ttggctcact gcaacctctg	3660
45	cctccgggt tcaagcaatt ttcctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgc	3720
	gtgtcaccac gccagctaa tttttgtatt tttagtgag acagggttt accatgttg	3780
	ctaggatggt ctcaatctct tgacctgggt atccatccgc cttggcctcc caaagtgtca	3840
50	ggattacagg cgtgagtcaa cctcaccggg catttttttt ttgagacgaa gtcttgctct	3900
	tgctgccaa gctggaatgt ggtggcatga tctcggtca ctgcaacctc cacctcctag	3960
55	gttcaagcga ttctccacct tagcctccc agcagctggg attacagggt cccatcaaca	4020
	caccgggcta atttttgtat ttttattaga gatggggttt tgccatgttg gccaggctgc	4080

60

65

ES 2 339 710 T3

5 tctcgaactc ctaacotcag gtgatccacc cccattggcc tcccaaaata ctgggattac 4140
 aggcattgagc caccgtgccc agctgaattt ctaaattttt gatagagatc gggctctttct 4200
 atgttgccca agctggctct gaactcctag cetaaagcag tcttcccacc tcggcctccc 4260
 agagtgtttg gaatacgtgc gtaagccacc acatctgccc tggagcctct tgttttagag 4320
 10 acccttccca gcagctcctg gcattctagg agtgacgtga catcatggag tgttcgggag 4380
 gtggccagtg cctgaagccc acaccggacc ctcttctgcc ttgcaggttg cctgcggaca 4440
 cgctgggcct ctgtcctgat gctgctgagc tccctggtgt ctctcgctgg ttctgtctac 4500
 15 ttggcctgga tctgtttctt cgtgctctat gatttctgca ttgtttgtat caccacctat 4560
 gctatcaacg tgagcctgat gtggctcagt ttccggaagg tccaagaacc ccagggcaag 4620
 gctaagaggc actgagccct caaccaage caggctgacc tcatctgctt tgctttggca 4680
 20 tgtgagcctt gcctaagggg gcatactctg gtccctagaa ggccctagat gtggggcttc 4740
 tagattaccc cctcctcctg ccataccgc acatgacaat ggaccaaag tgccacacgc 4800
 tcgctctttt ttacacccag tgcctctgac tctgtcccca tgggctgggc tccaaagctc 4860
 25 ttccattgc ccagggaggg aagggtctga gcaataaagt ttcttagatc aatcagccaa 4920
 gtctgaacca tgtgtctgcc atggactgtg gtgctgggccc tccctcggtg ttgccttctc 4980
 30 tggagctggg aagggtgagt cagagggaga gtggagggcc tgcctgggaag ggtggttatg 5040
 ggtagtctca tctccagtgt gtggagtcag caaggcctgg ggcaccattg gccccaccc 5100
 ccaggaaaca ggctggcagc tcgctcctgc tgcccacagg agccaggcct cctctcctgg 5160
 35 gaaggetgag cacacacctg gaagggcagg ctgcccttct ggttctgtaa atgcttgctg 5220
 ggaagtctct ccttgagttt aactttaacc cctccagttg ccttatcgac cattccaagc 5280
 cagtattggt agccttggag ggtcagggcc aggttgtgaa ggtttttgtt ttgcctatta 5340
 40 tgccctgacc acttacctac atgccaaagca ctgtttaaga acttggttg gcagggtgca 5400
 gtggctcaca cctgtaatcc ctgtactttg ggaggccaag gcaggaggat cacttgaggc 5460
 caggagttcc agaccagcct gggcaaaata gtgagacccc tgtctctaca aaaaaaaaaa 5520
 45 aaaaaaaaaa ttagccaggc atgggtgtgt atgtacctat agtcccaact aatcggaag 5580
 ctggcgaggaa gactgcttga gcccagaagg ttgaggctgc agtgagccat gatcactgca 5640
 50 ctccagcctg agcaacagag caagaccgtc tccaaaaaaa aacaaaaaac aaaaaaaac 5700
 ttgtgttaac gtgttaaaact cgtttaatct ttacagtgat ttatgaggtg ggtactatta 5760
 ttatccctat cttgatgata gggacagagt ggctaattag tatgcctgag atcacacagc 5820
 55 tactgcagga ggctctcagg atttgaatcc acctgggtcca tctgggtcca gcatttatat 5880

60 gctttttttt ttgttggttt gtttttgaga cggac 5915

<210> 17

<211> 15

<212> ADN

65 <213> Artificial

<220>

ES 2 339 710 T3

	<223> Secuencia de sonda VIC vk2581 G>C	
	<400> 17	
5	tcatcacgga gcgtc	15
	<210> 18	
10	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
15	<220>	
	<223> Secuencia de sonda FAM vk2581 G>C	
	<400> 18	
20	tcatcacgga gcgtc	15
	<210> 19	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
30	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
	<400> 19	
35	ggtgatccac acagctgaca	20
	<210> 20	
40	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
45	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
	<400> 20	
50	cctgttagtt acctccccac atc	23
	<210> 21	
55	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
60	<220>	
	<223> Secuencia de sonda VIC vk3294 T>C	
	<400> 21	
65	ccaggaccat ggtgc	15

ES 2 339 710 T3

	<210> 22	
	<211> 15	
	<212> ADN	
5	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de sonda FAM vk3294 T>C	
10	<400> 22	
	ccaggaccgt ggtgc	15
15	<210> 23	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
25	<400> 23	
	gctccagaga aggcacact	20
30	<210> 24	
	<211> 22	
	<212> ADN	
35	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
40	<400> 24	
	gccaaagtctg aaccatgtgt ca	22
45	<210> 25	
	<211> 15	
	<212> ADN	
50	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia de sonda VIC vk4769 G>A	
55	<400> 25	
	ataccgcac atgac	15
60	<210> 26	
	<211> 16	
	<212> ADN	
65	<213> Artificial	

ES 2 339 710 T3

	<220>		
	<223> Secuencia de sonda FAM vk4769 G>A		
5	<400> 26		
	cataccacaca catgac		16
10	<210> 27		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
15	<220>		
	<223> Cebador de PCR		
20	<400> 27		
	gtccctagaa ggcctagat gt		22
25	<210> 28		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
30	<220>		
	<223> Cebador de PCR		
35	<400> 28		
	gtgtggcaca ttgtgcat t		21
40	<210> 29		
	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
45	<220>		
	<223> Cebador de PCR		
50	<400> 29		
	ccaatcgccg agtcagagg		19
55	<210> 30		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
60	<220>		
	<223> Cebador de PCR		
65	<400> 30		
	cccagtcccc agcactgtct		20

ES 2 339 710 T3

	<210> 31	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
10	<400> 31	
	aggggaggat agggtcagtg	20
15	<210> 32	
	<211> 21	
	<212> ADN	
20	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
25	<400> 32	
	cctgttagtt acctcccccac a	21
30	<210> 33	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
40	<400> 33	
	atacgtgcgt aagccaccac	20
45	<210> 34	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador de PCR	
55	<400> 34	
	accagatat gcccccttag	20
60		
65		