

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 927**

51 Int. Cl.:

C12N 5/0784 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.01.2014 PCT/EP2014/050012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2014 WO14106631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2014 E 14700050 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 2941484**

54 Título: **Procedimiento para obtener células dendríticas inmunosupresoras**

30 Prioridad:

03.01.2013 GB 201300052
03.01.2013 US 201361748550 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2020

73 Titular/es:

TRANSIMMUNE AG (50.0%)
Königsallee 90
40212 Düsseldorf, DE y
YALE UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

HENCO, KARSTEN;
BAUER, GÜNTER;
DUCKWORTH, JUSTIN;
HAYDAY, ADRIAN;
EDELSON, RICHARD;
TIGELAAR, ROBERT y
GIRARDI, MICHAEL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 795 927 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para obtener células dendríticas inmunosupresoras

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a procedimientos para producir células dendríticas inmunoestimulantes. La presente invención en particular se refiere a un procedimiento de producción preferencial de células dendríticas inmunosupresoras frente a células dendríticas inmunoestimulantes.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se reconoce que las células dendríticas (CD) son potentes células presentadoras de antígeno para el inicio y control de respuestas inmunológicas celulares en humanos. Dado que las CD pueden ser inmunoestimulantes o inmunosupresoras, dependiendo de qué conjunto de sus propiedades potenciales expresan en el momento de la interacción con clones específicos de linfocitos T sensibles, se consideran protagonistas fundamentales profundamente importantes en las reacciones inmunitarias mediadas por linfocitos T. Como generalización poco precisa, pero ampliamente sostenida, las CD inmaduras son más "tolerogénicas" que sus equivalentes más maduras, mientras que las CD maduras se consideran más "inmunogénicas" que sus precursoras inmaduras. La capacidad de las CD, generadas *ex vivo* a partir de monocitos y armadas con antígeno específico, para funcionar eficazmente en una de las dos direcciones inmunológicas, depende de su viabilidad y vigor después de ser devueltas al paciente. Se concluye lógicamente que el equilibrio entre CD inmunoestimulantes e inmunosupresoras contrapuestas será un determinante importante tanto de la dirección como de la potencia de las respuestas inmunitarias terapéuticas dependientes de CD.

25

El propósito de la presente invención es facilitar la producción de poblaciones de CD que dan lugar en particular a la generación de respuestas inmunitarias potentes y clínicamente relevantes. A pesar de los tratamientos basados en CD, tales como los esfuerzos para potenciar la inmunidad antineoplásica, eran muy prometedores, los resultados clínicos en general han sido decepcionantes. Por ejemplo, Provenge, la primera inmunoterapia aprobada recientemente por la FDA para un tumor sólido, que adapta el procedimiento convencional de producción *ex vivo* de CD a partir de monocitos sanguíneos, solo ha proporcionado una mejora de cuatro meses en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Además, hasta la fecha, Provenge no ha demostrado que disminuya el tamaño del cáncer de próstata tratado. Ese procedimiento convencional de inducir CD, así como la fotoféresis extracorpórea (FEC), un tratamiento aprobado por la FDA para la neoplasia maligna "líquida" linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT), se ve limitado por la producción de poblaciones de CD relativamente heterogéneas en condiciones que perjudican el vigor y la viabilidad *in vivo* de las CD resultantes. Al emplear condiciones más fisiológicas para la producción de CD terapéuticas, la presente invención permite la producción de CD más sincronizadas madurativamente, cuya supervivencia y vigor no se inhiben por factores inherentes al procedimiento por el cual se producen. Además, este procedimiento es aplicable tanto a leucocitos humanos como animales.

30

Las CD activan las respuestas tanto de linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (LTC) como de linfocitos T cooperadores CD4⁺ (Th1). Las CD pueden capturar y procesar antígenos y migrar a los ganglios linfáticos regionales para presentar los antígenos capturados e inducir respuestas de linfocitos T. En humanos, las CD son un componente relativamente raro de la sangre periférica (<1 % de los leucocitos). Sin embargo, los procedimientos de laboratorio pueden diferenciar grandes cantidades de CD de precursores CD34⁺ o monocitos sanguíneos.

45

Para las propiedades descritas anteriormente, se han identificado CD como un agente celular importante para provocar respuestas inmunitarias antitumorales eficaces. La idea es generar células dendríticas que presenten antígenos específicos de tumor en su complejo MHC clase I y MHC clase II y puedan (re)introducirse en un paciente para, de este modo, lanzar un ataque inmunitario contra el tumor. Sin embargo, la generación de dichas células dendríticas inmunoestimulantes normalmente requiere la diferenciación de precursores CD34⁺ o monocitos sanguíneos usando cócteles de citocinas complejos y bastante caros. En esos procedimientos estándar, las citocinas se emplean a concentraciones mucho más altas (a menudo por órdenes de magnitud) que las encontradas *in vivo* en condiciones fisiológicas. Por lo tanto, un motivo propuesto para justificar los resultados clínicos generalmente decepcionantes de la inmunomodulación basada en CD es que las CD producidas por el procedimiento común con citocinas puede no funcionar eficazmente a las concentraciones de citocinas mucho más bajas de los pacientes. Las CD producidas *ex vivo* a concentraciones marcadamente superiores a las fisiológicas de factores de crecimiento, tales como las citocinas, se seleccionan para que dependan de condiciones que se reproducen en el entorno *in vivo* de los pacientes.

50

55

60

Además de las células dendríticas inmunoestimulantes mencionadas anteriormente, se han descrito otros tipos de células dendríticas, a saber, células dendríticas tolerogénicas, que también se pueden denominar células dendríticas inmunosupresoras o inmunoinhibidoras. Estos tipos de células dendríticas juegan un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria y se han analizado en marcos terapéuticos tales como trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes e hipersensibilidad (véase, por ejemplo Hu *et al.* Immunology, (2010), 132, 307-314).

65

La fotoféresis extracorpórea (FEC) clásica se ha usado con éxito para tratar el linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) en subgrupos de pacientes. En la FEC, los pacientes que padecen LCLT reciben el compuesto fotoactivable 8-metoxipsoraleno (8-MOP). A continuación, los pacientes se someten a leucaféresis para obtener capas leucocitarias y estas capas leucocitarias se hacen pasar a través de un dispositivo de exposición ultravioleta de circuito cerrado continuo para irradiar las capas leucocitarias de la leucaféresis y, de este modo, dañar letalmente los linfocitos expuestos. De esta manera, se induce 8-MOP para reticular covalentemente pares de bases de ADN. El concepto de la FEC es destruir los linfocitos T metastásicos proliferativos del LCLT y a continuación reintroducir por vía intravenosa las células moribundas en el paciente. Se ha descubierto que este procedimiento adicionalmente da lugar a la conversión de monocitos de sangre pasados en CD sin necesidad de estimulación mediante la adición de citocinas exógenas. Además, se cree que estas CD inducidas por FEC internalizan, procesan y presentan antígenos de las células tumorales, que fueron destruidas por la combinación de 8-MOP y radiación UV. Se ha planteado la hipótesis de que la reintroducción de estas células dendríticas cargadas en el paciente es responsable de al menos parte del éxito de la FEC en el tratamiento del LCCT. De hecho, los procedimientos similares a la FEC, en los que no se usan ni 8-MOP ni radiación con luz UV, pero en los que la muestra de sangre extracorpórea que comprende monocitos se pasa bajo tensión de corte a través de un dispositivo de FEC, también se cree que inician la diferenciación de monocitos en CD.

Sin embargo, también se ha descubierto que el procedimiento de FEC o similar a la FEC da lugar a CD truncadas, es decir, inmunosupresoras o tolerogénicas, lo que probablemente contribuye en gran medida a la eficacia clínica de la FEC en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped, que comúnmente se produce después de los alotrasplantes de células madre/médula ósea. Los aspectos mecanicistas precisos de la FEC sobre la diferenciación de monocitos en CD inmunostimulantes o inmunosupresoras aún no se han concretado (para una revisión del procedimiento de FEC, véase Girardi *et al.* (2002), *Transfusion and Apheresis Science*, 26, 181-190).

El documento WO 2011/137365 describe procedimientos para tratar monocitos sanguíneos para producir células dendríticas presentadoras de antígeno funcionales. Una cantidad extracorpórea de sangre de un sujeto se trata con un agente fotoactivable y se pasa a través de un dispositivo de tratamiento de plástico que permite la transmitancia de luz al interior del dispositivo de plástico. A continuación una fuente de luz produce luz de una longitud de onda seleccionada para activar el agente fotoactivable.

Spisek *et al.* (2006, *Transfusion*, 46, 55-65) informan sobre la dinámica de la activación de las células dendríticas durante el proceso de la fotoféresis en pacientes tratados para la enfermedad de injerto contra huésped.

Baird *et al.* (2011, *Journal of Investigative Dermatology*, 130, S136) describen el tratamiento de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donante normal en un modelo *in vitro* del aparato de FEC. El fenotipo y la funcionalidad de las células generadas se investigó usando ensayos funcionales y de citometría de flujo de dos colores.

Hu *et al.* (2011, *Immunology*, 132, 307-314) describen células dendríticas tolerogénicas y sus potenciales aplicaciones.

Los procedimientos actuales de FEC y similares a FEC por tanto están concebidos para dar lugar a mezclas complejas de CD inmunostimulantes e inmunosupresoras. Por supuesto, desde una perspectiva clínica entre otras, sería importante comprender cómo se pueden modificar los procedimientos de FEC y similares a FEC para superar estas limitaciones y cómo se pueden obtener CD inmunosupresoras de forma intencional y selectivamente preferencial frente a CD inmunostimulantes y viceversa. Además, el procedimiento clásico de FEC es, en principio, un procedimiento *in vivo* ya que las mezclas de células dendríticas obtenidas se reinfunden en el paciente. Sin embargo, sería conveniente disponer de procedimientos que permitan la producción preferencial de CD inmunosupresoras frente a inmunostimulantes y viceversa fuera del cuerpo humano o animal.

Por tanto, existe una necesidad continua de procedimientos que permitan la producción predecible y reproducible de células dendríticas inmunosupresoras autólogas específicas de individuo, que después de la reintroducción en un paciente, permitan el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple o enfermedad de injerto contra huésped.

OBJETIVOS Y SUMARIO DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar procedimientos para producir células dendríticas autólogas inmunosupresoras.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar procedimientos para producir células dendríticas inmunosupresoras en una cantidad extracorpórea de sangre obtenida de un paciente.

Estos y otros objetivos, como será evidente a partir de la descripción siguiente a continuación en el presente documento, se resuelven mediante la materia objeto de las reivindicaciones independientes. Algunos de los modos de realización preferentes de la presente invención forman la materia objeto de las reivindicaciones dependientes. Aún otros modos de realización de la presente invención pueden tomarse de la descripción siguiente.

La presente invención se basa en cierta medida en los datos presentados a continuación en el presente documento, que para un dispositivo miniaturizado y escalable permitieron (i) imitar algunos aspectos del procedimiento clásico de FEC, y (ii) dilucidar el mecanismo celular y molecular y las condiciones biofísicas de inducción de la diferenciación de monocitos en células dendríticas autólogas inmunoestimulantes en una cantidad extracorpórea de sangre. Estos datos muestran que la activación de plaquetas y la unión de monocitos a dichas plaquetas activadas en condiciones de tensión de corte es esencial para obtener células dendríticas autólogas inmunoestimulantes. Como se muestra en los experimentos descritos a continuación en el presente documento, estas células dendríticas autólogas inmunoestimulantes se pueden caracterizar por la expresión de marcadores moleculares indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes. Los datos también muestran que las condiciones que dan lugar a una expresión incrementada de cremallera de leucina inducida por glucocorticoides (GILZ) permitirán favorablemente que los monocitos se diferencien en células dendríticas inmunosupresoras. Estas células dendríticas inmunosupresoras que muestran una expresión incrementada de GILZ como consecuencia del tratamiento de células dendríticas inmaduras derivadas de monocitos con 8-MOP y de la exposición a UVA, mostrarán una expresión incluso más potente de GILZ al contactar con leucocitos apoptóticos. Además, dichas células dendríticas muestran expresión incrementada de IL-10 y producción disminuida de distintas citocinas y quimiocinas proinflamatorias como puede tomarse por la proporción reducida entre IL-10 e IL-12p70. Por tanto, estos hallazgos permiten un enfoque racionalizado para obtener células dendríticas inmunosupresoras seleccionando por tanto cuidadosamente las propiedades de los dispositivos que se van a usar y los parámetros del procedimiento. Los hallazgos de la presente invención permiten producir preferentemente células dendríticas inmunosupresoras frente a células dendríticas inmunoestimulantes y por tanto superar las limitaciones del procedimiento clásico de FEC porque, en el procedimiento clásico de FEC, el desconocimiento de qué tipo de células dendríticas se producen y cómo su producción puede ser manipulada hasta cierto punto impide la expansión del uso de este procedimiento para otras aplicaciones distintas de las autorizadas (véase Girardi *et al.* (2002), *Transfusion and Apheresis Science*, 26, 181-190). Además, aparte de para el procedimiento clásico de FEC tal como se usa en el dispositivo obtenible de Therakos, la presente invención permite obtener dichas células dendríticas inmunoestimulantes en un entorno experimental, donde la cantidad extracorpórea de sangre no está en conexión continua con el organismo. Los datos sugieren, entre otros, que el procedimiento de obtención de células dendríticas inmunoestimulantes incluye una etapa de activación global de los monocitos y una etapa subsiguiente de diferenciación de monocitos en células presentadoras de antígeno inmunoestimulantes (por ejemplo, células dendríticas). Estas etapas parecen depender inicialmente de la activación física de los monocitos con las fuerzas físicas que se producen durante, por ejemplo, la purificación inicial o el enriquecimiento de los monocitos que son suficiente para la activación, aunque el paso de, por ejemplo, los monocitos activados inicialmente a través de dispositivos como se describe en el presente documento permite la mejora de la activación y la diferenciación. Además, los datos sugieren que una vez se ha producido la activación de los monocitos, la diferenciación se canaliza en la dirección de las células dendríticas presentadoras de antígeno inmunosupresoras mediante la aplicación de agentes fotoactivables tales como 8-MOP y UV-A aumentando de ese modo la expresión de GILZ. Los datos actuales sugieren que estos procesos tienen lugar en ausencia de por ejemplo, apoptosis de linfocitos T citotóxicos u otras células exógenas de tal forma que pueden obtenerse células dendríticas presentadoras de antígeno inmunosupresoras antes de cargarlas con, por ejemplo, un antígeno deseado.

Algunos de los modos de realización, que se basan en estos datos, se describen con más detalle a continuación en el presente documento. La presente invención se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas autólogas inmunosupresoras, comprendiendo dicho procedimiento al menos las etapas de:

- a) someter dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a una fuerza física de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras, que se identifican mediante al menos un marcador molecular, en el que dicho al menos un marcador molecular es indicativo de células dendríticas inmunosupresoras;
- b) determinar la expresión de GILZ para identificar dichas células dendríticas inmunosupresoras;

y en el que dichos monocitos se exponen a luz UV en presencia de un agente de reticulación de ADN, preferentemente 8-MOP, para efectuar la expresión incrementada de GILZ, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, que permite un ajuste fijo o graduable del caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero y en el que dichas células dendríticas inmunosupresoras son resistentes a la maduración completa por estimulación con LPS.

Marcadores moleculares adicionales indicativos de células dendríticas inmunosupresoras incluyen IL-10. Por tanto, células dendríticas obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento, que muestran una expresión incrementada de GILZ o GILZ e IL-10 se considera que son células dendríticas inmunosupresoras. GILZ es un marcador molecular indicativo de células dendríticas inmunosupresoras. Debe entenderse que una expresión incrementada debe determinarse en comparación con los monocitos antes de que se sometan a los procedimientos

descritos en el presente documento. Dichas células dendríticas inmunosupresoras también pueden mostrar una proporción reducida entre IL-10 e IL-12p70 inducida por GILZ.

Además, las células dendríticas inmunosupresoras pueden distinguirse de las células dendríticas autólogas inmunoestimulantes porque no muestran una expresión incrementada de marcadores moleculares que son indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes. Debe entenderse que una expresión debe determinarse en comparación con los monocitos antes de que se sometan a los procedimientos descritos en el presente documento

Marcadores moleculares indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes se describen a continuación en el presente documento y pueden tomarse, por ejemplo, de la tabla 1. Estos marcadores moleculares pueden agruparse de acuerdo con su función conocida como, por ejemplo, marcadores moleculares de células presentadoras de antígeno, marcadores moleculares de adhesión celular, etc. Marcadores moleculares preferentes cuya expresión se considera indicativa de células dendríticas inmunoestimulantes incluyen PLAU, NEU1, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM-DEC, FPRL2, GPNMB, ICAM-1, HLA-DR y/o CD86. Se puede considerar que los marcadores como HLA-DR, PLAU e ICAM-1 son indicativos de la activación global de monocitos, mientras que la expresión incrementada de, por ejemplo, CD83 y ADAM-DEC parece ser indicativa de la diferenciación de monocitos en células dendríticas. Por tanto, si estos marcadores moleculares muestran una expresión incrementada y en particular si la expresión de GILZ no está incrementada, las células dendríticas obtenibles mediante los procedimientos descritos en el presente documento se considerará que son células dendríticas autólogas inmunoestimulantes. Por el contrario, las células dendríticas obtenibles mediante los procedimientos descritos en el presente documento se considerarán células dendríticas inmunosupresoras si muestran una expresión incrementada de GILZ y/o IL-10 y en particular si los marcadores moleculares tomados de la tabla 1 no muestran una expresión incrementada.

La activación de monocitos se logra entre otros, porque dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando o ciclando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, lo que permite ajustar el caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero.

Por tanto, la activación de monocitos y la inducción de la diferenciación en células dendríticas inmunosupresoras se puede lograr e influenciar variando las fuerzas de flujo de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero a través de la cámara de flujo de dicho dispositivo, variando la geometría de la vía de flujo de la cámara de flujo, variando las dimensiones de la cámara de flujo, variando la temperatura de la cámara de flujo y, por tanto, de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero, cambiando las propiedades biofísicas y geométricas de la superficie de la vía de flujo, permitiendo la exposición de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero en la cámara de flujo a luz UV, añadiendo agentes de reticulación de ADN tal como 8-MOP, etc.

Como se muestra a continuación en el presente documento, la activación de los monocitos y la inducción de la diferenciación en células dendríticas inmunosupresoras son mediadas, por ejemplo, por interacción de los monocitos con plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos específicos en una situación en la que los monocitos experimentan una fuerza física que puede ser proporcionada por un dispositivo como se describe a continuación en el presente documento.

La presente divulgación describe por tanto una activación de monocitos, que experimentan una fuerza física y que interactúan con plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos tales como fibrinógeno o fibronectina. La activación puede ser un procedimiento de etapas subsiguientes que incluyen las etapas de (i) inmovilizar componentes plasmáticos tales como fibrinógeno o fibronectina como componentes aislados o como parte de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero en la cámara de flujo de dicho dispositivo (ii) pasar plaquetas, que se pueden obtener como una fracción purificada de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero o como parte de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero, a través de la cámara de flujo de modo que las plaquetas puedan interactuar con y activarse mediante los componentes plasmáticos y (iii) pasar monocitos, que se pueden obtener como una fracción purificada de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero o como parte de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero, a través de la cámara de flujo de modo que los monocitos puedan interactuar con y activarse mediante las plaquetas activadas y/o los componentes plasmáticos.

Por tanto, además y/o de forma alternativa a los parámetros descritos anteriormente y a la adaptación variable de la arquitectura y las condiciones bajo las cuales se opera el dispositivo, la activación de monocitos y la inducción de la diferenciación en células dendríticas inmunosupresoras se puede lograr e influenciar variando la naturaleza, la pureza y las concentraciones de los componentes plasmáticos, la naturaleza, la pureza y la concentración de las plaquetas, el orden de las etapas por las que los componentes plasmáticos y/o las plaquetas se pasan y/o se disponen en la cámara de flujo, la densidad con la que la cámara de flujo se recubre con los componentes plasmáticos y/o las plaquetas, las fuerzas de flujo con las que se pasa la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero y, en particular, las plaquetas y/o los monocitos a través de la cámara de flujo de dicho dispositivo, la

temperatura y/o el tiempo en que la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero y, en particular, las plaquetas y/o los monocitos pasan a través de la cámara de flujo de dicho dispositivo, etc., la naturaleza, pureza y concentraciones de factores adicionales tales como 8-MOP y/o citocinas que se añaden a la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero y en particular a los monocitos, etc.

Sin embargo, debe entenderse que, si bien dichos dispositivos pueden ser eficaces en particular para inducir la activación y diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras en presencia de un agente fotoactivable, tal como 8-MOP y UVA, las tensiones de corte que experimentan los monocitos durante la purificación inicial o el enriquecimiento, tal como durante el enriquecimiento con Ficoll-Hypaque como se describe a continuación en el presente documento, ya pueden ser suficientes para activar monocitos e inducir su diferenciación. De forma similar, aunque las plaquetas activadas y/o los componentes plasmáticos específicos pueden ser útiles para incrementar la activación y diferenciación de monocitos en células presentadoras de antígeno tales como células dendríticas, pueden no ser absolutamente necesarios. Para efectuar la activación y diferenciación de monocitos en células presentadoras de antígeno tales como células dendríticas, la invención contempla por tanto como requisito mínimo la aplicación de tensiones de corte. Una vez ha comenzado el proceso de activación y diferenciación, se puede usar la aplicación de agentes fotoactivables tales como 8-MOP y UVA u otros medios que incrementan la expresión de GILZ (tales como dexametasona) para canalizar de forma selectiva el proceso de diferenciación hacia células dendríticas inmunosupresoras.

En los aspectos y modo de realización anteriores y siguientes, la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero y, en particular, los monocitos, por tanto, se pueden haber obtenido o no por leucaféresis.

Adicionalmente, o de forma alternativa a estos modos de realización, la invención también se refiere en particular a dichos procedimientos que se llevan a cabo en condiciones que favorecen una expresión incrementada de GILZ y un número incrementado de linfocitos CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ y/o una regulación por disminución de CD80, CD86 y CD83. Por tanto, la invención se refiere a, por ejemplo, procedimientos que se realizan en presencia de un agente fotoactivable tal como 8-MOP y con exposición a la luz tal como UV-A. En un modo de realización, la invención correspondientemente se refiere a procedimientos que se realizan en condiciones que impiden la activación de monocitos y la inducción de células dendríticas inmunoestimulantes autólogas que se identifican determinando la expresión de GILZ e IL-10 y/o de los marcadores moleculares de la tabla 1. En un modo de realización, la invención por tanto no se refiere a, por ejemplo, procedimientos, que se llevan a cabo en ausencia de un agente fotoactivable tal como 8-MOP y sin exposición a la luz tal como UV-A.

La presente divulgación se refiere a procedimientos como se describe a continuación en el presente documento para obtener células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, que se pueden usar, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad, rechazo de trasplante de órganos sólidos, y enfermedad de injerto contra huésped.

Otro modo de realización se refiere a procedimientos como se describe a continuación en el presente documento para producir células dendríticas inmunosupresoras que pueden ser células de mamífero. Aunque algunos de los modos de realización preferentes de la invención se refieren a la producción de células dendríticas inmunosupresoras alogénicas humanas, la presente invención también considera usar los procedimientos para producir células dendríticas inmunosupresoras de animales tales como ratones, ratas, etc. Estos modos de realización de la invención proporcionan modelos animales útiles y, por tanto, escalabilidad de los procedimientos y resultados descritos en el presente documento, por ejemplo, de ratones a humanos. Además, dado que hay disponibles líneas genéticamente idénticas de animales, tales como ratones, pueden introducirse células dendríticas inmunosupresoras de animales, tales como células dendríticas inmunosupresoras de ratones, en el individuo del que se tomó la cantidad extracorpórea de muestra de sangre y, por tanto, ser autólogas en sentido estricto o pueden introducirse en un individuo genéticamente idéntico. Esto permitirá, por ejemplo, someter a prueba cualquier efecto inesperado de estas células.

Debe entenderse que se ha demostrado que los procedimientos descritos a continuación en el presente documento producen células inmunosupresoras, que debido a sus marcadores moleculares parecen estar relacionadas con, si no corresponder a, células que comúnmente se denominan células dendríticas. Por tanto, las células inmunosupresoras de acuerdo con la invención se han denominado células dendríticas inmunosupresoras. Sin embargo, las células dendríticas son representativas de una clase de células más amplia, que puede denominarse células presentadoras de antígeno.

La presente divulgación también describe células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas o células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas obtenibles por un procedimiento como se describe a continuación en el presente documento para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad, rechazo de trasplante de órganos sólidos, y enfermedad de injerto contra huésped.

Se describirán otros modos de realización a continuación en el presente documento.

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

- Figura 1 Efecto de la densidad de plaquetas sobre el número de interacciones monocito/plaqueta y el fenotipo de monocitos subsiguiente. Se pasaron monocitos a través de placas paralelas recubiertas con plaquetas a densidad baja, media o alta. (A) El número de interacciones monocito/plaqueta se incrementó sustancialmente en las placas recubiertas con mayores densidades de plaquetas. (B) Después de la incubación durante la noche, los monocitos que estuvieron expuestos a altos niveles de plaquetas tuvieron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar un fenotipo consecuente con la diferenciación de las CD, según se evaluó por expresión de CD83 y HLA-DR en la membrana (densidad alta frente a media o baja: $p < 0,0001$; densidad media frente a baja: $p < 0,005$). Los datos mostrados son las medias (+/- DE) de al menos 6 experimentos independientes. lpf: campo de bajo aumento.
- Figura 2 Expresión génica después de la exposición a plaquetas. Se expuso a monocitos a niveles altos o bajos de plaquetas en flujo. Después de la incubación durante la noche, las células se evaluaron para detectar diferencias en la expresión génica usando RT-PCR. La figura 2 muestra cambios en la expresión génica en monocitos expuestos a altos niveles de plaquetas en relación con los expuestos a bajos niveles. Se descubrió que siete genes asociados con la diferenciación y/o función de las CD estaban regulados por incremento, mientras que tres estaban regulados por disminución. De los genes regulados por disminución, GPNMB y FPRL2 tienen funciones conocidas para reducir la producción de citocinas e inhibir la maduración de CD, respectivamente. De los genes regulados por incremento, todos tienen funciones proinmunitarias o papeles diversos en la biología de las CD. Véase el texto para una descripción específica de los genes. Los datos mostrados son las medias (+/- DE) de 2 experimentos independientes.
- Figura 3 Influencia de las plaquetas en la diferenciación de monocitos en condiciones estáticas. Los monocitos se cocultivaron durante 18 horas con concentraciones bajas, medias o altas de plaquetas en condiciones estáticas sin flujo. En estas condiciones, no se observó influencia de las plaquetas en la diferenciación de las CD; todas las condiciones dieron como resultado bajos niveles basales de células que expresan marcadores de CD. Además, la activación de plaquetas con trombina en el cultivo (línea azul) no causó una diferencia apreciable en la diferenciación de los monocitos en relación con los cultivos que contenían plaquetas no activadas por trombina (línea roja).
- Figura 4 Influencia de las proteínas plasmáticas en la adhesión de las plaquetas a las placas. Se pasaron plaquetas a través de placas recubiertas con fibrinógeno, plasma, fibronectina o RMPI al nivel de tensión de corte indicado en el eje x. Las plaquetas en flujo se adhirieron óptimamente a la fibronectina. Para todas las proteínas, la adhesión de las plaquetas fue máxima entre 0,5 y 1,0 dinas/cm²lpf: campo de bajo aumento. Los datos mostrados son las medias (+/- DE) de al menos 2 experimentos independientes.
- Figura 5 Influencia de las proteínas plasmáticas en la adhesión de las plaquetas a placas recubiertas con fibrinógeno (A) o fibronectina (B). Las plaquetas no se trataron (valor de referencia) o se pretrataron con fragmentos RGD (+RGD) o fragmentos gamma (+Gamma) y se evaluó su posterior adhesión a fibrinógeno (panel izquierdo) y fibronectina (panel derecho). La unión de las plaquetas a fibrinógeno disminuyó con los fragmentos gamma ($p < 0,05$), mientras que la unión a fibronectina disminuyó con los péptidos RGD ($p < 0,001$). lpf: campo de bajo aumento. Los datos mostrados son las medias (+/- DE) de al menos 2 experimentos independientes.
- Figura 6 Proteínas implicadas en las interacciones monocito/plaqueta. Los monocitos se pasaron entre placas recubiertas de plaquetas con una tensión de corte en la pared de 0,5 dinas/cm² en las condiciones indicadas en el eje x: plaquetas pretratadas con anticuerpos anti-P-selectina (P-) o con un control de isotipo (P+); monocitos pretratados con péptidos RGD (RGD-) o con un fragmento de control (RGD+). Las interacciones monocito/plaqueta se cuantificaron en cada conjunto de condiciones usando microscopía digital, y se expresan en la figura como fracción del máximo observado en condiciones de P+/RGD+. Las interacciones se dividieron entre las que duraron menos de 3 segundos (duración corta, barras negras) y las que duraron más de 3 segundos, incluyendo la unión estable (duración prolongada, barras grises). Todas las condiciones que implicaron el bloqueo con anticuerpos anti-P-selectina (P-) dieron como resultado una disminución significativa de las interacciones de duración corta y prolongada (**, $p < 0,01$); el bloqueo solo con RGD (RGD-) dio como resultado una disminución significativa de las interacciones de duración prolongada (*, $p < 0,05$) pero no cambió las interacciones de duración corta. Los datos mostrados son las medias (+/- DE) de 3 experimentos independientes.
- Figura 7 Efecto de la exposición a p-selectina sobre las integrinas de monocitos. Se recubrieron placas de plástico con plaquetas a la densidad relativa indicada en el eje x. Las plaquetas se pretrataron a continuación con anticuerpos anti-selectina (línea discontinua) o con un control de isotipo (línea gris), o no recibieron pretratamiento (línea negra). Los monocitos se pasaron a través de las placas a 0,5 dinas/cm² y a continuación se evaluaron de inmediato por citometría de flujo para determinar la expresión de integrinas $\beta 1$ activas. El eje y indica el porcentaje de monocitos que se unen a un anticuerpo dirigido contra un epítipo que solo queda expuesto cuando la integrina está en la conformación abierta. Los datos mostrados son las medias (+/- DE) de 3 experimentos independientes.
- Figura 8 Efecto de la exposición a P-selectina sobre el fenotipo de monocitos después de la incubación durante la noche. Placas recubiertas de plaquetas no se trataron (primera columna) o se pretrataron con un control de isotipo (segunda columna) o con anticuerpos anti-P-selectina (tercera columna). Los monocitos se pasaron a través de las placas a 0,5 dinas/cm² y a continuación se incubaron durante la noche. El eje y indica el porcentaje de monocitos que desarrollaron un fenotipo consecuente con la diferenciación de las CD, es decir, HLA-DR+/CD83+ en la membrana. Los datos mostrados son las medias (+/- DE) de 3 experimentos independientes.

Figura 9 Mecanismo propuesto para la inducción de la diferenciación de monocitos en CD. En base a los datos presentados en este manuscrito, se postula la siguiente secuencia de eventos:(1) el fibrinógeno plasmático recubre la superficie plástica de la cámara de flujo; (2) a través de su receptor $\alpha\text{IIb}\beta_3$, plaquetas no activadas se unen al componente gamma del fibrinógeno inmovilizado; (3) las plaquetas se activan y expresan instantáneamente P-selectina preformada y otras proteínas de superficie; (4) los monocitos pasados se unen de forma transitoria a P-selectina por medio de PSGL-1, causando activación parcial de los monocitos y cambios conformacionales del receptor de integrina; (5) los monocitos parcialmente activados, que ahora pueden desarrollar otras interacciones, se unen a ligandos adicionales expresados en las plaquetas, que incluyen los que contienen dominios RGD; (6) finalmente, influenciados de este modo, los monocitos entran eficazmente en la vía de maduración de las CD dentro de 18 horas. Tenga en cuenta que, *in vivo*, la etapa (1) anterior puede reemplazarse fisiológicamente por señales inflamatorias del tejido que actúan sobre el endotelio local, provocando el reclutamiento y la activación de plaquetas de forma similar.

Figura 10: La expresión de GILZ se regula por disminución rápidamente a medida que los monocitos se diferencian en CDMo inmaduras, y se regulan por incremento después de la exposición a dexametasona. A.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ como cambio en veces en relación con monocitos recién aislados. B.) Mediana de la intensidad de fluorescencia para marcadores intracelulares y de la superficie celular después de 0 y 36 h. C.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ después de 24 h como cambio en veces en relación con CDMo sin dexametasona. D.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ como cambio en veces en relación con CDMo en el tiempo 0 h. E.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ después de 24 h como cambio en veces en relación con CDMo no tratadas. F.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ como cambio en veces en relación con CDMo no tratadas. Todos los datos se expresan como media \pm desviación estándar para un mínimo de 3 experimentos independientes. Para la expresión génica diferencial: * $\geq 2,5$ veces de cambio y $p < 0,05$, ** $\geq 2,5$ veces de cambio y $p < 0,01$, *** $\geq 2,5$ veces de cambio y $p < 0,001$

Figura 11: 8-MOP más luz UVA regulan por incremento GILZ en CDMo inmaduras de una manera dependiente de la dosis. A.) Se presenta la expresión de GILZ en función de la concentración de 8-MOP a 1 J/cm² y 2 J/cm² de luz UVA. Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ 24 h después del tratamiento con PUVA como cambio en veces en relación con CDMo sin 8-MOP. B.) Se presenta la expresión de GILZ en función de la concentración de 8-MOP multiplicada por la dosis de UVA. C.) Porcentaje de células CD11c+ apoptóticas tempranas después de 24 h. D.) Porcentaje de células CD11c+ apoptóticas tardías después de 24 h. E.) Se muestran gráficos de puntos de células seleccionadas por CD11c+ para dosis de UVA de 1 J/cm² y 2 J/cm² para 1 experimento representativo de 4. Se indica el porcentaje de células CD11c+ que muestran fenotipos anexina-V+/7-AAD- o anexina-V+/7-AAD+. El porcentaje de F.) células CD11c+ y G.) células CD3+ que expresan marcadores apoptóticos tempranos y tardíos se cuantificó 24 h después del tratamiento con 8-MOP (100 ng/ml) y luz UVA (1 J/cm²). Todos los datos representan la media \pm la desviación estándar de al menos 4 experimentos independientes. Para la expresión génica diferencial: * $\geq 2,5$ veces de cambio y $p < 0,05$, ** $\geq 2,5$ veces de cambio y $p < 0,01$

Figura 12: 8-MOP más luz UVA regulan por disminución CD83, CD80 y CD86 y regulan por incremento HLA-DR en CDMo inmaduras de una manera dependiente de la dosis. Se presentan las intensidades de fluorescencia relativa para la expresión en la membrana de A.) HLA-DR y CD83, y B.) CD80 y CD86 en función de la concentración de 8-MOP (0 a 200 ng/ml) multiplicada por la dosis de UVA (1 o 2 J/cm²) 24 h después del tratamiento con PUVA. Las CDMo no tratadas sirvieron como controles y se les asignó un valor de IFR de 1. Los datos representan la media \pm la desviación estándar de 4 experimentos independientes. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Figura 13: Las CDMo inmaduras expuestas a linfocitos apoptóticos regulan por incremento GILZ. A.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ 24 h después del cocultivo como cambio en veces en relación con CDMo sin tratar que se cultivaron solas. B.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ en CDMo CD11c+ 24 h después del cocultivo como cambio en veces en relación con las CDMo no tratadas que se cultivaron solas. C.) Intensidad de fluorescencia relativa para GILZ intracelular 24 h después del cocultivo. Las intensidades de fluorescencia relativas después y antes de la estimulación con LPS para D.) CD80 y CD86 y E.) HLA-DR y CD83 se calcularon como sigue: (IFMtratadas después de LPS - IFMtratadas antes de LPS)/(IFMnotratadas después de LPS - IFMnotratadas antes de LPS). Los datos representan la media \pm la desviación estándar de al menos 4 experimentos independientes. Para la expresión génica diferencial: * $\geq 2,5$ veces de cambio y $p < 0,05$

Figura 14: Las CDMo que expresan GILZ incrementan la producción de IL-10 y disminuyen la producción de diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Después de 24 h de la estimulación con LPS, se recolectaron los sobrenadantes de cultivo para la cuantificación de citocinas mediante inmunoensayos múltiples con microesferas magnéticas para A.) IL-10 y las citocinas proinflamatorias B.) IL-12p70 e IFN- γ , C.) IL-6 y TNF- α . Se realizó el mismo análisis para las quimiocinas proinflamatorias D.) IL-8 y E.) MCP-1, MIP-1 β y RANTES. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar de 3 experimentos independientes. * $p < 0,05$ en comparación con el grupo de CDMo no tratadas.

Figura 15: La atenuación de GILZ mediada por ARNip neutraliza la proporción incrementada entre IL-10 e IL-12p70 característica de las células dendríticas tolerogénicas. A.) Se presenta la expresión de ARNm de GILZ como cambio

en veces en comparación con CDMo sin tratar que se cultivaron solas. * $\geq 2,5$ veces de cambio y $p < 0,05$. B.) Cuantificación de los niveles de las proteínas IL-10 e IL-12p70 en sobrenadantes de cultivo después de la estimulación con LPS. Los datos representan la media \pm la desviación estándar de 3 experimentos independientes. * $p < 0,05$, en comparación con CDMo tratadas de forma idéntica no transfectadas con ARNip.

5 Figura 16: Representa el flujo de monocitos en un procedimiento clásico de FEC en presencia de UVA y 8-MOP. Los monocitos en el medio experimentan una menor exposición a los rayos UVA que los monocitos hacia las superficies de los canales.

10 Figura 17: Representa el diseño de los canales del dispositivo usado en un procedimiento clásico de FEC.

Figura 18: a) a d) representan diferentes geometrías de la cámara de flujo de un dispositivo que se puede usar para los procedimientos de la invención.

15 Figura 19: A) representa la geometría de un dispositivo usado en algunos de los ejemplos. B) representa la geometría de un dispositivo alternativo.

Figura 20: Representa el incremento de la expresión de HLA-DR tras la activación física de monocitos a través de un dispositivo de la figura 19

20 Figura 21: Representa el incremento de la complejidad por FSC/SSC tras la activación física de monocitos a través de un dispositivo de la figura 19

25 Figura 22: Representa el incremento de la complejidad por FSC/SSC tras la activación física de los monocitos al pasar a través de un dispositivo de la figura 19

Figura 23: Representa el incremento de la expresión de HLA-DR, CD86, ICAM-1, PLAUR y/o la complejidad por FSC/SSC tras la activación física de monocitos a través de un dispositivo de la figura 19

30 Figura 24: Representa el incremento de la expresión de GILZ tras activación física de monocitos a través de un dispositivo de la figura 19 y aplicación de 8-MOP y UVA

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Antes de describir la invención en detalle con respecto a algunos de sus modos de realización preferentes, se proporcionan las siguientes definiciones generales.

40 La presente invención como se describe ilustrativamente en lo siguiente se puede poner en práctica de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgados específicamente en el presente documento.

La presente invención se describirá a continuación con respecto a modos de realización particulares y con referencia a determinadas figuras, pero la invención no está limitada por los mismos, sino solo por las reivindicaciones.

45 Cuando se usa el término "que comprende" en la presente descripción y en las reivindicaciones, no excluye otros elementos. Para los propósitos de la presente invención, el término "que consiste en" se considera que es un modo de realización preferente del término "que comprende". Si a continuación en el presente documento un grupo se define como que comprende al menos un determinado número de modos de realización, esto también se debe entender como que divulga un grupo que preferentemente consiste solo en estos modos de realización.

50 Para los propósitos de la presente invención, el término "obtenido" se considera que es un modo de realización preferente del término "obtenible". Si a continuación en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo se define como obtenible de una fuente específica, esto también debe entenderse como que divulga un anticuerpo obtenido de esta fuente.

55 Cuando se usa un artículo indefinido o definido en referencia a un sustantivo singular, por ejemplo, "un", "una" o "el/la", esto incluye un plural de ese sustantivo a menos que se indique específicamente otra cosa. En el contexto de la presente invención, los términos "alrededor de" o "aproximadamente" indican un intervalo de exactitud que el experto en la técnica entenderá para garantizar todavía el efecto técnico del rasgo característico en cuestión. El término típicamente indica desviación del valor numérico indicado de $\pm 20\%$, preferentemente $\pm 15\%$, más preferentemente $\pm 10\%$, e incluso más preferentemente $\pm 5\%$.

65 Además, los términos "primero", "segundo", "tercero" o "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" o "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)", etc. y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Debe entenderse que los términos usados de esta manera son intercambiables en circunstancias apropiadas y que los modos de realización de la invención descritos en el presente

documento pueden funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en el presente documento.

En caso de que los términos "primero", "segundo", "tercero" o "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" o "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)" etc. se refieran a las etapas de un procedimiento o uso o ensayo, no existe coherencia cronológica o de intervalo de tiempo entre las etapas a menos que se indique de otro modo, es decir, las etapas pueden llevarse a cabo simultáneamente o puede haber intervalos de tiempo de segundos, minutos, horas, días, semanas, meses o incluso años entre dichas etapas, a menos que se indique de otro modo en la solicitud como se establece anteriormente o a continuación.

Los términos técnicos se usan conforme al sentido habitual. Si se expresa un significado específico con determinados términos, las definiciones de los términos se darán en lo siguiente en el contexto en el que se usan los términos.

Como ya se ha mencionado, la presente invención se basa en cierta medida en los datos presentados a continuación en el presente documento, que para un dispositivo miniaturizado permitieron (i) imitar algunos aspectos del procedimiento clásico de FEC, y (ii) dilucidar el mecanismo celular y molecular de inducción de la diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunoestimulantes en una cantidad extracorpórea de sangre. Como se muestra en los experimentos descritos a continuación en el presente documento, estas células dendríticas autólogas inmunoestimulantes se pueden caracterizar por la expresión de marcadores moleculares indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes. Los datos también muestran que las condiciones que dan lugar a una expresión incrementada de cremallera de leucina inducida por glucocorticoides (GILZ) permitirán favorablemente que los monocitos se diferencien en células dendríticas inmunosupresoras. Para los propósitos de la presente invención, dichas células dendríticas inmunosupresoras también se designan como células dendríticas autólogas inmunoinhibidoras, células dendríticas autólogas tolerogénicas o células dendríticas autólogas truncadas. Estos datos muestran que, por ejemplo, la activación secuencial de plaquetas y la unión de monocitos a dichas plaquetas activadas en condiciones de tensión de corte es esencial para la diferenciación de monocitos en células dendríticas y, dependiendo de las condiciones específicas elegidas, en particular en células dendríticas inmunoestimulantes o inmunosupresoras. Además, de inmediato estos hallazgos permiten un enfoque racionalizado para obtener células dendríticas inmunoestimulantes e inmunosupresoras. Dado que se puede imitar y diseccionar la serie de eventos moleculares que dan lugar a la formación de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes y de células dendríticas inmunosupresoras obtenidas en el procedimiento clásico de FEC, ahora se pueden diseñar dispositivos y más en particular cámaras de flujo, que permiten diseccionar aún más los eventos moleculares que dan lugar a la diferenciación de monocitos en células dendríticas autólogas inmunoestimulantes y células dendríticas inmunosupresoras en una escala adecuada para propósitos de investigación, pero que también permiten obtener células dendríticas autólogas inmunoestimulantes y células dendríticas inmunosupresoras con propósitos terapéuticos. Esto se explicará con más detalle.

En el procedimiento clásico de FEC, típicamente se obtienen de 2,5 l a 6 l de sangre de pacientes que padecen LCCT mediante aféresis, tal como leucaféresis. Esta cantidad extracorpórea de sangre, que típicamente se procesa mediante aféresis, tal como leucaféresis para dar un volumen final de aproximadamente 200 ml a 500 ml que comprende leucocitos que incluyen monocitos, así como componentes plasmáticos, plaquetas y linfocitos T cancerosos, se pasa a continuación bajo tensión de corte a través de un dispositivo de fotoféresis que tiene canales de plástico transparentes conjuntamente con el fármaco fotoactivable 8-MOP. Esta cantidad extracorpórea de sangre que comprende 8-MOP se radia a continuación exponiendo los canales transparentes a UV-A que tiene una longitud de onda de 315 a 380 nm. La cantidad extracorpórea de sangre radiada se reintroduce a continuación en el paciente. Los efectos beneficiosos de este procedimiento en la evolución del LCCT en algunos de los pacientes tratados se supuso inicialmente que eran resultado de la destrucción de los linfocitos T cancerosos. En base a esta hipótesis, se supuso que los pacientes tendrían que someterse a ciclos repetidos de FEC. Sin embargo, en algunos de los pacientes se observaron efectos beneficiosos a largo plazo, haciendo que el tratamiento repetido fuera superfluo y, posteriormente, se encontraron efectos interesantes y parcialmente no reconciliables, que podrían explicar algunos de los resultados positivos de la FEC para el tratamiento del LCCT.

Por ejemplo, como se describe en el documento US 6. 524. 855, se observó inducción de CD en la cantidad extracorpórea de sangre y se planteó la hipótesis de que algunos de los efectos beneficiosos de la FEC en el LCCT se debían a antígenos específicos de cáncer que los linfocitos T cancerosos liberaban a la circulación como consecuencia de la apoptosis inducida por 8-MOP de estas células y la carga de las CD, que habían comenzado a diferenciarse, con estos antígenos. Se supuso que la reintroducción de la cantidad extracorpórea de sangre que comprendía dichas CD autólogas cargadas con antígeno del cáncer proporcionaba un efecto terapéutico duradero a largo plazo similar a la vacunación. Sin embargo, al mismo tiempo se observó que durante el procedimiento de FEC se formaban las llamadas CD "truncadas", que no proporcionaban un efecto inmunoestimulante, sino todo lo contrario, a saber, un efecto inmunosupresor. La inducción de dichos tipos de CD diferentes con efectos opuestos por el mismo procedimiento fue desconcertante y, desde una perspectiva práctica, planteó obstáculos para el uso racionalizado de la FEC para obtener CD inmunoestimulantes o inmunosupresoras. Además, la necesidad de aféresis, tal como leucaféresis, para obtener una cantidad suficiente de sangre extracorpórea es otro factor que afecta negativamente a la calidad del tratamiento para los pacientes.

Los datos presentados a continuación en el presente documento sugieren que la tensión de corte es en principio responsable de la inducción de CD. Al usar el dispositivo modelo miniaturizado como se describe a continuación en el

presente documento, se demostró que la inducción de CD inmunoestimulantes se produce incluso si se usan cantidades sustancialmente menores de sangre extracorpórea, que no se han obtenido por aféresis, tal como leucaféresis, incluso si no se añade 8-MOP a la cantidad extracorpórea de sangre y si no se realiza radiación con UV-A. Por tanto, la inducción de las CD se produjo a pesar de la omisión de las etapas principales del procedimiento clásico de FEC. Sin embargo, la tensión de corte parece ser un factor fundamental para obtener CD como tales. Otras etapas fundamentales para la inducción de la formación de células dendríticas parecen ser la activación de plaquetas por componentes plasmáticos y la activación de monocitos por dichas plaquetas activadas. Los datos sugieren además que, si la inducción de la formación de células dendríticas inducida por la tensión de corte tiene lugar en presencia de 8-MOP y radiación con UVA, la expresión de la cremallera de leucina inducida por glucocorticoides (GILZ) se incrementa, lo que a su vez activa una vía que da lugar a la formación de CD tolerogénicas truncadas, es decir, inmunosupresoras (véase el ejemplo 2).

El hecho de que la inducción de CD inmunoestimulantes inducida por la tensión de corte se pueda lograr aplicando la tensión de corte sin la adición de 8-MOP y sin radiación con UV-A sugiere además que en el procedimiento clásico de FEC, debido a las dimensiones de los canales plásticos, algunas de las CD inducidas por la tensión de corte inicialmente no se radiaron eficazmente (quizá porque se estaban moviendo en el medio de los canales del dispositivo de FEC) con la consecuencia de que estas CD podrían convertirse también en CD inmunoestimulantes (véase la figura 16). Estos datos anteriores se obtuvieron usando un dispositivo que tiene la arquitectura general de la figura 17. Sin embargo, en los procedimientos clásicos de FEC y similares a FEC, se obtuvieron mezclas de CD autólogas inmunoestimulantes y autólogas inmunosupresoras. En base a los datos presentados a continuación en el presente documento, ahora es posible, por ejemplo, prescindir de algunos de los requisitos de los procedimientos de FEC y similares a la FEC de la técnica anterior, por ejemplo, del uso de grandes cantidades de sangre que requieren procesamiento mediante aféresis, tal como leucaféresis. Además, ahora se puede adaptar deliberadamente los parámetros del procedimiento y el diseño del dispositivo, que se usa para ejercer una fuerza física sobre los monocitos, para obtener deliberadamente CD autólogas inmunoestimulantes o autólogas inmunosupresoras. Por ejemplo, al seleccionar el diseño y las dimensiones de la cámara de flujo, hay que asegurarse de que básicamente todas las CD contactan con 8-MOP y se radian con UVA de modo que se formen CD inmunosupresoras. Además, dado que se han descifrado los marcadores moleculares que son indicativos de CD inmunosupresoras y de CD inmunoestimulantes autólogas obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento, se pueden seguir purificando poblaciones de células dendríticas, que dependiendo de los parámetros del procedimiento elegidos ya serán sustancialmente solo CD inmunosupresoras o CD inmunoestimulantes autólogas, por ejemplo mediante análisis por FACS hasta la homogeneidad.

Los procedimientos como se describe a continuación en el presente documento pueden realizarse sin necesidad de cócteles moleculares para lograr la maduración y diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras. Además, como la invención se basa en inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de muestra de sangre de sujeto mamífero, el procedimiento de diferenciación no se limita a los eventos moleculares que pueden desencadenarse mediante cócteles de citocinas típicos. Por el contrario, las células dendríticas obtenibles con los procedimientos descritos a continuación en el presente documento parecen tener patrones moleculares más complejos, que parecen ser representativos de una funcionalidad más amplia de estas células dendríticas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras, comprendiendo dicho procedimiento al menos las etapas de:

- a) someter dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a una fuerza física de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras, que se identifican mediante al menos un marcador molecular, en el que dicho al menos un marcador molecular es indicativo de células dendríticas inmunosupresoras;
- b) determinar la expresión de GILZ para identificar dichas células dendríticas inmunosupresoras;

y en el que dichos monocitos se exponen a luz UV en presencia de un agente de reticulación de ADN, preferentemente 8-MOP, para efectuar expresión incrementada de GILZ, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, que permite un ajuste fijo o graduable del caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero y en el que dichas células dendríticas inmunosupresoras son resistentes a la maduración completa por estimulación con LPS.

Como ya se ha mencionado, se ha demostrado que los procedimientos descritos a continuación en el presente documento producen células inmunosupresoras que, debido a sus marcadores moleculares, parecen estar relacionadas con, si no corresponder a, células que comúnmente se denominan células dendríticas inmunosupresoras o tolerogénicas. Por tanto, las células inmunosupresoras de acuerdo con la invención se han denominado células

dendríticas inmunosupresoras. Sin embargo, las células dendríticas son representativas de una clase de células más amplia que puede denominarse células presentadoras de antígeno.

5 El término "células dendríticas inmunosupresoras", que se usa de forma sinónima a células dendríticas tolerogénicas, inmunoinhibidoras o truncadas, por tanto se refiere a células que pueden derivarse de monocitos tratando a los monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero como se describe en el presente documento y se identifican mediante el marcador molecular GILZ como se describe en lo siguiente. Marcadores moleculares adicionales incluyen IDO (indolamina), KMO (quinurenina 3-hidroxilasa), factor de crecimiento transformante beta (TGF β), y/o IL-10 (interleucina 10). Por tanto, las células dendríticas obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento, que muestran una expresión incrementada de GILZ se considera que son células dendríticas inmunosupresoras. Debe entenderse que una expresión incrementada se debe determinar en comparación con los monocitos antes de que se sometan a los procedimientos descritos en el presente documento. Dichas células dendríticas inmunosupresoras también pueden mostrar una proporción incrementada entre IL-10 e IL-12p70 inducida por GILZ o una producción incrementada de diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias tales como IL-12, TNF- α , e IL-6. El marcador molecular, que actualmente se considera indicativo de células dendríticas inmunosupresoras es GILZ. Como se explicará en más detalle a continuación, las células dendríticas inmunosupresoras pueden ser células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Pueden producirse células dendríticas inmunosupresoras autólogas por los procedimientos descritos en el presente documento para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunes. Pueden producirse células dendríticas inmunosupresoras alogénicas por los procedimientos descritos en el presente documento para el tratamiento de por ejemplo enfermedad de injerto contra huésped. Debe entenderse que, donde se mencionan células presentadoras de antígeno inmunosupresoras tales como células dendríticas en el presente documento, esto se refiere a células presentadoras de antígeno inmunosupresoras tales como células dendríticas que tienen la capacidad de presentar, por ejemplo, antígenos específicos de enfermedad en su superficie después de que estas células hayan contactado con dichos antígenos. Además debe entenderse que las células dendríticas inmunosupresoras obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento e identificados por los marcadores moleculares descritos en el presente documento en un modo de realización se pueden considerar como células dendríticas que ya se han diferenciado lo suficiente y han internalizado e incluso presentan por ejemplo antígenos de, por ejemplo, células que participan en una enfermedad autoinmune o antígenos de células de un receptor en, por ejemplo, una aplicación para la enfermedad de injerto contra huésped, de modo que pueden considerarse de forma más general que son células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Estas células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, no obstante, serán de un tipo tolerogénico y por tanto inhiben una respuesta inmunitaria contra los antígenos presentados. Sin embargo, el proceso también se puede realizar de forma que las células dendríticas expresen marcadores moleculares indicativos de células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, que todavía no han internalizado y presentado antígenos, porque, por ejemplo, las células se obtienen de una muestra de sangre de un donante que no sufre una enfermedad autoinmune o enfermedad de injerto contra huésped. Sin embargo, la información que ofrecen los datos y conclusiones de la presente invención permite preparar células dendríticas inmunosupresoras, que a continuación se pueden cargar con antígenos característicos de una enfermedad autoinmune o con antígenos de un donante en un entorno de trasplante, que se han obtenido de forma separada y no concurrente con las células dendríticas inmunosupresoras. Dichos antígenos pueden coincubarse a continuación con células dendríticas inmunosupresoras para efectuar su presentación en el entorno terapéutico subsiguiente.

45 Que las células dendríticas, que sobreexpresan GILZ y opcionalmente también, IDO, KMO, PDL1, PDL2, TGF β y/o IL-10 y que se han obtenido activando monocitos usando procesos descritos en el presente documento, muestran propiedades que recuerdan a las células dendríticas tolerogénicas puede tomarse, entre otros, de la observación de que dichas células dendríticas que expresan GILZ son resistentes a la maduración completa que se puede inducir, por ejemplo, con LPS y se pueden determinar por expresión incrementada de HLA-DR, CD83, CD80 y CD86. Además, la regulación por incremento de GILZ y la producción disminuida de distintas citocinas y quimiocinas proinflamatorias tales como IL-12, TNF- α , e IL-6 recuerdan a los efectos conocidos de la dexametasona, que se pueden usar para obtener células dendríticas tolerogénicas (Cohen *et al.*, Blood (2006), 107(5), 2037-2044).

Por tanto, adicionalmente, las células dendríticas inmunosupresoras pueden distinguirse de las células dendríticas inmunoestimulantes autólogas en que no muestran una expresión incrementada de marcadores moleculares que son indicativos de células dendríticas inmunoestimulantes autólogas. Debe entenderse que una expresión se debe determinar en comparación con los monocitos antes de que se sometan a los procedimientos descritos en el presente documento.

60 El término "células dendríticas inmunoestimulantes autólogas" se refiere a células dendríticas que se pueden obtener activando monocitos usando los procedimientos descritos en el presente documento y que muestran una expresión incrementada de marcadores moleculares que son indicativos de células dendríticas inmunoestimulantes autólogas. Estos marcadores moleculares, que son indicativos de células dendríticas inmunoestimulantes autólogas, se han analizado en la literatura para células dendríticas que pueden presentar antígenos por medio de MHC I y MHC II. Debe entenderse que las células dendríticas autólogas inmunoestimulantes obtenibles mediante los procedimientos descritos en el presente documento e identificadas por los marcadores moleculares descritos en el presente documento pueden considerarse células dendríticas que ya se han diferenciado suficiente y que han internalizado e

incluso presentan, por ejemplo, antígenos específicos de tumor de células apoptóticas tales como linfocitos T citotóxicos, que están contenidos en la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero respectiva, o por ejemplo, antígenos víricos o bacterianos, que están contenidos en la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero respectiva, de modo que pueden considerarse o ser células dendríticas presentadoras de antígeno autólogas inmunoestimulantes. Sin embargo, el procedimiento también se puede llevar a cabo de manera tal que las células dendríticas expresen marcadores moleculares indicativos de células dendríticas inmunoestimulantes, que aún no han internalizado y no presentan antígenos. El término "células dendríticas inmunoestimulantes autólogas" en un modo de realización por tanto comprende células dendríticas presentadoras de antígeno inmunoestimulantes autólogas. Debe entenderse que la denominación de células dendríticas inmunoestimulantes como células dendríticas inmunoestimulantes autólogas depende de si las células dendríticas inmunoestimulantes obtenidas se reintroducen posteriormente en el mismo donante. Esto puede hacerse de forma continua o discontinua donde las células dendríticas se cultivan durante periodos de tiempo prolongados antes de reintroducirse en el donante. Todos los temas analizados a continuación en el presente documento para células dendríticas inmunoestimulantes se refieren a células dendríticas inmunoestimulantes autólogas. Sin embargo, debe entenderse que el análisis de dichos modos de realización siempre incluyen el escenario donde los procesos se usan para preparar células dendríticas inmunoestimulantes como tales y donde solo la administración posterior de estas células las hará potencialmente células dendríticas inmunoestimulantes autólogas.

La presente invención permite la producción preferencial de CD inmunosupresoras frente a CD inmunoestimulantes. La producción preferencial de células dendríticas inmunosupresoras frente a células dendríticas inmunoestimulantes significa que comenzando a partir de una cantidad extracorpórea de muestra de sangre, se pueden obtener más células dendríticas inmunosupresoras que CD inmunoestimulantes en comparación con una situación donde, por ejemplo, la misma cantidad extracorpórea de muestra de sangre se somete a un procedimiento clásico de FEC. Aunque la producción de CD inmunosupresoras se producirá preferentemente frente a la producción de CD inmunoestimulantes, todavía puede haber CD inmunoestimulantes después de que se hayan realizado los procedimientos de acuerdo con la invención. No obstante, la presente invención proporciona los parámetros y variables que pueden manipularse para favorecer la producción de una población de células dendríticas sobre la otra. Además, las células dendríticas inmunoestimulantes que queden finalmente pueden eliminarse, por ejemplo, mediante purificación por afinidad contra marcadores moleculares que son indicativos de células dendríticas inmunoestimulantes.

Como se describe en los ejemplos, se identificaron marcadores moleculares que son indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento, sometiendo monocitos contenidos en la cantidad extracorpórea de muestras de sangre de sujetos mamíferos derivadas de voluntarios sanos al procedimiento usando un dispositivo miniaturizado (véanse los marcadores 88 a 99 de la tabla 1). Además, como también se describe en el ejemplo, se identificaron marcadores moleculares que son indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes, sometiendo monocitos contenidos en la cantidad extracorpórea de muestras de sangre de sujetos mamíferos derivadas de voluntarios sanos o de pacientes que sufrían LCLT a un procedimiento de FEC. También se describe en el ejemplo cómo se identificaron marcadores moleculares, que son indicativos de células dendríticas inmunosupresoras, sometiendo monocitos contenidos en la cantidad extracorpórea de muestras de sangre de sujetos mamíferos derivadas de voluntarios sanos o de pacientes que padecen enfermedad de ICH (EICH) a un procedimiento de FEC (véanse los marcadores 1 a 87 de la tabla 1). A continuación las células dendríticas se aislaron y se analizó la expresión regulada por incremento de marcadores moleculares, que se sabe o se sospecha que desempeñan un papel en las células dendríticas inmunoestimulantes. Algunos de los marcadores identificados para el procedimiento de FEC, que se supone que dan lugar a una mezcla compleja de células dendríticas inmunoestimulantes e inmunosupresoras, son los mismos que se observaron para las células dendríticas obtenidas por el procedimiento con el dispositivo miniaturizado, que debería dar lugar solo a células dendríticas inmunoestimulantes. Por tanto, en la medida en que el procedimiento de FEC da lugar a una regulación por incremento de marcadores moleculares, que pueden estar asociados con la función de las células dendríticas, parece justificado suponer que estos marcadores también serán adecuados para identificar células dendríticas inmunoestimulantes obtenibles mediante los procedimientos descritos en el presente documento, tal como con el dispositivo miniaturizado. Se identificó un conjunto de 99 marcadores moleculares en total como regulados por incremento en las células dendríticas autólogas inmunoestimulantes obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento. Este conjunto puede ampliarse con otros marcadores moleculares en el futuro a través de análisis similares.

Por tanto, los datos de los ejemplos 1 y 3 dan lugar a un conjunto de 99 marcadores, que se consideran indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes. Estos marcadores se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

n. °	Marcador	N. ° de identificación del gen de NCBI	REF del ARNm	SEQ ID NO
1	ABCA1	19	NM_005502. 3	1
2	ACVR1B	91	NM_004302. 4	2
3	ANPEP	290	NM_001150. 2	3

ES 2 795 927 T3

n.º	Marcador	N.º de identificación del gen de NCBI	REF del ARNm	SEQ ID NO
4	AQP9	366	NM_020980.3	4
5	ATP6V0B	533	NM_001039457.1	5
6	BASP1	10409	NM_001271606.1	6
7	BEST1	7439	NM_001139443.1	7
8	CD63	967	NM_001257389.1	8
9	CD68	968	NM_001040059.1	9
10	CDCP1	64866	NM_022842.3	10
11	CPM	1368	NM_001005502.2	11
12	CRK	1398	NM_005206.4	12
13	CSF2RA	1438	NM_001161529.1	13
14	CTNND1	1500	NM_001085458.1	14
15	CTSB	1508	NM_001908.3	15
16	CXCL16	58191	NM_001100812.1	16
17	EMP1	2012	NM_001423.2	17
18	ENG	2022	NM_000118.2	18
19	EPB41L3	23136	NM_012307.2	19
20	FLOT1	10211	NM_005803.2	20
21	GNA15	2769	NM_002068.2	21
22	GPNMB	93695	NM_053110.4	22
23	GPR137B	83924	NM_031999.2	23
24	GPR157	269604	NM_177366.3	24
25	HEXB	3074	NM_000521.3	25
26	HOMER3	9454	NM_001145721.1	26
27	ICAM1	3383	NM_000201.2	27
28	IL1R1	3554	NM_000877.2	28
29	IRAK1	3654	NM_001025242.1	29
30	ITGA5	3678	NM_002205.2	30
31	ITGB8	3696	NM_002214.2	31
32	KCTD11	147040	NM_001002914.2	32
33	LAMP2	3920	NM_001122606.1	33
34	LEPROT	54741	NM_001198681.1	34
35	LGALS3	3958	NM_001177388.1	35
36	LILRB4	11006	NM_001081438.1	36
37	MARCKSL1	65108	NM_023009.6	37
38	MCOLN1	57192	NM_020533.2	38
39	MFAP3	4238	NM_001135037.1	39
40	MGAT4B	11282	NM_014275.4	40
41	MR1	3140	NM_001194999.1	41
42	MRAS	22808	NM_001085049.2	42
43	MSR1	4481	NM_002445.3	43
44	NEU1	4758	NM_000434.3	44
45	NPC1	4864	NM_000271.4	45

ES 2 795 927 T3

n.º	Marcador	N.º de identificación del gen de NCBI	REF del ARNm	SEQ ID NO
46	OLR1 (LOX1)	4973	NM_001172632. 1	46
47	OMG	4974	NM_002544. 4	47
48	P2RX4	5025	NM_001256796. 1	48
49	PI4K2A	55361	NM_018425. 2	49
50	PLAUR	5329	NM_001005376. 2	50
51	PMP22	5376	NM_000304. 2	51
52	PPAP2B	8613	NM_003713. 4	52
53	PSEN1	5663	NM_000021. 3	53
54	PVRL2	5819	NM_001042724. 1	54
55	RAB13	5872	NM_002870. 2	55
56	RAB8B	51762	NM_016530. 2	56
57	RAB9A	9367	NM_001195328. 1	57
58	RALA	5898	NM_005402. 3	58
59	RHEB	6009	NM_005614. 3	59
60	RNASE 1	6035	NM_002933. 4	60
61	SC5DL	6309	NM_001024956. 2	61
62	SDC2	6383	NM_002998. 3	62
63	SEMA6B	10501	NM_032108. 3	63
64	SIRPA	140885	NM_001040022. 1	64
65	SLC17A5	26503	NM_012434. 4	65
66	SLC1A4	6509	NM_001193493. 1	66
67	SLC22A4	6583	NM_003059. 2	67
68	SLC31A1	1317	NM_001859. 3	68
69	SLC35E3	55508	NM_018656. 2	69
70	SLC39A6	25800	NM_001099406. 1	70
71	SLC6A6	6533	NM_001134367. 1	71
72	SLC6A8	6535	NM_001142805. 1	72
73	SLC7A11	23657	NM_014331. 3	73
74	STX3	6809	NM_001178040. 1	74
75	STX6	10228	NM_005819. 4	75
76	TM9SF1	10548	NM_001014842. 1	76
77	TMBIM1	64114	NM_022152. 4	77
78	TMEM33	55161	NM_018126. 2	78
79	TNFRSF10B	8795	NM_003842. 4	79
80	TNFRSF11A	8792	NM_001270949. 1	80
81	TNFRSF1A	7132	NM_001065. 3	81
82	TNFRSF1B	7133	NM_001066. 2	82
83	TNFSF14	8740	NM_003807. 3	83
84	TNFSF9	8744	NM_003811. 3	84
85	TRIP10	9322	NM_004240. 2	85
86	TRIP6	7205	NM_003302. 2	86
87	YKT6	10652	NM_006555. 3	87

n. °	Marcador	N. ° de identificación del gen de NCBI	REF del ARNm	SEQ ID NO
88	DC-LAMP (LAMP3)	27074	NM_014398. 3	88
89	CLEC5A	23601	NM_013252. 2	89
90	SPC2 (PCSK2)	5126	NM_002594. 3	90
91	THBS1	7057	NM_003246. 2	91
92	CD14	929	NM_000591. 3	92
93	CD40	958	NM_001250. 4	93
94	CD80	941	NM_005191. 3	94
95	CCR7	1236	NM_001838. 3	95
96	CD83	9308	NM_001251901. 1	96
97	ADAM-DEC	27299	NM_014479. 3	97
98	FPRL2 (FPR3)	2359	NM_002030. 3	98
99	CD86	942	NM_006889. 4	99

De los 87 genes (marcadores 1 a 87) que representan marcadores de superficie/mediadores funcionales de la función de las CD inmunoestimulantes, se descubrió que 66 se identificaban de forma exclusiva en las células dendríticas inducidas por el procedimiento de FEC (pasadas por la placa, cultivadas durante la noche, véase el ejemplo), después de comparar con bases de datos de expresión para células dendríticas "clásicas". Estos son: ABCA1 , ACVR1B, ATP6V0B, BASP1, BEST1, CPM, CRK, CSF2RA, CTNND1, CTSB, CXCL16, ENG, FLOT1, GNA15, GPR137B, GPR157, HEXB, HOMER3, ICAM1, IRAK1, ITGA5, ITGB8, KCTD11, LAMP2, LEPROT, MARCKSL1, MCOLN1, MFAP3, MGAT4B, MR1, MRAS, MSR1, NEU1, OLR1, OMG, PI4K2A, PLAUR, PMP22, PVRL2, RAB13, RAB8B, RAB9A, RALA, RNASE1, SC5DL, SEMA6B, SIRPA, SLC1A4, SLC22A4, SLC31A1, SLC35E3, SLC39A6, SLC6A6, SLC6A8, STX3, STX6, TM9SF1, TMBIM1, TMEM33, TNFRSF10B, TNFRSF11A, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFSF14, TNFSF9, YKT6.

Por tanto, las células dendríticas autólogas inmunosupresoras se pueden distinguir de las células dendríticas inmunoestimulantes determinando la expresión de al menos un marcador molecular para las células dendríticas inmunoestimulantes autólogas obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento y comparando su expresión para los monocitos contenidos dentro de la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero. Si no se observa expresión incrementada de estos marcadores para las presuntas células dendríticas inmunosupresoras frente a los monocitos, esto es indicativo de la diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras.

Por tanto las células dendríticas inmunosupresoras, además de por la expresión incrementada de GILZ (SEQ ID NO: 100), se identifican determinando la expresión de al menos un marcador molecular para las células dendríticas autólogas inmunoestimulantes obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento y comparando su expresión para los monocitos contenidos dentro de la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero. Si no se observa expresión incrementada de dichos marcadores moleculares para células dendríticas frente a monocitos, esto es indicativo de la diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Marcadores adicionales que son indicativos de células dendríticas inmunosupresoras cuando muestran expresión incrementada incluyen IDO (SEQ ID NO: 101), KMO (SEQ ID NO: 102), TGF β (SEQ ID NO: 103) y/o IL-10 (SEQ ID NO: 104)

Se puede identificar células dendríticas autólogas inmunoestimulantes determinando la expresión de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más marcadores moleculares seleccionables de la tabla 1. Por ejemplo, se pueden identificar células dendríticas autólogas inmunoestimulantes determinando la expresión de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 marcadores moleculares que pueden seleccionarse del grupo que comprende PLAUR, NEU1, CTSB, CXCL16, ICAM1, MSR1, OLR1, SIRPA, TNFRSF1A, TNFSF14, TNFSF9, PMB22, CD40, LAMP3, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM-DEC, FPRL2, GPNMB y/o CD86. Más preferentemente, se pueden identificar células dendríticas autólogas inmunoestimulantes determinando la expresión de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 marcadores moleculares que pueden seleccionarse del grupo que comprende PLAUR, NEU1, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM-DEC, FPRL2, GPNMB y/o CD86. Los marcadores más preferentes, que se consideran indicativos de células dendríticas autólogas inmunoestimulantes son PLAUR, NEU1, CD80, CD83 y/o CD86.

Los datos y conclusiones presentados en el presente documento sugieren que el procedimiento de obtención de células dendríticas inmunoestimulantes parece incluir una etapa de activación global de los monocitos y una etapa de diferenciación de monocitos en células presentadoras de antígeno inmunoestimulantes (por ejemplo, células dendríticas). Parece que estas diferentes etapas pueden trazarse mediante marcadores moleculares como se describe

anteriormente y mediante complejidad por dispersión frontal/dispersión lateral (complejidad por FSC/SSC) que puede determinarse por análisis por FACS. Además, los marcadores moleculares se pueden agrupar de acuerdo con su función conocida como, por ejemplo, marcadores moleculares de presentación de antígeno, marcadores moleculares de adhesión celular, etc. HLA-DR, CD86 y CD 80 pueden considerarse representativos de la presentación de antígeno. PLAUR e ICAM-1 pueden considerarse representativos de la adhesión celular. Los marcadores como HLA-DR, PLAUR e ICAM-1, así como la complejidad por FSC/SSC, pueden considerarse además indicativos de la activación global de los monocitos, mientras que la expresión incrementada de, por ejemplo, CD83, ADAM-DEC, CD40, CD80, LAMP-3 y CCR7 parece indicativa de la diferenciación de monocitos en células dendríticas.

Las células dendríticas autólogas inmunosupresoras obtenibles mediante los procedimientos descritos en el presente documento, no solo pueden identificarse positivamente mediante el marcador molecular, GILZ que es indicativo de células dendríticas inmunosupresoras y también opcionalmente IDO, KMO TGF β , y/o IL-10 sino también por la ausencia de regulación por incremento de marcadores moleculares que son indicativos de células dendríticas inmunosupresoras tales como PLAUR, CD80 y CD83. Además, estos dos tipos de células, es decir, las células dendríticas inmunosupresoras e inmunoestimulantes, se pueden distinguir de los monocitos, que se someten a una fuerza física para inducir el procedimiento de diferenciación de los mismos, determinando la expresión de marcadores moleculares que se consideran indicativos de monocitos tales como CD33, CD36 y/o FCGR1a (receptor para el fragmento 1A de IgGf). Si se descubre que la expresión de estos factores está regulada por disminución en comparación con la expresión de los monocitos, antes de que se hayan sometido a una fuerza física y procedimiento como se describe en el presente documento, entonces esto se considera indicativo de que los monocitos han entrado en la vía de maduración y diferenciación para dar células dendríticas inmunoestimulantes y/o inmunosupresoras. A continuación, la distinción entre estas dos últimas poblaciones de células dendríticas se puede hacer determinando la expresión de marcadores moleculares tales como PLAUR, CD80, CD83 y GILZ.

Como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento descrito a continuación en el presente documento puede realizarse sin necesidad de cócteles moleculares para lograr la maduración y diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Dichos cócteles pueden comprender factores tales como por ejemplo dexametasona IL-10, IL-4 o TGF- β . Sin embargo, en un modo de realización se considera añadir dichos cócteles de maduración a las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas obtenibles por procedimientos de acuerdo con la invención, por ejemplo para impulsar la diferenciación hacia un perfil determinado de células dendríticas que se puede lograr con dichos cócteles.

Dado que ahora se tiene el conocimiento y las herramientas correspondientes, por ejemplo, los marcadores moleculares disponibles para distinguir entre las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas y las células dendríticas autólogas inmunoestimulantes, ahora se puede variar deliberadamente tanto el diseño del dispositivo como la cámara de flujo a través de la cual se pasa la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero y, por tanto, los monocitos, para que experimenten una fuerza física, y los parámetros con los que se realiza el procedimiento de inducción de la diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, para permitir deliberadamente la diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas.

Como se mencionó anteriormente, una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero se hace pasar a través de una cámara de flujo de un dispositivo, de modo que se aplica una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero. Alteraciones del diseño del dispositivo y la cámara de flujo que influyen en la diferenciación de los monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas incluyen variación de las fuerzas de flujo, variación de la geometría de la vía de flujo de la cámara de flujo, variación de las dimensiones de la cámara de flujo, la posibilidad de ajustar la temperatura, la posibilidad de exposición de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero en la cámara de flujo a la luz visible o UV, etc. La aplicación de una fuerza física no solo se puede lograr, por ejemplo, pasando una cantidad extracorpórea de muestra de sangre a través de una cámara de flujo, sino también colocando dicha cantidad extracorpórea de muestra de sangre en, por ejemplo, una bolsa de plástico EVA obtenible de Macopharma y moviendo o agitando suavemente esta bolsa llena de muestra de sangre (véase, por ejemplo, Andreu *et al.*, (1994), Trans. Sci., 15(4), 443-454)

Como también se mencionó anteriormente y se muestra a continuación en el presente documento, la activación de los monocitos y la inducción de la diferenciación en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas depende de la interacción de los monocitos con plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos específicos en una situación en la que los monocitos experimentan una fuerza física que puede ser proporcionada por un dispositivo como se describe a continuación en el presente documento. La variación de los parámetros del procedimiento incluye, por tanto, variar la naturaleza, pureza y concentraciones de componentes plasmáticos, la naturaleza, pureza y concentración de plaquetas, el orden de etapas por las que componentes plasmáticos y/o plaquetas pasan y/o se disponen en la cámara de flujo, la densidad con la que la cámara de flujo se recubre con componentes plasmáticos y/o plaquetas, las fuerzas de flujo de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero y, en particular, las plaquetas y/o los monocitos que pasan a través de la cámara de flujo de dicho dispositivo, la temperatura y/o tiempo en que la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de sujeto mamífero y, en particular, las plaquetas y/o los monocitos pasan a través de la cámara de flujo de dicho dispositivo, etc., la naturaleza, pureza y concentraciones de factores adicionales tales como 8-MOP y/o citocinas se añaden a la cantidad extracorpórea de la

muestra de sangre de sujeto mamífero y en particular a los monocitos, etc.

Los factores relacionados con el diseño del dispositivo y la cámara de flujo, así como con parámetros del procedimiento, se analizarán ahora con más detalle en lo que se refiere a su relevancia para la diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Debe entenderse que en cualquiera de los modos de realización analizados en lo siguiente se logra la diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en los que las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas se identifican determinando la expresión de al menos GILZ y/u opcionalmente determinando la expresión de marcadores moleculares de la tabla 1. Si, por ejemplo la expresión de GILZ está incrementada y si la expresión de marcadores moleculares de la tabla 1 no está incrementada, esto se considera indicativo de que los monocitos se han diferenciado en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Además, para todos los modos de realización analizados en lo siguiente, debe entenderse que los monocitos que están contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero se someten a tensión de corte para permitirles diferenciarse en células dendríticas, por ejemplo, tras la interacción con plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos.

En un modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, lo que permite ajustar el caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero.

En otro modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, lo que permite ajustar el caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero, y en el que dicha cámara de flujo de dicho dispositivo tiene un diseño que permite aplicar una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero.

En otro modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, lo que permite ajustar el caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una tensión de corte a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero, y en el que dicho dispositivo adicionalmente permite el ajuste de al menos un parámetro seleccionado del grupo que comprende temperatura y exposición a la luz.

En otro modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo como se menciona anteriormente y en el que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas a través de la interacción con plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos.

Para todos estos modos de realización y para todos los modos de realización analizados en lo siguiente, los monocitos contenidos dentro de la cantidad extracorpórea de la muestra de sangre de mamífero se someten a tensión de corte en presencia de agente de reticulación de ADN tal como 8-MOP y exponiendo los monocitos a luz UV de modo que se efectúa una expresión incrementada de GILZ. El diseño y las dimensiones de la cámara de flujo para todos estos modos de realización se debe seleccionar preferentemente de modo que sustancialmente todos los monocitos estén en contacto con un agente de reticulación de ADN tal como 8-MOP y que sustancialmente todos los monocitos estén expuestos a UV.

Por ejemplo, en un modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicho procedimiento

comprende al menos las etapas de:

- 5 a) aplicar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos a un dispositivo, que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,
- 10 b) activar plaquetas, que pueden estar comprendidas dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos,
- 15 c) tratar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas al unirse a dichas plaquetas activadas obtenidas en la etapa b).

20 En otro modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicho procedimiento comprende al menos las etapas de:

- 25 a) aplicar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos a un dispositivo, que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,
- 30 b) pasar componentes plasmáticos, que pueden estar comprendidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,
- 35 c) tratar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas al unirse a dichos componentes plasmáticos obtenidos en la etapa b).

40 Aún en otro modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicho procedimiento comprende al menos las etapas de:

- 45 a) aplicar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos a un dispositivo, que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,
- 50 b) pasar componentes plasmáticos, que pueden estar comprendidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos,
- 55 c) activar plaquetas, que pueden estar comprendidas dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos,
- 60 d) tratar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas al unirse a dichas plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos obtenidos en las etapas b) y c).

60 Aún en otro modo de realización, la invención de la reivindicación 1 se refiere a un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas, en el que dicho procedimiento comprende al menos las etapas de:

- 65 a) opcionalmente, pasar plasma rico en plaquetas a través de un dispositivo que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,

b) aplicar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos a un dispositivo, que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,

c) tratar dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas opcionalmente al unirse a dicho plasma rico en plaquetas obtenidas de la etapa a).

Como puede deducirse del experimento descrito en el presente documento, el procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de sangre de un sujeto mamífero en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas funciona de manera óptima si las plaquetas que están comprendidas dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se activan y si la cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo se trata aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas al unirse a dichas plaquetas activadas. Sin embargo, la activación de monocitos también se puede lograr por interacción directa con componentes plasmáticos, es decir, sin interacción con plaquetas activadas. A continuación se puede hacer que estas células dendríticas se embarquen en la diferenciación en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas exponiendo los monocitos adicionalmente a agentes de reticulación de ADN tal como 8-MOP y luz tal como luz UVA.

Las etapas para activar plaquetas y la posterior activación y diferenciación de monocitos en células dendríticas se analizarán en lo siguiente para el modo de realización en que (i) componentes plasmáticos, tales como las proteínas plasmáticas, se pasan a través de la cámara de flujo del dispositivo de modo que estos componentes se adhieren a las paredes de la cámara de flujo, en que (ii) plaquetas se pasan a través de la cámara de flujo y se activan mediante la unión a los componentes plasmáticos y en que (iii) fracciones que contienen monocitos, tal como una cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos se pasan a través de la cámara de flujo y se activan para diferenciarse en células dendríticas por la unión a las plaquetas activadas. Sin embargo, debe entenderse que estas actividades también se producen si la fracción de plasma o las proteínas plasmáticas o sus fragmentos, la fracción de plaquetas y la fracción que contiene monocitos se pasan simultáneamente a través de los canales o estructuras similares a los canales, como es el caso de una fracción de sangre completa si se obtiene de la cantidad extracorpórea de sangre como se describe a continuación. Debe entenderse además que el procedimiento puede realizarse aunque no con la misma eficacia adhiriendo solo componentes plasmáticos a las paredes de la cámara de flujo y dejando que monocitos interactúen con los componentes plasmáticos. No obstante, en lo siguiente se analizará este aspecto para un modo de realización preferente, es decir, donde se realizan las etapas (i), (ii) y (iii).

Con respecto a la primera etapa, pueden proporcionarse componentes plasmáticos, que incluyen proteínas como fibrinógeno o fibronectina, o fragmentos de los mismos como el componente gamma del fibrinógeno, o bien como fracciones obtenidas de la cantidad extracorpórea de muestra de sangre o en forma purificada de otros recursos, por ejemplo, en forma de proteínas expresadas por recombinación. Aunque parece que la activación de plaquetas por proteínas plasmáticas tales como fibrinógeno y fibronectina es suficiente para que las formas expresadas por recombinación de estas proteínas sean suficiente, puede ser preferente usar fracciones de plasma que se obtienen de la cantidad extracorpórea de muestra de sangre y que comprenden estas proteínas ya que estas fracciones de plasma tienen una composición más compleja y pueden comprender todos los componentes plasmáticos, que proporcionan una activación óptima de las plaquetas.

Fracciones de proteínas plasmáticas, proteínas plasmáticas o sus fragmentos se pueden pasar a través de la cámara de flujo, que puede estar hecha de materiales plásticos o no plásticos tales como vidrio para que se adhieran a las paredes de los canales o estructuras similares a canales. No es necesario que las fracciones de plasma ni las proteínas de plasma pasen a través de la cámara de flujo con una fuerza física específica, tal como por ejemplo una presión específica. Sin embargo, para agilizar el procedimiento, se prevé pasar las fracciones de plasma o proteínas plasmáticas a través de la cámara de flujo con una tensión de corte que es comparable, si no idéntica, a la tensión de corte requerida para la activación de monocitos que se describe con más detalle a continuación. En general, las fracciones de plasma o las proteínas plasmáticas se bombean primero a través de la cámara de flujo para recubrir sus superficies con proteínas plasmáticas, que incluyen fibronectina y fibrinógeno. El caudal de las fracciones de proteínas plasmáticas, proteínas plasmáticas o fragmentos de las mismas a través de la cámara de flujo se controla para obtener un nivel deseado de adherencia de proteínas a las superficies plásticas. Si se desea, el flujo se puede detener durante un período de tiempo y el componente de plasma puede "empapar" las superficies de la cámara de flujo. Al controlar la velocidad y el tiempo de la bomba que impulsa los componentes plasmáticos a través de la cámara de flujo, se puede controlar el grado de recubrimiento. En un enfoque, las fracciones de plasma o proteínas plasmáticas se exponen a las superficies de las estructuras de la cámara de flujo durante un período de entre aproximadamente 1 y 60 min, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 min, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 min,

o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 min. Para potenciar la adherencia de las proteínas plasmáticas a las superficies de la cámara de flujo, el flujo puede interrumpirse temporalmente (hasta aproximadamente 60 minutos), antes de reanudarlo, o el caudal puede reducirse respecto a la velocidad de llenado (hasta 100 ml/minuto) hasta tan solo 5 ml/minuto, durante esta fase del procedimiento.

También se puede prever un escenario donde se usa un dispositivo con una cámara de flujo cuyas superficies de la cámara de flujo se han recubierto previamente con, por ejemplo, proteínas plasmáticas purificadas o fragmentos de las mismas, tal como el componente gamma del fibrinógeno. Dichos dispositivos recubiertos previamente se pueden usar si todo el procedimiento se lleva a cabo en un dispositivo portátil que comprende un cartucho que proporciona la cámara de flujo, que está configurado para, por ejemplo, un solo uso. También se puede prever un escenario donde se usa un dispositivo con una cámara de flujo cuyas superficies de la cámara de flujo se han recubierto previamente con, por ejemplo, plasma rico en plaquetas.

Después de que las fracciones de plasma o las proteínas plasmáticas o sus fragmentos se han pasado a través de la cámara de flujo y las superficies de las mismas se han recubierto con proteínas plasmáticas, la fracción de plaquetas se pasa, por ejemplo, bombeando al interior y a través de los canales o estructuras similares a canales. El caudal y el tiempo de permanencia de las plaquetas dentro de la cámara de flujo se selecciona para permitir que las plaquetas se unan a los componentes plasmáticos o proteínas o fragmentos de los mismos que se han adherido antes a las superficies de la cámara de flujo para que de ese modo se activen.

Los datos presentados en el presente documento sugieren que la activación de plaquetas por componentes plasmáticos es un procedimiento secuencial en el cual las plaquetas inactivadas se unen primero al componente gamma de la fibronectina, de ese modo se activan y a continuación pueden unirse al motivo RGD (arginina, glicina, ácido aspártico) que se encuentra en muchas proteínas plasmáticas tales como fibronectina o fibrinógeno. Si se usan proteínas plasmáticas purificadas y/o expresadas de forma recombinante o fragmentos de las mismas para la activación de plaquetas, por lo tanto, se puede prever recubrir canales o estructuras similares a canales con al menos el componente gamma del fibrinógeno y opcionalmente con péptidos RGD adicionalmente. Estos fragmentos de proteínas plasmáticas y péptidos pueden permitir la activación eficaz de las plaquetas y al mismo tiempo un control óptimo del procedimiento de recubrimiento de las superficies de los canales o estructuras similares a canales. Por supuesto, todos estos componentes están presentes si se usa una fracción de plasma obtenida de la cantidad extracorpórea de sangre para el recubrimiento y la activación.

Para una unión eficaz de las plaquetas a los componentes plasmáticos y su activación de este modo, el caudal puede ajustarse hacia arriba o hacia abajo en comparación con la etapa de recubrimiento de los componentes plasmáticos, o el flujo puede detenerse durante un período de tiempo, para obtener el nivel deseado de plaquetas unidas a los componentes plasmáticos. Los caudales para la activación del plasma típicamente estarán en el intervalo de aproximadamente 5 ml/min a aproximadamente 200 ml/min, de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 150 ml/min, de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 100 ml/min, o de aproximadamente 5 ml/min a aproximadamente 50 ml/min. Típicamente, será conveniente dejar entre aproximadamente 1 y 60 minutos, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 minutos, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 minutos para que las plaquetas se unan a los componentes plasmáticos.

Aunque la tensión de corte no parece tener la misma importancia para la activación de plaquetas que para la activación de monocitos, puede ser preferente pasar la fracción de plaquetas a través de la cámara de flujo bajo una tensión de corte de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20,0 dinas/cm², de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 15,0 dinas/cm², de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10,0 dinas/cm² tal como de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4, a aproximadamente 0,5, a aproximadamente 0,6, a aproximadamente 0,7, a aproximadamente 0,8, a aproximadamente 0,9, a aproximadamente 1, a aproximadamente 2, a aproximadamente 3, a aproximadamente 4, a aproximadamente 5, o a aproximadamente 6 dinas/cm². Los caudales típicos de la fracción que contiene plaquetas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 5 ml/min a aproximadamente 200 ml/min, de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 150 ml/min, de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 100 ml/min, o de aproximadamente 5 ml/min a aproximadamente 50 ml/min. Los caudales dependerán en cierta medida del tamaño y la geometría de la cámara de flujo y se pueden usar en particular si se usa una cámara de flujo de las dimensiones mencionadas a continuación. En general, se seleccionarán caudales para alcanzar los valores de tensión de corte mencionados anteriormente.

Por tanto, se contempla pasar la fracción que contiene plaquetas a través de los canales o estructuras similares a canales con un caudal de aproximadamente 10 ml/minuto a aproximadamente 200 ml/minuto para producir una tensión de corte de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 dinas/cm².

Después de que las plaquetas han pasado a través de los canales o estructuras similares a canales y han sido activadas por las proteínas plasmáticas o fragmentos de las mismas, que se han dispuesto en las superficies de los canales o estructuras similares a canales de los mismos, la fracción que contiene monocitos, por ejemplo la cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero o la fracción de leucocitos o capa leucocitaria mencionada a continuación, que se ha obtenido de la cantidad extracorpórea de muestra de sangre, se pasa, por

ejemplo, bombeando al interior y a través de los canales o estructuras similares a canales, aplicando una fuerza física. Debe entenderse que la activación de las plaquetas a través de la interacción con los componentes plasmáticos dará lugar a la adherencia de las plaquetas a los componentes plasmáticos.

5 También debe entenderse que ocurrirán los mismos eventos como se describe anteriormente si una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende plaquetas y componentes plasmáticos pasa a través de la cámara de flujo. En este caso, los componentes plasmáticos se adherirán a las paredes de la cámara de flujo y a continuación activarán las plaquetas. Sin embargo, en este escenario, el procedimiento puede ser menos controlable y esto puede tenerse en cuenta incrementando el tiempo de permanencia de la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende plaquetas y componentes plasmáticos en la cámara de flujo.

15 Debe observarse además que, en lugar de plaquetas activadas, se pueden usar factores derivados de plaquetas, que son suficientes para los monocitos. Estos factores incluyen, por ejemplo, fibronectina y también pueden incluir factores tales como P-selectina, integrina $\alpha 5\beta 1$, el receptor de lectina de tipo C, CD61, CD36, CD47 e inhibidores de complemento tales como CD55 y CD59, o transcrito similar a TREM-1. Dichos factores derivados de plaquetas también pueden disponerse directamente sobre las superficies de la cámara de flujo, ya sea, por ejemplo, como mezclas de componentes purificados o como mezclas de componentes obtenidos, por ejemplo, mediante lisis de plaquetas contenidas dentro de la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero. En este caso, se puede evitar la necesidad, por ejemplo, de recubrir las superficies de la cámara de flujo con componentes plasmáticos.

25 Los datos presentados en el presente documento sugieren que, una vez se han activado las plaquetas, las plaquetas activadas expresan proteínas tales como P-selectina y ligandos que contienen RGD, que a continuación pueden interactuar con monocitos y activar su diferenciación en células dendríticas. Además, se descubrió que la activación de monocitos y la inducción de células dendríticas por plaquetas activadas no se producen en condiciones estáticas. Por el contrario, los monocitos necesitan pasar a través de los canales o estructuras similares a los canales bajo la aplicación de una fuerza física. Dado que las plaquetas después de la activación necesitan de aproximadamente 60 a aproximadamente 120 minutos para expresar factores tales como P-selectina, que a continuación activa monocitos, el paso de los monocitos puede retrasarse hasta que las plaquetas hayan comenzado a expresar estos factores, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 120 minutos. Si una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende monocitos, plaquetas y componentes plasmáticos se pasa a través de la cámara de flujo, este período de tiempo puede tener que ajustarse a tiempos más largos.

35 Debe entenderse que la interacción de monocitos con plaquetas activadas, factores derivados de plaquetas o componentes plasmáticos no es suficiente para la activación y diferenciación de monocitos sin la aplicación de una fuerza física al mismo tiempo.

40 La aplicación de una fuerza física para mover la fracción que contiene monocitos a través de la cámara de flujo significa que una fracción que contiene monocitos, tal como la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero, se mueve a través de la cámara de flujo bajo tensión de corte. Típicamente, la fracción que contiene monocitos se puede pasar a través de la cámara de flujo bajo una tensión de corte de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20,0 dinas/cm², de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10,0 dinas/cm², tal como de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3, a aproximadamente 0,4, a aproximadamente 0,5, a aproximadamente 0,6, a aproximadamente 0,7, a aproximadamente 0,8, a aproximadamente 0,9, a aproximadamente 1, a aproximadamente 1,5, o a aproximadamente 2 dinas/cm². Los caudales típicos de la fracción que contiene monocitos pueden estar en el intervalo de aproximadamente 5 ml/min a aproximadamente 200 ml/min, de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 150 ml/min, de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 100 ml/min, o de aproximadamente 5 ml/min a aproximadamente 50 ml/min. Los caudales dependerán en cierta medida del tamaño y la geometría de la cámara de flujo y se pueden usar en particular si se usan canales o estructuras similares a canales de las dimensiones mencionadas a continuación. En general, se seleccionarán caudales para alcanzar los valores de tensión de corte mencionados anteriormente.

55 Por tanto, se contempla pasar la fracción que contiene monocitos a través de los canales o estructuras similares a canales con un caudal de aproximadamente 10 ml/minuto a aproximadamente 200 ml/minuto para producir una tensión de corte de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 dinas/cm². En cualquier caso, se debe comprobar que se genera una tensión de corte que permita la unión de los monocitos a las plaquetas activadas y la diferenciación de dichos monocitos activados en células dendríticas.

60 Los datos presentados en el presente documento sugieren que la interacción monocito/plaqueta se puede dividir en interacciones de acción corta, que se definen arbitrariamente como contacto que se produce durante menos de 3 segundos por detección con un microscopio óptico, e interacciones de acción prolongada, que se definen como contacto de más de 3 segundos por detección con un microscopio óptico. Parece que las interacciones iniciales de acción corta están mediadas por P-selectina que se expresa en plaquetas activadas. A continuación estos contactos iniciales pueden desencadenar posteriormente interacciones de acción prolongada mediadas por proteínas que contienen RGD expresadas por las plaquetas activadas.

65

La activación de los monocitos y la diferenciación en células dendríticas puede influenciarse positivamente permitiendo que los monocitos establezcan contactos de acción prolongada con plaquetas, por ejemplo, dando a los monocitos y las plaquetas suficiente tiempo para interactuar. A medida que los monocitos fluyen a través de la cámara de flujo, se unen y se disocian de forma alternante de las plaquetas por la tensión de corte inducida por el flujo a través de los canales o estructuras similares a canales. El tiempo de permanencia de la interacción monocito/plaqueta puede controlarse variando el caudal, por ejemplo controlando la velocidad de la bomba. Por ejemplo, la bomba puede funcionar inicialmente a una velocidad lenta/caudal bajo para potenciar la interacción monocito/plaqueta y, a continuación, la velocidad/caudal se puede incrementar para facilitar la disociación y la recolección de los monocitos tratados del dispositivo de tratamiento. Parece que la adherencia de los monocitos a las plaquetas se puede lograr mejora de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 dinas/cm², a de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 dinas/cm², y preferentemente a de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 dinas/cm², mientras que la disociación y la recolección de los monocitos pueden lograrse mejor con niveles de tensión de corte incrementados.

Debe entenderse que la activación de monocitos da lugar a inmovilización, por ejemplo, al interactuar con plaquetas activadas, factores derivados de plaquetas o componentes plasmáticos. Para recolectar las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas inducidas, se puede incrementar la tensión de corte a por ejemplo 20 dinas/cm² y/o se pueden tratar las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas con factores que permitan la disociación de plaquetas activadas, factores derivados de plaquetas o componentes plasmáticos añadiendo factores tales como Plavix, Aspirina u otros anticoagulantes.

La temperatura es otro factor que influye en la activación de los monocitos y su diferenciación en células dendríticas. Los procedimientos de acuerdo con la invención pueden realizarse en un intervalo de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 42 °C, preferentemente en un intervalo de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 41 °C y más preferentemente en un intervalo de aproximadamente 37 °C a aproximadamente 41 °C.

Un parámetro que también se puede variar para ajustar la activación de los monocitos es la densidad con la que se recubre la cámara de flujo con componentes plasmáticos y, por tanto, con plaquetas que se unen a los componentes plasmáticos. En general, cuanto más densamente estén recubiertas las superficies de la cámara de flujo con componentes plasmáticos y plaquetas, más eficaz será la activación de monocitos.

Se ha mencionado anteriormente que las plaquetas se activan mediante la unión a componentes plasmáticos. El término "plaquetas activadas" de acuerdo con la invención se usa para referirse a plaquetas que muestran una expresión incrementada de P-selectina, integrina αIIb-β3 y/o proteínas que contienen RGD tales como fibronectina, fibrinógeno o vitronectina como consecuencia de la unión de plaquetas a componentes plasmáticos tales como fibronectina y/o fibrinógeno. La expresión puede determinarse por procedimientos convencionales tales como RT-PCR, inmunotransferencia o análisis por FACS. El término "plaquetas no activadas" de acuerdo con la invención se usa para referirse a plaquetas en las que no puede reducirse la unión a proteínas plasmáticas tales como fibronectina o fibrinógeno preincubando plaquetas con el componente gamma del fibrinógeno.

Se ha mencionado anteriormente que los monocitos se activan y comienzan a diferenciarse en células dendríticas al unirse a plaquetas activadas en condiciones de tensión de corte. El término "monocitos activados" de acuerdo con la invención se usa para referirse a monocitos que, al unirse a plaquetas activadas en condiciones de tensión de corte, expresan niveles incrementados de la conformación abierta de β1-integrina y comienzan a expresar marcadores de células dendríticas en maduración tales como HLA-DR⁺/CD83⁺. Como control para determinar si la interacción de monocitos con plaquetas activadas da lugar a activación y diferenciación de células dendríticas, se puede comparar la expresión de HLA-DR⁺/CD83⁺ después de la unión de monocitos a plaquetas activadas en condiciones de tensión de corte, ya sea en ausencia de anticuerpos anti-P-selectina (activación) o en presencia de anticuerpos anti-P-selectina (control). La expresión puede determinarse por procedimientos convencionales tales como RT-PCR, inmunotransferencia o análisis por FACS. Si adicionalmente se aplican agentes de reticulación de ADN tales como 8-MOP y se exponen los monocitos activados a la luz tal como UVA, se puede dirigir el proceso de diferenciación hacia células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas y, por tanto, incrementar la expresión de GILZ. Como se puede tomar de los datos del ejemplo 2, dichas células incluso si se tratan con LPS serán resistentes a la diferenciación en células dendríticas inmunoestimulantes autólogas y por tanto no continuarán expresando HLA-DR, CD83, CD80 y CD86 a niveles altos, sino que mantendrán el estado tolerogénico.

Después de que se han activado los monocitos por un procedimiento de acuerdo con la invención, comienzan a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. El término "células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas" de acuerdo con la invención se usa como se mencionó anteriormente. Estas células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas se identifican por la expresión incrementada de por ejemplo GILZ y adicionalmente de forma preferente expresión no incrementada de marcadores moleculares de la tabla 1.

Los hallazgos experimentales descritos en el presente documento sugieren de inmediato otros modos de realización diversos de este primer aspecto que pueden proporcionar diferentes ventajas.

El hallazgo de que la activación de los monocitos y la posterior inducción de la diferenciación de estos monocitos en

células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas se puede lograr en un dispositivo miniaturizado, permite llevar a cabo el procedimiento con cantidades más pequeñas de una muestra de sangre extracorpórea. Como se mencionó anteriormente, el procedimiento clásico de FEC requiere el procesamiento de 2,5 l a 6 l de sangre, que típicamente se obtiene de los pacientes por aféresis, tal como leucaféresis, para obtener un volumen final de aproximadamente 200 ml a 500 ml que comprende leucocitos, incluyendo monocitos así como componentes plasmáticos y plaquetas.

Sin embargo, los procedimientos de acuerdo con la invención pueden requerir una cantidad sustancialmente menor de muestras de sangre, evitando por tanto la necesidad de aféresis, tal como leucaféresis u otros procedimientos, que son una carga considerable para los pacientes.

Por tanto, la presente invención se puede llevar a cabo sin la necesidad de aféresis, tal como leucaféresis, y todo el procedimiento para obtener dichas células dendríticas autólogas inmunosupresoras se puede realizar en un dispositivo portátil.

Por tanto, en un modo de realización del primer aspecto de la invención, que puede combinarse con los modos de realización descritos anteriormente, se contempla realizar el procedimiento de acuerdo con el primer aspecto, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero no se ha obtenido por aféresis tal como leucaféresis.

Dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero puede estar entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 500 ml, entre aproximadamente 10 ml y aproximadamente 450 ml, entre aproximadamente 20 ml y aproximadamente 400 ml, entre aproximadamente 30 ml y aproximadamente 350 ml, entre aproximadamente 40 ml y aproximadamente 300 ml, o entre aproximadamente 50 ml y aproximadamente 200 ml o entre aproximadamente 50 ml y aproximadamente 100 ml de sangre extracorpórea de dicho sujeto mamífero para dar un volumen final de entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 100 ml, entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 50 ml, entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 40 ml, o entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 30 ml de una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de un mamífero.

La cantidad de sangre extracorpórea extraída y aplicada al dispositivo puede ser sangre completa. De forma alternativa, dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero puede obtenerse aislando leucocitos de entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 500 ml, entre aproximadamente 10 ml y aproximadamente 450 ml, entre aproximadamente 20 ml y aproximadamente 400 ml, entre aproximadamente 30 ml y aproximadamente 350 ml, entre aproximadamente 40 ml y aproximadamente 300 ml, o entre aproximadamente 50 ml y aproximadamente 200 ml o entre aproximadamente 50 ml y aproximadamente 100 ml de sangre completa extracorpórea de dicho sujeto mamífero.

Dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero también puede obtenerse aislando capas leucocitarias de entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 500 ml, entre aproximadamente 10 ml y aproximadamente 450 ml, entre aproximadamente 20 ml y aproximadamente 400 ml, entre aproximadamente 30 ml y aproximadamente 350 ml, entre aproximadamente 40 ml y aproximadamente 300 ml, o entre aproximadamente 50 ml y aproximadamente 200 ml o entre aproximadamente 50 ml y aproximadamente 100 ml de sangre completa extracorpórea de dicho sujeto mamífero.

En todos los casos mencionados anteriormente (sangre completa, fracción de leucocitos, capas leucocitarias), dicha cantidad extracorpórea de sangre típicamente comprenderá entre aproximadamente 1×10^4 y aproximadamente 1×10^8 , tal como aproximadamente 5×10^6 células mononucleares/ml.

El experto en la técnica está familiarizado con cómo obtener sangre completa, una fracción de leucocitos de la misma o una fracción de capa leucocitaria de la misma (véase, por ejemplo, Bruil *et al.*, *Transfusion Medicine Reviews* (1995), IX (2), 145-166) que incluye filtración, centrifugación diferencial. Un procedimiento preferente se basa en filtros, tal como están disponibles, por ejemplo, de Pall. Dichos filtros pueden incorporarse al dispositivo de modo que el procesamiento de la muestra extracorpórea se puede realizar en el dispositivo portátil. Como fuente también se puede usar, por ejemplo, sangre del cordón umbilical.

Si se usa centrifugación, se puede obtener sangre completa a través de una jeringa con, por ejemplo, una aguja de calibre 17 o 18. Dicha muestra de sangre completa se puede centrifugar para eliminar residuos y otros componentes. A continuación, la muestra de sangre completa se puede filtrar a través de filtros comunes, tal como están disponibles de Pall.

Para obtener una fracción de leucocitos mononucleares, se puede obtener una muestra de sangre completa como se describe y a continuación aplicar dicha muestra, por ejemplo, a Ficoll-Hypaque. Posteriormente, se realiza una etapa de centrifugación a, por ejemplo, de aproximadamente 100 g a aproximadamente 200 g, tal como 180 g y, a continuación, la fracción de leucocitos mononucleares se puede recoger de la interfase y lavar con tampones comunes tales como HBSS. La fracción de leucocitos mononucleares lavada se puede resuspender a continuación en medio de cultivo celular libre de suero tal como medio RPMI-1640 (GIBCO). Otros procedimientos para obtener fracciones

de leucocitos mononucleares incluyen elutriación, filtración, centrifugación por densidad, etc.

Como se señaló anteriormente, las etapas fundamentales para la inducción de la formación de células dendríticas parecen implicar la activación de plaquetas por componentes plasmáticos y la activación de monocitos por dichas plaquetas activadas. En principio, se podría pasar una muestra de sangre completa a través del dispositivo bajo tensión de corte. A continuación, los componentes plasmáticos de dicha muestra se unirán a las superficies de la cámara de flujo y permitirán la adherencia y activación de las plaquetas dentro de dicha muestra por los componentes plasmáticos. Los monocitos de dicha muestra se unirán a continuación a las plaquetas activadas y ellos mismos se activarán.

De forma similar, se pueden obtener combinaciones de los diversos componentes, tales como una fracción que contiene plasma rico en plaquetas, que se puede obtener mediante centrifugación de una muestra de sangre completa que se ha obtenido como se describe anteriormente a de aproximadamente 100 g a aproximadamente 180 g, tal como aproximadamente 150 g durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20 minutos, tal como aproximadamente 15 minutos para separar los residuos de la muestra de sangre completa. A continuación la capa de plasma rica en plaquetas se recoge y se vuelve a centrifugar a de aproximadamente 700 g a aproximadamente 1000 g tal como aproximadamente 900 g durante de aproximadamente 3 min a aproximadamente 10 min tal como aproximadamente 5 min. El sedimento resultante se resuspende a continuación en medio de cultivo celular libre de suero.

Sin embargo, para tener el mejor control sobre el procedimiento, puede ser conveniente pasar primero los componentes plasmáticos a través de la cámara de flujo y dejar que se adhieran, a continuación las plaquetas y a continuación la fracción que contiene monocitos. Para este enfoque, puede ser conveniente obtener una fracción de leucocitos que comprende una fracción de monocitos o de capa leucocitaria que comprende monocitos, que no comprende componentes plasmáticos y que no comprende plaquetas. Dichas fracciones que contienen monocitos libres de plasma y plaquetas se pueden obtener como se describe en la técnica. Si las fracciones de leucocitos o de capa leucocitaria se obtienen como se describe anteriormente, estarán suficientemente libres de plasma o plaquetas para los propósitos de la invención. Para este enfoque, también puede ser conveniente tener fracciones de plaquetas y/o plasma.

Por tanto, la invención contempla el uso de plaquetas que se han separado de la cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero antes de que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se aplique a dicho dispositivo. Estas plaquetas se pueden pasar a continuación a través de la cámara de flujo, que ha sido recubierta con componentes plasmáticos tales como fibronectina.

En otro modo de realización, la invención considera el uso de componentes plasmáticos que se han separado de la cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero antes de que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se aplique a dicho dispositivo. A continuación estos componentes plasmáticos se pueden pasar a través de la cámara de flujo de modo que puedan adherirse.

En lugar de usar componentes plasmáticos que se han obtenido de la cantidad extracorpórea de sangre, también se pueden usar componentes plasmáticos que se han aislado de otras fuentes, tales como por ejemplo, por expresión de proteínas recombinantes. Dichos componentes plasmáticos incluyen fibrinógeno, fibronectina, P-selectina y fragmentos de los mismos, tales como el componente gamma del fibrinógeno.

Aunque puede ser preferente usar una cantidad extracorpórea de sangre, que no se ha obtenido por aféresis, tal como leucaféresis, el uso de una cantidad extracorpórea de sangre, que se ha obtenido por aféresis, tal como leucaféresis, no está excluido por la invención.

Por tanto, en otro modo de realización del primer aspecto de la invención, se contempla realizar el procedimiento como se describe anteriormente, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se ha obtenido por aféresis tal como leucaféresis.

Se pueden realizar aféresis tales como leucaféresis como es conocido en la técnica. Por tanto, se puede obtener una cantidad extracorpórea de sangre, tal como de 2,5 l a 6 l, de un sujeto y tratarla con leucaféresis convencionales para obtener tres fracciones, a saber, el plasma, las plaquetas y las capas leucocitarias. El plasma, que contiene proteínas tales como fibronectina y fibrinógeno, es la fracción sanguínea más ligera y, por lo tanto, es la primera porción de la sangre que se retira selectivamente de la centrifuga y se pasa a través de canales o estructuras similares a canales. Después de que el plasma se ha bombeado a través de los canales o estructuras similares a canales y sus superficies se han recubierto con proteínas plasmáticas, el segundo componente más ligero de la centrifugación de leucaféresis, la fracción de plaquetas, se bombea a través de los canales o estructuras similares a canales. La tercera fracción más ligera que eluye de la centrifugación de leucaféresis es la capa leucocitaria, que contiene los glóbulos blancos, que incluyen los monocitos sanguíneos. A continuación, la capa leucocitaria que incluye los monocitos se bombea a través de los canales o estructuras similares a canales. Se puede obtener una muestra de sangre usando el dispositivo Therakos, el separador de células Spectra (véase Andreu *et al.*, (1994), *Transf. Sci.*, 15(4), 443-454), o el dispositivo Theraflex de Macopharma.

Por tanto, la invención en un modo de realización, la invención considera el uso de plaquetas que se han separado de la cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero obtenida mediante aféresis, tal como leucaféresis, antes de que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se aplique a dicho dispositivo.

5 En otro modo de realización, la invención considera el uso de componentes plasmáticos, que se han separado de la cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto de mamífero obtenida por aféresis, tal como leucaféresis, antes de que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto de mamífero que comprende monocitos y/o plaquetas se aplique a dicho dispositivo.

10 En lugar de usar componentes plasmáticos que se han obtenido de la cantidad extracorpórea de sangre, también se pueden usar componentes plasmáticos, que se han aislado de otras fuentes, tales como por ejemplo, por expresión de proteínas recombinantes. Dichos componentes plasmáticos incluyen fibrinógeno, fibronectina o P-selectina. También se pueden usar fragmentos de proteínas plasmáticas tales como el componente gamma del fibrinógeno que corresponde a los aminoácidos 400-411 (SEQ ID NO: 105, His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val). Los datos presentados en el presente documento muestran que este componente gamma puede activar las plaquetas. Por lo tanto, puede ser preferente usar fracciones de plasma, que al menos, si no predominantemente, comprenden fibronectina. De forma similar, puede ser preferente usar, por ejemplo, fibronectina expresada de forma recombinante y/o purificada o el componente gamma de la misma para activar las plaquetas.

20 Para ambos modos de realización del primer aspecto de la invención donde la cantidad extracorpórea de sangre se ha obtenido o no se ha obtenido por aféresis, tal como leucaféresis, puede considerarse pasar las tres fracciones, a saber, componentes plasmáticos, plaquetas y la fracción que contiene monocitos a la vez, por ejemplo, incluso en forma de una muestra de sangre completa o usando solo fracciones purificadas previamente de sangre completa, a través de la cámara de flujo, aunque el paso secuencial de estas fracciones a través de la cámara de flujo descrito anteriormente puede proporcionar un mejor control sobre el procedimiento. Se pueden obtener fracciones de sangre completa purificadas previamente, por ejemplo, centrifugando una bolsa de sangre y extrayendo el sobrenadante, que estaría enriquecido en glóbulos blancos y plaquetas.

30 Como se mencionó, el caudal a través de la cámara de flujo y, por tanto, la tensión de corte resultante conseguirá la diferenciación de los monocitos en células dendríticas. Además, se usa aplicación de agentes de reticulación de ADN fotoactivables, tales como 8-MOP y exposición a luz, tal como luz UVA, para inducir expresión incrementada de GILZ. Aparte del caudal, se puede variar el diseño y las dimensiones de la cámara de flujo para manipular e incluso mejorar la aplicación de una fuerza física a los monocitos así como asegurarse de que sustancialmente todos los monocitos pueden contactar con agentes de reticulación de ADN tales como 8-MOP y exponerse a luz tal como UVA.

35 Puede ser adecuado un dispositivo que tenga una cámara de flujo con canales o estructuras similares a canales. Dicha cámara de flujo que tiene la arquitectura general, aunque en dimensiones más pequeñas, de un dispositivo que se usa para el procedimiento clásico de FEC se representa en la figura 17.

40 Sin embargo, también se pueden usar otras geometrías tales como las representadas en la figura 18 a) a d). Por tanto, los hallazgos descritos en el presente documento permiten considerar cámaras de flujo de geometría significativamente simplificada, lo que también permite tener un mejor control sobre el procedimiento en términos de turbulencias y tensión de corte que se producen durante el procedimiento.

45 Un dispositivo que tiene una multiplicidad de cámaras de flujo puede ser adecuado. Dicha cámara de flujo que tiene la arquitectura general, aunque en dimensiones más pequeñas, de un dispositivo que se usa para el procedimiento clásico de FEC se representa en la figura 17.

50 Típicamente, se creará un gradiente de flujo en la cámara de flujo tal como canales a medida que se hace pasar a través de ella la fracción que contiene monocitos. Los monocitos se unirán y disociarán de forma alternante a las plaquetas y/o los componentes plasmáticos. La maduración de los monocitos en células dendríticas se ve enormemente potenciada por esta interacción, donde la exposición incrementada a las plaquetas y/o componentes plasmáticos, proporciona de este modo una señalización incrementada de este procedimiento de maduración.

55 Para obtener una población tan homogénea de células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas como sea posible, por lo tanto, es conveniente que el diseño y las dimensiones de la cámara de flujo, tal como los canales, se seleccionen para evitar diferentes zonas de flujo en la cámara de flujo.

60 La cámara de flujo, tal como los canales, puede tener en principio cualquier forma de sección transversal adecuada para los propósitos descritos anteriormente. Por tanto, pueden tener una forma de sección transversal rectangular, redonda, elíptica u otras. Aunque las dimensiones de dicha cámara de flujo se analizarán en lo siguiente principalmente con respecto a una sección transversal rectangular, puede ser preferente usar cámara de flujo tal como canales con una sección transversal elíptica o redonda ya que dichas secciones transversales permitirían, por ejemplo, un recubrimiento más homogéneo con componentes plasmáticos y/o propiedades de flujo más continuas con menos turbulencias.

65

5 Si tiene una sección transversal rectangular, la cámara de flujo, tal como los canales, puede tener dimensiones de aproximadamente 5 μm hasta aproximadamente 500 μm de altura y de aproximadamente 5 μm hasta aproximadamente 500 μm de anchura. Los canales o estructuras similares a canales también pueden tener dimensiones de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 400 μm de altura y de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 400 μm de anchura, de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 300 μm de altura y de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 300 μm de anchura, de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 250 μm de altura y de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 250 μm de anchura, de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 100 μm de altura y de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 100 μm de anchura, o de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 50 μm de altura y de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 50 μm de anchura.

15 Si se usan cámaras de flujo tales como canales de sección transversal elíptica, las dimensiones de altura y anchura mencionadas anteriormente tendrían que adaptarse correspondientemente para permitir un volumen comparable.

20 Si se usan cámaras de flujo tales como canales de secciones transversales redondas, el diámetro puede estar típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 μm hasta e incluyendo aproximadamente 500 μm , de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 300 μm , de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 250 μm , de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 100 μm o de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 50 μm .

25 En general, son preferentes dimensiones más pequeñas para las cámaras de flujo con una preferencia particular por alturas, anchuras o diámetros inferiores a 100 μm , tales como 50 μm , por el motivo de que se supone que con dichas dimensiones más pequeñas la interacción de monocitos con plaquetas es más eficaz y uniforme y las propiedades de flujo en las superficies y en el centro de la cámara de flujo son más similares.

30 La longitud de la cámara de flujo, tal como los canales y estructuras en forma de canal, normalmente se selecciona de modo que la cámara de flujo permita el paso del volumen de sangre extracorpórea. Por ejemplo, la cámara de flujo y el dispositivo pueden configurarse para permitir el paso de un volumen global de entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 50 ml, entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 40 ml, o entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 30 ml.

35 La cámara de flujo puede tener subestructuras internas para incrementar la superficie o hacer que las condiciones de flujo sean menos heterogéneas.

La cámara de flujo puede llenarse con partículas para incrementar la superficie o hacer que las condiciones de flujo sean menos heterogéneas.

40 El material de la cámara de flujo puede ser plástico o no plástico.

Si se consideran materiales no plásticos, se puede usar vidrio.

45 La superficie de la cámara puede recubrirse covalentemente o por medio de adsorción.

Los materiales para tubos auxiliares, cámaras, válvulas, etc. se pueden seleccionar para que tengan interacciones reducidas con componentes sanguíneos.

50 Las superficies de tubos auxiliares, cámaras, válvulas, etc. Se pueden tratar/recubrir para que tengan interacciones reducidas con componentes sanguíneos.

55 Si se consideran materiales plásticos, se pueden usar acrílicos, policarbonato, polieterimida, polisulfona, polifenilsulfona, estirenos, poliuretano, polietileno, teflón o cualquier otro plástico apropiado de calidad médica. En un modo de realización preferente de la presente invención, la cámara de flujo está hecha de un plástico acrílico.

60 La cámara de flujo puede estar hecha de un material que proporcione un grado de transparencia tal que la muestra dentro de la cámara de flujo, tal como las fracciones que contienen monocitos, pueda radiarse con luz UV, preferentemente con UV-A. Como se muestra en los experimentos, la exposición a UV-A y 8-MOP da lugar a una expresión incrementada de GILZ y, por tanto, a activación y diferenciación de monocitos en células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Por tanto, se debe optimizar la exposición a la luz UV y agentes de reticulación del ADN, tales como 8-MOP, al producir células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas.

65 Sin embargo, una vez que los monocitos han avanzado en la vía de maduración lo suficiente como para que se hayan formado células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas como se puede determinar por los marcadores moleculares mencionados anteriormente, se puede prever dejar de administrar agentes de reticulación del ADN tales como 8-MOP y dejar de exponer las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas a,

por ejemplo, UV-A. Como se muestra en el ejemplo 2, una vez se han formado las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas como puede determinarse por expresión incrementada de GILZ, son resistentes, por ejemplo, a la maduración inducida por LPS. Sin embargo, por contacto con leucocitos autólogos y/o alogénicos, que están contenidos dentro de la cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de mamífero y que se han convertido en apoptóticos, por ejemplo, por administración de UVA, se puede incrementar aún más la expresión de GILZ de las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas.

Por tanto, por ejemplo, se pueden incubar células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas con dichos leucocitos apoptóticos de modo que las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas capten y presenten antígenos de los leucocitos apoptóticos para obtener células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Dado que las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas ya se han embarcado en un estado tolerogénico, dichas células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas pueden usarse a continuación para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad, rechazo de trasplante de órganos sólidos o tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped.

Una cámara de flujo típica puede tener la geometría representada en la fig. 19A). La vía de flujo tiene dimensiones de 20 mm por 80 mm. La cámara está hecha de poliestireno, PET (polietilentefalato), PMMA (poli(metacrilato de metilo)) y silicio. Se puede centrifugar una muestra de sangre a baja velocidad a través de un gradiente de Ficoll para obtener, por ejemplo, 8 ml de muestra con una concentración de glóbulos blancos de, por ejemplo, 10^{10} células/ml. La cámara puede estar recubierta previamente con plasma rico en plaquetas. La muestra se puede pasar a través de la cámara a aproximadamente 0,028 Pa durante aproximadamente...min. La cámara se puede lavar a continuación con aproximadamente 3 ml de RPMI a 0,028 Pa. Se puede realizar un segundo lavado con 30-55 ml de RPMI a aproximadamente 1,2 Pa. A continuación los monocitos activados recolectados se combinarán y se usarán para otros análisis.

De este modo se pueden obtener células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas y células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas sin necesidad de cócteles de citocinas bastante caros, que además usan concentraciones altas no fisiológicas y requieren incubación celular durante un par de días para inducir la diferenciación de monocitos en células dendríticas. Aunque no es necesario, se puede considerar cultivar dichas células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas y células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas en un medio de cultivo tamponado con una o más citocinas y/o quimiocinas, tales como IL-10, IL-4 o TGF- β durante el periodo de incubación, para potenciar aún más la diferenciación en el estado tolerogénico. El cultivo, si se considera, puede realizarse en condiciones estándar, por ejemplo a 37 °C y 5 % de CO₂ en medios estándar para el cultivo de células humanas tal como en el medio RPMI-1640 (obtenible, por ejemplo, de GIBCO), suplementado con 15 % de suero AB (obtenible, por ejemplo, de Gemini Bio-Products).

Además, a continuación las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas pueden manipularse *ex vivo*, antes de volver a administrarlas al sujeto, para adaptarlas al propósito terapéutico deseado.

Por tanto, antes de volver a administrarlas al sujeto, dichas células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas pueden procesarse, por ejemplo, *ex vivo*, tal como cargándolas con antígenos, derivados de células que participan en enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad, rechazo de trasplante de órganos sólidos y enfermedad de injerto contra huésped. Dichos antígenos por ejemplo pueden proporcionarse en forma de células apoptóticas que comprenden estos antígenos. Esto dará lugar a células presentadoras de antígeno inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas. Una de las ventajas de la invención proporcionada por la información presentada en el presente documento es que la obtención de células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas puede separarse de la carga con antígenos que se derivan de células implicadas en enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad, rechazo de trasplante de órganos sólidos y enfermedad de injerto contra huésped. De este modo se pueden aislar células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas y adaptarse a propósitos específicos.

Las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas pueden cargarse en particular con antígenos para producir células dendríticas presentadoras de antígeno que, al reintroducirse en el sujeto, inhibirán una respuesta inmunitaria contra los antígenos.

Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes los antígenos se pueden seleccionar para enfermedades tales como en las que la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que comprende artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiples, diabetes tipo 1 y lupus eritematoso sistémico.

Las células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas obtenidas de acuerdo con la invención y los agentes patógenos se incuban durante un período de tiempo suficiente para maximizar el número de células dendríticas presentadoras de antígeno funcionales en la población de células incubadas. Típicamente, el concentrado de células sanguíneas tratadas y posiblemente antígenos se incuban durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, donde el tiempo de incubación preferente se prolonga durante un período de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. Puede ser necesario un tiempo de incubación adicional para madurar completamente las células presentadoras de antígeno inmunosupresoras cargadas antes de la reintroducción

en el sujeto. Preferentemente, el concentrado de células sanguíneas y los agentes patógenos se incuban a una temperatura de entre 35 °C y 40 °C. En un modo de realización preferente en particular, la incubación se realiza a aproximadamente 37 °C.

5 Como se ha mencionado anteriormente, cargar células dendríticas inmunosupresoras obtenibles por los procedimientos descritos en el presente documento con antígenos permite producir células presentadoras de antígeno inmunosupresoras.

10 Para evitar, por ejemplo, la degradación de proteínas del antígeno administrado y el procesamiento ineficaz de antígenos solubles por células dendríticas, se contempla potenciar la formación de células presentadoras de antígeno inmunosupresoras mediante la encapsulación de antígenos en nanopartículas (NP) poliméricas, que pueden estar hechas de polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico (Waeckerle-Men *et al.*, *Adv Drug Deliv Rev* (2005), 57: 475-82). Dichas NP pueden modificarse adicionalmente con restos de direccionamiento a DEC-205 tales como un anticuerpo anti-DEC-205 para mejorar la endocitosis mediada por receptor y la presentación de antígeno.

15 Por tanto la invención contempla usar encapsulación de antígenos en nanopartículas poliméricas para opcionalmente potenciar adicionalmente la formación de células dendríticas presentadoras de antígeno inmunosupresoras.

20 Inducir la diferenciación de monocitos de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente proporciona células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas que igualan o superan los números de células dendríticas que se obtienen mediante cultivo costoso y laborioso de leucocitos en presencia de citocinas tales como IL-10, IL-4 o TGF- β durante un par de días. El gran número de células dendríticas funcionales generadas por el procedimiento descrito anteriormente proporciona un medio rápido para presentar material seleccionado, tal como, por ejemplo, células apoptóticas, antígenos de enfermedad, antígenos, plásmidos, ADN o una combinación de los mismos, y de este modo da lugar a una inmunoterapia eficaz.

25 Como se mencionó anteriormente, se pueden obtener células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas preferentemente mediante un procedimiento de acuerdo con la invención en presencia de un agente de reticulación de ADN fotoactivable tal como 8-MOP y por exposición a luz tal como UV-A.

30 Por tanto, la presente invención tiene como objetivo obtener células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas sincronizadas funcional y madurativamente específicas de individuo.

35 La presente divulgación se refiere también a células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas obtenibles mediante un procedimiento descrito en el presente documento, preferentemente para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad, rechazo de trasplante de órganos sólidos y enfermedad de injerto contra huésped. La enfermedad autoinmune puede seleccionarse del grupo que comprende artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 y lupus eritematoso sistémico.

40 La presente divulgación se refiere también a un procedimiento para tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades de hipersensibilidad, rechazo de trasplante de órganos sólidos o enfermedad de injerto contra huésped administrando a un paciente que lo necesite células dendríticas inmunosupresoras autólogas y/o alogénicas obtenibles mediante un procedimiento descrito en el presente documento.

45 La invención se describe ahora con respecto a algunos ejemplos específicos que, sin embargo, tienen propósitos ilustrativos y no deben interpretarse de manera limitante.

Experimentos

50 Experimento 1 - Tensión de corte y activación de plaquetas para inducir la activación de monocitos

Materiales y procedimientos

Obtención de leucocitos y plaquetas

55 Todas las muestras se obtuvieron de sujetos jóvenes y sanos que no tomaban medicamentos, incluyendo ácido acetilsalicílico, que se sabe que influye en la función plaquetaria. Las muestras se obtuvieron siguiendo las directrices de la Comisión de Revisión de Investigación Humana de Yale y se otorgó consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se extrajeron muestras de sangre periférica a través de una aguja de calibre 19 de la vena antecubital con jeringas que contenían heparina, a continuación se aplicaron a Ficoll-Hypaque (Gallard-Schlessinger, Carle Place, NY). Después de la centrifugación a 180 g, se recogió la interfase que contenía la fracción de leucocitos mononucleares y se lavó dos veces en HBSS, a continuación se resuspendió en medio RPMI-1640 (GIBCO) a una concentración final de 5×10^6 células mononucleares/ml. Las células se usaron dentro de una hora de haber sido obtenidas.

65 *Preparación de plasma rico en plaquetas*

La sangre completa se centrifugó a 150 g durante 15 minutos a temperatura ambiente. La capa de plasma rico en plaquetas (PRP) se recogió y se centrifugó a 900 g durante 5 minutos, y el sedimento de plaquetas se resuspendió en RPMI 1640 a la concentración deseada.

5

Preparación de placas paralelas

Se usaron dos cámaras de flujo de placas paralelas para modelar la dinámica de flujo de la FEC. Los experimentos que implican la evaluación del fenotipo celular posterior al flujo se realizaron usando el sistema más grande Glycotech (Glycotech, Rockville, MD). Este sistema constaba de una vía de flujo volumétrico que medía 20 000 x 10 000 x 254 micras (largo x ancho x alto). La placa inferior de este sistema estaba compuesta por una placa de Petri de 15 mm (BD Biosciences, Durham, NC) separada por una junta y conectada a vacío a una plataforma de flujo acrílica, que formaba la placa superior. Para los experimentos que requerían que las placas estuvieran recubiertas previamente con plaquetas, antes de ensamblar la cámara de flujo, se colocaron 20 gotas de la concentración deseada de PRP en el centro de la placa de Petri y las plaquetas se dejaron reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente. La placa de Petri se lavó dos veces con 2 ml de RPMI y a continuación se ensambló la cámara de flujo.

10

15

Para los experimentos que no requerían recolección y fenotipado de las células posterior al flujo, se usaron biochips Vena8 (Cellix Ltd, Dublín, Irlanda) para generar flujo laminar. La vía de flujo volumétrico para un canal de los biochips Vena8 medía 20 000 x 400 x 100 micras (largo x ancho x alto). El recubrimiento de proteínas de estos chips se describe en la sección correspondiente a continuación.

20

Experimentos usando placas paralelas

La cámara de flujo de placas paralelas se montó en la platina de un microscopio óptico de contraste de fases (CK40, Olympus, Japón) con un objetivo 10x. Todas las tandas se realizaron a temperatura ambiente. Se simuló un campo de flujo laminar uniforme mediante el uso de una bomba de jeringa (KD Scientific, New Hope, PA) que puede generar caudales volumétricos casi constantes. Los componentes de la configuración se diseñaron para minimizar los tubos. Antes de infundir las suspensiones de células a través de las placas, el sistema se lavó con 5 ml de RPMI a un caudal que producía una tensión de corte en la pared de aproximadamente 1 dina/cm². A continuación, las suspensiones celulares de interés se pasaron a través de la cámara a un caudal y tensión de corte en la pared fijos.

25

30

Todos los experimentos se vieron en tiempo real, se grabaron a 15,2 fotogramas por segundo usando una cámara digital DP 200 y programa informático (DeltaPix, Maalov, Dinamarca), y se analizaron usando el programa informático Image J (NIH).

35

Cultivo durante la noche

Cuando era necesario el cultivo durante la noche, las células se centrifugaron y se resuspendieron en medio RPMI-1640 (GIBCO), suplementado con suero AB al 15 % (Gemini Bio-Products) a una concentración final de 5 x 10⁶ células/ml. Las células se cultivaron durante la noche durante 18 horas en placas de cultivo de tejidos de poliestireno de 12 pocillos (2 ml por pocillo) a 37 °C en 5 % de CO₂.

40

Inmunofenotipado

Los anticuerpos monoclonales para inmunofenotipado incluyeron CD14 (receptor de LPS; monocitos), CD11c (subunidad de la integrina; monocitos y CD), HLA-DR (molécula de MHC clase II), CD83 (marcador de CD), CD62p (P-selectina; plaquetas activadas), y CD61 (subunidad de la integrina; plaquetas). Los anticuerpos se obtuvieron de Beckman Coulter (CD14, CD11c, HLADR, CD83) o Sigma (CD62p, CD61) y se usaron a sus diluciones óptimas predeterminadas. Se estableció tinción de fondo con controles de isotipo apropiados, y se analizó la inmunofluorescencia usando un citómetro de flujo FC500 (Beckman Coulter). La tinción de la membrana con dos colores se realizó añadiendo las concentraciones óptimas predeterminadas de ambos anticuerpos directamente conjugados a FITC o PE e incubando durante 20 minutos a 4 °C, seguido de lavado para eliminar los anticuerpos no unidos. La tinción combinada de membrana y citoplasma se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante para la fijación y permeabilización de las células (kit Intraprep, Beckman Coulter).

45

50

55

PCR cuantitativa ultrarrápida

Se comparó la expresión génica entre las células expuestas durante el flujo a través de las placas paralelas a niveles bajos (10 ± 5/campo de bajo aumento [lpf]) frente a niveles altos (102 ± 32/lpf) de plaquetas, seguido de cultivo durante la noche. El ARN celular se aisló usando columnas RNeasy Mini Kit con tratamiento con DNasa I en la columna (QIAGEN). El rendimiento y la pureza del ARN se midieron usando un espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 y un bioanalizador Agilent 2100. Se realizó transcripción inversa del ARN a ADNc usando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). La transcripción inversa se realizó en un termociclador de 96 pocillos (MJ Research PTC-200) en las siguientes condiciones: 25 °C, 10 minutos, 37 °C, 120 minutos, 85 °C, 5 segundos. Se usó PCR ultrarrápida TaqMan para detectar transcritos de DC-LAMP, CD40, ADAM-DEC, Lox1, CCR7, CD80, CD83,

60

65

CD86, FPRL2 y GPNMB. Los cebadores y las sondas para cada secuencia se obtuvieron como ensayos de catálogo de expresión génica Taqman (Applied Biosystems). HPRT1 se usó como gen de referencia.

Cocultivos de plaquetas con monocitos

5 Los experimentos de cocultivos de monocitos con plaquetas adicionales se realizaron como se describe en la sección Cultivo durante la noche, con algunas modificaciones necesarias. Después de la separación en Ficoll-Hypaque, las células mononucleares se resuspendieron en suero AB al 30 % en RPMI a una concentración final de 10×10^6 células/ml, del que se distribuyó 1 ml a cada pocillo de una placa de 16 pocillos. A continuación se añadió a cada pocillo 1 ml adicional de plaquetas (suspendidas en RPMI, a 2 veces la concentración final deseada) o RPMI sin plaquetas. Para activar las plaquetas, se añadieron 500 μ l que contenían 2 unidades de trombina a la mitad de los pocillos, y se añadieron 500 μ l de RPMI a los demás para equilibrar el volumen. A continuación las células se incubaron como se describe anteriormente.

15 *Estudios de adhesión de plaquetas*

Los experimentos de adhesión de plaquetas se realizaron usando la cámara de flujo Vena8 descrita anteriormente. Se disolvieron fibrinógeno y fibronectina (Sigma) en PBS hasta una concentración final de 200 mcg/ml. Los canales de los chips Vena8 se incubaron a temperatura ambiente en una cámara humidificada durante 2 horas con la solución de proteínas, plasma autólogo o PBS solo. Los canales se lavaron con 5 veces el volumen de RPMI. El plasma rico en plaquetas se perfundió a continuación a través del canal recubierto de proteína a la tensión de corte indicada que se mantuvo constante. Para cada canal, se obtuvieron imágenes estáticas exactamente 90 segundos después de iniciar el experimento en 4 campos de bajo aumento predefinidos, localizados a lo largo de la vía de flujo (los campos se centraron a 2500, 7500, 12 500 y 17 500 micras desde el punto de inicio de la infusión).

25 Algunos experimentos incluyeron el pretratamiento de plasma rico en plaquetas con fragmentos de proteínas antes de la infusión a través de los canales. Pequeños péptidos RGD, que contenían la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp-Ser; péptidos DRG que contenían la secuencia de aminoácidos Ser-Asp-Gly-Arg; o fragmento 400-411 de fibrinógeno, que contenía la secuencia de aminoácidos His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val, se incubaron a una concentración de 2 mM con PRP durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se perfundió el PRP a través de los canales como se describe previamente.

Estudios de receptores y ligandos

35 Los canales Vena8 recubiertos de plaquetas se pretrataron con 40 μ g/ml de anticuerpos anti-P-selectina (R&D Systems) o 40 μ g/ml de un control de isotipo durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se lavaron con 5 veces el volumen de RPMI. Las suspensiones de células mononucleares se pretrataron con péptidos RGD o DGR a una concentración de 2,5 mM. Se grabaron muestras de vídeo con una duración de 400 fotogramas (26,3 segundos) 60 segundos después del comienzo del flujo usando un campo de baja potencia que abarcaba 400 micras y centrado a 7500 micras desde el punto de inicio del flujo.

45 La conformación de la integrina β -1 se evaluó usando la cámara de flujo Glycotech. Placas de Petri de 15 mm recubiertas de plaquetas (descritas anteriormente) se pretrataron con 40 μ g/ml de anticuerpo anti-P-selectina o un control de isotipo durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación se lavaron con 5 veces el volumen de RPMI. De inmediato después de perfundir las plaquetas, las células se inmunofenotiparon con anticuerpo anti-CD29 HUTS-21 (BD Biosciences), un anticuerpo que se une específicamente a la conformación activa (abierta) de las integrinas β 1.

Resultados

50 *Monocitos en flujo interactúan de forma transitoria con plaquetas inmovilizadas*

Inicialmente se desarrolló la FEC como medio para permitir la exposición extracorpórea de leucocitos patógenos al quimioterápico 8-metoxipsoraleno (8-MOP), un fármaco que reticula el ADN, activado por luz ultravioleta A (UVA). Por lo tanto, la FEC implica el flujo de sangre tratada por leucaféresis entre grandes placas paralelas de plástico transparente separadas por 1 mm. Para permitir un análisis detallado de la dinámica del flujo involucrada durante la FEC, independientemente de la exposición a UVA/8-MOP, las condiciones de flujo de la FEC se reprodujeron usando placas paralelas en miniatura con un área de superficie de solo 0,8 mm², separadas por 100 micras. Este modelo permitía la visualización usando microscopía digital. Los estudios que usaron el modelo revelaron la siguiente secuencia (determinada por análisis mediante vídeo): adherencia inicial de plaquetas de la corriente de flujo a la placa, seguida de unión transitoria de monocitos pasados a las plaquetas inmovilizadas.

La inducción de CD se correlaciona con el número de interacciones monocito/plaqueta

65 En base a las observaciones cualitativas iniciales descritas anteriormente, se planteó la hipótesis de que las plaquetas inducían la diferenciación de monocitos en CD en condiciones de flujo. Para probar la influencia de las plaquetas en

la diferenciación de monocitos en CD, los monocitos se pasaron entre placas paralelas recubiertas previamente con plaquetas autólogas a una densidad baja (10 ± 5 /campo de bajo aumento [lpf]), media (44 ± 20 /lpf) y alta (102 ± 32 /lpf). Las células se pasaron a través de las placas a un caudal que producía una tensión de corte en la pared de 0,5 dinas/cm², análoga a la tensión de corte en la pared de las vénulas postcapilares. El número de interacciones monocito/plaqueta por unidad de tiempo se incrementó en proporción al aumento de la densidad de plaquetas (determinada por análisis mediante vídeo). Se observó un promedio de $52,3 \pm 15$ interacciones monocito/plaqueta por lpf por segundo con la placa de alta densidad, cayendo a $18,3 \pm 14$ y $3,4 \pm 1$ interacciones por segundo con las placas de densidad media y baja, respectivamente (figura 1a).

Después de la incubación durante la noche, se encontró una correlación entre el porcentaje de células que desarrollaron un fenotipo de CD y la frecuencia de interacciones físicas monocito/plaqueta observadas el día anterior (figura 1b). Un número incrementado de interacciones monocito/plaqueta se correlacionó con una proporción incrementada de células que expresan marcadores consecuentes con la diferenciación en CD, HLA-DR y CD83 en la membrana. Un promedio del 14,2 % de los monocitos expuestos a la placa recubierta con alta densidad de plaquetas eran HLA-DR+/CD83+ después de la incubación durante la noche, en comparación con el 4,9 % y el 0,8 % de los monocitos expuestos a placas recubiertas con niveles de plaquetas medios y bajos, respectivamente.

La exposición de monocitos a las plaquetas da como resultado cambios en la expresión génica

Para complementar los cambios descritos en el fenotipo de los monocitos observado después de la exposición a plaquetas, se realizó RT-PCR para evaluar los cambios en la expresión génica. Los monocitos se pasaron a través de placas paralelas recubiertas con densidades altas o bajas de plaquetas como se describe en la sección anterior. Después de la incubación durante la noche, se extrajo el ARN y se realizó RT-PCR para determinar el nivel de expresión de 10 genes asociados con CD (figura 2). Se encontró que CD40, una molécula coestimuladora con expresión conocida en células dendríticas maduras (Cella *et al.*, 1996, véase la lista de referencias), estaba regulada por incremento más de un 567 % en monocitos expuestos a densidades altas de plaquetas en relación con monocitos expuestos a niveles bajos. LAMP3, un marcador específico de la diferenciación de CD (de Saint-Vis *et al.*, 1998, véase la lista de referencias), estaba regulado por incremento un 398 %. CD80 es una molécula coestimuladora que se sabe que se regula por incremento tras la activación de las CPA (Slavik *et al.*, 1999, véase la lista de referencias), estaba regulada por incremento un 220 % en monocitos expuestos a altos niveles de plaquetas. CCR7, un receptor de quimiocinas conocido por desempeñar un papel en la migración de CD a los órganos linfáticos, estaba regulado por incremento un 376 %. LOX1, CD83, CCR7 y ADAM-DEC, todos genes asociados con CD (Berger *et al.*, 2010, véase la lista de referencias), también estaban regulados por incremento en los monocitos expuestos a niveles altos de plaquetas. FPRL2, GPNMB y CD86 estaban regulados por disminución en monocitos expuestos a niveles altos de plaquetas. FPRL2 es un receptor que cuando se activa se sabe que inhibe la maduración de CD (Kang *et al.*, 2005, véase lista de referencias) GPNMB es una proteína que participa en la disminución de la producción de citocinas (Ripoll *et al.*, 2007, véase lista de referencias); CD86 es una molécula coestimuladora expresada por CPA.

La inducción de CD en presencia de plaquetas no se produce en condiciones estáticas

Las plaquetas podrían influir potencialmente en los monocitos a través de la interacción directa receptor/ligando, o por medio de citocinas y otros mediadores secretados. Para determinar si la inducción de la diferenciación de monocitos en CD por parte de las plaquetas requiere dinámica de flujo, sometimos a prueba el papel de las plaquetas en condiciones estáticas. Se cocultivaron monocitos con concentraciones de plaquetas bajas ($<50\ 000/\text{mm}^3$), medias ($100\text{-}200\ 000/\text{mm}^3$) y altas ($> 400\ 000/\text{mm}^3$), con plaquetas en estado inactivo o activo (inducido por la adición de trombina). Después de la incubación durante la noche en condiciones estáticas (tensión de corte = 0), encontramos que ni las plaquetas activadas ni las no activadas pudieron inducir la diferenciación de los monocitos en CD en ausencia de flujo (véase la figura 3).

Plaquetas suspendidas en flujo se unen a proteínas séricas adsorbidas en la placa

Varias proteínas presentes abundantemente en el plasma, incluyendo fibronectina y fibrinógeno, son bien conocidas por adsorberse sobre superficies de vidrio y plástico; por lo tanto, se evaluó la contribución de proteínas plasmáticas adherentes a la adhesión y activación de las plaquetas. Se recubrieron previamente placas paralelas con fibrinógeno, fibronectina, plasma o solución salina. A continuación se pasaron plaquetas no activadas a velocidades que producen tensiones de corte en la pared en el intervalo de 0,2 a 6,0 dinas/cm². Las plaquetas se adhirieron a concentraciones más altas a placas recubiertas con fibrinógeno (figura 4). También se observó adhesión a placas recubiertas con fibronectina, recubiertas con plasma y sin recubrir, pero en un grado significativamente menor ($p < 0,05$). En ausencia de flujo, la adherencia de las plaquetas fue equivalente en todos los sustratos proteicos.

Tanto el fibrinógeno como la fibronectina contienen segmentos con la secuencia de aminoácidos arginina (R)-glicina (G)-aspartato (D), RGD. Se sabe que los segmentos RGD interactúan con muchos receptores de integrinas, en particular el dominio I/A de las subunidades beta, que quedan expuestas cuando las integrinas están en la conformación activa (Xiong *et al.*, 2002, véanse las referencias). En los experimentos que usaban placas recubiertas con fibrinógeno, la adhesión de las plaquetas no se alteró significativamente por la preincubación de plaquetas con péptidos RGD; sin embargo, la adhesión disminuyó significativamente ($p < 0,05$) por preincubación de plaquetas con

fragmentos de péptidos correspondientes a los aminoácidos 400-411 de fibrinógeno, el componente gamma de la proteína (figura 5 a). En experimentos que usaban placas recubiertas de fibronectina, preincubar plaquetas con péptidos RGD disminuyó significativamente la adhesión, mientras que preincubar las plaquetas con fragmentos peptídicos correspondientes a los aminoácidos 400-411 de fibrinógeno no tuvo efecto (figura 5b). De forma interesante, cabe destacar que, a diferencia del dominio I/A de las integrinas, que se conoce que interactúa con los dominios RGD de las proteínas, la región de la integrina que se ha encontrado que interactúa con el componente gamma del fibrinógeno está expuesta en el estado inactivo de la integrina (Weisel *et al.*, 1992, véanse las referencias). Por lo tanto, estos datos sugieren que las plaquetas inactivadas en flujo se unen al componente gamma de placas recubiertas de fibrinógeno. La posibilidad de que las plaquetas en estado inactivo se unan al fibrinógeno puede explicar el mayor nivel de adhesión de las plaquetas observado en las placas recubiertas con fibrinógeno expuesto en el párrafo anterior.

Plaquetas se activan por adhesión a la placa

Las plaquetas circulan fisiológicamente en estado inactivo, con una serie de proteínas almacenadas en gránulos intracelulares. Al encontrar estímulos tales como el endotelio dañado o la trombina, las plaquetas se activan y translocan casi instantáneamente estas proteínas intracelulares a la membrana plasmática (Kaplan *et al.*, 1979, véanse las referencias). Se postuló que la adhesión de las plaquetas a la placa de plástico/proteínas absorbidas provocaba una activación de las plaquetas similar a la causada por estímulos bien conocidos. Para someter a prueba esta hipótesis, se evaluó la expresión en la superficie de P-selectina, un marcador bien conocido de activación plaquetaria, antes y después de la adhesión. Antes de la adhesión, se encontró que el 6 ± 3 % de las plaquetas expresaban P-selectina, con una intensidad de fluorescencia media (IFM) de $12,4 \pm 6,9$; después de la adhesión, la positividad para P-selectina se incrementó al 64 ± 13 % (IFM: $98,2 \pm 14$). En el control positivo, las plaquetas activadas con trombina, el 71 ± 18 % era P-selectina positivo (IFM; $108,3 \pm 23$). La expresión de P-selectina se evaluó adicionalmente en los 30, 60 y 90 minutos siguientes a la adhesión de las plaquetas; la expresión de P-selectina permaneció estable en todos los puntos de tiempo, con el 72 ± 11 % de plaquetas P-selectina positivas 90 minutos después de la adhesión, lo que indica que las plaquetas permanecen en un estado activo durante la duración del procedimiento. Se encontraron tendencias similares en la evaluación de α IIb- β 3, una integrina de unión a fibrinógeno, con incremento de la expresión de esta proteína en la superficie del 4 ± 3 % antes de la adhesión, al 49 ± 18 % después de la adhesión.

Monocitos interactúan con P-selectina y ligandos que contienen RGD expresados en plaquetas activadas

Las interacciones monocito/plaqueta observadas en vídeo se dividieron en dos categorías: (1) de acción corta, que se definió arbitrariamente como contacto que se produce durante menos de 3 segundos (46 fotogramas), y (2) de acción prolongada, que se definió como contacto durante más de 3 segundos, incluyendo la unión estable. Como se había determinado previamente que las plaquetas en el sistema FEC estaban en estado activado, y que las plaquetas activadas expresan una serie de proteínas que incluyen proteínas que contienen P-selectina y RGD (por ejemplo, fibronectina, fibrinógeno y vitronectina), se intentó determinar la participación, si la hay, de estas proteínas en interacciones de duración corta o prolongada. Las placas se recubrieron previamente con plaquetas y se sometieron a prueba cuatro condiciones: (1) plaquetas pretratadas con un control de isotipo irrelevante y monocitos sin tratar (P+RGD+); (2) plaquetas pretratadas con un control de isotipo irrelevante, y monocitos preincubados con péptidos RGD (P+RGD-); (3) plaquetas pretratadas con anticuerpo anti-P-selectina y monocitos sin tratar (P-RGD+); (4) plaquetas pretratadas con anticuerpo anti-P-selectina y monocitos pretratados con péptidos RGD (P-RGD-). Se supuso que el pretratamiento de monocitos con péptidos RGD debería dar como resultado un número disminuido de receptores de reconocimiento de RGD libres disponibles para interactuar con proteínas que contienen RGD expresadas por las plaquetas. Por tanto, las cuatro condiciones sometidas a prueba representan cada permutación de interacción potencial con dos ligandos de plaquetas, P-selectina y proteínas que contienen RGD. Como se muestra en la figura 6, las interacciones tanto de acción corta como de acción prolongada fueron máximas cuando ni RGD ni P-selectina estaban bloqueadas (P+RGD+); el nivel de interacción en todas las demás condiciones se expresó como porcentaje de este máximo. El bloqueo con anti-P-selectina sola (P-RGD+) dio como resultado una disminución de las interacciones monocito/plaqueta cortas y prolongadas a casi cero ($p < 0,01$; figura 6, también confirmada por análisis de vídeo). Por el contrario, el bloqueo de RGD solo (P+RGD-) no alteró significativamente el número de interacciones de duración corta, pero disminuyó las interacciones monocito/plaqueta de duración prolongada en un 44 % ($p < 0,05$; figura 6). El bloqueo simultáneo de P-selectina y RGD (P-RGD-) dio como resultado un patrón similar al observado cuando solo se bloqueó P-selectina, donde las interacciones de duración prolongada y corta se redujeron casi a cero. Las conclusiones más apropiadas, en base al patrón de interacciones observado en cada una de las cuatro condiciones, son las siguientes: (1) P-selectina es predominantemente responsable de las interacciones de duración corta; (2) las proteínas que contienen RGD expresadas por las plaquetas están involucradas en interacciones de duración prolongada, pero no en interacciones de duración corta; (3) la interacción de monocitos con P-selectina se debe producir corriente arriba de la interacción de monocitos con proteínas que contienen RGD expresadas por plaquetas. Esta última conclusión se basa en la observación de que las condiciones de P-RGD+ disminuyeron las interacciones de duración corta y prolongada a casi cero, mientras que las condiciones de P+ RGD solo disminuyeron las interacciones de duración prolongada. Si las interacciones no fueran secuenciales, las condiciones de P-RGD+ deberían haber producido resultados similares a P+RGD+ en términos de interacciones de duración prolongada. Además, el orden de las interacciones, es decir, que la P-selectina actúa corriente arriba de las interacciones con RGD, es evidente por el hallazgo de que las condiciones de P+RGD- solo influyeron en las interacciones de duración

prolongada, mientras que las condiciones de P-RGD+ produjeron resultados similares a los de P-RGD-.

La exposición de monocitos a P-selectina da como resultado la activación corriente abajo de integrinas de monocitos

5 Se sabe que los receptores de integrinas, en su conformación abierta, interactúan con ligandos que contienen RGD (Ruoslathi *et al.*, 1996, véanse las referencias). Usando un anticuerpo que reconoce un epítipo expuesto solo cuando la integrina $\beta 1$ está en su conformación abierta, evaluamos la conformación de las integrinas de los monocitos antes y después del flujo a través del modelo. La figura 7 muestra que, a medida que se incrementaba el número de interacciones monocito/plaqueta de acción corta, existía un incremento correspondiente en el porcentaje de monocitos
10 que expresan integrinas en su conformación abierta de inmediato después del flujo. La línea negra muestra que un promedio del 71 % de los monocitos que habían recibido un alto número de interacciones de plaquetas ($> 61 \pm 19/\text{lpf} \times \text{s}$) expresaban $\beta 1$ en la forma activa, en comparación con el 9 % de los monocitos que habían recibido un bajo número de interacciones de plaquetas ($< 5,1 + 2/\text{lpf} \times \text{s}$). Estos resultados no se vieron afectados significativamente por el pretratamiento de las plaquetas adheridas con un control de isotipo irrelevante (línea gris). Por el contrario, el pretratamiento de plaquetas con anti-P-selectina redujo las interacciones monocito/plaqueta a casi cero, y los monocitos que emergieron del flujo en estas condiciones (línea discontinua) mostraron niveles bajos de integrinas $\beta 1$ activas, independientemente de la densidad de las plaquetas a la que fueron expuestos. Cabe destacar que todas las poblaciones celulares antes del paso a través de las placas demostraron niveles bajos similares de activación de integrinas a nivel basal ($< 10\%$); por lo tanto, las diferencias observadas en las interacciones monocito/plaqueta de
15 duración corta no eran resultado de diferencias en la conformación de la integrina antes del flujo.

Se requiere exposición de los monocitos a P-selectina para la diferenciación en CD

25 Dado que las interacciones monocito/plaqueta dependen de la P-selectina plaquetaria, nos propusimos determinar si existía una relación entre la exposición de monocitos a P-selectina en el tiempo 0, y el fenotipo desarrollado posteriormente por el monocito después de incubación durante la noche, tiempo de 18 horas (figura 8). Se pasaron monocitos a través de placas paralelas recubiertas con densidades altas ($108 + 36/\text{lpf}$) de plaquetas sin tratamiento (no bloqueadas) o pretratadas con anticuerpo anti-P-selectina o un control de isotipo. El $15,5 \pm 4\%$ de los monocitos expuestos a plaquetas no bloqueadas se transformaron en HLA-DR+/CD83+ en la membrana (marcadores de CD en maduración) después de la incubación durante la noche, y el $13 + 4\%$ de los expuestos a plaquetas bloqueadas con el control de isotipo irrelevante. Por el contrario, solo el $3 \pm 2\%$ de los monocitos expuestos a plaquetas bloqueadas con anticuerpo anti-P-selectina se transformaron en HLA-DR+/CD83+ después de la incubación durante la noche.

35 Experimento 2 - Identificación de otros marcadores moleculares de células dendríticas inmunosupresoras

Materiales y procedimientos

Recolección de muestras y enriquecimiento de monocitos

40 Se obtuvieron muestras de sangre periférica de sujetos sanos siguiendo las directrices de la Comisión de Revisión de Investigación Humana de Yale y se otorgó consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Las PBMC se aislaron por centrifugación en un gradiente de Ficoll-Hypaque (Isolymp, CTL Scientific). Las PBMC recién aisladas se enriquecieron en monocitos mediante: 1) adherencia a plástico para los experimentos de titulación de dosis de dexametasona (pureza: $71,6 \pm 5,6\%$ de CD14⁺); 2) selección positiva con microesferas magnéticas para CD14 (Miltenyi Biotec) para experimentos de titulación de dosis de PUVA (pureza: $88,1 \pm 3,5\%$ de CD14⁺), y; 3) kit de aislamiento de monocitos II (Miltenyi Biotec) para experimentos de estimulación con LPS (pureza: $83,8 \pm 3,8\%$ de CD14⁺).

Generación de células dendríticas derivadas de monocitos (CDMo)

50 Se cultivaron monocitos a una densidad de 5×10^6 células/ml en placas de cultivo de tejidos de poliestireno de 6 y 12 pocillos a 37°C y 5% de CO_2 en RPMI-1640 (Gibco) suplementado con suero AB al 15% inactivado por calor (Géminis) y 1% de penicilina/estreptomina (ahora denominado medio completo). Se añadieron 800 UI/ml de GM-CSF humano recombinante (R&D Systems) y 1000 UI/ml de IL-4 humana recombinante (R&D Systems) a cultivos
55 durante 36 h para inducir la diferenciación de monocitos en CD como se describe.

Tratamiento con 8-MOP y luz UVA

60 Los cultivos se incubaron con 8-MOP (Uvadex, $20 \mu\text{g/ml}$) durante 30 minutos en la oscuridad, y a continuación se irradiaron con una caja de luz UVA de escritorio que contenía una serie de 12 tubos fluorescentes lineales. Los tubos emitían luz UVA en el intervalo entre 320 y 400 nm. La irradiación UVA (potencia, W/m^2) se midió usando un fotodiodo. Dada una irradiancia medida y las propiedades de absorción de los diversos componentes del sistema, fue posible determinar el tiempo (s) de exposición de las células necesario para administrar una dosis dada de radiación UVA (J/cm^2).

Cocultivos de CDMo e linfocitos

Las células no adheridas (pureza: $66,0 \pm 4,5$ % de CD3⁺) eliminadas durante la adherencia a plástico ahora se denominarán en general linfocitos. Los linfocitos se trataron con 8-MOP (100 ng/ml) y UVA (1 J/cm²), se lavaron con PBS y se cocultivaron en medios completos a 37 °C y 5 % de CO₂ con CDMo tratados con PUVA o no tratados en una proporción de 5 o 10 linfocitos por cada CDMo. Como grupo de control positivo se emplearon CDMo tratadas durante 24 h con dexametasona 100 nM (Sigma). Después de 24 h, las células se recolectaron y se volvió a purificar las CDMo. Para asegurarse de no aislar ARN de los linfocitos en cantidades significativas, fue crítico volver a purificar las CDMo de todos los cultivos usando selección positiva con microesferas magnéticas para CD11c (Miltenyi Biotec) (pureza: $96,4 \pm 1,0$ % de CD11c⁺). Se volvieron a plaquear CDMo CD11c⁺ a $0,5-1,0 \times 10^6$ células/ml en medio completo y se estimularon con 100 ng/ml de LPS (Sigma). Después de 24 h de estimulación con LPS, se recolectaron células para aislamiento de ARN e inmunofenotipado, y se recogieron sobrenadantes para cuantificación de citocinas. Como controles negativos, grupos paralelos no recibieron LPS.

Experimentos con ARNip

Se usó ARNip dirigido a GILZ, silenciador, seleccionado, prediseñado y validado (Invitrogen), con algoritmos de predicción fuera del objetivo, para atenuar la expresión de GILZ. Se transfectaron células dendríticas-Mo usando el reactivo Lipofectamine RNAiMAX (Invitrogen). Se incubaron RNAi bicatenario y lipofectamine juntos durante 20 min, a continuación se añadió a cultivos de CDMo y se incubó durante 2 h a 37 °C y 5 % de CO₂. Las CDMo transfectadas se trataron de manera idéntica como se describe para los cocultivos de CDMo/linfocitos. También se transfectaron CDMo con ARNip mezclado.

Inmunofenotipado

Se incluyeron anticuerpos monoclonales contra HLA-DR, CD80, CD83, CD3, CD86, CD14, CD11c y GILZ. Los anticuerpos se obtuvieron de Beckman-Coulter y eBioscience y se usaron a sus diluciones óptimas predeterminadas. La apoptosis se evaluó usando el kit de detección de apoptosis anexina-V (eBioscience), con anexina-V que reconoce la fosfatidilserina (PS) en la superficie de las células apoptóticas. 7-AAD sustituyó a PI como tinte de viabilidad celular. Las células que presentaban un fenotipo anexina-V⁺/7-AAD⁻ se clasificaron como células apoptóticas tempranas, y las células que presentaban un fenotipo anexina-V⁺/7-AAD⁺ se clasificaron como células apoptóticas tardías. La tinción dual de membrana e intracitoplasmática se realizó usando el kit de fijación y permeabilización IntraPrep (Beckman-Coulter). La tinción de fondo se estableció con controles de isotipo y fluorescencia menos uno apropiados. La inmunofluorescencia se analizó usando un FACSCalibur L (BD Biosciences) dentro de las 2 h posteriores a la fijación con paraformaldehído al 2 %. Se recogió un mínimo de 10 000 eventos para cada grupo.

PCR cuantitativa ultrarrápida

El ARN se aisló de CDMo CD11c⁺ usando columnas QIAshredder (QIAGEN) y RNeasy Mini Kit (QIAGEN) con tratamiento con DNase I en la columna (QIAGEN). El rendimiento y la pureza del ARN se evaluaron usando un espectrofotómetro NanoDrop ND-1000. El ADNc se obtuvo usando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems) en un termociclador de 96 pocillos (MJ Research PTC-200). Se usó PCR ultrarrápida TaqMan para detectar transcripciones de GILZ, CD80 y CD86. Se obtuvieron cebadores y sondas como ensayos de expresión génica Taqman prediseñados y validados (Applied Biosystems). Se usó PCR ultrarrápida SYBR Green (Applied Biosystems) para detectar transcritos de IL-12, IL-10, IL-6, TNF-alfa y TGF-β. Se diseñaron cebadores para abarcar uniones de intrones usando Primer3Plus. Se obtuvieron curvas de fusión de cebadores para confirmar un solo producto. Como genes de referencia se usaron HPRT-1 y GAPDH. Las muestras se procesaron por triplicado en un sistema de PCR ultrarrápida 7500 (Applied Biosystems). Para calcular el cambio en veces se usó el procedimiento delta-delta C(t).

Cuantificación de citocinas

Los sobrenadantes de cultivo se analizaron en un formato múltiple usando microesferas magnéticas para IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN-γ, TNF-α, RANTES, MCP-1 y MIP-1β (Laboratorios BioRad). Para los experimentos con ARNip, los sobrenadantes se analizaron con kits de ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) para IL-10 (R&D Systems) e IL-12p70 (Enzo Life Science). Todas las muestras y patrones se procesaron por duplicado y se analizaron usando el LUMINEX 200 (LUMINEX) o el BioTek EL800 (BioTek).

Análisis estadístico

Se usaron pruebas *t* de Student para comparaciones estadísticas entre grupos, donde los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. La expresión génica diferencial se consideró estadísticamente significativa con un cambio $\geq 2,5$ veces y un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La expresión de GILZ se regula por disminución rápidamente a medida que los monocitos se diferencian en CDMo

inmaduras

Los monocitos CD14⁺ recién aislados expresan GILZ, pero rápidamente regulan por disminución GILZ en más del 99 % a medida que se diferencian en CDMo inmaduras (figura 10A). Se confirmó una reducción del ARNm de GILZ mediante una disminución del 61 % en los niveles de proteína GILZ (figura 10B). La regulación por disminución de GILZ se correlacionó con una expresión reducida de CD14 (marcador específico de monocitos, véase Zhou *et al.*, referencias), y una expresión incrementada de CD83 citoplasmático (marcador de CDMo inmaduras, véase Klein *et al.*, referencias). Es importante destacar que las CDMo siguieron siendo inmaduras, expresando un nivel bajo de CD83 en la membrana (marcador de CD maduras, véase Renzo *et al.*, referencias, $p = 0,16$). Las CDMo regulan por incremento GILZ después del tratamiento con dexametasona (dex) de manera dependiente de la dosis (figura 10C). El tratamiento con dex 100 nM durante 24 h se seleccionó como control positivo de inducción de la expresión de GILZ en CDMo (células dendríticas-Dex) (figura 10D).

El tratamiento con 8-MOP o UVA solos no consiguió expresión de GILZ (figura 10E). Sin embargo, cuando se trató a las CDMo con la combinación de 8-MOP y luz UVA (células dendríticas-PUVA), la expresión de GILZ se incrementó 5,5 veces. La inducción de GILZ exhibió una evolución temporal lenta, con un pico 24 h después del tratamiento, y permaneció significativamente elevada durante 72 h (figura 10F). En comparación, las células dendríticas-Dex regularon por incremento GILZ tan solo 2 h después del tratamiento.

CDMo inmaduras tratadas con la combinación de 8-MOP y UVA regulan por incremento GILZ levemente y asumen un fenotipo tolerogénico, inmunosupresor

Después se examinó si existía un efecto dependiente de la dosis de PUVA en la expresión de GILZ. Las CDMo tratadas con 1 J/cm² de UVA y 100 o 200 ng/ml de 8-MOP regularon por incremento GILZ 2,9 y 4,4 veces, respectivamente (figura 11A). Un fenómeno dependiente de la dosis similar se observó con 2 J/cm², a partir de una concentración de 8-MOP de 50 ng/ml. El tratamiento con 0,5 J/cm² no tuvo efecto sobre la expresión de GILZ hasta que la concentración de 8-MOP alcanzó 200 ng/ml, y el tratamiento con 4 J/cm² dio como resultado altos niveles de muerte celular inespecífica (no se muestran datos). El número de fotoaductos formados por cada 10⁶ pares de bases está directamente relacionado con el producto de la concentración de 8-MOP y la dosis de UVA, véase Gasparro *et al.*, referencias. Cuando el producto de 8-MOP y UVA alcanzó 100, GILZ se reguló por incremento de 3 veces, y a medida que el producto se incrementó a 200 y 400, GILZ se reguló por incremento de 4,8 y 8,6 veces respectivamente (figura 11B).

El porcentaje de células CD11c⁺ apoptóticas tempranas fue mínimamente ($p > 0,05$) mayor que 2 J/cm² en comparación con 1 J/cm² para todas las dosis de 8-MOP sometidas a prueba (figura 11C). A 2 J/cm² y 200 ng/ml, existió un incremento en el porcentaje de células CD11c⁺ apoptóticas tempranas en comparación con las CDMo sin tratar (figura 11C). El porcentaje de células CD11c⁺ apoptóticas tardías permaneció en menos del 13 % a 1 J/cm², y menos del 16 % a 2 J/cm² para todas las dosis de 8-MOP sometidas a prueba (figura 11D). Además, las gráficas de puntos subrayan la resistencia relativa de las CDMo al efecto proapoptótico de dosis crecientes de PUVA (figura 11E). El número de células recuperadas a partir de cultivos no difirió estadísticamente en ningún grupo tratado con 1 o 2 J/cm² (no se muestran datos) y se recolectaron más de un 90 % de células CD11c⁺ (intervalo: 91,0 a 97,5 %) después del tratamiento.

Por el contrario, los linfocitos presentan anexina-V tan solo 2 h después del tratamiento con 1 J/cm² y 100 ng/ml (no se muestran datos). A diferencia de las CDMo tratadas con 100 ng/ml y 1 J/cm² (figura 11F), 24 h después del tratamiento con la misma dosis de PUVA, el porcentaje de linfocitos apoptóticos tempranos se incrementó del 6,6 % en las CDMo no tratadas al 44,3 % en células dendríticas-PUVA, y el porcentaje de linfocitos apoptóticos tardíos se incrementó del 4,5 % al 33,7 % (figura 11G). Dado que el 64,3 ± 3,2 % de los linfocitos eran anexina-V⁺ 24 h después del tratamiento, los linfocitos tratados con PUVA se denominan posteriormente linfocitos apoptóticos (ApoL).

La inducción de GILZ dependiente de la dosis de PUVA se correlacionó con una disminución en la expresión de CD80, CD86 y CD83 en la superficie celular (figura 12A, 3B). La regulación por disminución de estos marcadores fue paralela a la inducción de GILZ (véase la figura 11B), comenzando con concentraciones de 8-MOP de 100 ng/ml para 1 y 2 J/cm². Cuando el producto de 8-MOP y UVA superaba 100, la expresión de CD83, CD80 y CD86 se redujo en un 31 %, 30 % y 54 % respectivamente, y la expresión de HLA-DR se incrementó en un 38 %.

CDMo expuestas a linfocitos apoptóticos regulan por incremento GILZ y son resistentes a la maduración completa inducida por LPS

Para diseccionar las contribuciones individuales de PUVA y la exposición a células apoptóticas, se cocultivaron CDMo primero con diferentes proporciones de ApoL. GILZ se reguló por incremento de forma dependiente de la dosis de ApoL (figura 13A). Cuando se expusieron células dendríticas-PUVA a ApoL, GILZ se expresó a niveles mayores que en las células dendríticas PUVA cultivadas solas (figura 13B). células dendríticas-PUVA expuestas a ApoL también expresaron GILZ a niveles mayores que en las CDMo no tratadas expuestas a ApoL (6,7 veces y 3,6 veces más, respectivamente). Existió un incremento correspondiente de 1,5 veces en el nivel de proteína GILZ en todos los grupos en los que el ARNm de GILZ estaba regulado por incremento (figura 13C). La inducción de GILZ no se relacionó con

un incremento en el número de células CD11c⁺ apoptóticas tempranas o tardías, ya que existían < 12 % de células CD11c⁺ apoptóticas tempranas (intervalo de 3,8 a 11,4 %) y tardías (intervalo de 6,3 a 11,5 %) en todos los grupos que demostraban regulación por incremento de GILZ.

5 Las CDMo con expresión de GILZ más de 2,5 veces mayor que las CDMo no tratadas fueron resistentes a la maduración completa por LPS y exhibieron un fenotipo tolerogénico semimaduro. La estimulación con LPS incrementó la expresión de CD80 en CDMo con GILZ regulada por incremento a solo el 50 % de los niveles observados después de la estimulación con LPS en CDMo sin tratar (figura 13D, intervalo: 0,48-0,57 %), e incrementó la expresión de CD86 a solo el 45 % de las CDMo sin tratar (figura 13D, intervalo: 0,42-0,47 %). Se obtuvieron resultados similares para HLA-DR y CD83 (figura 14E, intervalo: 47-65 % y 23-57 % de CDMo no tratadas después de LPS respectivamente). Además, las CDMo que regulaban por incremento GILZ expresaron el 6 % del ARNm de CD80 de las CDMo no tratadas (intervalo: 4,5-7,5 %) y expresaron el 50 % del ARNm de CD86 de las CDMo no tratadas (intervalo: 12,4-85,1 %), según lo evaluado por qRT-PCR.

15 *CDMo que expresan GILZ presentan un perfil de citocinas tolerogénicas, y la atenuación de GILZ reduce la proporción entre IL-10 e IL-12p70*

Se recolectaron sobrenadantes de cocultivos como se describe en la figura 13B. células dendríticas-Dex regularon por incremento GILZ 4,29 veces (véase figura 13B), incrementaron la producción de IL-10 (figura 14A) y disminuyeron la producción de todas las citocinas (figura 14B, 14C) y quimiocinas (figura 14D, 14E) proinflamatorias sometidas a prueba. En comparación, células dendríticas-PUVA regularon por incremento GILZ 2,78 veces (véase la figura 13B), incrementaron la producción de IL-10 y disminuyeron la producción de todas las citocinas y quimiocinas proinflamatorias sometidas a prueba, excepto TNF- α e IFN- γ . células dendríticas-PUVA o CDMo no tratadas, expuestas a ApoL expresaron GILZ a niveles mayores que células dendríticas-PUVA cultivadas solas (3,6 y 6,7 veces más, respectivamente; véase la figura 13B). Estos dos grupos incrementaron la producción de IL-10 y disminuyeron la producción de todas las citocinas y quimiocinas proinflamatorias sometidas a prueba. Los niveles de citocinas se confirmaron a nivel de ARN, ya que las CDMo que regulaban por incremento GILZ también demostraron regulación por incremento de ARNm de IL-10 8 veces mayor que las CDMo no tratadas (intervalo: 5,5-11,8, $p < 0,01$). También se confirmaron reducciones en IL-12, TNF- α e IL-6 a nivel de ARN (no se muestran datos). TGF- β se reguló por incremento de 2,5 veces en las CDMo que regulaban por incremento GILZ (no se muestran datos). TGF- β no se incluyó en el análisis múltiple y, por lo tanto, solo se analizó a nivel de ARNm.

La proporción entre IL-10 e IL-12p70 es un indicador útil de tolerogenicidad, ya que las células dendríticas tolerogénicas se caracterizan por una proporción incrementada entre IL-10 e IL-12p70, véase Steinman *et al.*, referencias). La proporción entre IL-10 e IL-12p70 se incrementó de 6,7 en las CDMo no tratadas a 67,7 en las células dendríticas-Dex. De forma similar, la proporción entre IL-10 e IL-12p70 se incrementó a 38,7 en las células dendríticas-PUVA, y a 89,4 y 114,9 en las CDMo no tratadas y las células dendríticas-PUVA expuestas a ApoL, respectivamente ($p < 0,05$).

Para evaluar si la inducción de GILZ estaba mediando en el perfil de citocinas tolerogénicas, se transfectaron CDMo con ARNip para atenuar la expresión de GILZ. La transfección con ARNip dirigido a GILZ redujo la expresión de GILZ en células dendríticas-Mo en un 68 % (figura 15A, intervalo: 59-79 %). La transfección con ARNip mezclado no cambió significativamente la expresión de GILZ. Tampoco existieron diferencias significativas en el número de células recuperadas de cualquier grupo transfectado con ARNip en comparación con los grupos no transfectados (no se muestran datos).

Las CDMo tratadas que regulaban por incremento GILZ de 2,5 veces más que las CDMo no tratadas produjeron niveles más altos de IL-10 (figura 15B), y la atenuación de GILZ redujo la producción de IL-10 un 39 % (intervalo: 34-48 %, $p < 0,05$). Las CDMo tratadas que regulaban por incremento GILZ de 2,5 veces más que las CDMo no tratadas también produjeron cantidades más bajas de IL-12p70 (figura 15C), y la atenuación de GILZ incrementó la producción de IL-12p70 un 188 % (intervalo: 149-214%, $p < 0,05$). El tratamiento con ARNip mezclado no tuvo un efecto apreciable en la producción de IL-10 o IL-12p70. La atenuación de GILZ redujo la proporción entre IL-10 y IL-12p70 que se había elevado después de la inducción de GILZ. células dendríticas-Dex tratadas con ARNip dirigido a GILZ demostraron una reducción en la proporción entre IL-10 e IL-12p70 de 15,3 en las CDMo no transfectadas a 3,9 en las células dendríticas-Dex transfectadas. En células dendríticas-PUVA, la proporción disminuyó de 8,4 en CDMo no transfectadas a 2,9 en células dendríticas-PUVA, y en CDMo no tratadas y células dendríticas-PUVA expuestas a ApoL se observaron reducciones en la proporción de 18,1 a 7,8 y de 28,4 a 8,3, respectivamente.

Estos resultados demuestran que, al igual que otros mediadores inmunosupresores, PUVA induce la expresión de GILZ y genera células dendríticas inmunosupresoras tolerogénicas, caracterizadas por una baja expresión de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, y el marcador de maduración CD83. La inducción de GILZ es necesaria para la polarización hacia un perfil de citocinas tolerogénicas, caracterizado por una producción incrementada de IL-10 y una disminución de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluyendo IL-12p70. Estos resultados implican además a GILZ como el interruptor molecular que media los efectos inmunosupresores de las células apoptóticas.

Experimento 3 - Identificación de otros marcadores moleculares de células dendríticas inmunoestimulantes*Muestras de pacientes*

5 Se obtuvieron leucocitos de pacientes sometidos a FEC usando el sistema de fotoféresis UVAR XTS (Therakos) siguiendo las directrices de la Comisión de Revisión de Investigación Humana de Yale. Se otorgó consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se obtuvieron alícuotas en 3 puntos de tiempo: antes del tratamiento (Pre-FEC), de inmediato después de la exposición a 8-MOP/luz ultravioleta A (UVA) (FEC Día 0) o después de 18 horas de incubación de leucocitos mononucleares de sangre tratados (FEC Día 1) en una bolsa de conservación de plaquetas de 1 l (PL-2410; Baxter).

Sujetos normales

15 Para determinar si la FEC induce a los monocitos de sujetos sanos a convertirse en CD, se examinaron leucocitos mononucleares de sujetos normales de 2 maneras.

Se estudiaron leucocitos sometidos a leucaféresis de sujetos normales (N = 3) antes del tratamiento (Pre-FEC), de inmediato después de la FEC (FEC Día 0) y 18 horas después de la FEC (FEC Día 1). Un aparato de escritorio, que incorporaba una fuente de luz UVA y una placa de exposición de plástico, permitió la reproducción en el laboratorio del sistema clínico de FEC y el acceso a las muestras para el aislamiento de ARN, inmunofenotipado y estudios funcionales en paralelo. De forma alternativa, se extrajo una unidad de sangre de sujetos normales a una bolsa de transferencia y se pasó a través del aparato de tratamiento de FEC de manera idéntica a la de los pacientes tratados (N = 3). Las células obtenidas de la unidad de sangre normal se usaron para ensayos en microarrays y de presentación de antígenos.

Adición de psoraleno

30 Como se hace de forma rutinaria durante la FEC, se añadió solución concentrada de patrón de 8-MOP (Therakos) directamente al aparato clínico de FEC y al sistema modelo de laboratorio. Ese modo de introducción permitió concentraciones precisas de 100-200 ng/ml a lo largo de los procedimientos clínicos y la experimentación.

Cultivo durante la noche

35 En la FEC, no es posible examinar los cambios fenotípicos y funcionales en los monocitos tratados, porque esas células se reinfunden de inmediato a los pacientes. Por lo tanto, después de la FEC, las células se cultivaron durante 18 horas (RPMI 1640/15 % de suero autólogo) para estudiar la activación, maduración y función de los genes de monocitos inducidos. Antes (Pre-FEC) y de inmediato después de la FEC (FEC Día 0), las muestras de pacientes y sujetos normales se aislaron por centrifugación en un gradiente de Ficoll-Hypaque. Las células se resuspendieron en medio RPMI-1640 (Gibco), suplementado con 7,5 % de suero AB, 7,5 % de suero autólogo (Gemini Bio-Products) y se cultivaron (las de pacientes) en placas de cultivo de tejido de poliestireno de 6 pocillos a una densidad de 5×10^6 células/ml y en bolsas de conservación de plaquetas Baxter (las de sujetos normales a 37 °C, 5 % de CO₂). Después del cultivo durante la noche (FEC Día 1), las células se recolectaron antes de someterlas a enriquecimiento de monocitos. Para generar CD para el análisis fenotípico comparativo, las células se cultivaron en suero RPMI 1640 al 15 % en presencia de 1 ml de GM-CSF e IL4 (25 ng/ml; R&D Systems) durante 6 días.

Enriquecimiento de la población de monocitos con microesferas magnéticas

50 Para permitir determinar si la FEC activa los genes que hacen entrar a los monocitos en la vía de maduración de las células dendríticas, fue necesario desarrollar un procedimiento de enriquecimiento negativo de monocitos suave que eliminara la contribución de los linfocitos al análisis del transcriptoma pero minimizando la perturbación física o de la membrana celular de los monocitos. Se realizó un enriquecimiento de monocitos del conjunto de células mononucleares mediante un solo paso a través de columnas de afinidad. Este procedimiento de selección negativa limitó la perturbación física, mientras se eliminaban los linfocitos que se adherían a microesferas magnéticas (Miltenyi Biotec), conjugados con anticuerpos monoclonales relevantes (anti-CD4, CD8, CD19). Sin embargo, el enriquecimiento de monocitos FEC Día 1 más allá del 60 %-80 % resultó todo un desafío, porque la presentación disminuida de marcadores en la superficie de los linfocitos dañados por la FEC permitió a una fracción de los linfocitos T y B escapar de la retención en las columnas. Los pasos repetitivos a través de la columna de afinidad, para potenciar aún más la pureza de monocitos, no era una opción porque ese enfoque agrava la perturbación física de los monocitos filtrados pasivamente. Afortunadamente, una serie de análisis reveló que el daño preferencial de la FEC a los linfocitos evitaba la necesidad de purificación completa de los monocitos para una evaluación exacta del nivel de activación génica de las CD. Debido a su extrema sensibilidad al 8-MOP activado por UVA, el 99 % de los linfocitos procesados con FEC eran apoptóticos después de la incubación durante la noche (según se determinó mediante tinción con APO2-PE, azul de tripano y/o anexina-isotiocianato de fluoresceína (FITC)/yoduro de propidio). Debido a que la FEC causa apoptosis global de linfocitos, el 90 %-95 % de los leucocitos mononucleares viables en la fracción de FEC Día 1 eran monocitos. Este fenómeno explica la observación de que la eliminación de los linfocitos apoptóticos con microesferas magnéticas en múltiples pasos, realizada como sigue y que proporciona una pureza de monocitos superior al 95 %,

65

no altera los niveles de expresión génica observada en las poblaciones celulares estudiadas. Para lograr esa comparación, modificamos el procedimiento de purificación de monocitos adaptando un protocolo de selección negativa usando microesferas magnéticas y el imán EasySep. Se centrifugaron células mononucleares de sangre periférica a baja velocidad (120 g durante 10 minutos) para eliminar las plaquetas. A continuación, las células se marcaron usando el kit de aislamiento de monocitos II (Miltenyi Biotec) siguiendo el procedimiento del fabricante con las siguientes modificaciones: (1) el tampón consistió en solución salina tamponada con fosfato helada que contenía suero autólogo al 2 % y EDTA 1 mM (ácido etilendiaminotetraacético); (2) el tiempo de bloqueo se incrementó a 10 minutos; (3) el marcado con el cóctel de biotina-anticuerpo se incrementó a 20 minutos; y (4) las células se lavaron una vez entre el marcado con el cóctel de biotina-anticuerpo y las microesferas anti-biotina. Para evitar estimular los monocitos al pasarlos por una columna, las células marcadas magnéticamente se separaron de los monocitos sin marcar usando el imán EasySep (StemCell Technologies). Las células, en 2 ml de tampón en un tubo de poliestireno de 5 ml, se colocaron en el imán durante 10 minutos, y a continuación las células sin marcar se vertieron cuidadosamente a un tubo nuevo. Este procedimiento se repitió 2 veces, para potenciar al máximo la pureza de los monocitos. En este punto, debido a que la pureza aún era insuficiente, las células se volvieron a marcar con los reactivos del kit de aislamiento de monocitos II y se colocaron en el imán EasySep durante 10 minutos adicionales, y se eluyeron los monocitos sin marcar. La pureza final ($X = 96 \% \pm 4,5$) se evaluó mediante análisis por citometría de flujo de la tinción de CD14.

Inmunofenotipado

Los anticuerpos monoclonales específicos para monocitos y células dendríticas, incluyeron: CD14 (receptor de lipopolisacárido [LPS], monocitos); CD36 (receptor para células apoptóticas, monocitos); antígeno leucocitario humano DR-1 (HLA-DR; molécula de complejo mayor de histocompatibilidad [MHC] clase II); CD83 (marcador de células dendríticas); proteína de membrana asociada a lisosoma citoplasmática de células dendríticas (DC-LAMP; marcador de células dendríticas); y CD80 y CD86 (moléculas coestimuladoras B7. 1 y B7. 2). Los anticuerpos se obtuvieron de Beckman Coulter y se usaron a sus diluciones óptimas predeterminadas. Se estableció tinción de fondo con controles de isotipo apropiados, y se analizó la inmunofluorescencia usando un citómetro de flujo FC500 (Beckman Coulter). La tinción combinada de membrana y citoplasma se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante para la fijación y permeabilización de las células (kit Intraprep, Beckman Coulter).

Ensayo de presentación de antígenos

Poblaciones de linfocitos CD4⁺ recién aisladas, enriquecidas con microesferas magnéticas y expuestas a antígenos (2×10^6 /ml, 50 μ l/pocillo) de voluntarios se agregaron a monocitos (2×10^6 /ml, 50 μ l/pocillo) en presencia de toxoide tetánico (10 μ g/ml, 100 μ l/pocillo) y medio RPMI 1640/15 % de suero autólogo. Después de 5 días de cultivo, las células recibieron 1 μ Ci de [³H]-timidina y se incubaron durante la noche, se recolectaron y se contaron en un contador de centelleo líquido Beta (PerkinElmer). Los resultados se presentan como la media y la desviación estándar de 5 cultivos replicados.

Ensayo de MLR/CML

Para evaluar si los monocitos procesados con FEC son funcionalmente capaces de estimular la citotoxicidad por restricción del MHC clase I por los linfocitos T CD8, se estudiaron leucocitos mononucleares de 3 sujetos normales. Una unidad de sangre anticoagulada, obtenida recientemente de cada uno de los 3 voluntarios HLA-A2 positivos, sirvió como fuente de células dendríticas/estimuladoras de monocitos, antes y después de ser procesada a través del aparato clínico de FEC de una manera idéntica al procedimiento de FEC real. Se aislaron fracciones de células mononucleares de la sangre de inmediato antes del procesamiento por FEC (pre-FEC) y de inmediato después de la FEC (FEC D0). Después de la irradiación gamma (3000 rad, fuente de cesio) para asegurar la estimulación unidireccional de linfocitos T, se realizó una dilución seriada de la fracción Pre-FEC en RPMI 1640/15 % de suero autólogo, y 100 μ l que contenían de 25 000 a 250 células se sembraron en pocillos de placa de microtitulación de fondo redondo, en 5 réplicas. La fracción FEC D0 se incubó durante 18 horas en placas de pocillos grandes y se recolectó raspando los pocillos para liberar las células adheridas. A continuación se realizó una dilución en serie de las células resuspendidas y se colocaron en placas como anteriormente. Un donante normal A-2 negativo sirvió como fuente de linfocitos T CD4 y CD8 respondedores, purificados por selección positiva en columnas de microesferas magnéticas Miltenyi (pureza promedio: 98 %). A continuación se agregaron linfocitos T respondedores (50 000/pocillo en 100 μ l) a los pocillos que contenían estimuladores Pre-FEC o FEC-D0, y las placas se cultivaron durante 7 días a 37 °C en una incubadora con CO₂. Para las células diana, la línea de linfoblastos de hibridoma T-B A-2 positivo, 174 x CWM. T1, se marcó con ⁵¹Cr y se añadió a los cultivos de MLR a 10^4 células/pocillo. Después de 4 horas de incubación, las placas se centrifugaron y se retiraron 100 μ l de sobrenadante de cada pocillo para contar en un contador gamma. El "porcentaje de lisis específica" se definió como 100 veces la siguiente fracción:

cpm medio (muestra) - cpm medio (solo linfocitos T)

cpm medio (liberación máxima de detergente) - cpm medio (solo linfocitos T)

Aislamiento de ARN e hibridación de microarrays

El ARN total se aisló usando columnas RNeasy Mini Kit con tratamiento con DNasa I en la columna (QIAGEN). El rendimiento y la pureza del ARN se midieron usando el espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 y el bioanalizador Agilent 2100. Los ARNc fragmentados se hibridaron sobre chips humanos Affymetrix HG U133 Plus 2. 0, y el Laboratorio de Recursos WM Keck de la Universidad de Yale realizó un cribado de aproximadamente 47 400 genes y EST humanos. Los resultados de los microarrays están disponibles en Gene Expression Omnibus con el número de acceso GSE23604.

Análisis de los datos

Los datos sin procesar y sin normalizar generados por el programa informático Affymetrix GeneChip Operating Software Versión 1. 2 (GCOS 1. 2; Affymetrix) se analizaron usando el programa informático GeneSpring 7. 2 (Agilent Technologies-Silicon Genetics). Los datos se normalizaron usando Robust Multi-Array. Solo se incluyeron en el análisis conjuntos de sondas con un cambio en veces mínimo de > 2,0 combinado con una intensidad de señal promedio de 500 o más en aféresis, tal como leucaféresis, o muestras tratadas. La expresión génica diferencial se consideró como un cambio ≥ 2 veces y $P \leq 0,05$. El análisis de componentes principales (ACP) de los transcriptomas inducidos se realizó por metodología estándar. La participación en la vía de transducción de señales se identificó con el programa informático MetaCore Versión 1. 0 (GeneGo).

PCR cuantitativa ultrarrápida

La expresión de microarrays de genes seleccionados se confirmó en partes alícuotas de las mismas muestras de ARN, usando una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa ultrarrápida. Se realizó transcripción inversa del ARN a ADNc usando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). La transcripción inversa se realizó en un termociclador de 96 pocillos (MJ Research PTC-200) en las siguientes condiciones: 25 °C, 10 minutos, 37 °C, 120 minutos, 85 °C, 5 segundos. Se usó PCR ultrarrápida TaqMan para detectar transcripciones de DC-LAMP, CCR7, CD80, CD86 y CD14. Los cebadores y las sondas para cada secuencia se obtuvieron como ensayos de catálogo de expresión génica Taqman (Applied Biosystems). HPRT1 se usó como gen de referencia.

Resultados

La FEC induce grandes cambios en expresiones genéticas individuales

La estimulación por FEC de la activación de genes individuales en monocitos se expresó como la proporción entre FEC Día 1 y la expresión Pre-FEC para el gen relevante. Para evitar la inducción involuntaria de genes durante el enriquecimiento de monocitos, se usó un procedimiento de purificación negativa en columna, con lo que los linfocitos quedaron retenidos, y los monocitos se filtraron pasivamente. Los resultados revelaron que los monocitos procesados por FEC de pacientes y sujetos normales siguen siendo lo suficientemente viables como para expresar de manera reproducible una firma de transcriptoma común.

Se consideró que los genes estaban significativamente regulados por incremento o por disminución por FEC si el cambio en veces era ≥ 2 y la significación era $P \leq 0,05$ en comparación con Pre-FEC. Los niveles de transcritos de ARN de aproximadamente 3000 genes sufrieron cambios significativos en cada grupo de pacientes y en sujetos normales (tabla 2). Globamente, 1129 genes comunes habían sido regulados por incremento o por disminución por los monocitos procesados por FEC de pacientes con LCLT y EICH y de sujetos normales, lo que indica homogeneidad en la activación de genes inducida por FEC.

Tabla 2: Número de genes de monocitos con expresión alterada después de la FEC.

Fuente de monocitos	Total	Regulado por incremento	Regulado por disminución
Sujetos normales (solo):N=6	3666	1494 (41 %)	2172 (59 %)
LCLT (solo):N=3	4315	2613 (61 %)	1702 (38 %)
EICH (solo):N=3	4350	2658 (61 %)	1692 (39 %)
Número de genes significativamente inducidos o suprimidos por FEC.			

La expresión incrementada de numerosos genes asociados con la diferenciación, adhesión y función de las células dendríticas (tabla 3) respalda aún más la estimulación por la FEC de la entrada de monocitos en esa vía.

Tabla 3: :Expresión potenciada por FEC de genes marcadores de CD, proporción* de niveles post-FEC/pre-FEC

Gen	Atributos	LCLT y EICH (N-6) Proporción de expresión inducida	Sujetos normales (N-6) Proporción de expresión inducida
DC-LAMP	Proteína lisosómica de CD	27,6 p=1,2x10 ⁻⁰⁹	17,2 p=1,4x10 ⁻⁰⁷
GPNMB	Glucoproteína transmembrana	205,7 p=9,6x10 ⁻¹⁵	123,3 p=2,8x10 ⁻¹⁴
CD80	Molécula coestimuladora, B7. 1	13,4 p=2. 3x10 ⁻¹³	NC
CD86	Molécula coestimuladora, B7. 2 ⁸	NC	5,0 p=1,4x10 ⁻⁰⁵
CD40	Participa en la supervivencia de CD	2,3 p=5,7 ⁻⁰⁴	NC
Decisina	Tipo ADAM, expresada en CD maduras por LPS	26,5 p=1,0x10 ⁻⁰⁹	7,1 p=5,6x10 ⁻⁰⁴
CCR7	Molécula de migración dirigida de ganglios linfáticos	2,6 p=7,0x10 ⁻⁰³	NC
CD83	Molécula de maduración de CD	NC	2,3 p=0,03
OLR1	Lox1, receptor tipo lectina	13,6 p=3,3x10 ⁻⁰⁵	100,1 p=8,3x10 ⁻⁰⁸
CLEC5A	MDL-1	10,9 p=9,5x10 ⁻⁰⁷	45,5 p=1,6x10 ⁻⁰⁸
FPRL2	Receptor de péptido formilado-2	33,9 p=2,1x10 ⁻⁰⁸	43,2 p=1,9x10 ⁻⁰⁸
SDC2	Sindecano, proteoglucano de la superficie celular	21,7 p=9,3x10 ⁻⁰⁸	98,9 p=3,3x10 ⁻⁰⁹
THBS1	Trombospondina 1	6,2 p=7,8x10 ⁻⁰⁸	10,4 p=4,7x10 ⁻⁰⁹

* Proporción = (Expresión génica pre-FEC) / (expresión génica post-FEC), incremento en veces de la expresión de múltiples genes implicados en la maduración de CD y la función inducida por FEC. El impacto del tratamiento en la expresión génica se muestra como una *proporción de expresión inducida* (proporción entre la expresión post-FEC y pre-FEC para el gen pertinente). Se aisló ARN de 3 pacientes con LCLT y 3 pacientes con EICH y 6 sujetos normales en los puntos de tiempo relevantes.

5 En la tabla 1 se representan otros genes, cuya expresión se vio incrementada y que pueden considerarse marcadores moleculares de células dendríticas inmunoestimulantes.

10 Como era de esperar durante la maduración de monocitos a células dendríticas, la expresión de CD14 (marcador de monocitos) disminuyó, según se evaluó midiendo la intensidad de fluorescencia media en las poblaciones de monocitos de todos los pacientes y sujetos normales, después del cultivo durante la noche de monocitos procesados por FEC. Este resultado se confirmó en los estudios de RT-PCR de las células post-FEC de los pacientes (no se muestran los resultados). Otros factores, cuya expresión se redujo indicando maduración de monocitos a células dendríticas se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Expresión reducida por FEC de genes marcadores de monocitos, proporción* de niveles post-FEC/pre-FEC

Gen	Atributos	LCLT y EICH (N = 6) Proporción de expresión inducida	Sujetos normales (N = 6) Proporción de expresión inducida
CD33	Proteína de la superficie celular expresada en monocitos	-2,2 p=4,5x10 ⁻⁰⁴	NC
CD36	Receptor para células apoptóticas	-7,4 p=7,9x10 ⁻⁰⁵	NC
FCGR1A	Receptor para el fragmento 1A de IgGfc	-6,9 p=6,6x10 ⁻⁰⁵	-4,4 p=2,1x10 ⁻⁰³

* Proporción = (Expresión génica pre-FEC) / (Expresión génica post-FEC), disminución en veces de la expresión de genes distintivos de monocitos inducidos por FEC, al diferenciarse los monocitos en CD. El impacto del tratamiento en la expresión génica se muestra como una *proporción de expresión inducida* (proporción entre la expresión post-FEC y pre-FEC para el gen pertinente). Se aisló ARN de 3 pacientes con LCLT y 3 pacientes con EICH y 6 sujetos normales en los puntos de tiempo relevantes.

- 5 Otros factores, cuya expresión se redujo y por tanto indican maduración de monocitos a células dendríticas inmunosupresoras se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Expresión potenciada por FEC de genes asociados a inmunosupresión, proporción* de niveles post-FEC/pre-FEC.

10

Gen	Atributos normales	LCLT y EICH (N-6) Proporción de expresión inducida	Sujetos normales (N-6) Proporción de expresión inducida
IDO	Indolamina	27,8 p=4,0x10 ⁻¹⁰	9,4 p=1,1x10 ⁻⁰⁶
KMO	quinurenina 3-hidroxilasa	6,0 p=2,5x10 ⁻⁰⁶	NC
IL10	Interleucina 10	6,3 p=9,2x10 ⁻⁰⁶	8,6 p=5,7x10 ⁻⁰⁶

*Proporción = (Expresión génica pre-FEC) / (Expresión génica post-FEC), incremento en veces de la expresión inducida por FEC de los genes que contribuyen a la capacidad de las CD de inhibir las reacciones inmunitarias mediadas por linfocitos T. El impacto del tratamiento en la expresión génica se muestra como una *proporción de expresión inducida* (proporción entre la expresión post-FEC y pre-FEC para el gen pertinente). Se aisló ARN de 3 pacientes con LCLT y 3 pacientes con EICH y 6 sujetos normales en los puntos de tiempo relevantes.

Experimento 4 - Marcadores de moléculas de superficie y mediadores funcionales de CD inmunoestimulantes.

- 15 Se realizó otro análisis del transcriptoma de células dendríticas inducidas por FEC para identificar un subconjunto de productos génicos de moléculas de superficie como marcadores y mediadores funcionales de células dendríticas inmunoestimulantes. Se establecieron referencias cruzadas entre 466 genes con regulación por incremento inducida por FEC en células dendríticas y aproximadamente 2000 genes transmembrana humanos de longitud completa conocidos o presuntos para identificar 87 proteínas de superficie en común.

20 Materiales y procedimientos

Obtención de leucocitos y plaquetas

Todas las muestras se obtuvieron de sujetos jóvenes y sanos que no tomaban medicamentos, incluyendo ácido acetilsalicílico, que se sabe que influye en la función plaquetaria. Las muestras se obtuvieron siguiendo las directrices de la Comisión de Revisión de Investigación Humana de Yale y se otorgó consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se extrajeron muestras de sangre periférica a través de una aguja de calibre 19 de la vena antecubital con jeringas que contenían heparina, a continuación se aplicaron a Ficoll-Hypaque (Gallard-Schlessinger, Carle Place, NY). Después de la centrifugación a 180 g, se recogió la interfase que contenía la fracción de leucocitos mononucleares y se lavó dos veces en HBSS, a continuación se resuspendió en medio RPMI-1640 (GIBCO) a una concentración final de 5×10^6 células mononucleares/ml. Las células se usaron dentro de una hora de haber sido obtenidas.

Preparación de plasma rico en plaquetas

La sangre completa se centrifugó a 150 g durante 15 minutos a temperatura ambiente. La capa de plasma rico en plaquetas (PRP) se recogió y se centrifugó a 900 g durante 5 minutos, y el sedimento de plaquetas se resuspendió en RPMI 1640 a la concentración deseada.

Preparación de placas

El paso por placa se realizó usando un sistema Glycotech (Glycotech, Rockville, MD). Este sistema constaba de una vía de flujo volumétrico que medía 20 000 x 10 000 x 254 micras (largo x ancho x alto). La placa inferior de este sistema estaba compuesta por una placa de Petri de 15 mm (BD Biosciences, Durham, NC) separada por una junta y conectada a vacío a una plataforma de flujo acrílica, que formaba la placa superior. Para el recubrimiento previo con plaquetas, antes de ensamblar la cámara de flujo, se colocaron 20 gotas de la concentración deseada de PRP en el centro de la placa de Petri y las plaquetas se dejaron reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente. La placa de Petri se lavó dos veces con 2 ml de RPMI y a continuación se ensambló la cámara de flujo.

Cultivo durante la noche

Cuando era necesario el cultivo durante la noche, las células se centrifugaron y se resuspendieron en medio RPMI-1640 (GIBCO), suplementado con suero AB al 15 % (Gemini Bio-Products) a una concentración final de 5×10^6 células/ml. Las células se cultivaron durante la noche durante 18 horas en placas de cultivo de tejidos de poliestireno de 12 pocillos (2 ml por pocillo) a 37 °C en 5 % de CO₂.

Inmunofenotipado

Los anticuerpos monoclonales para inmunofenotipado incluyeron CD14 (receptor de LPS; monocitos), CD11c (subunidad de la integrina; monocitos y CD), HLA-DR (molécula de MHC clase II), CD83 (marcador de CD), CD62p (P-selectina; plaquetas activadas), y CD61 (subunidad de la integrina; plaquetas). Los anticuerpos se obtuvieron de Beckman Coulter (CD14, CD11c, HLADR, CD83) o Sigma (CD62p, CD61) y se usaron a sus diluciones óptimas predeterminadas. Se estableció tinción de fondo con controles de isotipo apropiados, y se analizó la inmunofluorescencia usando un citómetro de flujo FC500 (Beckman Coulter). La tinción de la membrana con dos colores se realizó añadiendo las concentraciones óptimas predeterminadas de ambos anticuerpos directamente conjugados a FITC o PE e incubando durante 20 minutos a 4 °C, seguido de lavado para eliminar los anticuerpos no unidos. La tinción combinada de membrana y citoplasma se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante para la fijación y permeabilización de las células (kit Intraprep, Beckman Coulter).

Resultados

Las poblaciones pasadas por placa y/o PBMC D1 mostraron una regulación por incremento significativa de la expresión en superficie analizada de SIRPa, ICAM1, CXCL16, LIGHT, PLAUR (CD87, activador de plasminógeno, receptor de uroquinasa), MSR1, Neu1 (sialidasa), CD137L y CATB (CTSB, catepsina B).

Experimento 5 - Determinación de la expresión de marcadores moleculares y la complejidad por FSC/SSC después de pasar monocitos a través de la cámara de flujo

Materiales y procedimientos

Se pasaron monocitos a través de un dispositivo representado en la figura 19. En resumen, se centrifugó una muestra de sangre a baja velocidad a través de un gradiente de Ficoll para obtener, por ejemplo, 8 ml de muestra con una concentración de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de, por ejemplo, 10^{10} células/ml.

La cámara se había recubierto previamente con plaquetas. La muestra se pasó a través de la cámara a aproximadamente 0,028 Pa. A continuación la cámara se lavó con aproximadamente 3 ml de RPMI a 0,028 Pa. Se realizó un segundo lavado con 30-55 ml de RPMI a aproximadamente 1,2 Pa. Los monocitos activados recogidos se combinaron, se incubaron durante un día y se usaron para otros análisis (PBMC D1 PP). Como control, PBMC que no se pasaron a través del dispositivo y se incubaron durante un día (PBMC D1). Como control adicional se obtuvieron

CD inmaduras rápidas cultivando directamente PBMC en presencia de GM-CSF e IL-4 (CD inmaduras rápidas). Además, las PBMC se analizaron directamente después de recolectar a través de un gradiente de Ficoll (PBMC frescas (Ficoll)).

5 A continuación las células y los controles se analizaron para determinar la expresión de HLA-DR, CD86, ICAM-1 y PLAUR. Se volvieron a analizar para determinar la complejidad por FSC/SSC. Los resultados de HLA-DR se representan en la figura 20 y los de complejidad por FSC/SSC en las figuras 21 y 22. En la figura 23 se muestra un sumario.

10 **Resultados**

Los resultados muestran que las células sometidas a centrifugación a través de un gradiente de Ficoll ya parecen experimentar fuerzas físicas suficientes para comenzar a diferenciarse como se hace evidente al incubar estas células durante un día (PBMC D1). Sin embargo, la activación y diferenciación es más pronunciada después de pasar la placa a través del dispositivo (PDMC D1 PP). Las células dendríticas obtenidas por procedimientos de acuerdo con la invención en ausencia de, por ejemplo, 8-MOP y UV-A, tienen además un patrón más complejo y distintivo que las CD rápidas inmaduras obtenidas con cócteles de citocinas.

20 **Experimento 6 - Determinar la influencia de 8-MOP y UVA en monocitos activados**

Materiales y procedimientos

Se pasaron monocitos a través de un dispositivo derivado del sistema Therakos. Las dimensiones de la cámara de flujo eran 30 mm de alto, 1600 mm de largo y 1 mm de alto. En resumen, se centrifugó una muestra de sangre a baja velocidad a través de un gradiente de Ficoll para obtener por ejemplo 80 ml de muestra con una concentración de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de por ejemplo $1,5 \cdot 10^6$ células/ml. La cámara se recubrió previamente con plaquetas. La muestra se pasó a través de la cámara durante 60 min a un caudal de aproximadamente 24 ml/min que corresponde a una tensión de corte de aproximadamente 0,13 Pa. Los monocitos activados recolectados se centrifugaron a baja velocidad y se resuspendieron en un pequeño volumen de medio que comprendía 8-MOP y se radiaron con se combinaron, se incubaron durante un día y se usaron para otros análisis (PBMC + PP Día 1). Como control no se pasaron PBMC a través del dispositivo y se incubaron durante un día (PBMC Día 1). Además, PBMC se analizaron directamente después de la recolección a través de un gradiente de Ficoll (PBMC Día 1). A continuación PBMC + PP Día 1 se trataron además con 8-MOP y UVA (PUVA).

35 A continuación se analizaron las células y controles para determinar la expresión de GILZ. Los resultados de GILZ se representan en la figura 24.

Resultados

40 Los resultados muestran que células que monocitos activados que se diferenciarían en células dendríticas inmunoestimulantes pueden canalizarse hacia células dendríticas inmunosupresoras aplicando 8-MOP y UVA.

Referencias:

- 45 1. Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG, Mane S, Lewis J, Filler R *et al.* Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood* 2010; 116(23): 4838-4847.
- 50 2. Cella M, Scheidegger D, PalmerLehmann K, Lane P, Lanzavecchia A, Alber G. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity:T-T help via APC activation. *Journal of Experimental Medicine* 1996; 184(2): 747-752.
- 55 3. de Saint-Vis B, Vincent J, Vandenabeele S, Vanbervliet B, Pin JJ, Ait-Yahia S *et al.* A novel lysosome-associated membrane glycoprotein, DC-LAMP, induced upon DC maturation, is transiently expressed in MHC class II compartment. *Immunity* 1998; 9(3): 325-336.
4. Slavik JM, Hutchcroft JE, Bierer BE. CD80 and CD86 are not equivalent in their ability to induce the tyrosine phosphorylation of CD28. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274(5): 3116-3124.
- 60 5. Kang HK, Lee HY, Kim MK, Park KS, Park YM, Kwak JY *et al.* The synthetic peptide Trp- Lys-Tyr-Met-Val-D-Met inhibits human monocyte-derived dendritic cell maturation via formyl peptide receptor and formyl peptide receptor-like 2. *Journal of Immunology* 2005; 175(2): 685-692.
- 65 6. Ripoll VM, Irvine KM, Ravasi T, Sweet MJ, Hume DA. Gpnmb is induced in macrophages by IFN-gamma and lipopolysaccharide and acts as a feedback regulator of proinflammatory responses. *Journal of Immunology* 2007; 178(10): 6557-6566.

7. Chen SQ, Springer TA. Selectin receptor-ligand bonds: Formation limited by shear rate and dissociation governed by the Bell model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98(3): 950-955.
- 5 8. Thomas WE. Understanding the counterintuitive phenomenon of catch bonds. *Current Nanoscience* 2007; 3: 63-83.
9. Xiong JP, Stehle T, Zhang RG, Joachimiak A, Frech M, Goodman SL *et al.* Crystal structure of the extracellular segment of integrin alpha V beta 3 in complex with an Arg-Gly-Asp ligand. *Science* 2002; 296(5565): 151-155.
- 10 10. Weisel JW, Nagaswami C, Vilaire G, Bennett JS. Examination of the Platelet Membrane Glycoprotein-IIIB-IIIA Complex and its Interaction with Fibrinogen and Other Ligands by Electron-Microscopy. *Journal of Biological Chemistry* 1992; 267(23): 16637-16643.
- 15 11. Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A, Lesznik GR, Drillings M. Platelet alpha-granule proteins - studies on release and subcellular-localization. *Blood* 1979; 53(4): 604-618.
- 20 12. Ruoslahti E. RGD and other recognition sequences for integrins. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 1996; 12: 697-715.
13. Zhou LJ, Tedder TF. CD14+ blood monocytes can differentiate into functionally mature CD83+ dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996;93(6):2588-2592.
- 25 14. Klein E. CD83 localization in a recycling compartment of immature human monocyte-derived dendritic cells. *International Immunology*. 2005;17(4):477-487.
- 30 15. Renzo MD, Rubegni P, Pasqui AL, *et al.* Extracorporeal photopheresis affects interleukin (IL)-10 and IL-12 production by monocytes in patients with chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2005;153(1):59-65.
- 35 16. Gasparro FP, Bevilacqua PM, Goldminz D, *et al.* Repair of 8-MOP photoadducts in human lymphocyte. In *DNA Damage and Repair in Human Tissues* (editado por B. M. Sutherland y A. D. Woodhead). Plenum Press, New York.
17. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2003;21:685-711.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TRANSIMMUNE AG, YALE UNIVERSITY

5 <120> Procedimiento para obtener células dendríticas inmunosupresoras

<130> T 7757-WO

<150> GB1300052.6

10 <151> 2013-01-03

<150> USP 61/748,550

<151> 2013-01-03

15 <160> 105

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

20 <211> 10515

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 1

25

```

ggaggagggg gagcacaggc ttgaccgat agtaacctct gcgctcgggtg cagccgaatc      60
tataaaagga actagtcccc gcaaaaaccc cgtaattgcg agcgagagtg agtggggccg      120
ggaccgcag agccgagccc acccttctct cccgggctgc gccagggcag ggcggggagc      180
tccgcgcacc aacagagccg gttctcaggg cgctttgctc cttgtttttt ccccggttct      240
gttttctccc cttctccgga aggcttgtca aggggtagga gaaagagacg caaacacaaa      300
agtggaaaac agttaatgac cagccacggc gtccctgctg tgagctctgg ccgctgcctt      360
ccagggtccc cgaccacac gctgggggtg ctggctgagg gaacatggct tgttgccctc      420
agctgaggtt gctgctgtgg aagaacctca ctttcagaag aagacaaaca tgtcagctgc      480
tgctggaagt ggctggcct ctatattctc tctctgacct gatctctgtt cggctgagct      540
accacccta tgaacaacat gaatgccatt ttccaaataa agccatgcc tctgcaggaa      600
cacttccttg ggttcagggg attatctgta atgccaacaa ccctgtttc cgttaccoga      660
ctcctgggga ggctcccgga gttggttgaa actttaacaa atccattgtg gctcgcctgt      720
tctcagatgc tcggaggctt cttttataca gccagaaaga caccagcatg aaggacatgc      780
gcaaagtctc gagaacatta cagcagatca agaaatccag ctcaaacttg aagcttcaag      840
atctcctggt ggacaatgaa accttctctg ggttcctgta tcacaacctc tctctcccaa      900
agtctactgt ggacaagatg ctgagggctg atgtcattct ccacaaggta tttttgcaag      960
gctaccagtt acatctgaca agtctgtgca atggatcaaa atcagaagag atgattcaac     1020
ttggtgacca agaagtttct gagctttgtg gcctaccaag ggagaaactg gctgcagcag     1080
agcgagtact tcgttccaac atggacatcc tgaagccaat cctgagaaca ctaaactcta     1140
catctccctt cccgagcaag gagctggctg aagccacaaa aacattgctg catagtcttg     1200
    
```

ES 2 795 927 T3

ggactctggc ccaggagctg ttcagcatga gaagctggag tgacatgcga caggaggtga	1260
tgtttctgac caatgtgaac agctccagct cctccacca aatctaccag gctgtgtctc	1320
gtattgtctg cgggcatccc gagggagggg ggctgaagat caagtctctc aactggtatg	1380
aggacaacaa ctacaaagcc ctctttggag gcaatggcac tgaggaagat gctgaaacct	1440
tctatgacaa ctctacaact ccttactgca atgatttgat gaagaatttg gagtctagtc	1500
ctctttcccg cattatctgg aaagctctga agccgctgct cgttgggaag atcctgtata	1560
cacctgacac tccagccaca aggcaggtca tggctgaggt gaacaagacc ttccaggaac	1620
tggctgtggt ccatgatctg gaaggcatgt gggaggaact cagccccaag atctggacct	1680
tcatggagaa cagccaagaa atggaccttg tccggatgct gttggacagc agggacaatg	1740
accacttttg ggaacagcag ttggatggct tagattggac agcccaagac atcgtggcgt	1800
ttttggccaa gcaccagag gatgtccagt ccagtaatgg ttctgtgtac acctggagag	1860
aagctttcaa cgagactaac caggcaatcc ggaccatata tcgcttcatg gagtgtgtca	1920
acctgaacaa gctagaacct atagcaacag aagtctggct catcaacaag tccatggagc	1980
tgctggatga gaggaagtgc tgggctggta ttgtgttcac tggaattact ccaggcagca	2040
ttgagctgcc ccatcatgtc aagtacaaga tccgaatgga cattgacaat gtggagagga	2100
caaataaaat caaggatggg tactgggacc ctggtcctcg agctgacccc tttgaggaca	2160
tgcggtacgt ctgggggggc ttgcctact tgcaggatgt ggtggagcag gcaatcatca	2220
gggtgctgac gggcaccgag aagaaaactg gtgtctatat gcaacagatg ccctatccct	2280
gttacgttga tgacatcttt ctgcggtgta tgagccggtc aatgccctc ttcatgacgc	2340
tggcctggat ttactcagtg gctgtgatca tcaagggcat cgtgtatgag aaggaggcac	2400
ggctgaaaga gaccatgcgg atcatgggcc tggacaacag catcctctgg tttagetggt	2460
tcattagtag cctcattcct cttcttgtga gcgctggcct gctagtggtc atcctgaagt	2520
taggaaacct gctgccctac agtgatecca gcgtggtggt tgtcttctg tccgtgtttg	2580
ctgtggtgac aatcctgcag tgcttctga ttagcacact cttctccaga gccaacctgg	2640
cagcagcctg tgggggcatc atctacttca cgctgtacct gccctacgtc ctgtgtgtgg	2700
catggcagga ctacgtgggc ttcacactca agatcttcgc tagcctgctg tctcctgtgg	2760
cttttgggtt tggtgtgag tactttgcc tttttgagga gcagggcatt ggagtgcagt	2820
gggacaacct gtttgagagt cctgtggagg aagatggctt caatctcacc acttcggtct	2880
ccatgatgct gtttgacacc ttctctatg gggatgatgac ctggtacatt gaggetgtct	2940
ttccaggcca gtacggaatt cccaggccct ggtattttcc ttgcaccaag tctactggt	3000
ttggcgagga aagtgatgag aagagccacc ctggttccaa ccagaagaga atatcagaaa	3060

ES 2 795 927 T3

tctgcatgga ggaggaaccc acccacttga agctgggctg gtccattcag aacctggtaa 3120
aagtctaccg agatgggatg aaggtggctg tcgatggcct ggcactgaat ttttatgagg 3180
gccagatcac ctccctcctg ggccacaatg gagcggggaa gacgaccacc atgtcaatcc 3240
tgaccgggtt gttccccccg acctcgggca ccgcctacat cctgggaaaa gacattcctt 3300
ctgagatgag caccatccgg cagaacctgg gggctctgtc ccagcataac gtgctgttt 3360
acatgctgac tgtcgaagaa cacatctggt tctatgcccg cttgaaaggg ctctctgaga 3420
agcacgtgaa ggcgggatg gagcagatgg ccctggatgt tggtttgcca tcaagcaagc 3480
tgaaaagcaa aacaagccag ctgtcaggtg gaatgcagag aaagctatct gtggccttgg 3540
cctttgtcgg gggatctaag gttgtcattc tggatgaacc cacagctggt gtggaccctt 3600
actcccgcag gggaaatgag gagctgctgc tgaataaccg acaaggccgc accattattc 3660
tctctacaca ccacatggat gaagcggagc tccctgggga caggattgcc atcatctccc 3720
atgggaagct gtgctgtgtg ggctcctccc tgtttctgaa gaaccagctg ggaacaggct 3780
actacctgac cttggtcaag aaagatgtgg aatcctccct cagttcctgc agaaacagta 3840
gtagcactgt gtcataacctg aaaaaggagg acagtgtttc tcagagcagt tctgatgctg 3900
gcctgggcag cgaccatgag agtgacacgc tgaccatoga tgtctctgct atctccaacc 3960
tcatcaggaa gcatgtgtct gaagcccggc tggtggaaga catagggcat gagctgacct 4020
atgtgctgcc atatgaagct gctaaggagg gagcctttgt ggaactcttt catgagattg 4080
atgaccggct ctcagacctg ggcatttcta gttatggcat ctcagagacg accctggaag 4140
aaatattcct caaggtggcc gaagagagtg gggtgatgc tgagacctca gatggtacct 4200
tgccagcaag acgaaacagg cgggccttcg gggacaagca gagctgtctt cgcctgtca 4260
ctgaagatga tgctgtgat ccaaagatt ctgacataga cccagaatcc agagagacag 4320
acttgctcag tgggatggat ggcaaagggt cctaccagggt gaaaggctgg aaacttacac 4380
agcaacagtt tgtggccctt ttgtggaaga gactgctaat tgccagacgg agtcggaaag 4440
gattttttgc tcagattgtc ttgccagctg tgtttgtctg cattgccctt gtgttcagcc 4500
tgatcgtgcc accctttggc aagtacccca gcctggaact tcagccctgg atgtacaacg 4560
aacagtacac atttgtcagc aatgatgctc ctgaggacac gggaaccttg gaactcttaa 4620
acgcctcac caaagacctt ggcttcggga cccgctgtat ggaaggaaac ccaatccag 4680
acagccctg ccaggcaggg gaggaagagt ggaccactgc ccagttccc cagaccatca 4740
tggacctctt ccagaatggg aactggacia tgcagaaccc ttcacctgca tgccagtgt 4800
gcagcgacaa aatcaagaag atgctgcctg tgtgtcccc aggggcaggg gggctgctc 4860
ctccacaaag aaaacaaaac actgcagata tccctcagga cctgacagga agaaacattt 4920
cggattatct ggtgaagacg tatgtgcaga tcatagccaa aagcttaaag aacaagatct 4980

ES 2 795 927 T3

ggggtgaatga gtttaggtat ggcggctttt ccctgggtgt cagtaatact caagcacttc 5040
 ctccgagtca agaagttaat gatgccatca aacaaatgaa gaaacaccta aagctggcca 5100
 aggacagttc tgcagatcga tttctcaaca gcttgggaag atttatgaca ggactggaca 5160
 ccaaaaaataa tgtcaagggtg tggttcaata acaagggctg gcatgcaatc agctctttcc 5220
 tgaatgtcat caacaatgcc attctccggg ccaacctgca aaagggagag aaccctagcc 5280
 attatggaat tactgcttcc aatcatcccc tgaatctcac caagcagcag ctctcagagg 5340
 tggctctgat gaccacatca gtggatgtcc ttgtgtccat ctgtgtcatc tttgcaatgt 5400
 ccttcgtccc agccagcttt gtctgtattcc tgatccagga gggggtcagc aaagcaaac 5460
 acctgcagtt catcagtgga gtgaagcctg tcatctactg gctctctaata tttgtctggg 5520
 atatgtgcaa ttacgtttgc cctgccacac tgggtcattat catcttcac tgcctccagc 5580
 agaagtccca tgtgtcctcc accaatctgc ctgtgctagc ccttctactt ttgctgtatg 5640
 ggtgtgcaat cacacctctc atgtaccag cctcctttgt gttcaagatc ccagcacag 5700
 cctatgtggt gctcaccagc gtgaacctct tcattggcat taatggcagc gtggccacct 5760
 ttgtgctgga gctgttcacc gacaataagc tgaataatat caatgatatc ctgaagtccg 5820
 tgttcttgat cttcccacat ttttgctgg gacgagggtc catcgacatg gtgaaaaacc 5880
 aggcaatggc tgatgccctg gaaaggtttg gggagaatcg ctttgtgtca ccattatctt 5940
 gggacttggt gggacgaaac ctcttcgcca tggccgtgga aggggtggtg ttcttcctca 6000
 ttactgttct gatccagtac agattcttca tcaggcccag acctgtaaat gcaaagctat 6060
 ctctctgaa tgatgaagat gaagatgtga ggcgggaaag acagagaatt cttgatggtg 6120
 gaggccagaa tgacatctta gaaatcaagg agttgacgaa gatatataga aggaagcggg 6180
 agcctgctgt tgacaggatt tgcgtgggca ttctctctgg tgagtgtctt gggctcctgg 6240
 gagttaatgg ggctggaaaa tcatcaactt tcaagatgtt aacaggagat accactgtta 6300
 ccagaggaga tgctttcctt aacaaaaata gtatcttata aaacatccat gaagtacatc 6360
 agaacatggg ctactgcctc cagtttgatg ccatcacaga gctgttgact gggagagaac 6420
 acgtggagtt ctttgccctt ttgagaggag tcccagagaa agaagttggc aaggttggtg 6480
 agtgggcgat tcggaaactg ggcctcgtga agtatggaga aaaatatgct ggtaactata 6540
 gtggaggcaa caaacgcaag ctctctacag ccatggcttt gatcggcggg cctcctgtgg 6600
 tgtttctgga tgaaccacc acaggcatgg atcccaaagc ccggcgggtc ttgtggaatt 6660
 gtgccctaag tgttgtcaag gaggggagat cagtagtgct tacatctcat agtatggaag 6720
 aatgtgaagc tctttgcact aggatggcaa tcatggtcaa tggaaggttc aggtgccttg 6780
 gcagtgcca gcatctaaaa aataggtttg gagatggtta tacaatagtt gtacgaatag 6840

ES 2 795 927 T3

caggggtccaa cccggacctg aagcctgtcc aggatttctt tggacttgca tttcctggaa 6900
 gtgttctaaa agagaaacac cggaacatgc tacaatacca gcttccatct tcattatctt 6960
 ctctggccag gatattcagc atcctctccc agagcaaaaa gcgactccac atagaagact 7020
 actctgtttc tcagacaaca cttgaccaag tatttgtgaa ctttgccaag gaccaaagtg 7080
 atgatgacca cttaaaagac ctctcattac acaaaaaacca gacagtagtg gacggtgcag 7140
 ttctcacatc ttttctacag gatgagaaag tgaaagaaag ctatgtatga agaatcctgt 7200
 tcatacgggg tggctgaaag taaagaggaa ctgactttc ctttgcacca tgtgaagtgt 7260
 tgtggagaaa agagccagaa gttgatgtgg gaagaagtaa actggatact gtactgatac 7320
 tattcaatgc aatgcaattc aatgcaatga aaacaaaatt ccattacagg ggcagtgccct 7380
 ttgtagccta tgtcttgtat ggctctcaag tgaaagactt gaatttagtt ttttacctat 7440
 acctatgtga aactctatta tggaaaccaa tggacatatg ggtttgaact cacacttttt 7500
 tttttttttt tgttcctgtg tattctcatt ggggttgcaa caataattca tcaagtaatc 7560
 atggccagcg attattgatc aaaatcaaaa ggtaatgcac atcctcatto actaagccat 7620
 gccatgccca ggagactggg ttcccgggtga cacatccatt gctggcaatg agtgtgccag 7680
 agttattagt gccaaagttt tcagaaagtt tgaagcacca tgggtgtgtca tgetcacttt 7740
 tgtgaaagct gctctgctca gagtctatca acattgaata tcagttgaca gaatggtgcc 7800
 atgcgtggct aacatcctgc tttgattccc tctgataagc tgttctggtg gcagtaacat 7860
 gcaacaaaaa tgtgggtgtc tccaggcacg ggaaacttgg ttccattgtt atattgtcct 7920
 atgcttcogag ccatgggtct acagggtcat ccttatgaga ctotaaata tacttagatc 7980
 ctggtaaagag gcaaagaatc aacagccaaa ctgctggggc tgcaagctgc tgaagccagg 8040
 gcattgggatt aaagagattg tgcgttcaaa cctagggag cctgtgccca tttgtcctga 8100
 ctgtctgcta acatggtaca ctgcatctca agatgtttat ctgacacaag tgtattattt 8160
 ctggcttttt gaattaatct agaaaatgaa aagatggagt tgtattttga caaaaatgtt 8220
 tgtacttttt aatgttattt ggaattttaa gttctatcag tgacttctga atccttagaa 8280
 tggcctcttt gtagaacctc gtggataga ggagtatggc cactgccccca ctatttttat 8340
 tttcttatgt aagtttgcct atcagtcctg actagtgccct agaaagcaat gtgatggtca 8400
 ggatctcatg acattatatt tgagtttctt tcagatcatt taggatactc ttaatctcac 8460
 ttcacaaac aaatattttt tgagtgtatg ctgtagctga aagagtatgt acgtacgtat 8520
 aagactagag agatattaag tctcagtaca cttcctgtgc catgttatto agctcactgg 8580
 tttacaaata taggttgtct tgtggttgta ggagcccact gtaacaatac tgggcagcct 8640
 tttttttttt ttttttaatt gcaacaatgc aaaagccaag aaagtataag ggtcacaagt 8700
 ctaaacaatg aattcttcaa cagggaaaac agctagcttg aaaacttgcct gaaaaacaca 8760

ES 2 795 927 T3

acttgtgttt atggcattta gtaccttcaa ataattggct ttgcagatat tggatacccc 8820
 attaaatctg acagtctcaa atttttcatc tcttcaatca ctagtcaaga aaaatataaa 8880
 aacaacaaat acttccatat ggagcatttt tcagagtttt ctaaccagc cttatttttc 8940
 tagtcagtaa acatttgtaa aaatactggt tcaactaatac ttactgttaa ctgtcttgag 9000
 agaaaagaaa aatatgagag aactattggt tggggaagtt caagtgatct ttcaatatca 9060
 ttactaaactt cttccacttt ttccagaatt tgaatattaa cgctaaaggt gtaagacttc 9120
 agatttcaaa ttaatctttc tatatttttt aaatttacag aatattatat aaccactgc 9180
 tgaaaaagaa aaaaatgatt gttttagaag ttaaagtcaa tattgatttt aaatataagt 9240
 aatgaaggca tatttccaat aactagtgat atggcatcgt tgcattttac agtatcttca 9300
 aaaatacaga atttatagaa taatttctcc tcatttaata tttttcaaaa tcaaagttat 9360
 ggtttcctca ttttactaaa atcgtattct aattcttcat tatagtaa atctatgagcaa 9420
 ctcttactt cggttcctct gatttcaagg ccatatttta aaaaatcaaa aggcactgtg 9480
 aactattttg aagaaaacac aacattttaa tacagattga aaggacctct tctgaagcta 9540
 gaaacaatct atagttatac atcttcatta atactgtggt acctttttaa atagtaattt 9600
 tttacatttt cctgtgtaaa cctaattgtg gttagaaattt ttaccaactc tatactcaat 9660
 caagcaaaat ttctgtatat tccctgtgga atgtacctat gtgagtttca gaaattctca 9720
 aaatacgtgt tcaaaaattt ctgcttttgc atctttggga cacctcagaa aacttattaa 9780
 caactgtgaa tatgagaaat acagaagaaa ataataagcc ctctatacat aaatgccag 9840
 cacaattcat tgttaaaaa caaccaaac tcacactact gtatttcatt atctgtactg 9900
 aaagcaaatg ctttgtgact attaaatggt gcacatcatt cattcactgt atagtaatca 9960
 ttgactaaag ccatttgtct gtgttttctt cttgtggttg tatatatcag gtaaaatatt 10020
 ttccaaagag ccatgtgtca tgtaatactg aaccactttg atattgagac attaatttgt 10080
 acccttgta ttatctacta gtaataatgt aatactgtag aaatattgct ctaattcttt 10140
 tcaaaattgt tgcaccccc ttagaatggt tctatttcca taaggattta ggtatgctat 10200
 tatcccttct tataccctaa gatgaagctg tttttgtgct ctttgttcat cattggccct 10260
 cattccaagc actttacgct gtctgtaatg ggatctattt ttgcactgga atatctgaga 10320
 attgcaaac tagacaaaag tttcacaaca gatttctaag ttaaactcatt ttcattaaaa 10380
 ggaaaaaaga aaaaaaattt tgtatgtcaa taactttata tgaagtatta aaatgcatat 10440
 ttctatgttg taatataatg agtcacaaaa taaagctgtg acagttctgt tggctctacag 10500
 aaaaaaaaa aaaaa 10515

<210> 2
 <211> 4564
 <212>ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

ES 2 795 927 T3

ggggaggcgc cgggggcgcg cgcgcgcgcg ctgggcgctg ctgggctgcg gcggcggcgg 60
 cggcggcggg gtactatg gcggagtcgg ccggagcctc ctccctcttc ccccttgttg 120
 tcctcctgct cgcgggcagc ggcgggtccg ggccccgggg ggtccaggct ctgctgtgtg 180
 cgtgcaccag ctgcctccag gccaaactaca cgtgtgagac agatggggcc tgcattggtt 240
 ccattttcaa tctggatggg atggagcacc atgtgcgcac ctgcatcccc aaagtggagc 300
 tggccctgct cgggaagccc ttctactgcc tgagctcgga ggacctgccc aacacccact 360
 gctgctacac tgactactgc aacaggatcg acttgagggt gccagtggt cacctcaagg 420
 agcctgagca cccgtccatg tggggcccgg tggagctggt aggcattatc gccggcccgg 480
 tgttcctcct gttcctcctc atcatcattg ttttccttgt cattaactat catcagcgtg 540
 tctatcacia ccgccagaga ctggacatgg aagatccctc atgtgagatg tgtctctcca 600
 aagacaagac gctccaggat cttgtctacg atctctccac ctccagggtct ggctcaggg 660
 taccctcctt tgtccagcgc acagtggccc gaaccatcgt tttacaagag attattggca 720
 agggctcgggt tggggaagta tggcggggcc gctggagggg tggatggtg gctgtgaaaa 780
 tattctcttc tcgtgaagaa cggctcttgg tccaggaagc agagatatac cagacggtca 840
 tgctgcgcca tgaaaacatc cttggattta ttgctgctga caataaagat aatggcacct 900
 ggacacagct gtggcttgtt tctgactatc atgagcacgg gtcctctgtt gattatctga 960
 accggtacac agtgacaatt gaggggatga ttaagctggc cttgtctgct gctagtgggc 1020
 tggcacacct gcacatggag atcgtgggca cccaagggaa gcctggaatt gctcatcgag 1080
 acttaaagtc aaagaacatt ctgggtgaaga aaaatggcat gtgtgccata gcagacctgg 1140
 gcctggctgt ccgtcatgat gcagtcactg acaccattga cattgccccg aatcagaggg 1200
 tggggaccaa acgatacatg gccctgaag tacttgatga aaccattaat atgaaacact 1260
 ttgactcctt taaatgtgct gatatttatg ccctcgggct tgtatattgg gagattgctc 1320
 gaagatgcaa ttctggagga gtccatgaag aatatcagct gccatattac gacttagtgc 1380
 cctctgacct ttccattgag gaaatgcgaa aggttgatg tgatcagaag ctgcgtccca 1440
 acatcccaa ctgggtggcag agttatgagg cactgcgggt gatggggaag atgatgcgag 1500
 agtgttggtg tgccaacggc gcagcccgcc tgacggccct gcgcatcaag aagaccctct 1560
 cccagctcag cgtgcaggaa gacgtgaaga tctaactgct ccctctctcc acacggagct 1620
 cctggcagcg agaactacgc acagctgccg cgttgagcgt acgatggagg cctacctctc 1680
 gttctgccc agccctctgt ggcagagac cctggcccgc aagagggaca gagcccggga 1740

ES 2 795 927 T3

gagactcgct cactcccatg ttgggtttga gacagacacc ttttctatth acctcctaath 1800
ggcatggaga ctctgagagc gaattgtgtg gagaactcag tgccacacct cgaactggth 1860
gtagtgggaa gtcccgcgaa acccggtgca tctggcacgt ggccaggagc catgacaggg 1920
gcgcttggga ggggccggag gaaccgaggt gttgccagtg ctaagctgcc ctgagggth 1980
ccttcgggga ccagcccaca gcacaccaag gtggcccgga agaaccagaa gtgcagcccc 2040
tctcacaggc agctctgagc cgcgctttcc cctcctccct gggatggacg ctgccgggag 2100
actgccagtg gagacggaath ctgccctth gtctgtccag ccgtgtgtgc atgtgccgag 2160
gtgcgtcccc cgttgtgcct ggttcgtgcc atgcccttac acgtgcgtgt gagtgtgtgt 2220
gtgtgtctgt aggtgcgcac ttacctgctt gagctttctg tgcatgtgca ggtcgggggt 2280
gtggtcgtca tgctgtccgt gcttgcgtgt gccctctthc agtagtgagc agcatctagt 2340
ttcctgggtt cccttccctg gaggtctctc cctccccag agccctcat gccacagtgg 2400
tactctgtgt ctggcaggct actctgcccc cccagcctc agcacagctc tctcctcca 2460
tctcagactg tggaaacaaa gctggcccag ttgtccatga caaaagaggc ttttgggcca 2520
aaatgtgagg gtggtgggtg ggatgggcag ggaaggaath ctggtggaag tcttgggtgt 2580
tagtgtcagc catgggaaath gagccagccc aagggcatca tctcagcag catcgaggaa 2640
gggccgagga atgtgaagcc agatctcggg actcagattg gaatgttaca tctgtctthc 2700
atctcccaga tcttggaath agcagtgtat atttttggtg gtggtgggtt tgggtgggg 2760
aaggaagggt cgggcaagga gtggggagggt agtctgggtt gggaggagg catctgcatg 2820
ggtcttctth tactggactg tctgatcagg gtggagggaa ggtgagaggt ttgcatccac 2880
ttcaggagcc ctactgaagg gaacagcctg agccgaacath gttatttaac ctgagtath 2940
tatttaacga agcctagaag cacggctgtg ggtggtgatt tggtcagcat atcttaggta 3000
tataataact ttgaagccath aacttttaac tggagtggtt tgatttctth ttttaattth 3060
attgggagggt tttggattth aactttttth aatggtgtta aatattaagt ttttgtaaaa 3120
ggaaaacccath ctctgtgatt acctctcaath ctatttgtth ttaaagaaath ccetaaaaa 3180
aaaaattatc caattgaacg cacatagctc aatcacactg gaaatgtttg tcttgcacc 3240
tgagcctgth ccactcagc agtgagagth cctctttgcc ctgaggctca gtctctctcg 3300
tattttgtcc ccacccccaa tctcttgagt ggtttttgct ctagggccct ttcttgcact 3360
gtccagctgg ttgtaccctc tccaggcatt tattcaacaa atgtgggtga agtgccctgct 3420
gggtgccaggt tgctgggaath acatctgtgg acaagacatg cttgggtcct actcctggag 3480
cactgtaaaa agagctgatt caagtaagta gatgcctgth ttgagaccag aaggtttcat 3540
aattggttct acgacctth tgagcctaga attattgttc ttatataaga tcaactgaaga 3600
aagaggaacc ccacaaccc cctccacaaa gagaccagggt gcgggtgatg agacctgggg 3660

ES 2 795 927 T3

tttagaaccc caggtgagac ctcaaatac tgcattcatt ctgagccccc ttctgtccc 3720
 caggggaggt gtattgtgta tgtagcctta gagcatctct gcctccaacc cagcagttct 3780
 ctgccaaagc ttgtggagga gggagagccc tgtccctgcc ctgaggtccc ccagtgtccc 3840
 tggcccttct atttatttga ctgattattg cttctttcct tgcattaaag gagatcttcc 3900
 cctaaccctt ggccaattt actggccact aatttcgttt aaataccatt gtgtcattgg 3960
 ggggaccgtc tttaccctg ctgacctccc acctatccgc cctgcagcag aaccttggcg 4020
 gtttataggt aatgatggaa cttagactcc tcttcccaga gtcacaagta gcctctggga 4080
 tctgccaaaca cacgtccact cccaagccac tagcccactc cccagttggc ccttctgccc 4140
 ttaccccaca cacagtccaa ctcttccacc tctggggaag atggagcagg tctttgggaa 4200
 gctcccacac ccacctctgc cactcttaac actaagtgag agttggggag aactgaagc 4260
 cgtgtttttg gcccccgag gctaaccctg atccatagtg ctacctgcac ctctggattc 4320
 tggattcaca gaccaagtcc aagcccgttc ttacgtgcc ataaaggccc ccgaacggca 4380
 ttctcgttac ttctgtttgt tttgtacat tttattagaa aggactgtaa aatagccact 4440
 tagacacttt acctcttcag tatgcaaata taaataaatt gtaatatagg aaatcttttg 4500
 ttttaataata agaatgagcc tgtccaattt ctgctgtaca ttattaaaag ttttattcac 4560
 agag 4564

<210> 3
 <211> 3740
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 3

gggacggcgg cggcgcagct cggaaccgc caggtccag ggtccaggtt ccagcgcggc 60
 gcggcccagg cccccccga gccagctcc acacacggtt cctggatctc ctctcccag 120
 gcggagcgtg ccctgcccga gtccagtac cttcgcctgt tggagccctg gtttaatttt 180
 gccagctctg cctgttggg ggctcctccc ctttgggat ataagcccgg cctggggctg 240
 ctccgttctc tgcctggcct gaggtccct gagccgctc cccaccatca ccattggcaa 300
 gggcttctat atttccaagt ccctgggcat cctggggatc ctctggggc tggcagccgt 360
 gtgcacaatc atcgcactgt cagtgggtga ctcccaggag aagaacaaga acgccaacag 420
 ctccccctg gcctccacca ccccgccgc ctgagccacc accaaccctg cctcggccac 480
 caccttggac caaagtaaag cgtggaatcg ttaccgctc cccaacacgc tgaaccgca 540
 ttctaccgg gtgacgtga gaccgtacct ccccccaat gacaggggcc tgtacgtttt 600
 taagggtccc agcaccgtcc gtttcacct caaggaggcc actgacgtca tcatcatcca 660
 cagcaagaag ctcaactaca ccctcagcca ggggcacagg gtggtcctgc gtggtgtggg 720

10

ES 2 795 927 T3

aggctcccag cccccgaca ttgacaagac tgagctggtg gagcccaccg agtacctggt 780
 ggtgcacctc aagggtccc tggatgaagga cagccagtat gagatggaca gcgagttcga 840
 gggggagttg gcagatgacc tggcgggctt ctaccgcagc gatlacatgg agggcaatgt 900
 cagaaagggtg gtggccacta cacagatgca ggctgcagat gcccggaagt ccttcccatg 960
 cttcgatgag ccggccatga aggccgagtt caacatcacg cttatccacc ccaaggacct 1020
 gacagccctg tccaacatgc ttcccaaagg tcccagacc ccacttccag aagaccccaa 1080
 ctggaatgtc actgagttcc acaccacgcc caagatgtcc acgtacttgc tggccttcat 1140
 tgtcagtgag ttgactacg tggagaagca ggcattcaat ggtgtcttga tccgatctg 1200
 ggccccggcc agtgccattg cggcgggcca cggcgattat gccctgaacg tgacgggccc 1260
 catccttaac ttctttgctg gtcattatga cacaccctac ccactcccaa aatcagacca 1320
 gattggcctg ccagacttca acgcccggc catggagaac tggggactgg tgacctaccg 1380
 ggagaactcc ctgctgttcg acccctgtc ctctccagc agcaacaagg agcgggtggt 1440
 cactgtgatt gctcatgagc tggcccacca gtggttcggg aacctggtga ccatagagtg 1500
 gtggaatgac ctgtggctga acgagggctt cgcctctac gtggagtacc tgggtgctga 1560
 ctatcgaggag ccacactgga acttgaaga cctcatggtg ctgaatgatg tgtaccgct 1620
 gatggcagtg gatgcaactg cctcctcca cccgctgtcc acaccgcct cggagatcaa 1680
 cacgcccggc cagatcagtg agctgtttga cgccatctcc tacagcaagg ggcctcagt 1740
 cctcaggatg ctctccagct tctgtccga ggacgtattc aagcagggcc tggcgtccta 1800
 cctccacacc tttgcctacc agaaccat ctacctgaac ctgtgggacc acctgcagga 1860
 ggctgtgaac aaccggtcca tccaactccc caccaccgtg cgggacatca tgaaccgctg 1920
 gacctgcag atgggcttcc cggtcacac ggtggatacc agcacgggga cccttccca 1980
 ggagcacttc ctcttgacc ccgattcaa tgttaccgc ccctcagaat tcaactacgt 2040
 gtggattgtg cccatcacat ccatcagaga tggcagacag cagcaggact actggctgat 2100
 agatgtaaga gcccagaacg atctcttcag cacatcaggc aatgagtggg tctgtctgaa 2160
 cctcaatgtg acgggctatt accgggtgaa ctacgacgaa gagaactgga ggaagattca 2220
 gactcagctg cagagagacc actcggccat ccctgtcatc aatcgggcac agatcattaa 2280
 tgacgccttc aacctggcca gtgccataa ggtccctgtc actctggcgc tgaacaacac 2340
 cctcttctg attgaagaga gacagtacat gccctgggag gccgcctga gcagcctgag 2400
 ctacttcaag ctcatgtttg accgctccga ggtctatggc cccatgaaga actacctgaa 2460
 gaagcaggtc acaccctct tcatcactt cagaaataat accaacaact ggagggagat 2520
 cccagaaaac ctgatggacc agtacagcga ggttaatgcc atcagcaccg cctgctccaa 2580

ES 2 795 927 T3

oggagttcca gagtgtgagg agatggtctc tggccttttc aagcagtgga tggagaaccc 2640
 caataataac cogatccacc ccaacctgcg gtccacogtc tactgcaacg ctatcgccca 2700
 gggcggggag gaggagtggg acttcgcctg ggagcagttc cgaaatgcca cactggtcaa 2760
 tgaggctgac aagctccggg cagccctggc ctgcagcaaa gagttgtgga tcctgaacag 2820
 gtacctgagc tacaccctga acccggactt aatccggaag caggacgcca cctctacat 2880
 catcagcatt accaacaacg tcattgggca aggtctggtc tgggactttg tccagagcaa 2940
 ctggaagaag ctttttaacg attatggtgg tggtcgttc tccttctcca acctcatcca 3000
 ggcagtgaca cgacgattct ccaccgagta tgagctgcag cagctggagc agttcaagaa 3060
 ggacaacgag gaaacaggct tcggctcagg caccggggcc ctggagcaag ccctggagaa 3120
 gacgaaagcc aacatcaagt gggatgaagga gaacaaggag gtggtgctcc agtggtcac 3180
 agaaaacagc aaatagtccc cagcccttga agtcacccgg ccccatgca aggtgcccac 3240
 atgtgtccat ccagcgggct ggtgcagggc ctccattcct ggagcccgag gcaccagtgt 3300
 cctcccctca aggacaaagt ctccagccca cgttctctct gcctgtgagc cagtctagtt 3360
 cctgatgacc caggctgcct gagcacctcc cagccctgc ccctcatgcc aacccgccc 3420
 taggcctggc atggcacctg tcgcccagtg ccctggggct gatctcaggg aagcccagct 3480
 ccagggccag atgagcagaa gctctcgatg gacaatgaac ggcttgctg ggggcccgcc 3540
 tgtaccctct ttcaccttc cctaaagacc ctaaactga ggaatcaaca gggcagcaga 3600
 tctgtatatt tttttctaag agaaaatgta aataaaggat ttctagatga aaaaaaaaaa 3660
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3740

<210> 4
 <211> 3033
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

aacacaactg gcacatctct tttctcatct cttgaaaaa accaacagag aaaaaagtac 60
 cttgagaata aaggtaatga ttaatctgtc aggacaaaa gggattgttt tggggatttc 120
 gggttctaag tcgcagatc aaacaaatag cagcgaacag ggaatgacag ttccaccaga 180
 agacgattaa gccacagcct ctaattggaa cggcatttgt acagtcagag actcttacca 240
 gacatctcca ggaatctgtg agccattgtc aaaacgtcca ttttcatctg gctgtgaaag 300
 tgaggaccac aacaggtagg tattggtaga aacaggagtc ctacagagaag cccaagatg 360
 cagcctgagg gagcagaaaa gggaaaaagc ttcaagcaga gactggctct gaagagcagc 420
 ttagcgaaag aaacctctc tgagttcttg ggcacgttca tcttgattgt ccttgatgt 480

10

ES 2 795 927 T3

ggctgtggtg cccaagctat tctcagtcga ggacgttttg gaggggtcat cactatcaat 540
 gttggatfff caatggcagt tgcaatggcc atttatgtgg ctggcgggtg ctctgggtgg 600
 cacatcaacc cagctgtgtc tttagcaatg tgtctctttg gacggatgaa atggttcaaa 660
 ttgccatfff atgtgggagc ccagttcttg ggagcctttg tgggggctgc aaccgtcttt 720
 ggcatttact atgatggact tatgtccttt gctgggtggaa aactgctgat cgtgggagaa 780
 aatgcaacag cacacatfff tgcaacatac ccagctccgt atctatctct gccgaacgca 840
 tttgcagatc aagtgggtggc caccatgata ctctcataa tcgtctttgc catctttgac 900
 tccagaaaact tgggagcccc cagaggccta gagcccattg ccacggcct cctgattatt 960
 gtcattgctt cctccctggg actgaacagt ggctgtgcca tgaaccagc tcgagacctg 1020
 agtcccagac ttttactgc cttggcaggc tgggggtttg aagtcttcag agctggaaac 1080
 aacttctggt ggattctctg agtgggccct ttggttggtg ctgtcattgg aggcctcctc 1140
 tatgttcttg tcattgaaat ccaccatcca gagcctgact cagtctttaa gacagaacaa 1200
 tctgaggaca aaccagagaa atatgaactc agtgtcatca tgtagtggca tgetcagctc 1260
 tggatttgca gtcagtttg gattctcttc agaaagatgg catctaagtg tctgtgttct 1320
 tgtaagcctg aggtggaatc caccagttt tgtctgctag ccatatggga catctaattg 1380
 gaaaagcatc tgcataaaaag tttggaaca atgaccactt ctctaccatt gtccccacc 1440
 cccaccccc agaataacgc tgactgtccc ctgaaacagc cttctctctt gcctgttta 1500
 tttcatctc gatgggaatt cttgctaggt aagcactaat aactcggcat cttgacgata 1560
 gtccatttg ggtggtttca gctgcactat ctgtatgaaa tgggtgcacc aaaaccctt 1620
 tcttcagtat cgacaaagat tacattctga gtaccaacca aaccctaaat tgaagacaa 1680
 aactatggtt tcagtaaca tattcatgaa ttaggagct aatgggttaa gcttccagtt 1740
 cccgctatgc tactggattt gtataaatac tgatattctc caaacctagt ggtgtaggga 1800
 gcaagagaat gcagctggaa ggcacaaggg gaggacattg tggcattcag aaactgcagg 1860
 agacaagatg aatttgagaa gccaaatgga atttttaatg gaaaccatft atcagattaa 1920
 tctcttgctc tctgcattt tagaggacac caattaatft cctggctctt agtatataat 1980
 aacctaaaat accattgtaa cctcagtcct gaaaaataca tcaactctgtc tttttagctc 2040
 aatgtatft tcttaattgc ccacttgaga acagacattt gacaagttat atcaacgact 2100
 gtgcttgctc attatfttac acatgcctc gaagccaaa ctgaaagcca ctggatctctg 2160
 gtctagtga atcttcagag tgggaggtct ccaaaaagat attaccttat tgggcttaac 2220
 aattcacaag gcactttcac acccattatc taatttaatc ctdataatga ctatgtgagg 2280
 caaatgccac attgccatt tttcagataa agaaacaaaa tcttagggaa gataagttga 2340
 gttgtccaag agcacactga aagttgaatg ttatctaatt cattcctcta ctttcagaa 2400

ES 2 795 927 T3

gatcagtagc tggctgagaa tctttgccaa atcttccttg ctagccagaa gtggaattgg 2460
 cagcttctag aatatgtaca cctctggaca aaatgttcct caatcttaag atacaaagac 2520
 cctcattgtc tgggtctatt cccacactta ctgagtacag atgaaggaaa gtggtagcaa 2580
 tttaatcata actttcattt gctgaaaaac attatgagaa ggcctccctt cctaagccac 2640
 ctctggtcct gctaagtctt gatcttgctt cctgccagca ccaaacatta cattcagggg 2700
 atttcctctg gctcagtctt ttccccttga agttctctaa tagatgttac ttttgacaaa 2760
 agatcgccca tgagttacaa gcaccagggg atgctctaca tcaagggatg caccttcagt 2820
 caaactgtca aaaagcccag aattcccaaa ggcattaggt ttccaactg ctttctgctg 2880
 atatcagaac agcagaaatt aaatgtgaaa tgtttctgat gacttatgtt ctacaatcta 2940
 tggacatacg ggattttttt ttcttgcttt gaagctacct ggatatttcc tatttgaat 3000
 aaaattgttc ggtcattggt gaaaaaaaaaaa aaa 3033

<210> 5
 <211> 979
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 5

gagttagggtg acgctgcggg gggggcggac agactgcggg acggacgggtg gacgctggga 60
 cgcgtttgta gctccggccc cgccgttccg acccccgcgc ccgtcgcgcg catgacgggg 120
 ctagcactgc tctactccgg ggtcttcgtg gcctctctgg cctgcgcgct ggccgtgggt 180
 tcctgacgga gacttcgccc ttcatgtggt ccaacctggg cattggccta gctatctccc 240
 tgtctgtggt tggggcagcc tggggcatct atattaccgg ctctccatc attggtggag 300
 gagtgaaggc cccaggatc aagaccaaga acctggtcag catcatcttc tgtgaggctg 360
 tggccatcta cggcatcatc atggcaattg tcattagcaa catggctgag cctttcagtg 420
 ccacagacc caaggccatc ggccatcgga actaccatgc aggctactcc atgtttgggg 480
 ctggcctcac cgtaggcctg tetaacctct tctgtggagt ctgcgtgggc atcgtgggca 540
 gtggggctgc cctggccgat gctcagaacc ccagcctctt tgtaaagatt ctcatcgtgg 600
 agatctttgg cagcgcattt ggctctttg gggctcatcgt cgcaattctt cagacctcca 660
 gagtgaagat gggtagctag atgatatgtg tgggtggggc cgtgcctcac ttttatttat 720
 tgctggtttt cctgggacag ctggagctgt gtcccttagc ctttcagagg cttggtgttc 780
 agggccctcc ctgcaactcc ctcttgctgc gtgttgattt ggaggcactg cagtccaggc 840
 cgagtcctca gtgcggggag caggctgctg ctgctgactc tgtgcagctg cgcacctgtg 900
 tccccacct ccacctcaa cccatcttcc tagtgtttgt gaaataaact tggatattgt 960

10

ctgggtcagt gcaaaaaaaaa

<210> 6
 <211> 1727
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 6

ES 2 795 927 T3

gcgcaactcg ttgacagcgg cgcagcccag acgcgcctgc agctggggct ccccccaacc 60
 tcgctgccag ccgagaactc caagatggga ggcaagctca gcaagaagaa gaagggctac 120
 aatgtgaacg acgagaaagc caaggagaaa gacaagaagg ccgagggcgc ggcgacggaa 180
 gaggagggga ccccgaagga gagtgagccc caggcggccg cagagcccgc cgaggccaag 240
 gagggcaagg agaagcccga ccaggacgcc gagggcaagg ccgaggagaa ggagggcgag 300
 aaggacgcgg cgctgccaa ggaggaggcc ccgaaggcgg agcccagaaa gacggagggc 360
 gcggcagagg ccaaggctga gccccgaag gcgcccagac aggagcaggc ggcccccggc 420
 cccgctcggg gcggcgaggc ccccaaagct gctgaggccg ccgcccggcc ggccgagagc 480
 gcggcccctg ccgcccggga ggagcccagc aaggaggaag gggaacccaa aaagactgag 540
 gcgcccgcag ctctctccgc ccaggagacc aaaagtgacg gggcccagc ttcagactca 600
 aaaccgggca gctcggaggc tgccccctct tccaaggaga ccccgcagc cacggaagcg 660
 cctagtcca caccgaagc ccagggcccc gcagcctctg cagaagagcc caagccggtg 720
 gagggcccgg cagctaattc cgaccaaacc gtaaccgtga aagagtgaca aggacagcct 780
 ataggaaaaa caataccact taaaacaatc tcctctctct ctctctctct ctctctctat 840
 ctctctctct atctctctc tctctctct ctctctctc tcctctctct ctctctctata 900
 ctaactgttt tcaaattgga agtaatgata tgtattgccc aaggaaaaat acaggatggt 960
 gtcccatcaa gggagggagg ggggtggaga atccaaatag tatttttgtg gggaaatac 1020
 taatatacct tcagtcaact ttaccaagaa gtctctgatt tccaagatcc gcgtctgaaa 1080
 gtgcagtaca tcgtttgtac ctgaaactgc cgccacatgc actcctccac cgctgagagt 1140
 tgaatagctt ttctctgca atgggagttg ggagtgatgc gtttgattct gccacaggg 1200
 cctgtgccaa ggcaatcaga tctttatgag agcagtattt tctgtgttt ctttttaatt 1260
 tacagccttt cttattttga tattttttta atgttgtgga tgaatgccag ctttcagaca 1320
 gagcccactt agcttgtcca catggatctc aatgccaatc ctccattctt cctctccaga 1380
 tatttttggg agtgacaaac attctctcat cctacttagc ctacctagat ttctcatgac 1440
 gagttaatgc atgtccgtgg ttgggtgcac ctgtagttct gtttattggt cagtggaaat 1500
 gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gtctgcgttc attgcagttc cagtttctct tccattctgt 1560
 gtcacagaca ccaacacacc actcattgga aaatggaaaa aaaaaacaaa aaaaaacaaa 1620
 aaaaatgtac aatggatgca ttgaaattat atgtaattgt ataaatggtg caacagtaat 1680
 aaagttaaac aattaaag aagtaataaa gacaaaaaaaa aaaaaaa 1727

5 <210> 7
 <211> 2852
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 7

ES 2 795 927 T3

caagctggg accagaaacc aggactgttg actgcagccc ggtattcatt ctttccatag	60
cccacagggc tgtcaaagac cccagggcct agtcagaggc tcctccttcc tggagagttc	120
ctggcacaga agttgaagct cagcacagcc ccctaaccce caactctctc tgcaaggcct	180
caggggtcag aacactgggt gagcagatcc tttagcctct ggatttttag gccatggtag	240
agggggtggt gccctaaatt ccagccctgg tctcagccca acaccctcca agaagaaatt	300
agaggggcca tggccaggct gtgctagccg ttgcttctga gcagattaca agaagggact	360
aagacaagga ctctttgtg gaggtcctgg cttagggagt caagtgcggc cggctcagca	420
ctcacgtggg cagtgccagc ctctaagagt gggcaggggc actggccaca gagtcccagg	480
gagtcccacc agcctagtcg ccagaccttc tgtgggatca tcggaccac ctggaacccc	540
acctgtggc cctcacggaa gaacaacagc tgatgtttga gaaactgact ctgtattgcg	600
acagctacat ccagctcacc cccatttctt tcgtgctggg cttctacgtg acgctggtcg	660
tgaccgctg gtggaaccag tacgagaacc tgccgtggcc cgaccgcctc atgagcctgg	720
tgtcgggctt cgtcgaaggc aaggacgagc aaggccggct gctgcgggc acgctcatcc	780
gctacgcaa cctgggcaac gtgctcatcc tgccgagcgt cagcaccgca gtctacaagc	840
gcttccccag cggccagcac ctggtgcaag caggctttat gactccggca gaacacaagc	900
agttggagaa actgagccta ccacacaaca tgttctgggt gccctgggtg tggtttgcca	960
acctgtcaat gaaggcgtgg cttggaggtc gaatccggga ccctatcctg ctccagagcc	1020
tgctgaacga gatgaacacc ttgcgtactc agtgtggaca cctgtatgcc tacgactgga	1080
ttagtatccc actggtgtat acacaggtgg tgactgtggc ggtgtacagc ttcttctga	1140
cttgtctagt tggcggcagc tttctgaacc cagccaaggc ctaccctggc catgagctgg	1200
acctcgttgt gcccgcttc acgttctgc agttcttctt ctatggtggc tggctgaagg	1260
tggcagagca gctcatcaac ccctttggag aggatgatga tgattttgag accaactgga	1320
ttgtcgacag gaatttgagc gtgtccctgt tggctgtgga tgagatgcac caggacctgc	1380
ctcgatgga gccggacatg tactggaata agcccagacc acagccccc tacacagctg	1440
cttccgcca gttccgtcga gcctccttta tgggctccac cttcaacatc agcctgaaca	1500
aagaggagat ggagttccag cccaatcagg aggacgagga ggatgctcac gctggcatca	1560
ttggccgctt cctaggcctg cagteccatg atcaccatcc tcccagggca aactcaagga	1620

ES 2 795 927 T3

ccaaactact gtggcccaag agggaatccc ttctccacga gggcctgccc aaaaccaca 1680
 aggcagccaa acagaacggt aggggcccagg aagacaacaa ggcctggaag cttaggctg 1740
 tggacgcctt caagtctgcc ccaactgtatc agaggcccagg ctactacagt gccccacaga 1800
 cgcccctcag ccccaactccc atgttcttcc ccctagaacc atcagcgccg tcaaagcttc 1860
 acagtgtcac aggcataagac accaaagaca aaagcttaaa gactgtgagt tctggggcca 1920
 agaaaagttt tgaattgctc tcagagagcg atggggcctt gatggagcac ccagaagtat 1980
 ctcaagtgag gaggaaaact gtggagtta acctgacgga tatgccagag atccccgaaa 2040
 atcacctcaa agaacctttg gaacaatcac caaccaacat acacactaca ctcaaagatc 2100
 acatggatcc ttattgggcc ttggaaaaca ggtctgtcct ccacctgaac caggggcaact 2160
 gcattgcctt gtgcccacc ccagcttccc ttgctctgag cctacccttc ctccacaatt 2220
 tcctagggtt ccatcactgc cagagcacac tggacctacg cccagcactg gcttggggta 2280
 tatacttggc caccttcaca gggatcctag ggaagtgtc gggacctttt ctcaactcac 2340
 cctggtatca cccggaagac ttcttgggac caggtaagag aagatgaggt tgtgctgacc 2400
 agaatgctgc tggagaactg ccccagggtt gacaggccag gcttagctga gcagatgta 2460
 tcactggccc caacttactt tgagcaaggg tggctgaccc aaaacctga ggtggcagtc 2520
 agctggatga cagatgaaca cttccccat aactatctag ggtagtacc aagcactaca 2580
 ggaaagggtg gcaggaactg cctcactcct aggaactggt agatggtgag gttgagggtg 2640
 tccagcgccc ttaggtcatt ttctcactgc ctgggaacct caccaaaata cttcttgctt 2700
 ccttggggtc agcccaaagc tgtcacaata tcagatattt ccctttattc cagatttctt 2760
 ggacactttc acccaattat aaacacccca cttcagcccc aatcacgtgg gaggaagtgt 2820
 aacttccctt ttaaaaaaaaa aaaaaaaaa aa 2852

<210> 8
 <211> 1238
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 8

agactaggat ccctggaaaa tggagaagct gtgctaatag aggggggcca gaaatcccca 60
 ctctagaatg ctgtagaatg ttgggagaca cccaggatgt gagccaggga ctttctggaa 120
 gtgtttgttc tggcccacc cgaccccagg cagtcccag ctgtctgcac agtcggatgg 180
 ggagggggct tgcacagagt tggagccaga ggagagagct ggctcatccc ctacggtagg 240
 atggggaaac ctcacagacc acattgtcac ccggcctcag ctctccgcc cggcgctcag 300
 agggtaactc tcaccacct cgtccgcttc tctgaaccag agtgaccag gctgcgctcc 360
 gccccgctct cctaccccga gttggcacgg aggcccggca gccatggcgg tggaggagg 420

10

ES 2 795 927 T3

aatgaaatgt gtgaagttct tgctctacgt cctcctgctg gccttttgcg cctgtgcagt 480
 gggactgatt gccgtgggtg tcggggcaca gcttgcctcg agtcagacca taatccaggg 540
 ggctacccct ggctctctgt tgccagtggc catcatcgca gtgggtgtct tcctcttct 600
 ggtggctttt gtgggctgct gggggcctg caaggagaac tattgtctta tgatcacggt 660
 tgccatcttt ctgtctctta tcatgttggg ggaggtggcc gcagccattg ctggctatgt 720
 gtttagagat aaggatgatg cagagttaa taacaacttc cggcagcaga tggagaatta 780
 cccgaaaaac aaccacactg cttcgatcct ggacaggatg caggcagatt ttaagtgctg 840
 tggggctgct aactacacag attgggagaa aatcccttcc atgtcgaaga accgagtccc 900
 cgactcctgc tgcattaatg ttactgtggg ctgtgggatt aatttcaacg agaaggcgat 960
 ccataaggag ggctgtgtgg agaagattgg gggctggctg aggaaaaatg tgctgtgtgt 1020
 agctgcagca gcccttgaa ttgcttttgt cgaggttttg ggaattgtct ttgcctgctg 1080
 cctcgtgaag agtatcagaa gtggctacga ggtgatgtag gggctctggc tcctcagcct 1140
 cctcatctgg gggagtggaa tagtatcctc caggtttttc aattaacg attatTTTT 1200
 cagaccgaaa agagatggtc tgagtttgtc ttagagtg 1238

<210> 9
 <211> 1790
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 9

taattacaaa aactaatgac taagagagag gtggctagag ctgaggcccc tgagtcaggc 60
 tgtgggtggg atcatctcca gtacaggaag tgagactttc atttctctct ttccaagaga 120
 gggctgaggg agcagggttg agcaactggg gcagacagcc tagctggact ttgggtgagg 180
 cggttcagcc atgaggctgg ctgtgctttt ctcgggggcc ctgctggggc tactggcaga 240
 gagcactgga acaaccagcc acaggactac caagagccac aaaaccacca ctcacaggac 300
 aaccaccaca ggcaccacca gccacggacc cagcactgcc actcacaacc ccaccaccac 360
 cagccatgga aacgtcacag ttcacccaac aagcaatagc actgccacca gccagggacc 420
 ctcaactgcc actcacagtc ctgccaccac tagtcatgga aatgccacgg ttcacccaac 480
 aagcaacagc actgccacca gccaggatt caccagttct gccaccag aaccacctcc 540
 accctctccg agtcctagcc caacctcaa ggagaccatt ggagactaca cgtggaccaa 600
 tggttcccag ccctgtgtcc acctccaagc ccagattcag attcaggtca tgtacacaac 660
 ccaggtgga ggagaggcct gggcatctc tgtactgaac cccaacaaaa ccaaggtcca 720
 gggaaagctgt gaggtgccc atccccacct gcttctctca tcccctatg gacacctcag 780
 ctttgattc atgcaggacc tccagcagaa gttgtctac ctgagctaca tggcgtgga 840

10

ES 2 795 927 T3

gtacaatgtg tccttcccc acgcagcaca gtggacattc tcggctcaga atgcatccct 900
 tcgagatctc caagcacccc tggggcagag cttcagttgc agcaactcga gcatcattct 960
 ttcaccagct gtccacctcg acctgctctc cctgaggetc caggctgctc agctgcccc 1020
 cacaggggtc tttgggcaa gtttctcctg ccccagtgc cggtcctctc tgctgcctct 1080
 catcatcggc ctgacccctc ttggcctcct cgccctgggtg cttattgctt tctgcatcat 1140
 ccggagacgc ccatacgcct accaggccct ctgagcattt gcttcaaacc ccagggcact 1200
 gaggggggtg ggggtgtggg ggggggtacc cttatttctc cgacacgcaa ctggctcaaa 1260
 gacaatgta ttttccttcc ctttcttgaa gaacaaaaag aaagccgggc atgacggctc 1320
 atgcctgtaa tcccagcact ttgggaggct gaggcagggtg gatcactgga ggtcaggagt 1380
 ttgagaccag cctggccaac atggtgaaac cctgtctcta ctaaaaatac aattagccag 1440
 gtgtggcggc gtaatccag ctggcctgta atcccagcta cttgggaggc tgaggcagaa 1500
 ctgcttgaac ccaggagggtg gaggttgtag tgagccgtca tcgcccact aagccaagat 1560
 cgcgccactg cactccagcc tgggcgacag agccagactg tctcaaataa ataaatatga 1620
 gataatgcag tcgggagaag ggagggagag aatthtatta aatgtgacga actgcccccc 1680
 ccccccccc agcaggagag cagcaaaatt tatgcaaatc tttgacgggg ttttccttgt 1740
 cctgccagga ttaaagcca tgagtttctt gtcaaaaaaa aaaaaaaaaa 1790

<210> 10
 <211> 6017
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 10

gggcggggct cgggccggtc cgcccgcgcg cagggtgagt agccagggcg gagcgcagct 60
 gcgcggggt tgggcgcctg gggccgccgc tccccaccgt cgttttcccc accgaggccg 120
 aggcgtcccg gagtcatggc cggcctgaac tgccgggtct ctatcgact gctaggggtt 180
 ctgctgctgg gtgcggcgcg cctgccgcgc ggggcagaag cttttgagat tgctctgcca 240
 cgagaaagca acattacagt tctcataaag ctggggacc cgaactctgct ggcaaaacc 300
 tgttacatcg tcatttctaa aagacatata accatgttgt ccatcaagtc tggagaaaga 360
 atagtcttta ctttagctg ccagagtcct gagaatcact ttgtcataga gatccagaaa 420
 aatattgact gtatgtcagg cccatgtcct tttggggagg ttcagcttca gccctcgaca 480
 tcggtgttgc ctaccctcaa cagaacttct atctgggatg tcaaagctca taagagcatc 540
 ggtttagagc tgcagtttct catccctcgc ctgaggcaga tcggtccggg tgagagctgc 600
 ccagacggag tcaactcctc catcagcggc cgaatcgatg ccaccgtggt caggatcgga 660
 accttctgca gcaatggcac tgtgtcccgg atcaagatgc aagaaggagt gaaaatggcc 720

10

ES 2 795 927 T3

ttacacctcc	catggttcca	ccccagaaat	gtctccggct	tcagcattgc	aaaccgctca	780
tctataaaac	gtctgtgcat	catcgagtct	gtgtttgagg	gtgaaggctc	agcaaccctg	840
atgtctgcca	actaccacaga	aggcttcctt	gaggatgagc	tcatgacgtg	gcagtttgtc	900
gttcctgcac	acctgcgggc	cagcgtctcc	ttcctcaact	tcaacctctc	caactgtgag	960
aggaaggagg	agcgggttga	atactacatc	ccgggctcca	ccaccaaccc	cgaggtgttc	1020
aagctggagg	acaagcagcc	tgggaacatg	gcggggaact	tcaacctctc	tctgcaaggc	1080
tgtgaccaag	atgccc aaag	tccagggatc	ctccggctgc	agttccaagt	tttggccaa	1140
catccacaaa	atgaaagcaa	taaaatctac	gtggttgact	tgagtaatga	gcgagccatg	1200
tcactcacca	tcgagccacg	gcccgtcaaa	cagagccgca	agtttgtccc	tggctgtttc	1260
gtgtgtctag	aatctcggac	ctgcagtagc	aacctcacc	tgacatctgg	ctccaaacac	1320
aaaatctcct	tcctttgtga	tgatctgaca	cgtctgtgga	tgaatgtgga	aaaaaccata	1380
agctgcacag	accaccggtg	ctgccc aaag	aaatcctact	cactccaggt	gcccagtgac	1440
atcctccacc	tgctgtgga	gctgcatgac	ttctcctgga	agctgctggt	gccc aaggac	1500
aggctcagcc	tgggtctggt	gccagcccag	aagctgcagc	agcatacaca	cgagaagccc	1560
tgcaaacacca	gcttcagcta	cctcgtggcc	agtgccatac	ccagccagga	cctgtacttc	1620
ggctccttct	gcccgggagg	ctctatcaag	cagatccagg	tgaagcagaa	catctcggtg	1680
acccttgcga	cctttgcccc	cagcttccaa	caagaggcct	ccaggcaggg	tctgacggtg	1740
tcctttatac	cttatttcaa	agaggaaggc	gttttcacgg	tgaccctga	cacaaaaagc	1800
aaggtctacc	tgaggacccc	caactgggac	cggggcctgc	catccctcac	ctctgtgtcc	1860
tggaacatca	gcgtgcccag	agaccaggtg	gcctgcctga	ctttctttaa	ggagcggagc	1920
ggcgtggtct	gccagacagg	gcgcgcattc	atgatcatcc	aggagcagcg	gacccgggct	1980
gaggagatct	tcagcctgga	cgaggatgtg	ctcccc aagc	caagcttcca	ccatcacagc	2040
ttctgggtca	acatctctaa	ctgcagcccc	acgagcggca	agcagctaga	cctgctcttc	2100
tcggtgacac	ttacccc aag	gactgtggac	ttgactgtca	tcctcatcgc	agcggtgggg	2160
gggtgagtct	tactgctgtc	tgccctcggg	ctcatcattt	gctgtgtgaa	aaagaagaaa	2220
aagaagacaa	acaagggccc	cgctgtgggt	atctacaatg	acaacatcaa	tactgagatg	2280
ccgaggcagc	caaaaaagtt	tcagaaaggg	cgaaaggaca	atgactccca	tgtgtatgca	2340
gtcatcgagg	acaccatggt	atatgggcat	ctgctacagg	attccagcgg	ctccttctg	2400
cagccagagg	tgacaccta	ccggccgttc	cagggcacca	tgggggtctg	tcctccctcc	2460
ccaccaccca	tatgctccag	ggcccc aact	gcaaagttgg	ccactgagga	gccacctcct	2520
cgctcccctc	ctgagtctga	gagtgaaccg	tacaccttct	cccatcccaa	caatggggat	2580

ES 2 795 927 T3

gtaagcagca aggacacaga cattccctta ctgaacactc aggagcccat ggagccagca 2640
 gaataaactg atccattcca gacgctttgc tgagtttcat aaagcagggc actgagacac 2700
 ccgtccgtgt tcctaaccag aaatcctaaa gaagaggaat tatacagaag gaacagcagg 2760
 aggttttctt ggacaaccgc aacttcacat tgctcagtgg actcatteta agggcaagac 2820
 attgaaaatg atgaattcca atctggatac agtcatgaca gctcatgtgc tcctcaactt 2880
 aggctgtgcg gttagccagc ctgtaatgag aggagagagg cctgagtcac ctagcatagg 2940
 gttgcagcaa gccctggatt cagagtgtta aacagaggct tgcctcttcc aggacaacag 3000
 ttccaattcc aaggagccta cctgaggctc ctactctcac tggggctccc aggatgaaaa 3060
 cgacaatgtg cctttttatt attatttatt tgggtgtcct gtgttattta agagatcaaa 3120
 tgtataacca cctagctctt ttcacctgac ttagtaataa ctcatactaa ctggtttggg 3180
 tgcctggggt gtgacttcta ctgaccgcta gataaacgtg tgcctgtccc ccagggtggtg 3240
 ggaataattt acaatctgtc caaccagaaa agaatgtgtg tgtttgagca gcattgacac 3300
 atatctgctt tgataagaga cttcctgatt ctctaggtcg gttcgtggtt atcccattgt 3360
 ggaaattcat cttgaatccc attgtcctat agtcctagca ataagagaaa tttcctcaag 3420
 tttccatgtg cggttctcct agctgcagca ataccttgac atttaaagag aaatttagag 3480
 aatattctca tcctctaaaa atgtttaaat atataccaaa cagtggcccc ctgcattagt 3540
 tttctgttgc cactgcaacc tattacttgg tagcttaaaa acaacacatt agcttatagt 3600
 cctggggatc agaattccaa aatggatgtc cctgaatgaa aatcaagggtg tcagcagagc 3660
 tgtgtcctct ctgaaggctc tagggagaag ccggttctct gccatttcaa gcttctagag 3720
 gctggctgca ttcccaggct ccagtggtctg gtcaagcttt tctcacatgg catcactgtg 3780
 aactggcccc tcccacttcc ctctttgact taaaaagccc accaggaaga tccaggataa 3840
 tctctccatc taaagttcct tcatcatcct ggaagagcct tttgccatgc aagacaacat 3900
 agccacaggt ggggattagg accagaacat ctttgggggtg ctgttattct gcctaccaca 3960
 ccttctgccc actgactccc acaggagagg ctacaaaatg atctggcgca cagggatgtt 4020
 ttgtttagct tgcggactct aacacttaaa aaaaaaccca gatcagaaga tctggccatg 4080
 ctggggctca cattctcacc tagcaacaac tggctggagc tgggcaccag ctctgccttt 4140
 agaaggggtg tccacttcc caggtcacca cagcccacac tacgccctat caettccac 4200
 aatgaggctg agtgtttgtt totactgac aatgccctg caggttgcac ttattgtaat 4260
 gaaaaagaaa gactgggatt aatctctaat caggtgagta gaccatgaga ccaatgtgtg 4320
 ctacattac cctttttctt tttttcttt ttctttttct tttttttttt aatgtgagac 4380
 aggatctcat tctgttgctt aggctggagt gcagtgccgc aatctcggct caetgcaacc 4440
 tctgcctcct gggctcaagc aattctccca cctcagctc ccaaatagct gggatcactg 4500

ES 2 795 927 T3

gcacaaaacca ccatgcccag ctaatthttgt atthttttgta gagacaggggt ttcaccatgt 4560
 tgcccaggct ggtctcaacc tcttgggctc aagcaatcct cctgcctcgg cctcccaaag 4620
 tgctgggatt acagatgtga gccaccgcat ccagcccac accctcattt ataccaatta 4680
 cctgcccagt aactgtggac ttttgcttcc tcaccctgc tctgatctgg aaggagagg 4740
 attatgttat agcttgtcag cacagtccca agttcaatat ttctgaggca aaaacttct 4800
 tcaaaaaata aatgtacttc attgtattca atgaattcac cttggaaatg caccgcctca 4860
 acttgttcac atggcataaa tgaaaggaat tttatagtct cctaaatggc gtgtactgca 4920
 agacctcttg aacactttcc agaggatagg atatttaagt catgcccttg gcgttgctta 4980
 tggcaccttt ccttctgaa agtctggttc ctgcccagtg acccttggcc ttgtgagccg 5040
 agatgctgac cctgcataaa gggccaaagg agggctgagg ctctcttccc tcaactgaaga 5100
 gcccttattt gaattcactg tgtggagccc tagccctcca ttctcgacat tccccaacct 5160
 cccagcccct tccaagcagg actaggtgcc ctgcattcca cccaaggtgg gattggcctt 5220
 ccttaggctg gctacttgtc accatcacgg acatcactgt tgctgcaag gacaccacgt 5280
 ggccatthttc cttcaactga gggctcaaaa ctctggaca agttgctggc tctgagacc 5340
 agtatttctt ggagctgtgc ctcaagtgaag gggcccagcc tgaggaacc tggctctttt 5400
 ctttaaagcc caggccccac ttacgtaaaa catttcaggg tcaactggaaa cagtgaagtg 5460
 ccatttgttg aagcctactg catgccagcc cactgctcat ccacgtggtc tgccatgct 5520
 acgaggaagg ccagcgcagc caggactggt ctctaagtct gtggtcattg cacagaagg 5580
 aaaggtctca aggaagagtc aactggaaca agcacaagcc caccggacat ggccttggt 5640
 aaggtagca gactgggtgtg tgtggatctg cagtgttca ctggaaataa tttattcatt 5700
 gcagatactt tttaggtggc atthttattca tttctgtgc tttaaataaa caaatgtacc 5760
 aaaaaacaag tatcaagctg tttaaagtgt tctggctactt gtcccctggt tcagtagagg 5820
 ccccggthttc ccagttgttg actgtgacag gctcagcatg ggctcagcag atgctgtctt 5880
 aatttgtgga tgatacagaa agccaggctt tgggatacaa gttctthtct cttcatttga 5940
 tgccgtgcac tgtgtgaagc agatgtthttt gtccggaaat aaaaataata gtcttggagt 6000
 ctgcccacaaa aaaaaaa 6017

<210> 11
 <211> 6651
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 11

ataacacccg gccccgcgg gcggccgcgg gtgggtagag aacatggact tcccgtgcct 60
 ctggctaggg ctgttctgtc ctttggtagc tgcgctggat ttcaactacc accgccagga 120

5

10

ES 2 795 927 T3

agggatggaa gcgtttttga agactgttgc ccaaaactac agttctgtca ctcacttaca 180
 cagtattggg aaatctgtga aaggtagaaa cctgtgggtt cttgttggg ggcggttcc 240
 aaaggaacac agaattggga ttccagagtt caaatactg gcaaatatgc atggagatga 300
 gactgttggg cgggagctgc tgctccatct gattgactat ctcgtaacca gtgatggcaa 360
 agaccctgaa atcacaaatc tgatcaatag taccocgata cacatcatgc cttccatgaa 420
 cccagatgga tttgaagccg tcaaaaagcc tgactgttat tacagcatcg gaagggaaaa 480
 ttataaccag tatgacttga atcgaaatth ccccgatgct tttgaatata ataatgtctc 540
 aaggcagcct gaaactgtgg cagtcacatgaa gtggctgaaa acagagacgt ttgtcctctc 600
 tgcaaacctc catggtgtgtg ccctcgtggc cagttaccca tttgataatg gtgttcaagc 660
 aactggggca ttatactccc gaagcttaac gcctgatgat gatgtttttc aatatcttgc 720
 acatacctat gcttcaagaa atcccaacat gaagaaagga gacgagtgtg aaaacaaaat 780
 gaactttcct aatggtgtta caaatggata ctcttggat ccactccaag gtggaatgca 840
 agattacaac tacatctggg cccagtgttt tgaaattacg ttggagctgt catgctgtaa 900
 atacctcgt gaggagaagc ttccatcctt ttggaataat aacaaagcct cattaattga 960
 atataataag caggtgcacc taggtgtaaa gggcaagtt tttgatcaga atggaaatcc 1020
 attacccaat gtaattgtgg aagtccaaga cagaaaacat atctgccct atagaaccaa 1080
 caaatatgga gagtattatc tccttctctt gcctgggtct tatataataa atgttacagt 1140
 ccctggacat gatccacaca tcacaaaggt gattattccg gagaaatccc agaacttcag 1200
 tgctcttaaa aaggatattc tacttccatt ccaagggcaa ttggattcta tcccagatc 1260
 aaatccttca tgcccaatga ttctctata cagaaatttg ccagaccact cagctgcaac 1320
 aaagcctagt ttgttcttat ttttagtgag tcttttgac atattcttca aataaagtaa 1380
 aatgtgaaac tcaaccaca tcaccacctg gaatcagga ttgctcactc caggttactg 1440
 caaccctaac tcaacttagt gggaccttga ctggagaaac tccacgatct tcctgaagaa 1500
 gagaaatgga tgtttccaaa ttccacaata agcaatatgt ggtgataatg aaaagaatga 1560
 ttcagtcttg acggtgaatg gaagacactt acctaacaag tactgctcat ttacactcaa 1620
 attaacttg aagtagtctt aaaaatgtgta agaagttaaa acttgagaag caaaaaatg 1680
 cctgcaaaaa gaagatcatt ttgtatacag agaaccgat gaatataagc aatgaagatg 1740
 aacatttatt gatcttctac atacaagact tcaccataag gccaggagca gtggctcaca 1800
 ccttgaatc ccagcacttt gggaggccaa ggtggcgga tcaccctgag gtcaggagtt 1860
 caaaaccagc ctgaccaaca tggatgaaacc ctgtctctac taaatattag cggggtgtgg 1920
 tggcgggcac ctgtaatcgc agcctttcag gaggctgaga caggagaatc gcttgaacct 1980

ES 2 795 927 T3

tagagggcga gtttgcagtg agccgagata gtgccattgt actccagctt gggcaacaga 2040
gtaagactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaacaaaca aacaaaaaaaa acacctcacc 2100
atgagtgcta catgtgaata gatattaagt gccatatata attagttctc agaagaaggg 2160
agaaatgatc ataggactgg gaattgtttt gcaaacgttc taggagatgt gagagaaaat 2220
atgtaaccac atcttagtgg cccaagaaaa tacaggcctg aagggataag attgtgtctc 2280
tatagagctt caaagcatac aggtcaatta agaaagcccc tctctctcca gagccgtttc 2340
cctagctttt ggcacctgga tgccacagtc ctccattagg ctgatgactc caaagatgta 2400
actctagcct ettgcctgag ettcagactc gcgtcccact gccacagga cacatccacc 2460
tggatgtgac tcacaggtac ctccaaccca tcatgtggag atactcatcc tgttccccct 2520
agagctgctc ttctgctgc attctctctc tcaattactg ggaccaccaa gctaggaacc 2580
tgggagtcat ccttgatact ttctctctct ccttaatcct gtgtattcag caagtaacta 2640
aaggttgggt ttggccaggc atggtggctc atgcctgtaa tcccagcatt ttgggaggcc 2700
aagcgggcgc gatcaettga ggtcaggagc tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac 2760
cccatctcta ctaaaaaaaaa aaaaaaaaaatt agtcgggcgt ggtggtgcat gcctgtaatc 2820
ccagctactg gggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac ctgggagga gaggttgca 2880
tgagccggga ttgcgccatt gtactccagc ctgggtgaag aagtgagact ctgtcttaaa 2940
aaaaaaaaatt ggtgctgata aatattgatg aattctgctc tctgctctct atggttgca 3000
acactgcaga gttgaggcct catatctcac ctgcactgct gcaacagctt actggtccct 3060
tgctcccagc cttctctctc tcagtcctac gtccacacag cactggggaa ggggagccac 3120
ttgaaacaaa agtcaacaac tggttgtagt tcataaacac agagctgttt gtgtcccctg 3180
tatctggaat gccattatga cccactacat ttttctttc ctaccctct taaaactcag 3240
ttcaggtagc agctccacta ggaagccttg gctgaccata atcccattca attccattc 3300
acctcttcgc aggcagtctg gggttagga cctttctctc ttgctcccca aaataaactg 3360
gttatctcta ctattggatt tacaacattg tattataatc ttctccatgt gtgccttctc 3420
tagtagaatg tgagctcttt gaggccaagg tctatttaat ttgtttgaat aattcattgt 3480
tatatcctca aagcctagca catagtaggt actgaatgaa tgaatgaaca aggggtgcca 3540
ggagactgct actcccagtc etlcccagaa actgcctagg getttgagtc attttatgaa 3600
gctaggtctt aatgcgtagg caacctccca gctcactatg aacgctgaca gaagagtgtt 3660
ttcatgtcta taatcaagaa ttccagatac attccttta ctgaaccttg aattgatcct 3720
aagattggta gtaaaggat tatgttacct cctaacagca ctacaaagta cctttttta 3780
tcagaaaaaa attttaccat taggaactca tttgaagtac taatgcttct caagtctcc 3840
actatgagag ttaccctgta ttagaccgtt acctataaga attaaggggt aaagcactaa 3900

ES 2 795 927 T3

acagaaaaga	aaaaaaaaat	agcaactctg	gtgagcagat	ttctttcctt	tottcettcc	3960
ttctcctctt	cctaccttcc	tcctcctttt	ccctctctctc	cccttctctc	cctttccctc	4020
cccttccctt	ccttttcttc	tttctctcgc	tcccctcccc	ttccctcccc	ttcccatcct	4080
tctttctctt	ttttttactt	aatccccagt	gtgacagtaa	tataggctga	tttctagaag	4140
tgtggtgat	tactcatgga	aagtgagttg	ccttggttat	tactttcaat	tgaaagttct	4200
atgggatcta	gaaatgagac	atactggcat	ggagagtgag	aacgacaaag	gaatgaagag	4260
ctacaggagc	atntagcca	tttctatgcc	aagcttattc	tacatgcaca	aatcataca	4320
tgtaataaaa	tataaaciaa	ttggaggctt	atttaaacca	attatgaaat	ctggtaattt	4380
gtgcagcagc	aatagatgat	aacccaaaaa	aactcataat	aatctgaata	tcttgatcat	4440
ttgtatttaa	agaagcagta	attatatact	tgaaagtaca	taatatagta	ttgcaaaaat	4500
gactttggtg	tattacaaat	taaaagtata	taagatgaaa	cttgatttgc	tatcaagccc	4560
caagcaattt	ttcaactggg	cattgaattc	taacttttct	aagatagcaa	tttttgaaga	4620
gacacgaaca	aaaatctgaa	ttagttcatg	agccttaatg	taaatctctt	gctgaaatag	4680
tttttaaaat	cagaatttag	ttatctatca	gactcaaaat	catttaaaga	ctaacaaaac	4740
acaatcatga	tattctaact	gtggtcaaac	caggtaccca	agccacctcc	ctgcccacg	4800
cctttccggc	ttttcccctc	cctcttgggc	tggtggttat	gctcctccag	ctctagtcca	4860
gctataattc	cttttataga	gaaaccaacc	tgatacacac	tttcatgatg	ggagaaaaat	4920
gtgggagtga	aatggtattt	agaaagcagc	agtcaggcac	ggtggctcat	gcctgtaatc	4980
ccagcacttt	gggaggctga	ggcaggcgga	tcacttgagg	tcaggagctc	gagaccagcc	5040
tggccaacac	ggtgaaaccc	catctctact	aaaaaaaaat	acaaaaatta	gccgggcgtg	5100
gtggcaggca	cctgtaatcc	cagctacttg	ggaggetgag	gcaggagaaa	tcgectgaac	5160
ccagaaggca	gaggttgtag	tgagccaaga	tcacatcact	gcactgcact	ccagccgggg	5220
tgacagagcg	aacctctgtc	tcaaaaaaaaa	aaaaagaaaa	aagaaagaaa	gaaaaaaggc	5280
agaagccctg	gattcaaatc	cgccacacat	tcagtttctt	tatctgtaaa	atggagacca	5340
ccccccgcca	cgctgaacgg	tgattctgtg	actggttaaga	gatgctacat	ttttggtgct	5400
tgttcagggtg	gaggaaagat	gatagttaac	actcaggtaa	taagtatttt	gaaggcagta	5460
taatatacct	tcttaagag	tatacctact	caaatgttgg	taaatggtga	catgattgaa	5520
tctaaatggc	aaagagtatt	ttagaaaaac	attaagtccc	tgacagataa	tgacagtgtt	5580
gatttgatg	cttaattaca	ttcagacatg	aactggttga	tgtatctgaa	atgttaaaag	5640
ctttttctca	acatttccaa	aagtctttcc	aagaaatcaa	tgttatgttt	tgttccagaa	5700
gcaaatttgc	atttgtgatc	tgtttctaaa	aatggtacaa	gttagctctg	tttagaaagt	5760

ES 2 795 927 T3

aaaaatatct gatgtagat tggaagtatc tcttcctggg gaatccagaa agataagcat 5820
 agcatattgt cttactgcaa tagataagtt gcttattgag aagtctgggt gttattctat 5880
 atggtaacaa tacagttgat gtatatttta tgatagatcc tttatatttt cctcatgact 5940
 ttagaagggg gaagggggag aaaattatga tgaccagact agttaagag cattgaaagt 6000
 ccacagtact gtagctaaag tagaagtttg ggtttgttat agactttaca ttatatcaac 6060
 taataagcag atactgtaca gtattgctca ccattttatc atacttttgc atatgaacta 6120
 ctccattgcc ttttatagat gttttatagc tgatcttacc agttttcctg gtaacttttt 6180
 ttatttcttt tttttttttt tgagacggag tctcgccta acaccaggt tggagtgcag 6240
 tgccgtgac cggctcact gcaacctctg cctcccgggt tcaagcaatt ctctgtctc 6300
 agcctcccga gtacctggga ctaccggtgc ctgtctccac gcccggtaa tttttgtat 6360
 ttgtagtaga gacggggtt caccgtgta gccaggatgg tctcgatctc ctgacctcat 6420
 gatctgcctg cctctgcctg gacctccaa agtgcctgga ttacaggcgt gagccccgc 6480
 gccagccac tttctttaat actataacta agaatttatt aaaatgcaca aattgtctaa 6540
 gactgtaaag tttattgggg agaggccatg actacctctg aatttagtaa atttaaaata 6600
 tttctgattc tcaataaaga actaatatcc atataaaaa aaaaaaaaa a 6651

<210> 12
 <211> 3055
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 12

atttcgggag ggggaggccc ggggctgcc cggccatttc gggcgctgct gtgaagctga 60
 aaccggagcc ggtccgctgg gggcgggcg cggggggcgg gaggggcgcg cgcgcgggcg 120
 gcacccagc gtttaggcgc ggaggcagcc atggcgggca acttcgactc ggaggagcgg 180
 agtagctggt actgggggag gttgagtcgg caggaggcgg tggcgctgct gcagggccag 240
 cggcacgggg tgttcctggt ggggactcg agcaccagcc ccggggacta tgtgctcagc 300
 gtctcagaga actcgcgct ctcccactac atcatcaaca gcagcggccc gcgcccgccg 360
 gtgccaccgt cggccgccc gctccgccc ggggtgagcc cctccagact ccgaatagga 420
 gatcaagagt ttgattcatt gcctgcttta ctggaattct acaaaatata ctatttggac 480
 actacaacgt tgatagaacc agtttccaga tccaggcagg gtagtgaggt gattctcagg 540
 caggaggagg cggagtatgt gcgagccctc tttgacttta atgggaatga tgaggaagat 600
 cttcccttta agaaggaga catcttgaga atccgggaca agcctgaaga gcagtgtgg 660
 aatgcggagg acagcgaagg caagagagg atgattccag tcccttacgt cgagaagtat 720
 agacctgct ccgctcagt atcggtctg attggaggtc ggtgagctgg taaaggttac 780

10

ES 2 795 927 T3

gaagattaat gtgagtggtc agtgggaagg ggagtgtaat ggcaaacgag gtcacttccc 840
 attcacacat gtccgtctgc tggatcaaca gaatcccgat gaggacttca gctgagtata 900
 gttcaacagt tttgctgaca gatgggaaca atcttttttt tttttttcca actgccatct 960
 atacaatfff cttacagatg tcaaaaagcag tctagtttat ataagcattc tgttacctgt 1020
 gatatttttt agactgaact gctccattcc tagtcttaat taccatatto agggtagcaa 1080
 ctggagggct tgtgtgtag cttctgaatt ggcaattgga ggcggtagt gtcgtgcctg 1140
 tgtgtatcag aaggataggt tatcttgctt cctttctctc aggcagtgca aatcacctg 1200
 tggaaaaccg atggacagga aggagtgtta cacactgctt accctgattt attcagtgg 1260
 tttgttttca ttctggaacc atactatcaa atggcgacag actgttccgt tccacccccg 1320
 tgaagtaatc atgcaccgtg tgaatagtat caagcaggat tgctttcatt gtatggagca 1380
 tgaccagcgt gtgactcatt ctgacatttc agatcetaag aattctaaga aactactag 1440
 aagcatttgt tccctcctag tcaatgcttc atactttttc ttgggattct tttagccott 1500
 gacattcttg tccccaaac ctgtaagtag gtgaattcct aagataagtg tgtattttca 1560
 ttccaggtga aaagcaggat gtaccgagca ctttattcag tgcatagctt taagccagt 1620
 ttggattcac taagtggaca gccagtctcc cagctctctg ccttcccaa aagggtcgta 1680
 gtaggtcacc cttctacagc agctaactag agtcctaact aatgggatcc agcagggcca 1740
 tttctccaga gggccagtat cctattagga gactcttggg attcttaggt tctactcaag 1800
 agtgaagga ccaatcacct ctgatattct gtggaagggt ttggggtaa attctgcct 1860
 ctgcattctg tgcaacttgt ataaaagtca agttagtatt acatgaattt ggggtagggt 1920
 tagtgctttg aaaaaatgtt gaaccggctg ggcgcggtgg ctacagctctg taatcccagc 1980
 actttgggag gccgagggcg gtggatcatg aggtcaggag ttcgagacca gcctggccaa 2040
 catagtgaaa ccccatctct gctaaagata taaaaatta gcccgcgctg gtggtgcacg 2100
 cctgtaatcc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat tgcttcaacc tgggaggtgg 2160
 aggtcagcgt gagccgagat cgcaccactg cgttccagcc tgagcgacag ggcaagactc 2220
 agtctcaaaa aaaaaaaaaa ggaaaaaaaa aagaaaaaaaa aatggtgaa caattgtgaa 2280
 ttacttatgt attattcatt tctcatgggg agagtaatgc tgttgaagaa cattacattg 2340
 taaactgcct tcatttttgg ctctttgttt atgttcaggt ttagtttaca aaccattta 2400
 agtatggaat gatttatatg gggtcagggt ctccacaaa tagacctatg agacaaaaa 2460
 tgacctaggc tatttagacg acagcatgaa acttccactg tagttctcag tctataaagg 2520
 cacttaccgg tctctggtgt ggtatgacca atagaaacac cttatagttt gctttggacc 2580
 tcatttttga aaaataatct gcctttctaa ttgttctgca taggttaaaa tgataaattt 2640
 acattctttg aacctatacc agattgtggg gtccgagtga ccggcacact gtctgacaca 2700
 cagtcagtggt gcacgtatft gtctgagtga atgaggagac ctgagaaacc ggtgacgtgg 2760
 cacagggaa gccagctggc caggattccg tacatggccg caagcagact aacgcgttga 2820
 cgctaattta atgtatttta cctcacacta aggtcatgct tgataaagac gttaaactca 2880
 acttgtaaaa tggtagccca gtgctatgca cagagtgggt gctcattagt gttgaatgaa 2940
 cacatttgta atactacatg taattccatc tgactgcttt gttaaatttt cagttagaac 3000
 gtagatactg taaagtcac acacacatta aatcttgttt tctgaaagt atggc 3055

ES 2 795 927 T3

<210> 13
 <211> 1983
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 13

```

ctctgaagg agctactcag aagcgggagt ctccgagaga agaaaagcag gtggaaggag      60
aggaagcggg tgcctgtagg tttacagcag gaaaatccgt ggagacagca gatccgagaa     120
gccccgatgt ttgcgtagaa ccctgtcagc tgagccatga cccatgaacc atggaagcct     180
gactctagat tgaccatcct gagatgccaa agatgtccac gtccctaatcc catgtgggag     240
acagaataat ggccctgcag accttcccag ctggccatga cccctcattt gaccagctct     300
tcccttctct ctgaccagca ccatgcttct cctggtgaca agccttctgc tctgtgagtt     360
accacacca gattcctccc tgatcccaga gaaatcggat ctgcgaacag tggcaccagc     420
ctctagtctc aatgtgaggt ttgactccag gacgatgaat ttaagctggg actgccaaga     480
aacacaacc ttcagcaagt gtttcttaac tgacaagaag aacagagtcg tggaaaccag     540
gctcagtaac aacgaatggt cgtgcacatt tcgtgaaatt tgtctgcatg aaggagtcac     600
atgtgaggtt cacgtgaata ctagtcaaag aggatttcaa cagaaactgc tttatccaaa     660
ttcaggaagg gaggtaccg ctgctcagaa tttctcctgt ttcacttaca atgctgattt     720
aatgaactgt acctgggcca ggggtcccac ggccccccgt gacgtccagt attttttcta     780
catacgaaac tcaaagagaa ggagggagat ccggtgtcct tattacatac aagactcagg     840
aaccatgtg ggatgtcacc tggataacct gtcaggatta acgtctcgca attactttct     900
ggtaacgga accagccgag aaattggcat ccaattcttt gattcacttt tggacacaaa     960
gaaaatagaa cgattcaacc ctcccagcaa tgtcacogta cgttgcaaca cgacgcactg    1020
cctcgtacgg tggaaacagc ccaggaccta tcagaagctg tcgtacctgg actttcagta    1080
ccagctggac gtccacagaa agaataccca gcctggcacg gaaaacctac tgattaatgt    1140
ttctggtgat ttggaaaata gatacaactt tccaagctct gagcccagag caaaacacag    1200
tgtgaagatc agagctgcag acgtccgcat cttgaattgg agctcctgga gtgaagccat    1260
tgaatttggg tctgacgacg ggaacctcgg ctctgtgtac atttatgtgc tcctaactgt    1320
    
```

10

ES 2 795 927 T3

gggaaccctt gtctgtggca tcgtcctcgg cttcctcttt aaaaggttcc ttaggataca 1380
gcfgctgttc ccgccagttc cacagatcaa agacaaactg aatgataacc atgaggtgga 1440
agacgagatc atctgggagg aattcacccc agaggaaggg aaaggctacc gcgaagaggt 1500
cttgaccgtg aaggaaatta cctgagaccc agagggtgta ggaatggcat ggacatctcc 1560
gcctccgcga cacgggggaa ctgttttctt gatgatgctg tgaaccttta tatcattttc 1620
tatgttttta tttaaaaaca tgacatttgg gccagggcgc ggtggctcac gcctgtaatc 1680
ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcggg tcacctgagg tcaggagttc aagaccagcc 1740
tgcccaacat ggtgaaaccc catctggact aaaaatgcag aaatttaccg aggcacggcg 1800
gcfgacgccc atcatcccag ctacttggga ggctgaggca ggagaattgc ttgaaccggt 1860
gaggcggagg ttgtagttag ccaagatgc accattgcac accaacctgc gtgacagagc 1920
aagattgcat ctcaaaacaa acaataataa taaataataa aaacctgata tttggctggg 1980
caa 1983

<210> 14
<211> 6363
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 14

ggctgacatc acttaggaaa gcgaaggggg tagggctgcc agatcagttt gtcaccaccc 60
aggctccctt gcctttggct gggtgcaact tccattttag gtgttggatc tgagggggaa 120
aaaaaagaga gagggagaga gagagaaaga agagcaggaa agatcccgaa aggaggaaga 180
ggtggcgaaa aatcaactgc cctgctggat ttgtctttct cagcaccttg gcgaagcctt 240
gggtttcttt cttaaaggac tgatttttag aactccacat ttgaggtgtg tggcttttga 300
agaaaatgta tgtactgacg ggaaaaggag gataagcaag tcgaattttt gtcttacgct 360
ctctccttcc tgcttctccc ttgctgtggt ggctgggatg cttcttccat gattttttga 420
atctagactg ggtcttctc tggtttaaac caatcagttg cgaccttctc ttaacagtgt 480
gaagtgaggg ggtctctctc cctccttctc cttcctctgt gattcacctt cctttttacc 540
ctgccctgcg gcggctccgc cccttacctt catggacgac tcagaggtgg agtcgaccgc 600
cagcatcttg gcctctgtga aggaacaaga ggcccagttt gagaagctga cccgggcgct 660
ggagagggaa cggcgccacg tctcggcgca gctggaacgc gtccgggtct caccacaaga 720
tgccaaccca ctcatggcca acggcacact caccgcgagg catcagaacg gccggtttgt 780
gggcatgct gaccttgaaa gacagaaatt ttcagatttg aaactcaacg gaccccagga 840
tcacagtac cttctatata gcaccatccc caggatgcag gagccggggc agattgtgga 900
10 gacctacacg gaggaggatc ctgagggagc catgtctgta gtctctgtgg agacctcaga 960

ES 2 795 927 T3

tgatgggacc	actcggcgca	cagagaccac	ggtcaagaaa	gtagtgaaga	ctgtgacaac	1020
acggacagta	cagccagtcg	ctatgggacc	agacgggttg	cctgtggatg	cttcatcagt	1080
ttctaacaac	tatatccaga	ctttgggtcg	tgatttccgc	aagaatggca	atgggggacc	1140
tggtccctat	gtggggcaag	ctggcactgc	tacccttcc	aggaacttcc	actaccctcc	1200
tgatggttat	agtcgccact	atgaagatgg	ttatccaggt	ggcagtgata	actatggcag	1260
tctgtcccgg	gtgacccgca	ttgaggagcg	gtataggccc	agcatggaag	gctaccgggc	1320
acctagtaga	caggatgtgt	atgggcccc	accccaggtt	cgggtaggtg	ggagcagcgt	1380
ggatctgcat	cgctttcacc	cagagcctta	tgggctagag	gatgaccagc	gtagtatggg	1440
ctatgatgac	ctggattatg	gtatgatgtc	tgattatggc	actgcccgtc	ggactgggac	1500
accctctgac	cctcgtcggc	gcctcaggag	ctatgaagac	atgattggtg	aggaggtgcc	1560
atcggatcaa	tactactggg	ctcctttggc	ccagcatgag	cgaggaagtt	tagcaagctt	1620
ggatagcctg	cgcaaaggag	ggcctccacc	tcctaattgg	agacagccag	agctgccaga	1680
ggtgatgcc	atgcttggat	tccgcttgg	tgctgtcaag	tccaatgcag	ctgcatacct	1740
gcaacactta	tgctaccgca	atgacaaggt	gaagactgac	gtgcggaagc	tcaaggcat	1800
cccagtactg	gtgggattgt	tagaccatcc	caaaaaggaa	gtgcaccttg	gagcctgtgg	1860
agctctcaag	aatatctctt	ttggacgtga	ccaggataac	aagattgcc	taaaaaactg	1920
tgatggtgtg	cctgcccttg	tgcgattgct	tcgaaaggct	cgtgatatgg	accttactga	1980
agttattacc	ggaaccctgt	ggaatctttc	atcccatgac	tcaatcaaaa	tggagattgt	2040
ggaccatgca	ctgcatgcct	tgacagatga	agtgatcatt	cctcattctg	gttgggagcg	2100
ggaacctaat	gaagactgta	agccacgcca	tattgagtgg	gaatcgggtc	tcaccaaac	2160
agctcggctg	cttaggaatg	taagctcaga	gaggagtga	gctcggcgg	aacttcggga	2220
atgtgatggt	ttagttgatg	ccctcatttt	cattgttcag	gctgagattg	ggcagaagga	2280
ttcagacagc	aagctttag	agaactgtgt	ttgccttctt	cggaaacttat	catatcaagt	2340
tcaccgggag	atcccacag	cagagcgtta	ccaagaggca	gctcccaatg	ttgccaacaa	2400
tactgggcca	catgctgcca	gttgctttgg	ggccaagaag	ggcaaagatg	agtggttctc	2460
cagagggaaa	aaacctatag	aggatccagc	aaacgataca	gtggatttcc	ctaaaagaac	2520
gagtccagct	cgaggctatg	agctcttatt	tcagccagag	gtggttcgga	tatacatctc	2580
acttcttaag	gagagcaaga	ctcctgccat	cctagaagcc	tcagctggag	ctatccagaa	2640
cttgtgtgct	gggcgctgga	cgatgggtcg	atacatccgc	tctgctctgc	gtcaagagaa	2700
ggctctttct	gccatagctg	acctcctgac	taatgaacat	gaacgggtgg	tgaaagctgc	2760
atctggagca	ctgagaaaacc	tggctgtgga	tgctcgcaac	aaagaattaa	ttggtaaaca	2820

ES 2 795 927 T3

tgctattcct aacttggtaa agaatctgcc aggaggacag cagaactcct cttggaattt 2880
 ctctgaggac actgtcatct ctatittgaa cactatcaac gaggttatcg ctgagaactt 2940
 ggaggctgcc aaaaagcttc gagagacaca gggattgag aagctgggtg tgatcaacaa 3000
 atcagggaac cgctcagaaa aagaagtctg agcagcagca cttgtattac agacaatctg 3060
 gggatataag gaactcgcca agccactgga aaaagaagga tggagaagaat cagactttca 3120
 ggtgaatcta aacaatgctt cccgaagcca gagcagtcac tcatatgatg atagtactct 3180
 ccctctcatt gaccggaacc aaaaatcaga taagaaacct gatcgggaag aaattcagat 3240
 gagcaatatg ggatcaaaca caaatcact agataacaac tattccacac caaatgagag 3300
 aggagaccac aatagaacac tggatcgatc gggggatcta ggcgacatgg agccattgaa 3360
 gggacaacaa cccttgatgc aggacgaggg gcaggaatct ctggaggaag agttggatgt 3420
 gttggttttg gatgatgagg ggggccaagt gtottacccc tccatgcaga agatttagca 3480
 ccactatctc cgttccatct gggcttatat gtacttttat tttttggtgg tgaattgac 3540
 tgatgatttt cctttttctt cgctggacta ttgtgccaac tgccaggctg cctcctgcc 3600
 ttacagccct aagtggctgc cttctttcca tcaactccca acttcttctt gtgaagtta 3660
 attgtctcaa cgcctcccc tccccattc cctccatttt tctccaaga aacctgactc 3720
 aattatttgc atattttgag aaactgctgc agattagttc tttttgccag tttccctgg 3780
 aactcctggc cttttgtgga ggggagggat ggagagaata ggaatcttca ctagaagccg 3840
 tgggaagaat tggaaattac atgctgtata tgcaatgtcc agcagctga taaactgacg 3900
 attcttaac aagatttttt tctgatggg gaagggactt ttattttctt ttagagaggg 3960
 gaaagtgtga gctcttccct tattcctaatt ggctattttt gaagcaaaga aggccagcaa 4020
 cattggcaca tgccacctgg caaaggacct ttgagtaagt gaaggtctcc taaaactggg 4080
 attaagaaac cttgctctcc tcatctccaa ggcagggacc atcaagaacc tacagactcc 4140
 atctcttctg caagcctcat gccaacctg ggctattgct gctgccctt aaacacaggc 4200
 tgtcettaac ccacctctcc tgccctgtga tatgtctgct gagttggcct ggccatttcc 4260
 aagaggctgt agaaaagggga gaatgtcaag gaagactttt ggtagagaag gacgagaaag 4320
 atgtgttttt gggagaaga agacctctag gaggagctag taggaatgta catgaagcaa 4380
 ttagtctgaa actggttcc ccactcccc gtttctctt tctctatctt tataggctg 4440
 tcccttgctt ctgccctgga ttggttgcca aactaaagga cttgatgtac ataactctg 4500
 tcccttttcc cttacaaggt ggggattgcc cctggctttg cctcttcttt gtgcctttgg 4560
 cctggggtgc atctctccc gcccttccat gtgcctttct ttgcctctgc agtctcattt 4620
 ctcataattt tgcaaattat attttgttc tttcttaact actattggcc ctaaatagca 4680
 gaaagaagag aagtgaccga gagaacctca gattcttcat tgaggattgg tatagccatg 4740

ES 2 795 927 T3

atttcagtca tagcaagctt ttgctcaaca gcatatgggt gggatthttgc aaaaatccta 4800
 ttctgatgaa tctcaaagta aggctggtaa gagaagtgag tgggtgact cttactcctt 4860
 aggtgccag aatthaccat catctctgaa ggagttacag ggaagtgtc tccccaatc 4920
 tccccctcct ccagtattgc cccctctcac tttagcatat attaattagc aggttgggt 4980
 agagaaatca gctgctatgc gggttgatta ttattattat ttctaactct tttccttatt 5040
 tgcctcttac tccccottaat ctaatctaaa agctctgttc catgcaactg gagttcctta 5100
 tccctctctt ccccttccct tatatattga ggctatgggg taggagaaaa gtgcacaacc 5160
 caccacccc tttactcgtg cattaaaatt tcttatttac ccttttcccc cttcccattt 5220
 cttcccactt tcactctacct tttctggcaa aaaggagcct tttgctctct gtgaccctaa 5280
 gagcacactg cacagggaaa attgccccat ccagacctgg ctccactctt gatctctctt 5340
 gtcctcttct gctcttttcc tgggtgctctt ttttctcggg ggggtgtggg taatagaaca 5400
 gccgtgggt tttggggacc tttaactttt ttttctctct tttgtttata aaaaacta 5460
 aacattcaat tccagagaac caaaaatccc acctcccac cgaacactac taaggggctt 5520
 gtgttctgct ccataccttt tctcttttct ttctgtcttg ttaatgcttt taaaaacaaa 5580
 tgagtttttt atataaataa agtttttaaa gtgtgtatgt ggggggtctg tgtcatttct 5640
 tcacttcaag ctgttatttc ttccctgctt tgcactcttg ttaactcctt atgtatcagt 5700
 gtcctttcca gagcaaccag aaggaggta taccaggatt tattttgagc tcagcccaa 5760
 ctctttatca agcaacattc ttgttaacta tatgtgaaac attttttctt ctgaagattc 5820
 ttaaaaattg aatgtggctg aagttgaaca tgggagotta ttgctaattt agagatagga 5880
 aactgaagca taaagaatta atgacttact ttaattactg gaattcttct gcaacatttg 5940
 aaaaaactaa ccttgaataa ggcccactgt aatacgtagc tctcttaaat ataactta 6000
 ggactagaag attagaaact accaatccca actacgtaat aggaaaatgt aggatcaaaa 6060
 ggcccatgta tataagtact gaccactggg ccataatggt gcttctcagg ctatatgcag 6120
 tcctttagtc agaagtcaat aggcctattt attaatattt tacagacctt attacctgga 6180
 ttaccagga ctatctttgc tgcagagatc aagggttaag atctatggga agatacttat 6240
 ttttctgagg tccttatgtc ctgtcatata attaaagact caagagaatt tatgtgaaat 6300
 gctttctgta tgcccaaact tttagattaa aattatatag ctgctcctga aaaaaaaaaa 6360
 aaa 6363

<210> 15
 <211> 3783
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 15

ES 2 795 927 T3

ggggcggggc cgggagggta cttagggccg gggctggccc aggctacggc ggctgcaggg 60
 ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgctgcg cgcaggctgg gctgcaggt 120
 ctccgctgca gcgctgggtg gatctaggat ccggcttcca acatgtggca gctctgggcc 180
 tccctctgct gctgctggt gttggccaat gcccggagca ggcctcttt ccatcccctg 240
 tcggatgagc tggtaacta tgtcaacaaa cggaatacca cgtggcaggc cgggcacaac 300
 ttctacaacg tggacatgag ctacttgaag aggctatgtg gtaccttctt gggtagggccc 360
 aagccacccc agagagttat gttaccgag gacctgaagc tgcttcaag ctctgatgca 420
 cgggaacaat gcccacagtg tcccaccatc aaagagatca gagaccaggg ctctgtggc 480
 tcctgctggg ccttcggggc tgtggaagcc atctctgacc ggatctgcat ccacaccaat 540
 ggcacagtcg gcgtggaggt gtcggcggag gacctgctca catgctgtgg cagcatgtgt 600
 ggggacggct gtaatggtgg ctatcctgct gaagcttggg acttctggac aagaaaaggc 660
 ctggtttctg tggcctcta tgaatcccat gtagggtgca gaccgtactc catccctccc 720
 tgtgagcacc acgtcaacgg ctcccggccc ccatgcacgg gggagggaga taccccaag 780
 tgtagcaaga tctgtgagcc tggctacagc ccgacctaca aacaggacaa gcaactacgga 840
 tacaattcct acagcgtctc caatagcgag aaggacatca tggccgagat ctacaaaaac 900
 ggccccgtgg agggagcttt ctctgtgtat tcggacttcc tgctctaaa gtcaggagtg 960
 taccaacacg tcaccggaga gatgatgggt ggccatgcca tccgcatcct gggctgggga 1020
 gtggagaatg gcacacccta ctggctggtt gccaaactcct ggaacactga ctggggtgac 1080
 aatggcttct ttaaaatact cagaggacag gatcactgtg gaatcgaatc agaagtgggtg 1140
 gctggaattc cacgcaccga tcagtactgg gaaaagatct aatctgccgt gggcctgtcg 1200
 tgccagtctc gggggcgaga tcggggtaga aatgcatttt attctttaag ttcacgtaag 1260
 atacaagttt cagacagggt ctgaaggact ggattggcca aacatcagac ctgtctcca 1320
 aggagaccaa gtccctggcta catcccagcc tgtggttaca gtgcagacag gccatgtgag 1380
 ccaccgctgc cagcacagag cgtccttccc cctgtagact agtgccgtag ggagtacctg 1440
 ctgccccagc tgactgtggc cccctccgtg atccatccat ctccaggag caagacagag 1500
 acgcaggaat ggaaagcgga gttcctaaca ggatgaaagt tccccatca gttccccag 1560
 tacctccaag caagtagctt tccacatttg tcacagaaat cagaggagag acggtgttgg 1620
 gagccctttg gagaacgcca gtctcccagg ccccctgcat ctatcgagtt tgcaatgtca 1680
 caacctctct gatcttgtgc tcagcatgat tctttaatag aagttttatt tttctgtgca 1740
 ctctgctaat catgtgggtg agccagtgga acagcgggag acctgtgcta gttttacaga 1800
 ttgcctcctt atgacgcggc tcaaaaggaa accaagtggc caggagttgt ttctgaccca 1860

ES 2 795 927 T3

ctgatctcta ctaccacaag gaaaatagtt taggagaaac cagcttttac tgtttttgaa 1920
aaattacagc ttcaccctgt caagttaaca aggaatgcct gtgccaataa aagttttctc 1980
caacttgaag tctactctga tgggatctca gatcctttgt cactgcctat agactttag 2040
ctgctgtctc tctttgtccc tgcagagaat cacgtcctgg aactgcatgt tcttgcgact 2100
cttgggactt catcttaact tctcgtgcc ccagccatgt tttcaacat gccatccctc 2160
cccccaattag ttccctgtca tctcgtcaa ccttctctgt aagtgcctgg taagcttgcc 2220
cttgcttaag aactcaaac atagctgtgc tctatTTTTT tgttgttgtt gtgactgaca 2280
gagtgagatt ccgtctccca ggctggagtg cagtggcgcc ttctcagctc actgcaacct 2340
gcagcctcct agattcaagc gattctcctg cttcagcctt ccgagttagt gggatgacag 2400
gcactcacca atatgcctgg gtaatttttg tatttttaag tacatacagg atttcacat 2460
gttggccagg ctagtttcaa actcccggcc tcaggtggtc tgctgcctc agcctcccaa 2520
agtgttggga ttacaggcgt gagccactgg gccctgcctg tattttttat cagccacaaa 2580
tccagcaaca agctgaggat tcagctcata aaacaggcctt ggtgtcttgg tgatctcaca 2640
taaccaagat gctaccccgt ggggaaccac atccccctgg atgccctcca gccttggttt 2700
gggctggagt cagggcctgt atacagtatt ttgaatttgt atgccactgg tttgcattgc 2760
tggtcaggaa ctctagtgtt ttgcatagcc ctggtttaga aacatgttat agcagttctt 2820
ggtatagagc aaactagaag aaccagcaat cattccactg tctgccaag gtacacctca 2880
gtactcccct tcccactga agtggatga ggctagctct ttccaaaagc attcaagttt 2940
ggctctgat gtgactcaga atttaggaac cagatgctag atcaataag ctctgaaaat 3000
ctgaggaaca ttgtaggaaa ggtttgttaa gcatctctta agtgccatga tgagcataac 3060
agccggccgt cgtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa ggtgggagga 3120
tgacaaggtc aggagttaa gaccagcctg gccaacatgc tgaaacctca cctctactaa 3180
aaatacaaaa attagctggg catggtggca catgcctgta atccagcta cttgggaggc 3240
tgaggcagga gaatcgcttg aaccggggag gcggaggttg cagtgagcca agacagtgcc 3300
agtgcactcc agcctcggtg acagcgcaag gctccgtctc aataattaa aaaaaaaaaa 3360
aaaaaaaaa ggccggggc agtggctcaa gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga 3420
ggcgggcaga tcacctgagg tcaggagttt tgagatcagc cttggcaaca cggtgaaacc 3480
ccatctctac taaaaataca aaattagcca agcatgctgg cacatgcctg taatcccagc 3540
tactcgggag gctgaggtac gagaatcgct tgaacctggg aggcagagga tgcagtgagc 3600
cgagatcacg ccattgcact ccagcctggg ggacaagagt gaatctgtgt ctcacaaaaa 3660
aaaaaaaaa aaagaagat gcttaacaaa ggttaccata agccacaaat tcataaccac 3720
ttatccttcc agtttcaagt agaatatatt cataacctca ataaagttct cctgctccc 3780
aaa 3783

5 <210> 16
<211> 1466
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 16

ES 2 795 927 T3

ggtgcgtccg cgggtggctg ccccgaggt gcgcgaggcc ggggctggcg gcgactctct 60
 ccaccgggcc gcccgggagg ctcatgcagc gcggtctgggt cccgaggcgc ccggatcggg 120
 gaagtgaaag tgccctggag gaggagggcc ggtccggcag tgcagccgcc tcacaggtcg 180
 gcggacgggc caggcgggcg gcctcctgaa ccgaaccgaa tcggctcctc gggccgtcgt 240
 cctcccgccc ctctcggccc gccgcccggag tttctttctg gtttcttcca agattcctgg 300
 ccttccctcg acggagccgg gcccagtcgc ggggcgcagg gcgcgggagc tccacctcct 360
 cggctttccc tgcgtccaga ggctggcatg gcgcggggcc agtactgagc gcacggtcgg 420
 ggcacagcag gcccgggggg tgcagctggc tcgcgcctcc tctccggccg ccgtctcctc 480
 cgggtccccg cgaagccat tgagacacca gctggacgtc acgcgccgga gcatgtctgg 540
 gagtccagagc gaggtggctc catccccgca gagtccgagg agccccgaga tgggacggga 600
 cttgcggccc gggcccgcg tgcctcctgct cctgcttctg ctctgctgg tgtacctgac 660
 tcagccaggc aatggcaacg agggcagcgt cactggaagt tgttattgtg gtaaaagaat 720
 ttcttccgac tccccgcat cggttcagtt catgaatcgt ctccggaaac acctgagagc 780
 ttaccatcgg tgtctatact acacgaggtt ccagctcctt tcctggagcg tgtgtggggg 840
 caacaaggac ccattgggtc aggaattgat gagctgtcct gatctcaaag aatgtggaca 900
 tgcttactcg gggattgtgg cccaccagaa gcatttactt cctaccagcc ccccaatttc 960
 tcaggcctca gagggggcat cttcagatat ccacaccctt gccagatgc tcctgtccac 1020
 cttgcagtcc actcagcgc ccaccctccc agtaggatca ctgtcctcgg acaaagagct 1080
 cactcgtccc aatgaaacca ccattcacac tgcggggccac agtctggcag ctgggcctga 1140
 ggctggggag aaccagaagc agccggaaaa aatgctgggt cccacagcca ggacatcagc 1200
 cacagtgccg gtctctgtgc tcctggccat catcttcatc ctcaccgcag ccctttccta 1260
 tgtgctgtgc aagaggagga gggggcagtc accgcagtcc tctccagatc tgccggttca 1320
 ttatatacct gtggcacctg actctaatac ctgagccaag aatggaagct tgtgagggta 1380
 aactgtggct tattcttaca aaaagtgtaa taaaggagac tgaccctga caacatggta 1440
 ggcactgtat aaaaaaaaa aaaaaa 1466

<210> 17
 <211> 2804
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 17

5

ES 2 795 927 T3

aaagccagac tgattcatag aaactccttt aaaacacggg gaaaagaaac cgcccattac 60
acaccccagt acaccagcag aggaaactta taacctggg aggcaggtcc ttcccctcag 120
tgcggtcaca tacttccaga agagcggacc agggctgctg ccagcacctg ccactcagag 180
cgcctctgtc gctgggaccc ttcagaactc tctttgctca caagttacca aaaaaaaaaag 240
agccaacatg ttggtattgc tggctggtat ctttgtggtc cacatcgcta ctggtattat 300
gctatattgtt agcaccattg ccaatgtctg gttggtttcc aatacggtag atgcatcagt 360
aggtcctttg gaaaaactgta ccaacattag ctgcagtgac agcctgtcat atgccagtga 420
agatgcctc aagacagtgc aggccttcat gattctctct atcatcttct gtgtcattgc 480
cctcctggtc ttcgtgttcc agctcttcac catggagaag ggaaaccggg tcttcctctc 540
aggggccacc aactgggtg gctggctgtg cattcttgtg ggggtgtcca tctacactag 600
tcattatgcg aatcgtgatg gaacgcagta tcaccacggc tattcctaca tcctgggctg 660
gatctgcttc tgcttcagct tcatcatcgg cgttctctat ctggtcctga gaaagaaata 720
aggccggacg agttcatggg gatctggggg gtggggagga ggaagccgtt gaatctggga 780
gggaagtgga gtttgcgtga caggaaaaac cgagataggg gaggggggag ggggaagcaa 840
aggggggagg tcaaatccca aaccattact gaggggattc tctactgcca agcccctgcc 900
ctggggagaa agtagttggc tagtactttg atgctccctt gatgggggtcc agagagcctc 960
cctgcagcca ccagacttgg cctccagctg ttcttagtga cacacactgt ctggggcccc 1020
atcagctgcc acaacaccag cccacttct gggctatgca ctgaggtcca cagacctact 1080
gcactgagtt aaaatagcgg tacaagttct ggcaagagca gatactgtct ttgtgctgaa 1140
tacgctaagc ctggaagcca tctgcctt ctgacccaaa gcaaaacatc acattccagt 1200
ctgaagtgcc tactgggggg ctttggcctg tgagccattg tccctctttg gaacagatat 1260
ttagctctgt ggaattcagt gacaaaatgg gaggagaaa gagagtttgt aaggatcatg 1320
tggtgggtta gctaaaccaa gaaggagacc ttttcacaat ggaaaacctg ggggatggtc 1380
agagcccagt cgagacctca cacacggctg tccctcatgg agacctcatg ccattggtctt 1440
tgctaggcct cttgctgaaa gccaaaggcag ctcttctgga gtttctctaa agtactactg 1500
gaacaattcg gtggtaaaag taccacacaa actatgggat ccaaggggca gtcttgcaac 1560
agtgccatgt tagggttatg tttttaggat tcccctcaat gcagtcagtg tttcttttaa 1620
gtatacaaca ggagagagat ggacatggct cattgtagca caatcctatt actcttcctc 1680
taacattttt gaggaagttt tgtctaatta tcaatattga ggatcagggc tcctaggctc 1740
agtggtagct ctggcttaga caccacctgg agtgateacc tcttggggac cctgcctatc 1800

ES 2 795 927 T3

ccacttcaca ggtgaggcat ggcaattctg gaagctgatt aaaacacaca taaacaaaa 1860
 ccaaacaaca ggccttggg tgaaaggtgc tatataattg tgaagtatta agcctaccgt 1920
 atttcagcca tgataagaac agagtgcctg cattcccagg aaaatacгаа aatcccatga 1980
 gataaataaa aatataggtg atgggcagat cttttcttta aaataaaaaa gcaaaaactc 2040
 ttgtggtacc tagtcagatg gtagacgagc tgtctgctgc cgcaggagca cctctataca 2100
 ggacttagaa gtagtatggt attcctgggt aagcaggcat tgctttgccc tggagcagct 2160
 attttaagcc atctcagatt ctgtctaaag gggttttttg ggaagacggt ttctttatcg 2220
 ccctgagaag atctacccca gggagaatct gagacatctt gcctactttt ctttattagc 2280
 tttctcctca tccatttctt ttataccttt cctttttggg gagttggtat gccatgattt 2340
 ttggtattta tgtaaaagga ttattactaa ttctatttct ctatgtttat tctagttaag 2400
 gaaatgttga gggcaagcca ccaaattacc taggctgagg ttagagagat tggccagcaa 2460
 aaactgtggg aagatgaact ttgtcattat gatttcatta tcacatgatt atagaaggct 2520
 gtcttagtgc aaaaaacata cttacatttc agacatatcc aaaggaata ctcacatttt 2580
 gttaagaagt tgaactatga ctggagtaaa ccatgtattc ccttatcttt tacttttttt 2640
 ctgtgacatt tatgtctcat gtaatttga ttactctggt ggattgttct agtactgtat 2700
 tgggcttctt cgttaataga ttatttcata tactataatt gtaaataatt tgatacaaat 2760
 gtttataact ctagggatat aaaaacagat tctgattccc ttca 2804

<210> 18
 <211> 3196
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 18

ctctaccggg ttggcaggcg gcctggccca gcccttctc taaggaagcg catttcctgc 60
 ctccctgggc cggccgggct ggatgagccg ggagctccct gctgccggtc ataccacagc 120
 cttcatctgc gcctggggc caggactget gctgtcactg ccatccattg gagcccagca 180
 cccctcccc gcccatcctt cggacagcaa ctccagccca gccccgcgtc octgtgtcca 240
 cttctcctga cccctcggcc gccaccccag aaggctggag cagggacgcc gtcgctccgg 300
 ccgctgctc ccctcgggct cccgtgcgag cccacgcggg ccccggtgcc cgcgccagc 360
 cctgccactg gacacaggat aaggcccagc gcacaggccc ccacgtggac agcatggacc 420
 gcggcacgct ccctctggct gttgccctgc tgctggccag ctgcagcctc agccccacaa 480
 gtcttgacaga aacagtccat tgtgacctc agcctgtggg ccccgagagg ggcgaggtga 540
 catataccac tagccaggtc tcgaagggtc gcgtggctca ggcccccaat gccatccttg 600
 aagtcctatg cctcttctg gagttcccaa cgggcccgtc acagctggag ctgactctcc 660

10

ES 2 795 927 T3

aggcacccaa gcaaaatggc acctggcccc gagaggtgct tctggctctc agtgtaaaca 720
 gcagtgctctt cctgcatctc caggccctgg gaatcccact gcacttgccc tacaattcca 780
 gcctggtcac ctccaagag cccccggggg tcaacaccac agagctgcca tccttcccca 840
 agaccagat ccttgagtgg gcagctgaga ggggccccat cacctctgct gctgagctga 900
 atgaccccca gagcatcctc ctccgactgg gccaaagccca ggggtcactg tccttctgca 960
 tgctggaagc cagccaggac atgggcccga cgctcgagtg gcggccgctg actccagcct 1020
 tggctccgggg ctgccacttg gaaggcgtgg ccggccacaa ggaggcgcac atcctgaggg 1080
 tcctgcgggg caactcgccc gggccccgga cgggtacggt gaagggtgaa ctgagctgcg 1140
 caccgggga tctcgatgcc gtctcatcc tgcagggtcc ccctacgtg tcctggctca 1200
 tcgacgcca ccacaacatg cagatctgga ccaactggaga atactccttc aagatctttc 1260
 cagagaaaaa cattcgtggc ttcaagctcc cagacacacc tcaaggcctc ctgggggagg 1320
 cccgatgct caatgccagc attgtggcat ccttcgtgga gctaccgctg gccagcattg 1380
 tctcacttca tgcctccagc tgcggtgta ggctgcagac ctcccccga ccgatccaga 1440
 ccaactcctc caaggacact tgtagcccgg agctgctcat gtccttgatc cagacaaagt 1500
 gtgccagca cgccatgacc ctggtactaa agaaagagct tgttgcgcat ttgaagtgca 1560
 ccatcacggg cctgacctc tgggaccca gctgtgaggc agaggacagg ggtgacaagt 1620
 ttgtcttgcg cagtgttac tccagctgtg gcatgcaggt gtcagcaagt atgatcagca 1680
 atgaggcggg ggtcaatata ctgtcgagct catcaccaca gcggaaaaag gtgcactgcc 1740
 tcaacatgga cagcctctct ttccagctgg gcctctacct cagcccacac ttctccagg 1800
 cctccaacac catcgagccg gggcagcaga gctttgtgca ggtcagagtg tccccatccg 1860
 tctccaggtt cctgctccag ttagacagct gccacctgga cttggggcct gagggaggca 1920
 ccgtggaact catccagggc cgggcggcca agggcaactg tgtgagcctg ctgtcccca 1980
 gccccgaggg tgaccgcgc ttcagcttcc tcctccactt ctacacagta cccataccca 2040
 aaaccggcac cctcagctgc acggtagccc tgcgtccca gaccgggtct caagaccagg 2100
 aagtccatag gactgtcttc atgcgcttga acatcatcag ccctgacctg tctggttga 2160
 caagcaaagg cctcgtcctg cccgccgtgc tgggcatcac ctttgggtgcc ttctcatcg 2220
 gggccctgct cactgctgca ctctgttaca tctactcgca cacgcgtgag taccacaggc 2280
 cccacagtg agcatgccg gccctccat ccaccgggg gagcccagtg aagcctctga 2340
 gggattgagg ggcctggcc aggacctga cctccgcccc tgccccctg cccgtccca 2400
 ggttcccca gcaagcggga gcccggtgtg gcggtggtg ccccggcctc ctccgagagc 2460
 agcagacca accacagcat cgggagcacc cagagcacc cctgctccac cagcagcatg 2520

ES 2 795 927 T3

gcatagcccc ggccccccgc gctcgcccag caggagagac tgagcagccg ccagctggga 2580
gcaactggtgt gaactcaccc tgggagccag tcctccactc gaccagaat ggagcctgct 2640
ctccgcgctt acccttcccg cctccctctc agaggcctgc tgccagtgca gccactggct 2700
tggaaacacct tggggctcct ccaccccaca gaaccttaa cccagtgggt ctgggatatg 2760
gctgcccagg agacagacca cttgccacgc tgttgtaaaa acccaagtcc ctgtcatttg 2820
aacctggatc cagcaactgt gaactgagct gggcaggaag ggagaacttg aaacagatcc 2880
aggccagccc agccaggcca acagcacctc cccgctggga agagaagagg gccagccca 2940
gagccacctg gatctatccc tgcggcctcc acacctgaac ttgcctaact aactggcagg 3000
ggagacagga gcctagcgga gccagcctg ggagcccaga gggtagcaag aacagtgggc 3060
gttgggagcc tagctcctgc cacatggagc cccctctgcc ggtcgggcag ccagcagagg 3120
gggagtagcc aagctgcttg tcctgggcct gccctgtgt attcaccacc aataaatcag 3180
accatgaaac cagtga 3196

<210> 19
<211> 4446
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 19

cgaccgccc cagaggacgc gcgcccagc ctagtcccca cgccgcggcg cggccgggct 60
ccctgctgat cccagaacaa tcaaccatga cgaccgaatc tggatcagac tcggaatcca 120
agccggacca ggaggccgag ccccaggagg cggcgggggc gcagggggcg cggggggcgc 180
ccgtgcccga gccgcccaag gaggagcagc agcaggccct ggagcagttc gccgccgctg 240
cagcgcacag cccccgggtg cggagggagg tcaactgaaa ggaacaggag tttgctgcca 300
gggctgcaaa acagctcgaat tatcagcaat tagaagacga taaactttct cagaaatcat 360
ctagcagtaa actctctcgg tctccattaa agattgtcaa aaagcctaaa agcatgcagt 420
gcaaagtgat acttctcgat ggatcagaat atacctgtga ttagagaaa cgctccagag 480
gacaagtgct gtttgataaa gtgtgtgaac acttgaactt gctagagaaa gactactttg 540
ggcttacgta tcgagatgct gaaaaccaga agaattgggt ggaccctgct aaggaaataa 600
aaaaacaggt tcgaagtggg gcttggcact tttcatttaa tgtgaaattt tatccaccag 660
accctgccc actatctgaa gatatacca ggtactacct ctgcttgag ttgagagatg 720
acatcgtgct cgaaggctg ccctgctcct ttgtaccct ggcttgctg ggctcctaca 780
ctgtccagtc agagctcgga gactatgacc cagatgaatg tgggagcag tacattagtg 840
agttccgctt tgcaccaaac cacactaaag aactggaaga caaagtgat gagctgcaca 900
agagccacag aggaatgacg ccagcagaag cagagatgca tttcttgaa aatgccaaaa 960

10

ES 2 795 927 T3

aattatcaat gtatgggta gatttacatc atgctaagga ctcagaagg gtagaaatta 1020
tgtaggagt ttgtgcaagt ggtctgttg tatatcgcga ccggctgcga ataaacagat 1080
ttgcctggcc caaggttcta aagatttcat acaaacggaa caacttttac attaagatcc 1140
ggccgggaga gtttgaacaa tttgaaagca ccattgggtt taagctgcca aaccatcgag 1200
ctgccaagcg tttatggaaa gtatgtgttg agcatcatac atttttcaga ctactgttac 1260
cagaagcacc tccaagaaa ttcctaacct tgggttccaa gtttcgttat agtggcagga 1320
cacaagcgca aacgagaaga gccagtgcgt tgatagatcg ccagcacct tactttgaac 1380
gctcatccag caaacgttat accatgtctc gcagcttga tggagaggtt ggtactggcc 1440
agtacgccac aacaaaaggc atctctcaga ccaacttgat caccactgtg actccggaga 1500
agaaggctga ggagagcgg gacgaggaag aggacaaacg gaggaagggg gaagaagtca 1560
cgcccatctc ggccatccgg cacgagggaa agtcacctgg gcttggcact gactcatgtc 1620
ccttgcacc cccatccacc cattgtgcc ccacatctcc cacagagctc cgtaggaggt 1680
gtaagagaa tgactgcaaa ctgccaggtt atgagccgtc cagagctgag cacctgcctg 1740
gagagcccgc cttggactct gatggcccag ggaggcetta cctaggggat caagatgtgg 1800
cttttagcta cagacagcaa actggcaagg ggaccacct gttctcttc tccttgcagc 1860
tccctgagtc attcccctcc ctcttagatg atgatggata cctctcttc cccaacctt 1920
ctgaaaccaa cctctgccc cagagcttgc agcattacct ccgatccgc tcaccgtccc 1980
ttgtgcctg tttctcttc atcttttct ttctgtgtc tgctcttc tcagtccat 2040
acgtctcac tctctcttc cctctggctc tgtgcctcg ctacctggag cccaaggcgg 2100
cctccttgag cgcctcccta gacaatgacc cgagtgcag ttcagaggaa gagactgaca 2160
gtgagcgcac ggacaccgca gccgacggg agaccaccgc cactgagtcg gaccaggagg 2220
aagatgcaga gctcaaggca caggagctag aaaaaactca agatgacctg atgaaacatc 2280
aaaccaacat tagcgagctg aaaagaacct tottagaaac ctcaacagac actgccgtaa 2340
cgaatgaatg ggagaagagg etttccacct ccccgtgcy actggccgc aggcaggagg 2400
atgccccat gatcgaacca cttgtccctg aagagactaa gcagtcttct ggggaaaagc 2460
tcatggatg ctctyaaatc ttcagtttat tagagtctgc gcgaaaacca acagaattca 2520
taggaggggt tacttctact totcaaagct gggttcagaa aatggaaacc aagacggagt 2580
ccagtggaat agagacggaa cccaccgtgc accacctgcc gcttagcact gagaaggagg 2640
tgcaggagac cgtgttggtg gaggagcggc gtgtgtgca cgcgagtggg gatgcttctt 2700
actcggcggg agacagcggg gatgctgcag cacagcccgc attcacaggc attaaagga 2760
aagagggctc tgccttgacg gagggggcta aagaggaagg aggggaggag gtcgctaaag 2820
ctgtcctgga acaggaagag acagccgctg cttcccgtga gcgacaagag gacgagagt 2880

ES 2 795 927 T3

cagccatcca catttcagaa actttggaac aaaaacctca ttttgagtcc tcaacggtga 2940
 agacggaaac catcagtttt ggcagtgttt caccgggagg agtaaagcta gaaatttcca 3000
 cgaaggaagt gccagtagtt cacaccgaaa ccaaaaacct cacatatgaa tcacacaggg 3060
 tcgatccagg cacagatctg gagccaggcg tgctgatgag tgcacagacg atcacatctg 3120
 aaaccaccag taccaccacc actacgcaca tcacaaaac tgtgaaaggg ggcatttcag 3180
 agacaagaat tgagaagcga atagtcatca cgggggatgc agacattgac catgaccagg 3240
 cgctggctca ggcaattaa gaggccaaag agcagcaccg tgacatgtca gtgaccaaaag 3300
 tagtggctca taaagagaca gagatcacac cagaagatgg agaggattga ccagaggaat 3360
 aacttagctt gccatgaat gcagtcatgc aaaccgtag gaaaaccaga gcctatatgg 3420
 agttccctct tctaacccea ctgacttgta tctgtccgtg gaaaatttca gtccagaaga 3480
 attgacctg accattaata aagacactgg cagagagatc ttcccataat aaagcaatct 3540
 gattcagcat cactaaaccg ataatgcatg aagcaacgat aaaattaca aagagcagca 3600
 tttttaattt tcacaaaatg totcagtttt cagctatacc tgcacggtca taaccaacaa 3660
 tataaacctg ggtctcatgt aacacataaa caattcatgc ctttcatagt ttattattat 3720
 taaagtctaa acaaaattgc aatttcttag gtaaccttat atttacaata aatgaagatt 3780
 accctcaaat gctagaagct gtctaggtcc gtccgggtg tccagattttc ctccagattag 3840
 atgtgccaat aaccaagttt attcagtaaa caacttgtag ttgtttcatc tggttttatt 3900
 actctcacc ataacagta atgactctct gaccctctgg aaatatgtaa tgcttccaat 3960
 cttgctttgt gtatctcatt taatttgta taaggtagta ctgattttag catattaatg 4020
 cgatttcttc cttgttggtt gctttggtct gtgttcaatc cagagagctt aaattgtcat 4080
 tattttggga agaaaacctg tatttttggt agtttacaat attatgaaat ttcacttcag 4140
 gagaaactgc tgggcttcct gtggctttgt tttcttagtt actttttccg tgccgtgtat 4200
 tttttaattg atttttcttc ttttacttga aaagaaagtg ttttattttc aaatctggtc 4260
 catatttaca ttctagttca gagccaagcc ttaaactgta cagaatttcc actgtaatta 4320
 aaactattta gtgttagtta taaatagcct tcaaaaagag agattctcca ttacacgatc 4380
 acctgcatca cagcccatgg tgaatgtatg tttctgcata gcgaaataaa aatggcaaat 4440
 gcaactg 4446

<210> 20
 <211> 1839
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 20

10 agcaacgggg tgcggcaggg tggggaacgc gggagcgggg ccagctcca ggaaagctgg 60

ES 2 795 927 T3

tctgcgagcg gccctgccc ggctcccagg tcctgcgcg acccgcct tcccagacc 120
ccagccgggc tgccgccgc gtcccgaag ctccagcctg aacctgttt ttcacttgg 180
gcccaaatga ggccatggtg gtctccgggt tctgccgaag cccccagtc atggtggctg 240
gagggcgtgt ctttgcctg ccctgcatcc aacagatcca gaggatctct ctcaacacac 300
tgaccctcaa tgtcaagagt gaaaaggtt acactcgcca tggggctccc atctcagtca 360
ctggcattgc ccaggtaaaa atccaggggc agaacaagga gatggtggcg gccgcctgtc 420
agatgttctt ggggaagacg gaggctgaga ttgcccacat tgccctggag acgtagagg 480
gccaccagag ggccatcatg gccacatga ctgtggagga gatctataag gacaggcaga 540
aattctcaga acaggtttcc aaagtggcct cctcagacct ggtcaacatg ggcatcagtg 600
tggttagcta cactctgaag gacattcacg atgaccagga ctatttgac tctttggga 660
aggctcgaac agctcaagtc caaaaagatg cacggattgg agaagcagag gccaagagag 720
atgctgggat ccgggaagct aaagccaagc aggaaaaggt gtctgctcag tacctgagtg 780
agatcgagat ggccaaggca cagagagatt acgaactgaa gaaggccgcc tatgacatcg 840
aggtcaacac ccgccgagca caggctgacc tggcctatca gcttcaggtg gccaagacta 900
agcagcagat tgaggagcag cgggtgcagg tgcagggtg ggagcgggcc cagcagggtg 960
cagtgcagga gcaggagatc gcccgccggg agaaggagct ggaggcccgg gtgcggaagc 1020
cagcgggaagc ggagcgctac aagctggagc gcctagccga ggacagagaag tcccactaa 1080
ttatgcaggc ggaggcagaa gccgcgtctg tgcggatgcg tggggaagct gaggcctttg 1140
ccataggggc ccgagcccga gccgaggctg agcagatggc caagaaggca gaagccttcc 1200
agctgtacca agaggctgct cagctggaca tgctgctaga gaagctgccc cagggtggcag 1260
aggagatcag tggcccttg acttcagcca ataagatcac actggtgtcc agcggcagtg 1320
ggaccatggg ggacgcaaaa gtgactgggg aagtactgga cattctaact cgcctgccag 1380
agagtgtgga aagactcaca ggcgtgagca tctcccaggt gaatcacaag cctttgagaa 1440
cagcctgagc cttcagccct cacagatgcc cagcctcata gctgaagttg cctgaatgat 1500
cctcctgttg catgtaacct actggcctcc ctgagcatgt ccattgacag tgaggtccca 1560
cccctcatct ctccttgcca aatagtttgt gccttgctt gaagggggtt gctccccttg 1620
ccaacctcac actgctatga ttgccaaact cagcggctcc atgtcagcct tctgatgatc 1680
cactccacc ccacctcaac ttatttaact tcctaattaa atcagactgt ttgagcctgt 1740
tgtctagaat attttctga ccaagactga gggatgggct ggaggtttcc aactttgcta 1800
cccaataaaa ttgctgtaag taagtactaa aaaaaaaaa 1839

<210> 21
<211> 2132
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 21

ES 2 795 927 T3

ggggagccct ggccctccca cctcctcccg tccccaccct gttcccagca ctcaagcctt 60
 gccaccgccg agccgggctt cctgggtgtt tcaggcaagg aagtctaggt ccctgggggg 120
 tgacccccaa ggaaaaggca gcctccctgc gcaccgggtt gcccgagacc ctctccaggg 180
 ccggctgggc tgggggttgc cctggccagc aggggcccgg gggcgatgcc acccggtgcc 240
 gactgaggcc accgcaccat ggcccgtcgc ctgacctggc gctgctgcc ctggtgcctg 300
 acggaggatg agaaggccgc cgcccgggtg gaccaggaga tcaacaggat cctcttggag 360
 cagaagaagc aggaccgccg ggagctgaag ctgctgcttt tggggccagg cgagagcggg 420
 aagagcacct tcataagca gatgctgctc atccacggcg ccggctactc ggaggaggag 480
 cgcaagggct tccggcccct ggtctaccag aacatcttcg tgtccatgcg ggccatgctc 540
 gaggccatgg agcggctgca gattccattc agcaggcccg agagcaagca ccacgctagc 600
 ctggtcatga gccaggacct ctataaagtg accacgtttg agaagcgcta cgctgcggcc 660
 atgcagtggc tgtggaggga tgccggctac cgggcctact atgagcgtcg gcgggaattc 720
 cacctgctcg attcagccgt gtactacctg tcccacctgg agcgcctcac cgaggagggc 780
 tacgtcccca cagctcagga cgtgctccgc agccgatgc ccaccactgg catcaacgag 840
 tactgcttct ccgtgcagaa aaccaacctg cggatcgtgg acgtcggggg ccagaagtca 900
 gagcgtgaaga aatggatcca ttgtttcgag aactgatcgc ccctcatcta cctggcctca 960
 ctgagtgaat acgaccagtg cctggaggag aacaaccagg agaaccgat gaaggagagc 1020
 ctgcattgt ttgggactat cctggaacta ccctggttca aaagcacatc cgtcatcctc 1080
 tttctcaaca aaaccgacat cctggaggag aaaatccca cctcccacct ggctacctat 1140
 ttcccagtt tccagggcc taagcaggat gctgaggcag ccaagaggtt catcctggac 1200
 atgtacacga ggatgtacac cgggtgctg gacggccccg agggcagcaa gaaggcgca 1260
 cgatcccgac gcctcttcag ccactacaca tgtgccacag acacacagaa catccgcaag 1320
 gtcttcaagg acgtgcggga ctcgggtgctc gcccgctacc tggacgagat caacctgctg 1380
 tgaccagggc cccacctggg gcaggcgcca ccggcggggc ggtgggaggt gggagtggct 1440
 gcagggacc ctagtgtccc tgggtctatct ctccagcctc ggccacacg caaggagatc 1500
 gggggacgga cggcccgtc ctggccgctc tcttctctgc ctctcaccag gacagccgcc 1560
 ccccagggta ctctgcctc tgcttgactc agtttccctc ctttgaaag gaaggagcaa 1620
 aacggccatt tgggatgcca gggtgatga aaagtgag aaatcagggg attgaggact 1680
 tgggtgggtg ggcattctc aggagccca tctccggcg tgtcacctcc tgggcagggt 1740
 tctgggacc tctgtgggtg acgcacacc tgggatggg ctagtagagc cttcaggcgc 1800
 cttcgggcgt ggactctggc gcactctagt ggacaggaga aggaacgcct tccaggaacc 1860
 tgtggactag ggtgagggg acttcccttt gcaaggggta acagaccgct ggaaaacact 1920
 gtcactttca gagctcgggt gctcacagcg tgtcctgcc cggtttgcg acgagagaaa 1980
 tcgggcccc caagcatccc cccatccctt gcaggctggg ggctgggcat gctgcatctt 2040
 aacctttgt atttattccc tcacctctg cagggtccg tgcgggctga aattaaagat 2100
 ttcttagagg ctgcgtcgcc agcgtcctgt tt 2132

ES 2 795 927 T3

<210> 22
 <211> 3798
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 22

```

ggggcaagtg actcatgagc acgagttggt aagcgatgga atttgggaga tcaagccaca      60
ctgcttaaaa catcacatga tctccctctg gccccgtatt tcataaaaca gagcggatcg      120
caggaggccg aactgtgac tcttggtgga tgggactggg gagtcagagt caagccctga      180
ctggttgacg gcgctcggag tcagcatgga aagtctctgc ggggtcctgg gatttctgct      240
gctggctgca ggactgcctc tccaggctgc caagcgattt cgtgatgtgc tgggccatga      300
acagtatccc gatcacatga gagagcacia ccaattacgt ggctggtctt cggatgaaaa      360
tgaatgggat gaacacctgt atccagtgtg gaggagggga gacggcaggt ggaaggactc      420
ctgggaagga ggccgtgtgc aggcagtcct gaccagtgac tcaccggctc tgggtgggtc      480
caatatcact tttgtggtga acctggtggt ccccagatgc cagaaggaag atgctaattg      540
caatatcgtc tatgagaaga actgcaggaa tgatttggga ctgacatctg acctgcatgt      600
ctacaactgg actgcagggg cagatgatgg tgactgggaa gatggcacca gccgaagcca      660
gcatctcagg ttcccggaca ggaggccctt ccctcgcccc catggatgga agaatggag      720
ctttgtctac gtctttcaca cacttggtcca gtatttccaa aaactgggtc ggtgttcagc      780
acgggtttct ataaacacag tcaacttgac agctggccct caggatcatg aagtgactgt      840
ctttcgaaga tacggccggg catacattcc catctcgaag gtgaaagatg tgtatgtgat      900
aacagatcag atccctgtat togtgacat gtcccagaag aatgacagga acttgtctga      960
tgagatcttc ctcagagacc tcccacatgt ctctgatgtc ctcatcatg atcccagcca     1020
cttcctcaac gactctgcca tttcctacaa gtggaacttt ggggacaaca ctggcctggt     1080
tgtctccaac aatcacactt tgaatcacac ttatgtgctc aatggaacct tcaaccttaa     1140
cctcaccgtg caaactgcag tgcccgggcc atgccctccc ccttcgcctt cgactccgcc     1200
tccacettca actcggccct cacctccgcc ctcacctctg cccacattat caacacctag     1260
    
```

10

ES 2 795 927 T3

cccctcttta atgcctactg gttacaaatc catggagctg agtgacattt ccaatgaaaa 1320
 ctgccgaata aacagatatg gctacttcag agccaccatc acaattgtag aggggatcct 1380
 ggaagtcagc atcatgcaga tagcagatgt ccccatgccc acaccgcagc ctgccaaactc 1440
 cctgatggac ttcactgtga cctgcaaagg ggcaccccc atggaagcct gtacgatcat 1500
 ctccgacccc acctgccaga tcgccagaa cgggtctctg agccctgtgg ctgtggatgg 1560
 gctgtgcctg ctgtctgtga gaagagcctt caatgggtct ggcacctact gtgtgaattt 1620
 cactctggga gatgatgcaa gcctggccct caccagcacc ctgatctcta tccctggcaa 1680
 agaccagac tcccctctga gagcagtga tgggtctctg atctccatcg gctgcctggc 1740
 tgtgcttgtc accatgggta ccatcttgct gtacaaaaaa cacaaggcgt acaagccaat 1800
 aggaaactgc cccaggaaca cgggtcaaggg caagggcctg agtgttctcc tcagtcacgc 1860
 gaaagcccc ttcttcagag gagaccagga gaaggatcca ttgctccagg acaagccaag 1920
 gacactotaa gtctttggcc tcccctctga ccaggaaccc actcttctgt gcatgtatgt 1980
 gagctgtgca gaagtatgtg gctgggaact gttgttctct aaggattatt gtaaaatgta 2040
 tatcgtggct tagggagtgt ggttaaatag cattttagag aagacatggg aagacttagt 2100
 gttctctccc atctgtattg tggtttttac actgttctgt ggggtggacac gctgtgtctg 2160
 aaggggaggt ggggtcactg ctacttaagg tcttaggtta actgggggag ataccacaga 2220
 tgcctcagct ttccacataa catgggcatg aaccagcta atcaccacct gaaggccatg 2280
 cttcatctgc cttccaactc actgagcatg cctgagctcc tgacaaaatt ataatgggcc 2340
 cgggctttgt gtatggtgcg tgtgtgtaca tattctactc attaaaaagg cagtctaata 2400
 agctgtgtga ttattatatt ggggagaaaa ttttccctgt gtagttcagt gaactacca 2460
 tccattcatt tatccatgga cacttataaa gcatgtggtg ggctgcactt gacctatgag 2520
 accttgtcta ttctatacca gcagaccctt aatagcaacc aagtgagatc tgagagtcca 2580
 gactgtatct accttgatga aggtagacaa ctggataaat atgatggtat tatagaatga 2640
 ctgctcattt ttgaggcatt gtggaggacc aacattcagt ctggtacttt gacaccccc 2700
 cccccacta ggtggcctag aagcaaaaag aagctttttg tttggaaatt gtctccaaag 2760
 aatgtaaaaa ttgctgacca cttagyacag ggcctctcag ccaggagtgt ttggcaatgt 2820
 ttggagagat ttgtggttgt caaaactagg gtgggtgct actggcatct agtggggaga 2880
 gccagggct gctgaacacc ctgtgcctgc gggacagccc cacagccaag gagcccagag 2940
 caactgaagg agtcctgggc acaggcatcc caacagcagc cttgtatctg aaccgagccc 3000
 tgacatctaa agctttgtga cctagtgaca tggcatgta ggagtctttt ctgcctctgt 3060
 ctcagctgta gaaggggtat gctgtccctc tctgaactac ttcacatggc cgetactget 3120
 cctgatggaa gaatgagtgc aggtacagcc ttgtgttaca gtctcagcct ggggacagaa 3180

ES 2 795 927 T3

acacgtgaag aagcttgatt gattgattga ttgattgatt gattgattga ttgattgatt 3240
gattgatttt tacatactaa ggagcccgtt cactagtacc caaacacagga cattgatttc 3300
aggttgctgc agaatccaca gaccgcttag actccacccc atggttccaa aactgtctt 3360
gtggaggtag gaccccataa tttggatttc tgagaaacca acagagaatc cttattctgc 3420
tggttccagg acaagaatga gcaaggctgg gcttgggac acttccttgc tcaggccaac 3480
agggggcagc agagaacagc agatacagaa cagccaccaa agcggcaggt ccatgacttt 3540
gtttatctag cttcatctaa acaaatTTTA atctagtagt aggaaagaag tctgaaatag 3600
taaattgtgt cgatttatat tttccaagt accctggtaa gggaactgtc tgcagaatgg 3660
aagaaatagc ctaagagaca gggatggctt gattgatggt ggctgagaat taaaacttct 3720
cacgaaaagt acatgtgtat gtaacaaatt attccaggaa ttgcttattt ctagggcttt 3780
tataaatgtc tgcatcct 3798

<210> 23
<211> 2996
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 23

atgtggtgcg gcgggaggaa gtgcggcttg tttcccggc taggctctgg agcggcgggc 60
gcggcgcgat gcgcgggtac ccgggagcga acggctgcga gccctgatga agctcgagca 120
gccccagcct gatggaggcg cctccgtggg agccggtgcg caatgactcc ctgcctccca 180
cgctgagccc cgcggtgccg ccctacgtga agctcggcct caccgcggtc tacaccgtct 240
tctacgcgct cctcttctgt ttcatctatg cgcagctctg gctggtgctg cgctaccgtc 300
acaagcggct cagctaccag agcgtcttcc tcttctttg cctcttctgg gcctcgtgct 360
gtaccgtgct cttctccttt tacttccgag acttctggc agccaactcg ttcagcccct 420
tcgtcttctg gctgctctac tgcttccccg tgtgtctaca gttcttacc ctcacgctca 480
tgaacttgta cttcacgcag gtgattttca aggccaagtc aaaatattct ccagagctac 540
tcaaataccg gttaccctc tacctggcct cacttttcat cagcctcgtt ttcctgttgg 600
tgaatctgac ctgtgctgtg ctggtgaaga cgggagactg ggacaggaag gttatcgtct 660
ctgtgagagt ggccatcaat gacacactct ttgtgctgtg tgctatctct ctctccatct 720
gcctctacaa aatctccaag atgtccctgg ccaacatcta cttggagtca aagggtcat 780
cagtggtgca ggtaactgcc attggtgca ccgtcatctt gctctacacc tctcgggcct 840
gctacaacct gttcatcttg tcattttctc agatcaagaa cgtccattcc tttgattatg 900
actggtacaa tgtatccgac caggcagatc tgaagagcca gctgggtgac gccggctacg 960
10 tagtgtttgg cgtggtgctt ttcgtgtggg agctcctacc caccaccttg gtggtttatt 1020

ES 2 795 927 T3

tcttccgagt cagaaatccc acgaaggatc ttaccaatcc tgggatggtc cccagccatg 1080
gattcagtc cagatcttac ttctttgaca acccccgaag atatgacagt gatgatgacc 1140
ttgcctggaa cattgccctc cagggacttc agggaagttt tgctccagac tactatgatt 1200
ggggacaaca aaataacagc ttcttggcac aagcaggaac tttgcatcaa gactccactt 1260
tggatccaga caaagcaagc caagggtagc agcagctgac acagccctat ggaagagttc 1320
tctgttgaaa gccttcagcc agacagaccg gatgacagct gagttgctaa ggcagttttc 1380
cttaggaaac agaactctag tttttgctat agctttctca tggctccaca gggctaagca 1440
ataattdaga gcaataaact ctttagtact agcagagaat ctggctattd cagtgggtat 1500
aattdaaact tataaaagag gttctgtact tttataaaga tgtattdtat ataacttaa 1560
tactaatgct aaagtatact aggttdttcc ttgattgtta attgcaacgt atgtttgagt 1620
ttgcacagac tttcatgcat aattcacttd aaaacgtata gaatacgtgg tctaatagtd 1680
taaagcttdg gggaaagtdt ccacaaatct tacctctgaa ggtccctctt gtgagtgcc 1740
cgtggtgggc tcttdtcacc gccactcaag cattccaagt tcaggagaag cagagtacca 1800
tggctctgtac gtaacaggct caacagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcaattdc 1860
tcgtaaaact tgtcctaagc ctggtccttc ttcatctgaa agcactacta caagcactcc 1920
agtaacaagt ggatactgtd aagatgtagt tgctgacact attaaacctc ctctgctgtg 1980
tgtgtagcca ttdttgtagag ttdttctcag cccgggtgaa ctgaatactc actacctcag 2040
tacctcagta ggatgcaagg actgtgcctt ctdttgactca gccagtgctt gctatagtda 2100
ggctacaagc caagaggtcc ccacagagta ttaacaataa atacttdctgg ccttdcaagct 2160
ctaaaggatt gcagactcct gacagcttdt ctgtaagaca tgctgtcat ttgtatgagg 2220
ctgacacggg gctcactgcc tgttdattdt agatagtdtd ctattaaaag ctatgtgtat 2280
gagaaagtag gctctgccta cgtggcggca gcatcccat atcagccaga gagtgttdca 2340
gacagtggtd ctcttdgtcc atctccgtgc tgtcctggga aaacgctgga acaacgtggc 2400
cctcctggag gccggatgct ctggcttdt ctggtcctat aggtcacaga gccacgcca 2460
cttdctccca ttdttgttata ttdtaagattg ggagcccagt ttdcagtdgg ttgtaatggg 2520
gtcttdcttdg tacagaggac gactgaggag aacttdgcga gcccgcctcc acacctgccc 2580
ttdgggttdg agtaaacatc tgggttdgca gccattdtaa attgcttdct ttdcagtdg 2640
aattctgcca aagcctacac aaatcgctg tacgatagca ctgtataaaa gtdtatctgt 2700
caccatacct gcaatgattt ggctgtdgca gccagtdccc acagctcctg tgtccttdg 2760
tctagcaggg cgttacctgt cagcagccaa gggcaaggct tgdtdgaaag cacagcctca 2820
ttaaagctgt tctgtdtdgca cccattdtdg agcacatgca cacttdacag ttdgtdaatg 2880
ctggtgctct gtdtdcttac agtaacaagc aagctatcat ccattdtdtac aataaagtdg 2940
tcagattdca tgdtdgcaat aaaaagacta cagctcttaa aaaaaaaaa aaaaaa 2996

5 <210> 24
<211> 4762
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 24

ES 2 795 927 T3

aagggagggg cctggaggac tcagggtagg attgtagagc tcagggacag ggagtggagg 60
gcgccgcggt gagaccgctg ttgtgtagtt gttagactgg gcggggctgg gacgcagggc 120
ggaccctggg ggacgcgagc ccggggcgcca aatgccaga cagagggcag ccggggctcg 180
gcttgggcac gacctctcg cacccttagg cctgtgcacc ctggctgtct gcccttggtc 240
cccaaccac catgccctca ccgcgcctc ccaccgagct gctgccgtgg gagcgcgagg 300
tgggtgtgct gtcgtgtgag ctgtcagctc tgggctggg cctcctggtg gccacgcagc 360
ccctgtggcc tgacctgctg agccgggggc ggcgcctgct actcttcctg tcgctagcgg 420
acctgtctc ggctgctcg tacttctacg gagtgtgca ggactttgag ggcacttctg 480
gggattgctg ccttcagggc gctctcteta ctttcgcaa caccagctcc ttcttctgga 540
cggtgccat cgcctctac ctatacctca gcatcgtccg aactacgcgc gggccctcca 600
cggaccacct aatctgggct ttccacctca tcagctgggg tgtcccgttg gccatcacag 660
tggcagcctg ctctctaaag aagataggct atgatgcctc ggatgtgtct gtgggctggt 720
gctggatcaa cctggaggct gaggaccgtg tcctgtggat gctactgacc ggaagctgt 780
gggagatgct ggcttatatc ttgctacctc tgctgtacct tttggtcaga aagcacatca 840
acagggcgca ccaggcgtc tcggagtacc ggcccatctg cgaggggggc cagctgcagc 900
gaggctcctc cacttccacg gcagataaga agttggtcct cattccgctc atattcatct 960
gcctccgctg ctggagcacc gtgcgctttg tcctgacgct ctgtggttcc ccggctgtac 1020
agacaccctg gctggttgtt ctgcatggca ttgaaacac ctocaggga gggccaact 1080
gcatcatggt cgtcctctgt acccgggcag tccgcacaag gctcttttct ctttctgct 1140
gctgtcctg gccctccacc cagagccctc cgggggctcc tacgcccccc aagataggag 1200
aatctcagga atccagacgg accccagaag tgcccagcac ttgagcgggt ggctttcctc 1260
cctgtccgta ctggcgtgc cttcctggtt cctgcttcag gattaggaga ccaagcatgc 1320
tgtcagcctg gcctaaagtg aagatcggag ccagtgagg ggacagccat cagtatggac 1380
tcttctacct ccagacttg caggcaggca gtgtgttct tgcacactca tgtcctgggt 1440
cagtgggggt tgtttgtgta agcacaaga ccgtgagact cagctatgag ggataccgcc 1500
agggcattgg ttctcagtgt ccccgccac caacgttgtt tacagttgga gggatccgta 1560

ES 2 795 927 T3

cctgtggacc catcccaggc ttgactgaat aataatgaac accatcttgg atcccagaca 1620
 tcgcagtatg gagtccgggc ttgccagggc gttgagaatc cctagagacc ctgggggtaa 1680
 ttagcagtg c tggtcagctg agggtaatat ccttaaaacta ggtcccaagt ccacggaagt 1740
 cacaggagac tgccatcatt gatgaaaacc acccgggcac aactcatgg gcatctcacg 1800
 gaatctctgc gtgggtcatc gccctcagt gtttattaca tctgaatttc agcacaggcc 1860
 agagtccaga gtccctgtcca ttagtcaatc acttaacatc ctcgttccct ccaggtacca 1920
 ggacagaag cagctcagct ccagccccta tggacaatta ccagttcacc tactgttctc 1980
 acagagccct ctctcaccgg tgactcatac agggggaggg ggtctggctc tgcactttgc 2040
 ttaggaaagc tgaccagtga atggatctga ttccaccctg aaggtgaatg tttgaagagt 2100
 cagcctcggg ctggcctgta gctccgtgta gtttccaggt tggctctagc accccaaata 2160
 cttaaaaggc ctttgtgttt tgtagtatc tgggggatat agaaatagga tcttgagatg 2220
 attacatfff atttgtttt tttgagacag ggtctcatgt ggacatgctg gcctggaact 2280
 tgttatgtag atcaggctgg cctccaactc acagagatoc acctgcctct gcctcctgat 2340
 agttacattt ttaaaaaaat gttgtgttgt gttgtgctg ttaggcaggt gctccgccac 2400
 tgagtccaat cccatgcccc tcccactcc cttttttttg agacataatc ttactaagtt 2460
 gcctagactg gccttcaact ctcagtcgac caggctggtc ttgaacttaa gattttccta 2520
 cctcaacttc ccaggaagct agaattgtcg cctttggcta gcaagcctgg ccagagcggg 2580
 gcttaactga gatctgctca gtggctcttc caccacaca tccctcattt cagaaagcag 2640
 tgtgtgccga cgtgcaggct ctccgtgtgg gaagtgtgcc cggcaccttg cagtcaaggt 2700
 gaggtagcgc ccttggatc tgtcaatacc ctcaaaaaac cgagaggatg ctcaagcct 2760
 ggctcaagat ggaagcagag tcacacgggg catcagcggc catctctatc aggaaaggaa 2820
 tagtcggca gagggctgtg tctgtatgct cctcttctgg ctctcctaaag catttctta 2880
 ggaaactcta caagaggtgg gttccctttt gggagtctaa gaaagctcct tggcttgta 2940
 ctctgtctgc ttacaaaacc agtctgtgta ggggtgctctg agatcctgtg aagatattac 3000
 agccaatgtg tgcactgtca gcgtgtagcg cagcggtaat ggatctcctg gcttctaaaa 3060
 tggaacagaa attctaggaa tttgtctcct ggaggggaga aaataaacca ccaaatacta 3120
 cggaggaaat gatgttggat aaaccagct ggacagagca gtgtgaaacc ctggctgttt 3180
 ggggctttgt tcaaggaaag gcaggcaggg ggcacccgaa agccctgctc ctggagcctg 3240
 gggcttacc aagttttctc tgatgccact ggcaggatt gctgtcgtg aaaccctta 3300
 caaagtctac acttggctct ttccatctgt ttccatgct gcctgtcac cgaaggtggc 3360
 tgggtgtgac ccgaggcccg gtgcctgacc tctagcccta cgtgctcaca gacatcaacc 3420
 ttagctcagc cggtyggccaa gtgggtcttc taggcagcca gggttcagag ctgaagagga 3480

ES 2 795 927 T3

atagaagaat ccttggggcc aggaggggcc ttagcaccgg tgaggaccag ctcccctttg 3540
 ctttgctcag cctcgtgggt tccatctct actaggaagt gtcattaata tctgtctgtc 3600
 cgtgttcctc tgtcacccaa atgtgacctc agccttaatg ggtgctacag cccccacacc 3660
 cttcttaagc actttatgaa tttttttttt ccgagacagg gtttctctgt atagccctgg 3720
 ctgtcctgga actcaactctg tagaccaggc tggcctcgaa ctcagaaatc cgcctgcctc 3780
 tgcctcctga gtgctgggat taaagacgtg tgtcaccacc gcctggtaca ctttgtgaat 3840
 cttgttctgc aaatccgttg ccagctgctt cctgcctttg actttctgag gcagagagag 3900
 agagagggag agagggagag agggagagag agagggagag aatgtgtgtg tgcgtgagat 3960
 attatgctct agcatttatc tctcttcatt tttttttttt gttttgtttt ttaagtttcg 4020
 aaacaggggt ctcaggctgg agagatggct cagcggctaa gagcactgac tgctcttccg 4080
 aaggctctga gttcaaattc cagcaaccac atggtggctc acaaccattt gtaatgagat 4140
 ctgatgccct cttctgggtg gtctgaggac agatacagtg tacttatata taataaataa 4200
 ataaatcggt aatttttttt ttaaaaaaga atcagggttc tcaactactg tccaggcagg 4260
 ccttaagcag ttttactggt tctgggatta caggcctatg ccaccccgag ccggcttttt 4320
 agtttgttct ctctgtctct ctgtctctct gtctctctct ctctctctct ctctctctct 4380
 ctctctctct ctctctctct ctttctctct ctatgtgtgt ctctttctct ctctgcctct 4440
 ctgtctgtct gtctctctct ctgcttctct ctctgaaaat aaaaataaaa actattatgt 4500
 gtccaaagta caaatgagac catatgtgtt tgtttgtatg tgtacgggta ttttgtgtgt 4560
 acgcagttcc cttagaggcc agagggactc tgatcccctg aatctggagt catagctgtg 4620
 aactctgggc aaagggaact aagcctgggt cctttgcagg aacagcaacg ctcttatctg 4680
 ttgagctagc tctccagccc tctctgcaa tgtttgtgtg aactcacagt tgtggtataa 4740
 ttaaacctgg catgagattt tt 4762

<210> 25
 <211> 1919
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 25

gcagtcactc gactcgggtg ctcaccgcgg gccgcgcttc ctctgatccg ggccgggcgg 60
 gaagtccgggt cccgaggctc cggctcggca gaccgggcgg aaagcagccg agcggccatg 120
 gagctgtgcg ggtcggggct gccccggccg cccatgctgc tggcgtgct gttggcgaca 180
 ctgctggcgg cgatgttggc gctgctgact caggtggcgc tggtggtgca ggtggcggag 240
 gcggctcggg ccccagcgt ctcggccaag ccggggccgg cgctgtggcc cctgccgctc 300
 tcggtgaaga tgaccccgaa cctgctgcat ctgcgcccg agaactteta catcagccac 360

10

ES 2 795 927 T3

agccccaatt ccacggcggg cccctcctgc accctgctgg aggaagcgtt tcgacgatat 420
 catggctata tttttggttt ctacaagtgg catcatgaac ctgctgaatt ccaggctaaa 480
 acccaggttc agcaacttct tgtctcaatc acccttcagt cagagtgtga tgctttcccc 540
 aacatatctt cagatgagtc ttatacttta cttgtgaaag aaccagtggc tgtccttaag 600
 gccaacagag tttggggagc attacgaggt ttagagacct ttagccagtt agtttatcaa 660
 gattcttatg gaactttcac catcaatgaa tccaccatta ttgattctcc aaggttttct 720
 cacagaggaa ttttgattga tacatccaga cattatctgc cagttaagat tattcttaa 780
 actctggatg ccattggcttt taataagttt aatgttcttc actggcacat agttgatgac 840
 cagtctttcc catatcagag catcactttt cctgagttaa gcaataaagg aagctattct 900
 ttgtctcatg tttatacacc aaatgatgtc cgtatgggta ttgaatatgc cagattacga 960
 ggaattcgag tcctgccaga atttgatacc cctgggcata cactatcttg gggaaaaggt 1020
 cagaaagacc tcctgactcc atgttacagt agacaaaaca agttggactc ttttggacct 1080
 ataaacccta ctctgaatac aacatacagc ttccttacta catttttcaa agaaattagt 1140
 gaggtgtttc cagatcaatt cattcatttg ggagagatg aagtggaatt taaatgttg 1200
 gaatcaaatc caaaaattca agatttcag aggcaaaaag gctttggcac agattttaag 1260
 aaactagaat ctttctacat tcaaaagggt ttggatatta ttgcaacat aaacaagga 1320
 tccattgtct ggcaggaggt ttttgatgat aaagcaaagc ttgcccggg cacaatagtt 1380
 gaagtatgga aagacagcgc atatcctgag gaactcagta gagtcacagc atctggcttc 1440
 cctgtaatcc tttctgctcc ttggtactta gatttgatta gctatggaca agattggagg 1500
 aaatactata aagtggaacc tcttgatttt ggcggtactc agaaacagaa acaacttttc 1560
 attggtggag aagcttgtct atggggagaa tatgtggatg caactaacct cactccaaga 1620
 ttatggcctc gggcaagtgc tgttggtgag agactctgga gttccaaaga tgtcagagat 1680
 atggatgacg cctatgacag actgacaagg caccgctgca ggatggtcga acgtggaata 1740
 gctgcacaac ctctttatgc tggatattgt aaccatgaga acatgtaaaa aatggagggg 1800
 aaaaaggcca cagcaatctg tactacaatc aactttattt tgaaatcatg taaaataaga 1860
 tattagactg ttttttgaat aaaatatttt tattgattga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1919

<210> 26
 <211> 1428
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 26

ggccggcggc atccgagggc catgactagt tggggccaaa ccagtgctcc tgccacctc 60
 ctggctgccc cctagagcct gcccatccca gcctgaccaa tgtccacagc cagggagcag 120

ES 2 795 927 T3

ccaatcttca gcacacgggc gcacgtgttc caaattgacc cagccacca gcgaaactgg 180
atcccagcgg gcaagcacgc actcactgtc tcctatctct acgatgccac ccgcaatgtg 240
taccgcatca tcagcatcgg aggcgccaag gccatcatca acagcactgt cactcccaac 300
atgaccttca ccaaaacttc ccagaagttc gggcagtggg ccgacagtgc cgccaacaca 360
gtctacggcc tgggctttgc ctctgaacag catctgacac agtttgccga gaagtccag 420
gaagtgaagg aagcagccag gctggccagc gagaaatctc aggatggcgg ggagctcacc 480
agtccagccc tggggctcgc ctcccaccag gtgccccga gccctctcgt cagtgccaac 540
ggccccggcg aggaaaaact gttccgcagc cagagcgtg atgccccgg cccacagag 600
cgcgagcggc taaagaagat gttgtctgag ggctccgtgg gcgaggtaca gtgggagggc 660
gagtttttcg cactgcagga cagcaacaac aagctggcag gcgccctgcg agaggccaac 720
gccgcccag cccagtggag gcagcagctg gaggctcagc gtgcagaggc cgagcggctg 780
cggcagcggg tggctgagct ggaggctcag gcagcttcag aggtgacccc caccggtgag 840
aaggaggggc tggccagggc ccagtcgctg gaacagctgg aagctctggt gcaaaccaag 900
gaccaggaga ttcagaccct gaagagtcat actggggggc ccgcgaggc cctggaggct 960
gccgagcgtg aggagactca gcagaaggtg cagaccgcga atgcggagtt ggagcaccag 1020
ctgcgggcga tggagcgcag cctggaggag gcacgggcag agcgggagcg ggcgcgggct 1080
gaggtgggcc gggcagcga gctgctggac gtcagcctgt ttgagctgag tgagctgcgt 1140
gagggcctgg ccgcctggc tgaggctgcg ccctgagccg gggtggggtt tctatgaacg 1200
attccggcct gggatgcggg ccaggctgca ggcggcatag ttgggcccac tcgtcctgga 1260
aagggactgg ggggtcccaa cttagccctg ggtgggcggc gccgggctgg gctggggtgg 1320
gccccagtcg gctctgggtg ttggcagctt tgggctggtt tttgagcttc tcattgtgta 1380
gaatttctag atccccgat tacatttcta agcgtggcaa aaaaaaaaa 1428

<210> 27
<211> 3249
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 27

caagcttagc ctggccggga aacgggaggc gtggaggccg ggagcagccc ccggggcat 60
cgccctgcca ccgccgccc attgcttag cttggaatt ccggagctga agcggccagc 120
gagggaggat gaccctctgc gcccgggcac cctgtcagtc cggaaataac tgcagcattt 180
gttccggagg ggaaggcgcg aggtttccgg gaaagcagca ccgcccttg gccccaggt 240
ggctagcgtc ataaaggatc acgcgcccc gtcgacgctg agctcctctg ctactcagag 300
10 ttgcaacctc agcctcgcta tggctcccag cagccccgg cccgcgctgc ccgactcct 360

ES 2 795 927 T3

ggtcctgctc ggggctctgt tcccaggacc tggcaatgcc cagacatctg tgtccccctc 420
 aaaagtcatc ctgccccggg gaggctccgt gctggtgaca tgcagcacct cctgtgacca 480
 gccccagttg ttgggcatag agacccccgtt gcctaaaaag gagttgctcc tgcctgggaa 540
 caaccggaag gtgtatgaac tgagcaatgt gcaagaagat agccaaccaa tgtgctattc 600
 aaactgccct gatgggcagt caacagctaa aaccttcctc accgtgtact ggactccaga 660
 acgggtggaa ctggcaccoc tcccctcttg gcagccagtg ggcaagaacc ttaccctacg 720
 ctgccaggtg gaggggtggg caccocgggc caacctcacc gtggtgctgc tccgtgggga 780
 gaaggagctg aaacgggagc cagctgtggg ggagcccgt gaggtcacga ccacggtgct 840
 ggtgaggaga gatcaccatg gagccaattt ctctgcccgc actgaactgg acctgocggc 900
 ccaagggctg gagctgtttg agaacacctc ggccccctac cagctccaga cctttgtcct 960
 gccagcgact cccccacaac ttgtcagccc ccgggtccta gaggtggaca cgcaggggac 1020
 cgtggtctgt tccctggagc ggctgttccc agtctcggag gcccaggtcc acctggcact 1080
 gggggaccag aggttgaacc ccacagtcac ctatggcaac gactccttct cggccaaggc 1140
 ctcagtcagt gtgaccgagc aggacgaggg caccagcgg ctgacgtgtg cagtaatact 1200
 ggggaaccag agccaggaga cactgcagac agtgaccatc tacagctttc cggcgcccaa 1260
 cgtgattctg acgaagccag aggtctcaga agggaccgag gtgacagtga agtgtgaggc 1320
 ccaccctaga gccaaagtga cgctgaatgg ggttcacgcc cagccactgg gcccgagggc 1380
 ccagctcctg ctgaaggcca ccccagagga caacgggccc agcttctcct gctctgcaac 1440
 cctggaggtg gccggccagc ttatacacia gaaccagacc cgggagcttc gtgtcctgta 1500
 tggccccoga ctggacgaga gggattgtcc gggaaactgg acgtggccag aaaattccca 1560
 gcagaectca atgtgccagc cttgggggaa cccattgcc gagctcaagt gtctaaagga 1620
 tggcactttc cactgcca tcggggaatc agtgactgtc actcgagatc ttgagggcac 1680
 ctacctctgt cgggccagga gcactcaagg ggaggtcacc cgcaaggtga ccgtgaatgt 1740
 gctctcccc cggtatgaga ttgtcatcat cactgtgta gcagccgag tcataatggg 1800
 cactgcaggc ctcagcacgt acctctataa ccgccagcgg aagatcaaga aatacagact 1860
 acaacaggcc caaaaaggga ccccatgaa accgaacaca caagccacgc ctccctgaac 1920
 ctatccoggg acagggcctc ttctcggcc ttcccatatt ggtggcagtg gtgccacact 1980
 gaacagagtg gaagacatat gccatgcagc tacacctacc gccctggga cggcgagga 2040
 cagggcattg tcctcagtea gatacaacag catttggggc catggtacct gcacaccta 2100
 aacactaggc cacgcctctg atctgtagtc acatgactaa gccaaagga aggagcaaga 2160
 ctcaagacat gattgatgga tgttaaagtc tagcctgatg agaggggaag tgggtgggga 2220

ES 2 795 927 T3

gacatagccc caccatgagg acatacaact gggaaatact gaaacttgct gcctattggg 2280
 tatgctgagg cccacagac ttacagaaga agtggccctc catagacatg tgtagcatca 2340
 aaacacaaag gccacacact cctgacggat gccagcttgg gcactgctgt ctactgacct 2400
 caacccttga tgatatgtat ttattcattt gttattttac cagctattta ttgagtgtct 2460
 tttatgtagg ctaaataaac ataggtctct ggcctcacgg agctcccagt cctaatacaca 2520
 ttcaaggcca ccaggtaacg ttgtacaggt tgtacactgc aggagagtgc ctggcaaaaa 2580
 gatcaaatgg ggtgggact tctcattggc caacctgcct ttcccagaa ggagtgattt 2640
 ttctatcggc acaaaagcac tatatggact ggtaatgggt acaggttcag agattaccca 2700
 gtgaggcctt attcctccct tcccccaaa actgacacct ttgttagcca cctccccacc 2760
 cacatacatt tctgccagt ttacacaatga cactcagcgg tcatgtctgg acatgagtgc 2820
 ccaggaata tgcccaagct atgccttgc ctcttgctct gtttgattt cactgggagc 2880
 ttgcactatg cagctccagt ttctgcagt gatcagggtc ctgcaagcag tggggaaggg 2940
 ggccaaggta ttggaggact cctcccagc tttggaagcc tcatccgct gtgtgtgtgt 3000
 gtgtatgtgt agacaagctc togctctgtc acccaggctg gagtgagctg gtgcaatcat 3060
 ggttcactgc agtcttgacc ttttgggctc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt 3120
 agctgggacc ataggctcac aacaccacac ctggcaaat tgattttttt ttttttcca 3180
 gagacggggt ctgcacaat tgcccagact tcctttgtgt tagttaataa agctttctca 3240
 actgccaaa 3249

<210> 28
 <211> 4909
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 28

tagacgcacc ctctgaagat ggtgactccc tctgagaag ctggaccctc tggtaaaaga 60
 caagccttc tccaagaaga atatgaaagt gttactcaga cttatttgtt tcatagctct 120
 actgatttct tctctggagg ctgataaatg caaggaacgt gaagaaaaaa taattttagt 180
 gtcactctgca aatgaaattg atgttcgtcc ctgtcctctt aaccacaatg aacacaaagg 240
 cactataact tggataaaag atgacagcaa gacacctgta tctacagaac aagcctccag 300
 gattcatcaa cacaagaga aactttgggt tgttcctgct aaggtggagg attcaggaca 360
 ttactattgc gtggaagaa attcatctta ctgcctcaga attaaaataa gtgcaaaatt 420
 tgtggagaat gagcctaact tatgttataa tgcacaagcc atatttaagc agaaactacc 480
 cgttgacagga gacggaggac ttgtgtgccc ttatatggag ttttttaaaa atgaaaataa 540
 tgagttacct aaattacagt ggtataagga ttgcaaacct ctacttcttg acaatatata 600

10

ES 2 795 927 T3

ctttagtgga gtcaaagata ggctcatcgt gatgaatgtg gctgaaaagc atagagggaa 660
 ctatacttgt catgcatcct acacatactt gggcaagcaa tatectatta cccgggtaat 720
 agaatttatt actctagagg aaaacaaacc cacaagcct gtgattgtga gccagctaa 780
 tgagacaatg gaagtagact tgggatccca gatacaattg atctgtaatg tcaccggcca 840
 gttgagtgc attgcttact ggaagtggaa tgggtcagta attgatgaag atgaccagt 900
 gctaggggaa gactattaca gtgtgaaaa tctgcaaac aaaagaagga gtaccctcat 960
 cacagtgcct aatatatcgg aaattgaaag tagattttat aaacatccat ttacctgtt 1020
 tgccaagaat acacatggta tagatgcagc atatatccag ttaatatatc cagtactaa 1080
 tttccagaag cacatgattg gtatatgtgt cacgttgaca gtcataattg tgtgttctgt 1140
 tttcatctat aaaatcttca agattgacat tgtgctttgg tacagggatt cctgctatga 1200
 tttctccca ataaaagctt cagatggaaa gacctatgac gcatatatac tgtatccaaa 1260
 gactgttggg gaagggctca cctctgactg tgatattttt gtgtttaaag tcttgctga 1320
 ggtcttggaa aaacagtgtg gatataagct gttcatttat ggaagggatg actacgttgg 1380
 ggaagacatt gttgaggtca ttaatgaaaa cgtaaagaaa agcagaagac tgattatcat 1440
 tttagtcaga gaaacatcag gcttcagctg gctgggtggt tcatctgaag agcaaatagc 1500
 catgtataat gctcttgttc aggatggaat taaagttgtc ctgcttgagc tggagaaaat 1560
 ccaagactat gagaaaatgc cagaatcgat taaattcatt aagcagaaac atggggctat 1620
 ccgctggta ggggacttta cacagggacc acagtctgca aagacaaggt tctggaagaa 1680
 tgtcaggtac cacatgccag tccagcagc gtcacctca tctaaacacc agttactgtc 1740
 accagccact aaggagaaac tgcaaagaga ggctcacgtg cctctcgggt agcatggaga 1800
 agttgccaa agttctttag gtgcctcctg tcttatggcg ttgcaggcca ggttatgcct 1860
 catgctgact tgcagagttc atggaatgta actatatcat cctttatccc tgaggtcacc 1920
 tggaaatcaga ttattaaggg aataagccat gacgtcaata gcagcccagg gcacttcaga 1980
 gttagagggct tgggaagatc ttttaaaaag gcagtaggcc cgggtgtggtg gctcacgcct 2040
 ataatccag cactttggga ggctgaagtg ggtggatcac cagaggtcag gatttcgaga 2100
 ccagcccagc caacatggca aaacccatc tctactaaaa atacaaaaat gagctaggca 2160
 tgggtggcaca cgcctgtaat cccagctaca cctgaggctg aggcaggaga attgctttaa 2220
 cccggggagac ggaggttgca gtgagccgag tttgggccac tgcactctag cctggcaaca 2280
 gagcaagact ccgtctcaaa aaaagggcaa taaatgcct ctctgaatgt ttgaactgcc 2340
 aagaaaaggc atggagacag cgaactagaa gaaagggcaa gaaggaaata gccaccgtct 2400
 acagatggct tagttaagtc atccacagcc caagggcggg getatgcctt gtctggggac 2460
 cctgtagagt cactgaccct ggagcggctc tctgagagg tgctgcaggc aaagtgagac 2520

ES 2 795 927 T3

tgacacctca	ctgaggaag	gagacatatt	cttggagaac	tttccatctg	cttgtatfff	2580
ccatacacat	ccccagccag	aagttagtgt	ccgaagaccg	aatfffatff	tacagagctt	2640
gaaaactcac	ttcaatgaac	aaagggattc	tccaggattc	caaagfff	aagtcatctt	2700
agctttocac	aggagggaga	gaacttaaaa	aagcaacagt	agcagggaat	tgatccactt	2760
cttaatgctt	tcttccctgg	catgaccatc	ctgtcccttg	ttattatcct	gcattttacg	2820
tctttggagg	aacagctccc	tagtggcttc	ctccgtctgc	aatgtccctt	gcacagccca	2880
cacatgaacc	atccttccca	tgatgocgct	cttctgtcat	cccgtcctg	ctgaaacacc	2940
tcccaggggc	tccacctggt	caggagctga	agcccatgct	ttcccaccag	catgtcactc	3000
ccagaccacc	tccctgccct	gtcctccagc	ttcccctcgc	tgtcctgctg	tgtgaattcc	3060
caggttggcc	tggtggccat	gtcgcctgcc	cccagcactc	ctctgtctct	gctcttgctt	3120
cgacccttcc	tcttcccttg	cctagggagg	cttctcgcct	tttctctagc	tgatcagaat	3180
tttaccaaaa	ttcagaacat	cctccaattc	cacagtctct	gggagacttt	ccctaagagg	3240
cgacttctct	tccagccttc	tctctctggt	caggcccact	gcagagatgg	tggtgagcac	3300
atctgggagg	ctggtctccc	tccagctgga	attgctgctc	tctgagggag	aggctgtggt	3360
ggctgtctct	gtccctcact	gccttccagg	agcaatttgc	acatgtaaca	tagatttatg	3420
taatgcttta	tgtttaaaaa	cattccccaa	ttatcttatt	taatfff	aattattcta	3480
atfffatata	tagagaaagt	gacctatfff	ttaaaaaat	cacactctaa	gttctattga	3540
acctaggact	tgagcctcca	tttctggctt	ctagtctggt	gttctgagta	cttgatttca	3600
ggtcaataac	ggtccccctt	cactccacac	tggcacgfff	gtgagaagaa	atgacatfff	3660
gctaggaagt	gaccgagtct	aggaatgctt	ttattcaaga	caccaaattc	caaacttcta	3720
aatgttggaa	ttttcaaaaa	ttgtgtttag	atfffatgaa	aaactcttct	actttcatct	3780
attctttccc	tagaggcaaa	catttcttaa	aatgtttcat	tttcattaaa	aatgaaagcc	3840
aaatftatat	gccaccgatt	gcagzacaca	agcacagfff	taagagttgt	atgaacatgg	3900
agaggacttt	tggtfff	atftctcgta	tttaatatgg	gtgaacacca	actfff	3960
ggaataataa	ttttcttctt	aaacaaaaac	acattgagtt	taagtctctg	actcttgctt	4020
ttccacctgc	tttcttctgg	gcccgtttg	cctgcttgaa	ggaacagtgc	tgttctggag	4080
ctgctgttcc	aacagacagg	gcctagcttt	catttgacac	acagactaca	gccagaagcc	4140
catggagcag	ggatgtcacg	tcttgaaaag	cctattagat	gttttacaaa	tttaatfff	4200
cagattatft	tagtctgtca	tccagaaaat	gtgtcagcat	gcatagtgct	aagaaagcaa	4260
gccaatftgg	aaacttaggt	tagtgacaaa	attggccaga	gagtgggggt	gatgatgacc	4320
aagaattaca	agtagaatgg	cagctggaat	ttaggagggt	acaagaatca	atggataagc	4380

ES 2 795 927 T3

gtgggtggag gaagatccaa acagaaaagt gcaaagttat tccccatctt ccaagggttg 4440
aattctggag gaagaagaca cattcctagt tccccgtgaa ctccctttga cttattgtcc 4500
ccactaaaac aaaacaaaaa acttttaatg ccttccacat taattagatt ttcttgcagt 4560
ttttttatgg cattttttta aagatgcctt aagtgtttaa gaagagtttg caaatgcaac 4620
aaaatattta attaccgggt gttaaaaactg gtttagcaca atttatattt tccctctctt 4680
gcctttctta tttgcaataa aaggatttga gccatTTTTT aaatgacatt tttgataaat 4740
tatgtttgta ctagttagt aaggagtttt ttttaacctg tttatataat tttgcagcag 4800
aagccaaatt tttgtatat taaagcacca aattcatgta cagcatgcat cacggatcaa 4860
tagactgtac ttattttcca ataaaatttt caaactttgt actgttaaa 4909

<210> 29
<211> 3499
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 29

cgcgagcccc gccggcccag gcccgcgccc gcccgggccc tgagaggccc cggcaggtcc 60
cggcccggcg gcggcagcca tggccggggg gccgggcccg ggggagcccg cagcccccg 120
cgcccagcac ttcttgtagc aggtgccgcc ctgggtcatg tgccgcttct acaaagtgat 180
ggagccctg gagcccgcg actggtgcca gttcgccgcc ctgatcgtgc gcgaccagac 240
cgagctgcgg ctgtgcgagc gctccgggca gcgcacggcc agcgtcctgt ggcctggat 300
caaccgcaac gccctgtggt ccgacctcgt gcacatcctc acgcacctgc agctgetccg 360
tgcgcgggac atcatcacag cctggcacc tcccgcccg ctccctccc caggcaccac 420
tgccccgagg cccagcagca tccctgcacc cgccgaggcc gaggcctgga gccccggaa 480
gttgccatcc tcagcctcca ccttctctc cccagctttt ccaggctccc agaccattc 540
agggcctgag ctcgccctgg tcccaagccc tgcttccctg tggcctccac cgccatctcc 600
agccccttct tctaccaagc caggcccaga gagctcagtg tccctcctgc agggagcccg 660
cccctttccg ttttgctggc cctctgtga gatttcccg ggcaccaca acttctcgga 720
ggagctcaag atcggggagg gtggctttgg gtgcgtgtac cgggcgggtga tgaggaacac 780
ggtgtatgct gtgaagaggc tgaaggagaa cgctgacctg gagtggactg cagtgaagca 840
gagcttctg accgaggtgg agcagctgtc caggtttcgt caccacaaca ttgtggactt 900
tgctggttac tgtgctcaga acggcttcta ctgcctggtg tacggcttcc tgcccaacgg 960
ctccctggag gaccgtctcc actgccagac ccaggcctgc caacctctct cctggcctca 1020
gcgactggac atccttctgg gtacagcccg ggcaattcag tttctacatc aggacagccc 1080
cagcctcctc catggagaca tcaagagttc caacgtcctt ctggatgaga ggctgacacc 1140

10

ES 2 795 927 T3

caagctggga gactttggcc tggcccgggt cagccgcttt gccgggtcca gccccagcca 1200
 gagcagcatg gtggcccggg cacagacagt gcggggcacc ctggcctacc tggccgagga 1260
 gtacatcaag acgggaaggg tggctgtgga cacggacacc ttcagctttg ggggtgtagt 1320
 gctagagacc ttggctggtc agagggctgt gaagacgcac ggtgccagga ccaagtatct 1380
 gaaagacctg gtggaagagg aggctgagga ggctggagtg gctttgagaa gcaccagag 1440
 cacactgcaa gcaggtctgg ctgcagatgc ctgggctgct cccatcgcca tgcagatcta 1500
 caagaagcac ctggacccca ggccccggcc ctgcccacct gagctgggcc tgggcctggg 1560
 ccagctggcc tgctgctgcc tgcaccgccg ggccaaaagg aggctccta tgaccagga 1620
 gaactcctac gtgtccagca ctggcagagc ccacagtggg gctgctccat ggcagcccct 1680
 ggcagcgcca tcaggagcca gtgccaggc agcagagcag ctgcagagag gccccacca 1740
 gccctgggag agtgacgaga gcctaggcgg cctctctgct gccctgcgct cctggcactt 1800
 gactccaagc tgccctctgg acccagcacc cctcagggag gccggctgtc ctcaggggga 1860
 cacggcagga gaatcgagct gggggagtgg cccaggatcc cggcccacag ccgtggaagg 1920
 actggccctt ggcagctctg catcatcgtc gtcagagcca ccgagatta tcatcaacc 1980
 tggccgacag aagatggtcc agaagctggc cctgtacgag gatggggccc tggacagcct 2040
 gcagctgctg tcgtccagct ccctcccagg cttgggcctg gaacaggaca ggcaggggcc 2100
 cgaagaaagt gatgaatttc agagctgatg tgttcacctg ggcagatccc ccaaatecgg 2160
 aagtcaaagt tctcatggtc agaagttctc atggtgcacg agtcctcagc actctgccgg 2220
 cagtgggggt gggggcccat gcccgcgggg gagagaagga ggtggccctg ctgttctagg 2280
 ctctgtgggc ataggcaggc agagtggaac cctgcctcca tgccagcacc tgggggcaag 2340
 gaaggctggc atcatccagt gaggaggctg gcgcatgtt gagggtgct ggcagcacag 2400
 acccgtgagg ggagagagg ggctgctgtg caggggtgtg gagtaggag ctggctcccc 2460
 tgagagccat gcagggcgtc tgcagcccag gcctctggca gcagctctt gcccatctct 2520
 ttggacagtg gccaccctgc acaatggggc cgacgaggcc tagggccctc ctacctgctt 2580
 acaatttggg aaagtgtggc cgggtgcggg ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg 2640
 aggccaaaggc aggaggatcg ctggagccca gtaggtcaag accagccagg gcaacatgat 2700
 gagaccctgt ctctgccaaa aaatttttta aactattagc ctggcgtggg agcgcagccc 2760
 tgtgtccca gctgctgggg aggctgaagt aggaggatca tttatgctt ggaggtcgag 2820
 gctgcagtga gtcatgattg tatgactgca ctccagcctg ggtgacagag caagaccctg 2880
 tttcaaaaag aaaaaccctg ggaaaagtga agtatggctg taagtctcat ggttcagtcc 2940
 tagcaagaag cgagaattct gagatcctcc agaaagtcca gcagcaccca cctccaacct 3000
 cgggccagtg tcttcaggct ttactgggga cctgagagct ggctaagt ggtggcctgc 3060

ES 2 795 927 T3

aagccaggcc atccctgggc gccacagacg agctccgagc caggtcaggc ttcggaggcc 3120
 acaagctcag cctcaggccc aggcactgat tgtggcagag gggccactac ccaaggtcta 3180
 gctaggccca agacctagtt acccagacag tgagaagccc ctggaaggca gaaaagttag 3240
 gagcatggca gacaggggaag ggaacathtt tcagggaaaa gacatgtatc acatgtcttc 3300
 agaagcaagt caggtttcat gtaaccgagt gtcctcttgc gtgtccaaaa gtagcccagg 3360
 gctgtagcac aggcttcaca gtgattttgt gttcagccgt gagtcacact acatgcccc 3420
 gtgaagctgg gcattgggta cgtccagggt gtccttgagt aataaaaacg tatgttgcaa 3480
 taaaaaaaa aaaaaaaaa 3499

<210> 30
 <211> 4267
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 30

attcgcctct gggaggttta ggaagcggct ccgggtcggg gggcccagga cagggaagag 60
 cgggcgctat ggggagccgg acgccagagt ccctctcca cgcctgcag ctgcctggg 120
 gccccggcg ccgacccccg ctgctgccgc tgcctgtgct gctgctgccg ccgccacca 180
 gggtcggggg cttcaactta gacgcggagg ccccagcagt actctcgggg cccccggct 240
 ccttcttcgg attctcagtg gagttttacc ggccgggaac agacggggtc agtgtgctgg 300
 tgggagcacc caaggctaata accagccagc caggagtgcg gcagggtggt gctgtctacc 360
 tctgtccttg ggtgccagc cccacacagt gcacccccat tgaatttgac agcaaaggct 420
 ctgcgctcct ggagtctca ctgtccagct cagagggaga ggagcctgtg gagtacaagt 480
 ccttgacagt gttcggggca acagttcgag cccatggctc ctccatcttg gcatgcgctc 540
 cactgtacag ctggcgcaca gagaaggagc cactgagcga ccccggtggc acctgctacc 600
 tctccacaga taacttcacc cgaattctgg agtatgcacc ctgccgctca gatttcagct 660
 gggcagcagg acagggttac tgccaaggag gcttcagtgc cgagttcacc aagactggcc 720
 gtgtggtttt agtgggacca ggaagctatt tctggcaagg ccagatcctg tctgccactc 780
 aggagcagat tgcagaatct tattaccccg agtacctgat caacctggtt caggggcagc 840
 tgcagactcg ccaggccagt tccatctatg atgacagcta cctaggatac tctgtggctg 900
 ttggtgaatt cagtgggtgat gacacagaag actttgttgc tgggtgtgcc aaaggaacc 960
 tcacttacgg ctatgtcacc atccttaatg gctcagacat tcgatccctc tacaacttct 1020
 caggggaaca gatggcctcc tactttggct atgcagtggc cgccacagac gtcaatgggg 1080
 acgggctgga tgacttgctg gtgggggcac ccctgctcat ggatcggacc cctgacgggc 1140
 10 ggcctcagga ggtgggcagg gtctacgtct acctgcagca cccagccggc atagagccca 1200

ES 2 795 927 T3

cgcccaccc	taccctca	ggccatgat	agtttgccg	atttggcagc	tccttgacc	1260
ccctggggg	cctggaccag	gatggctaca	atgatgtggc	catcggggct	ccctttggtg	1320
gggagaccca	gcagggagta	gtgtttgtat	ttcctggggg	cccaggaggg	ctgggctcta	1380
agccttocca	ggttctgcag	cccctgtggg	cagccagcca	caccccagac	ttctttggtc	1440
ctgcccttcg	aggaggccga	gacctggatg	gcaatggata	tcctgatctg	attgtggggt	1500
cctttggtgt	ggacaaggct	gtgtatata	ggggccgcc	catcgtgtcc	gctagtgcct	1560
ccctcaccat	cttccccgcc	atgttcaacc	cagaggagcg	gagctgcagc	ttagagggga	1620
accctgtggc	ctgcatcaac	cttagcttct	gcctcaatgc	ttctggaaaa	cacgttctgt	1680
actccattgg	tttcacagtg	gaacttcagc	tggactggca	gaagcagaag	ggaggggtac	1740
ggcgggcact	gttctcggcc	tccaggcagg	caacctgac	ccagaccctg	ctcatccaga	1800
atggggctcg	agaggattgc	agagagatga	agatctacct	caggaacgag	tcagaatttc	1860
gagacaaact	ctcgccgatt	cacatcgctc	tcaacttctc	cttggacccc	caagccccag	1920
tggacagcca	cggcctcagg	ccagccctac	attatcagag	caagagccgg	atagaggaca	1980
aggctcagat	cttgcctggc	tgtggagaag	acaacatctg	tgtgcctgac	ctgcagctgg	2040
aagtgtttgg	ggagcagaac	catgtgtacc	tgggtgacaa	gaatgccctg	aacctcactt	2100
tccatgcccc	gaatgtgggt	gagggtggcg	cctatgaggc	tgagcttcgg	gtcaccgccc	2160
ctccagaggg	tgagtactca	ggactcgtca	gacaccagc	gaacttctcc	agcctgagct	2220
gtgactactt	tgccgtgaac	cagagccgcc	tgctggtgtg	tgacctgggc	aacccatga	2280
aggcaggagc	cagtctgtgg	ggtggccttc	ggtttacagt	ccctcatctc	cgggacacta	2340
agaaaacat	ccagtttgac	ttccagatcc	tcagcaagaa	tctcaacaac	tcgcaaagcg	2400
acgtggtttc	ctttcggctc	tccgtggagg	ctcaggccca	ggtcaccctg	aacggtgtct	2460
ccaagcctga	ggcagtgcta	ttcccagtaa	gcgactggca	tccccgagac	cagcctcaga	2520
aggagaggga	cctgggacct	gctgtccacc	atgtctatga	gctcatcaac	caaggcccca	2580
gctccattag	ccagggtgtg	ctggaactca	gctgtcccca	ggctctggaa	ggtcagcagc	2640
tcctatatgt	gaccagagtt	acgggactca	actgcaccac	caatcacc	attaacccaa	2700
agggcctgga	gttggatccc	gagggttccc	tgcaccacca	gcaaaaacgg	gaagctccaa	2760
gccgcagctc	tgcttcctcg	ggacctcaga	tcctgaaatg	cccggaggct	gagtgtttca	2820
ggctgcgctg	tgagctcggg	cccctgcacc	aacaagagag	ccaaagtctg	cagttgcatt	2880
tccgagtctg	ggccaagact	ttcttgcagc	gggagcacca	gccatttagc	ctgcagtgtg	2940
aggctgtgta	caaagccctg	aagatgccct	accgaatcct	gcctcggcag	ctgccccaaa	3000
aagagcgtca	ggtggccaca	gctgtgcaat	ggaccaaggc	agaaggcagc	tatggcgtcc	3060

ES 2 795 927 T3

cactgtggat catcatccta gccatcctgt ttggcctcct gtccttaggt ctactcatct 3120
 acatcctcta caagcttgga ttcttcaaac gtcctcctcc atatggcacc gccatggaaa 3180
 aagctcagct caagcctcca gccacctctg atgcctgagt cctoccaatt tcagactccc 3240
 attcctgaag aaccagtccc cccaccctca ttctactgaa aaggaggggt ctgggtactt 3300
 cttgaagggt ctgacggcca gggagaagct cctctcccca gccagagac atacttgaag 3360
 ggccagagcc aggggggtga ggagctgggg atccctcccc cccatgcact gtgaaggacc 3420
 cttgtttaca cataccctct tcatggatgg gggaaactcag atccagggac agaggcccca 3480
 gcctccctga agcctttgca ttttgagagag tttcctgaaa caacttgaa agataactag 3540
 gaaatccatt cacagttctt tgggccagac atgccacaag gacttcctgt ccagctccaa 3600
 cctgcaaaga tctgtcctca gccttgccag agatccaaaa gaagcccca gctaagaacc 3660
 tggaaacttg ggagttaaga cctggcagct ctggacagcc ccaccctggt gggccaacaa 3720
 agaacactaa ctatgcatgg tgccccagga ccagctcagg acagatgcca cacaaggata 3780
 gatgtcggcc cagggcccag agcccagctc caaggggaat cagaactcaa atggggccag 3840
 atccagcctg gggctcggag ttgatctgga acccagactc agacattggc acctaatcca 3900
 ggcagatoca ggactatatt tgggcctgct ccagacctga tcctggaggc ccagttcacc 3960
 ctgatttagg agaagccag aatttcccag gaccctgaag gggccatgat ggcaacagat 4020
 ctggaacctc agcctggcca gacacagcc ctccctgtc cccagagaaa ggggagccca 4080
 ctgtcctggg cctgcagaat ttgggttctg cctgccagct gcaactgatgc tgcccctcat 4140
 ctctctgccc aacccttccc tcaccttggc accagacacc caggacttat ttaaactctg 4200
 ttgcaagtgc aataaatctg acccagtgcc cccactgacc agaactagaa aaaaaaaaaa 4260
 aaaaaaa 4267

<210> 31
 <211> 8787
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 31

ggcgggtgct tctagggcgc tcccagagcc gcctccccct gttgctggca tcccagctt 60
 cctcccttgc cagccaggac gctgccgact tgtctttgcc cgctgctccg cagacggggc 120
 tgcaaagctg caactaatgg tgttggcctc cctgccacc tgtggaagca actgcgctga 180
 ttgatcgcgc acagactttt tcccctcga cctgcgaggc gtcccctccc acagatccag 240
 catcaccag tgaatgtaca ttaggggtgt ttcccccca gcttcgggct ttgtttgggt 300
 ttgattgtgt ttggctcttc getaagctga tttatgcagc agaagcccca ccggctggag 360
 10 agaaacaaaa gctcttttct ttgtcccgga gcaggtgcg gagcccttgc agagccctct 420

ES 2 795 927 T3

ctccagtcgc cgccggggcc cttggccgtc gaaggagggtg cttctcgcgg agaccgcggg 480
 acccgccgtg ccgagccggg agggcccgag gggccctgag atgccgagcg gtgcccgggc 540
 ccgcttacct gcaccgcttg ctccgagccg cggggtccgc ctgctaggcc tgcggaaaac 600
 gtectagcga cactcggccc gggggccccg aggtgcgccc gggaggcgcg agcccgcgtc 660
 cggaaaggcag tcagcgggcg ggcgcggggc gggctgtttt gcattatgtg cggctcggcc 720
 ctggcttttt ttaccgctgc atttgtctgc ctgcaaaaac accggcgagg tcccgcctcg 780
 ttcctctggg cagcctgggt gttttcactt gttcttgac tgggccaaag tgaagacaat 840
 agatgtgcat ettcaaatgc agcatcctgt gccagggtgc ttgcgctggg tccagaatgt 900
 ggatgggtgtg ttcaagagga tttcatttca ggtggatcaa gaagtgaacg ttgtgatatt 960
 gttccaatt taataagcaa aggctgctca gttgattcaa tagaataccc atctgtgcat 1020
 gttataatac ccactgaaaa tgaaattaat acccagggtga caccaggaga agtgtctatc 1080
 cagctgcgtc caggagccga agctaatttt atgctgaaag ttcacacctc gaagaaatat 1140
 cctgtggatc tttattatct tgttgatgtc tcagcatcaa tgcacaataa tatagaaaaa 1200
 ttaaattccg ttgaaacga tttatctaga aaaatggcat ttttctcccg tgactttcgt 1260
 cttggatttg gctcatacgt tgataaaaca gtttcacccat acattagcat ccaccccgaa 1320
 aggattcata atcaatgcag tgactacaat ttagactgca tgccctccca tggatacatc 1380
 catgtgctgt ctttgacaga gaacatcact gagtttgaga aagcagttca tagacagaag 1440
 atctctggaa acatagatac accagaagga ggttttgacg ccatgcttca ggcagctgtc 1500
 tgtgaaagtc atatcggatg gcgaaaagag gctaaaagat tgctgctggg gatgacagat 1560
 cagacgtctc atctcgctct tgatagcaaa ttggcaggca tagtgggtgcc caatgacgga 1620
 aactgtcatc tgaaaaacaa cgtctatgtc aaatcgacaa ccatggaaca cccctcacta 1680
 ggccaacttt cagagaaatt aatagacaac aacattaatg tcatctttgc agttcaagga 1740
 aaacaatttc attggtataa ggatcttcta cccctcttgc caggcaccat tgctggtgaa 1800
 atagaatcaa aggctgcaaa cctcaataat ttggtagtgg aagcctatca gaagctcatt 1860
 tcagaagtga aagttcaggt ggaaaaccag gtacaaggca tctattttaa cattaccgcc 1920
 atctgtccag atgggtccag aaagccaggc atggaaggat gcagaaacgt gacgagcaat 1980
 gatgaagttc ttttcaatgt aacagttaca atgaaaaaat gtgatgtcac aggaggaaaa 2040
 aactatgcaa taatcaaac tattggtttt aatgaaaccg ctaaaattca tatacacaga 2100
 aactgcagct gtcagtgta ggacaacaga ggacctaaag gaaagtgtgt agatgaaact 2160
 tttctagatt ccaagtgtt ccagtgatgat gagaataaat gtcattttga tgaagatcag 2220
 ttttctctg agagttgcaa gtcacacaag gatcagcctg tttgcagtgg tcgaggagtt 2280
 tgtgtttgtg ggaaatgttc atgtcacaaa attaagcttg gaaaagtgtg tggaaaatac 2340

ES 2 795 927 T3

tgtgaaaagg atgacttttc ttgtccatat caccatggaa atctgtgtgc tgggcatgga	2400
gagtgtgaag caggcagatg ccaatgcttc agtggctggg aaggatgatcg atgccagtgc	2460
ccttcagcag cagcccagca ctgtgtcaat tcaaagggcc aagtgtgcag tggaagaggc	2520
acgtgtgtgt gtggaagggtg tgagtgcacc gatcccagga gcatcggccg cttctgtgaa	2580
cactgcccc cctgttatac agcctgcaag gaaaactgga attgtatgca atgccttcac	2640
cctcacaaatt tgtctcaggc tatacttgat cagtgc meta cctcatgtgc tctcatggaa	2700
caacagcatt atgtcgacca aacttcagaa tgtttctcca gcccaagcta cttgagaata	2760
tttttcatca ttttcatagt tacattcttg attgggttgc ttaaagtcct gatcattaga	2820
caggtgatac tacaatggaa tagtaataaa attaagtcct catcagatta cagagtgtca	2880
gcctcaaaaa aggataagtt gattctgcaa agtgtttgca caagagcagt cacctaccga	2940
cgtgagaagc ctgaagaaat aaaaatggat atcagcaaat taaatgctca tgaaactttc	3000
aggtgcaact tctaaaaaaa gatttttaaa cacttaatgg gaaactggaa ttgttaataa	3060
ttgtctctaa agattataat tttaaaagtc acaggaggag acaaattgct cacggtcatg	3120
ccagttgctg gttgtacact cgaacgaaga ctgacaagta tcctcatcat gatgtgactc	3180
acatagctgc tgactttttc agagaaaaat gtgtcttact actgtttgag actagtgtcg	3240
ttgtagcact ttactgtaat atataactta tttagatcag catagaatgt agatcctctg	3300
aagagcactg attacacttt acaggtaact gttatcccta cgcttcccag agagaacaat	3360
gctgtgagag agtttagcat tgtgtcacta caaggttaca gtaatccctg cactggacat	3420
gtgaggaaaa aaataatctg gcaagtatat tctaaggttg ccaaacactt caacagttgg	3480
tggttgaata gacaagaaca gctagatgaa taaatgattc gtgtttcact ctttcaagag	3540
gtgaacagat acaaccttaa tcttaaaaga ttattgcttt ttaaagtgtg tagttttatg	3600
catgtgtggt tatggtttgc ttatttttgc aagatggata ctaattccag cattctctcc	3660
tctttgcctt tatgttttgt tttctttttt acaggataag tttatgtatg tcacagatga	3720
ctggattaat taagtgctaa gttactactg ccataaaaaa ctaataatac aatgtcactt	3780
tatcagaata ctagttttaa aagctgaatg ttaatagggg aactgtaaa gtatcatcaa	3840
aacctgaata gcttcattgt gcacaagtgt ggagttttgt atcctcttac ctggtaaact	3900
gaagggattg tttggccatt tcatttatct tatcattaat tcacaagata gttagaatt	3960
ctgcctcaag caaagtacca cattttgaat gttttcttag attttgattg caagtagata	4020
tcagcatttt ttaaataaaa agctatatta tcttctccct tcaaggcagc ctaaggatgt	4080
tctttcccag aatcactcca acccttcttg ccagaattca taaaagtaca aaattggaga	4140
atagatgata tcttagaaat aagctttttt tttttttttt tttttttttg agacggagtt	4200

ES 2 795 927 T3

tcactcttgt caccaggct gaagtgcaat ggcgcaatta gggttcactg caacctctgc	4260
ctcccgggtt caagcagttc tcctgcctca gcctcctgag tagctgggat tacaggcatc	4320
caccaccgtg ccagcetaat ttttgtattt ttagtagaga cggggttttg ccatgttgga	4380
caggttgatc tcaaaactct gacctcaggt gatctaccct cctcggcctc ccagagtgtt	4440
gggattacag gcatgagcca ccatgccagg ctgctaattc tccttttttag tgagttaggg	4500
aactgagcct cagaaaactt aaacgatttc tcagaaaaca ctcaagtgat aaagtggcca	4560
cattggaaag gagtttttat cttctcattg tcaggccagt gttcattgca caatatcatg	4620
ctacctcttg aatctttaaa atattcaatt ggcaaatgtt tttcaatgtg atttactcat	4680
gtcttaagtg tatgaggaaa gttcaaagca aaatagaaag gaataattca aactgaattg	4740
tccataatca gcttcacagc tttcatgcta atcagcttct taagagactg aagtatggca	4800
tacctacagg ggaattcctt cgcaccatag cctgtatgaa cagtgttccc tggagttctc	4860
cagtgtcag cttgagacct tgatacacgg gccatgagcc ctgtcttccc caatggaaat	4920
ttatttacac ttaccttacc cctatggact tagtctgatt ttattggcta ggagtctaac	4980
agtcctgtgt ggatatacag ttttgcccat gacaacaaag gaatctatcc gaaatatctt	5040
ttttttata ataaacttcc aagatttgct gtottccagc acttgagtta aagtagtaga	5100
tactgcattt tgatgaagac taaccccatc tcatattcta cctaaagag aactgaaaaa	5160
cctataataa gttgttctgg agccaataaa cacagcagct ctgtagatg tcctctacag	5220
ccaagcactt tcaatgctaa cttgaactgc atttccttcc tcaaatgaga gattgacata	5280
attcagtagt gtgagtcact tgtataagaa acotttgatc actaaaaata atgtaaaaat	5340
tgggttttagt agcctaatac acataacggt cttcttaaaa aggaaaatgg atggatgcct	5400
gacaaccctc caaaagaaaa aagtgtgaaga tagccattaa gatgatgaca atttttgaaa	5460
tgaacattat gatatttatg aacaataaac aaatttcctg atggaatgaa ttatccaaaa	5520
agagtataac aaaatgaaat ccttaaaaaat ccagagttta tttttttttt ataccctcac	5580
ttgtttgcac taactttata gtggaccaag gctgttacca taggaagggg caaacttctt	5640
tgtaggcaac tcagtgttag acgatgattg tggttatgct tgcaaagtct tgtgcttacc	5700
ttttttggtt ttacttaaaa agctaatttt taaagattgt agggcttgta ttttacttga	5760
ataattgata tcttctgtg taatgatttg tgagatgaga attaataattt gactagttag	5820
aattaattaa atggtgaaggg aacacagggg actccttaggt taaataatgt atgcaaatag	5880
agtctatttt caactaatat ggccacagga gccttttgag attcattgat attaaacaca	5940
attaatgaaa ttttaaatg ttaacagaat tgagaacttg aacaacactt ttagtactgc	6000
agcatttttg tgccctaaag tatgtaatga tttataaatg tgccatacat aactacaac	6060
ataacatttg ctttgttatg cattttattt ctctggggac accattgcac tgcagtgcac	6120

ES 2 795 927 T3

acgtatztat aaacatttgt tataatatttg gaaacttgct aatatttatt aagtcataga 6180
 cttttctgga ggacttaaaa attcactaaa aatctgatta tgtcttaaat gttcagttta 6240
 tctttggttt attaaaataa aaaaaaaaac taagattaaa cacagtagat atctctggag 6300
 gcaattttcc aaaactcaac attaaaattt gtggatgcat gagatgcaat ccttcaaaga 6360
 atgaatctga aatataatatt taatatttac ttaatatcca ctgaagatat ctttatgcaa 6420
 gacaagagtc agccatcaga cactgaaata tattatgata gattatgaag aattttctct 6480
 gtagaattat attcttctctg gaacctggta gagtagatta gactcaaagg ctttttcttc 6540
 cttttcttac tctgttttt tccactcact cttcccaaga gatttcctaa agcttcaagc 6600
 ttaataagcc taatagtga aaataactga atttaatggt ataataagat tcttcatttc 6660
 cagacatctt taattgatct taaagctcat ttgagctttt gccctgaac aaagacagac 6720
 ccattaaaaat ctaagaattc taaatattca caactgtttg agcttctttt cattttgaag 6780
 gatttggat atatatgttt tcataaaagt atcaagtga atatatgtac atgggagctc 6840
 aatcatgtgc agattgcatt ctgttatggt gactcaatat ttaatttaca actatcctta 6900
 tttatattga cctcaagaac tccattttat gcaatgcaga cactgagat atagctaaca 6960
 ttctttcaaa taattttctt tttcttttat aattcctcta tagcaaattt ttatgtataa 7020
 ctgattatac atatccatat ttatatttca ttgattccaa gacatcactt tttcaattta 7080
 acatctctga aattgtgaca tttcttgcaa ctggtggcac ttcagatgca gtgtttaaaa 7140
 ttatgcttga ataaatatta cactaatcca actttaccta aatgtttatg catctaggca 7200
 aattttgttt tcttataaag atttgagagc ccatttatga caaaatatga agggcgaatt 7260
 taaggacaac tgagtcacgc acaactcaac atggagccta actgattatc agctcagatc 7320
 ccgcataatc tgagtttaca aaagctcttt caggteccca tttatacttt acgtgagtgc 7380
 gaatgatctc agcaaaccct aacttaacta acaagaatgg gtaggtatgt ctacgtttca 7440
 ttaacaaatt tttattatatt ttattctatt atatgagatc cttttatatt atcatctcac 7500
 ttttaacaa aattaactgg aaaaatatta catggaactg tcatagttag gttttgcagc 7560
 atcttacatg tcttgatca atggcaggag aaaaatatga taaaaacaat cagtgtctgtg 7620
 aaaaacaact ttcttctaga gtcctcttac tttttattct tctttatcat ttgtgggttt 7680
 ttcccccttg gctctgatca cttaacttc aagcttatgt aacgactggt ataaaactgc 7740
 atatttaaat tatttgaatt atatgaata attgttcagc tatctgggca gctgttaatg 7800
 taaacctgag agtaataaca ctactctttt atctacctgg aatacttttc tgcataaaat 7860
 ttatctttgt aagctaactc tattaatcag gtttcttcta gcctctgcaa cctacttcag 7920
 ttagaattgt ctaatactgc tctattaatc aggtttctag cctctacaac ctacttcagt 7980

ES 2 795 927 T3

taaaattgtc taatacagca atatttataa aaaaaaact gcaattgtca aggatggaaa 8040
atgtgtgatt tgtgtaaaca atttttacca actttacatt ttcctacaga taaatgtgaa 8100
atthtgataa gaagtctacg caatgacaag tatggtacat aaatthttatt aagaatattg 8160
agtataaagt actttaattc taaattataa gaaaatatac atthtgcacat attaatatag 8220
aaattcattt tgtgtatatt taacatagct tthtaactat thtacattag ctacttcatt 8280
atggthttctt gaacttctga aaaaaattag aatgtatta aacttatcag taacataaaa 8340
actthttttg thtcaactaa cgaatactgc gthttgtaaaa ataaatthta tatagaatat 8400
atthttataa taaatatttg aatataaaat agctctaaga aagaagcaaa thtactctga 8460
acatathttct tattathttct ggctthtgaat tatacgtaac thaaattgtc thaaatgata 8520
cagaatattg gagaatatga tactthtcaca taatatacta tgaacctgtt catataactc 8580
tgattgacta ctaacttctg thttatgtat thtataaaga gctgacactg tagthttgtg 8640
tgagatgttt atthtttctaa cagagcttat aacagthtagg acaaggcatt taatthaatgc 8700
atcattctgt thagtagtag gtgttaatca atatgaaatt ctctgtthta aaataaaaaa 8760
gtaaaaatct aagaataaaa aaaaaa 8787

<210> 32
<211> 3081
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 32

attagaggct ccagccccgc cgacttgtag acgtgagatc gggcacacct gagcggcggc 60
ggggcggtcg tggccacatc cggggcgagc tgcctgagtc acccctccc gccagcgtct 120
gccagtcag ccagtcgcc cagtcctctg cgtccgagac tgcctccag cctcccacct 180
ccgccccggc cgcgcgagcc tgcggggggc gggggcgggg cgccaagggg cggggctgtc 240
tcttaaagg ccccgggcgg ctgcccttag gccacttct gggggcggag aggacctcag 300
cggctgcggc gacaccagc gaaggcggcg cggccgggtc ccgaaactcc tggctgtttc 360
catcagagcc ctccgacact cccagcccgg gctgagcacg catcgtcgt ccccgccgga 420
tacaaggggg ctccgccatc cgctcccgtc agttcggcct ccactctctg ggaccgcgc 480
cggcagccag gccaggcctc tgagtggccc cagagccctg gctggactcg tccacggcgg 540
cagcgatctg cccggggtct cggaggccat ccttcagag tggccctgt gctcggcacc 600
gtcacctgt ggttggattc cggaaacca ctgtctgaag accacagag ggtgtcgtg 660
accaccccaa atcggatagc tccagacctc aagctccctt cccctctctg gctgccctct 720
gctcttttca tctcttctct caacctttg gggatttctg tgtcctgaca ccacctcccc 780
10 atccaccacc aaagtagccg gggtagccc caaaccttac tgggtgtgct ccacctgtgc 840

ES 2 795 927 T3

ctccaaccca gcgaatctga cagcttcgac ccaattctgc acacaccag gaagttctgc 900
ctttctttt ctttcggtgt ctctgtact tccaaaatt tctctcctc ctgtgccctc 960
ttcgcccc tctttgggg gccccgtgac cctgaatgtg gggggcacac tatattccac 1020
cactttggag accctgacce gcttcccaga ctctatgctg ggggccatgt ttagggccgg 1080
cacccecatg ccccccaacc tcaattccca aggaggcggc cactacttca tcgaccggga 1140
tggcaaggcc ttccggcaca tctcaattt cctgaggctg ggccgcctgg acctgccccg 1200
tgggtacgga gagacagcg tgctcagggc agaggctgac ttctaccaga tccggcccct 1260
cctggacgcg ctgcgggaac tggaggcctc tcaggggacc cctgcacca cagctgcct 1320
gctccacgca gatgtagatg tcagccccg cctggtgac ttctctgctc gccggggacc 1380
ccatcactat gagctgagct ccgtccaggt ggacacctc cgagccaacc tttctgcac 1440
cgactctgag tgtctagggt ctttcggggc ccgatttggg gtggccagtg gggatagggc 1500
agaggggagc ccacattttc atctggagtg ggccccccgc ccctggaac tccccgaggt 1560
ggagtatggg agactggggc tgacgccgt gtggactggg gggccaggag agcggcggga 1620
ggtggtgggc accccaagct tcttgagga ggtgctcgg gtggctctcg agcacggctt 1680
ccgactagac tctgtcttc ccgacccga agacctgctc aactccaggt ctctgcgctt 1740
tgtccggcac tgaggatgct gttctcagtt tgactgtggg gaggagagag aatggggtac 1800
tagcaccct gaagcctctt tccagctctg cttcaggagc tatgagagtc gggactctcc 1860
tgcacctgac tggagctcag atgtggcag gaattccca acctgagccc accaaggact 1920
cacaagtgtt ccagaaggtc tcaacctgtg ctgacctgg gagggtagg gaaggttctc 1980
tcagcttgtt cttgcctaag gctgagcacc tccagctctc ccttgatttg gagctcagtg 2040
tttaagggtc tggaaaaggg gggaacatct ctttaccag actagaccta gcaaaacct 2100
ggaaggatat tgaggctctg ggaaaagga ggactttgca ttttccaat gcggtctctt 2160
ggaccatggc ttctactcct gaagctgggt ggcctggcct ggctgacca atgagaggcc 2220
agaacactct ggaacatcgg aagaggagtt ctttgetatg ttccaagcca tctactgagg 2280
gaggcagaaa ggccacaacc caccctaggt tgatgtatgg gagctaggac agtccccatg 2340
gcaatggggc tggagcatcc ctcatctgga agaatccat actgatggca gggctggcca 2400
gggggaagag ggtagtatct gtgggtcctg gcccttctc atgtgtcgt gcatatcagc 2460
ccgtgtggct gactgatgta taggtccctg gcatcctgg tcatatctgt gttgctgact 2520
acagtgtctg tgatgtccgc atgtccaggc ctgtttgggg ttgcctagcg actcttctgg 2580
cacaggggtg gtctgtggta tacctgtgag gtggttgaca attagtagtt taatcacagg 2640
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgttt atgtgcacgc atgtatatgc atcaccacgt 2700
agccaggagg ggcctggttg ggtttgagtc actgggatct tctggtgag aggtaagaga 2760
agtcaactgg cttagctggg cctctgaggc ctgtatggaa ctcttggttg ctgaggcaac 2820
catggacctg ttgctaggag atagctgggg aaggcccaag gccgcccagg gcagagagag 2880
gagacgaaga gtttgggaca gtgggggagg agatgggaag ggatgggatt tctgggtccc 2940
agagcgggtg ggatactcac gcacagcttc ttcactggtg gggggtgggg cacacattat 3000
ttctcactgg tcatgattta caagaagaaa aataaaactg cttttggaac cacaaaaaaa 3060
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 3081

ES 2 795 927 T3

<210> 33
 <211> 3767
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 33

```

aagaaagagc cccgcccccta gtottatgac tgcactgaa ggcgcgattc ctggcttttg      60
caaggctgtg gtcggtggtc atcagtgetc ttgaccagc tccagcgagc cttttccctg      120
gtgttgacgc tgttggtgta ccgccgccgt cgcgccgtc gccgcctgct ctgcggggtc      180
atgggtgtget tccgcctctt cccggttccg ggctcagggc tcggttctggt ctgcctagtc      240
ctgggagctg tgcggcttta tgcattggaa cttaatttga cagattcaga aaatgccact      300
tgcctttatg caaaatggca gatgaatttc acagtacgct atgaaactac aaataaaact      360
tataaaaactg taaccatttc agaccatggc actgtgacat ataatggaag catttgtggg      420
gatgatcaga atgggtccaa aatagcagtg cagttcggac ctggcttttc ctggattgag      480
aattttacca aggcagcadc tacttattca attgacagcg tctcattttc ctacaacact      540
ggtgataaca caacatttcc tgatgctgaa gataaaggaa ttcttactgt tgatgaactt      600
ttggccatca gaattccatt gaatgacctt ttagatgca atagtttatc aactttggaa      660
aagaatgatg ttgtccaaca ctactgggat gttctgttac aagcttttgt ccaaaatggc      720
acagtgagca caaatgagtt cctgtgtgat aaagacaaaa cttcaacagt ggcacccacc      780
atacacacca ctgtgccatc tctactaca acacctactc caaaggaaaa accagaagct      840
ggaacctatt cagttaataa tggcaatgat acttgtctgc tggctacat ggggctgcag      900
ctgaacatca ctcaggataa ggttgcttca gttattaaca tcaaccccaa tacaactcac      960
tccacaggca gctgccgttc tcacactgct ctacttagac tcaatagcag caccattaag     1020
tatctagact ttgtctttgc tgtgaaaaat gaaaaccgat tttatctgaa ggaagtgaac     1080
atcagcatgt atttggttaa tggctccggt ttcagcattg caaataacaa tctcagctac     1140
tgggatgccc cctgggaag ttcttatatg tgcaacaaag agcagactgt ttcagtgtct     1200
ggagcatttc agataaatac ctttgatcta agggttcagc ctttcaatgt gacacaagga     1260
aagtattcta cagctgaaga atgttctgct gactctgacc tcaactttct tattcctggt     1320
    
```

10

ES 2 795 927 T3

gcagtgggg tggccttggg cttccttata attgttgtct ttatctctta tatgattgga 1380
agaaggaaaa gtcgtactgg ttatcagtct gtgtaatcag ttaaatctag tgtttgttg 1440
tttttttcaa ttagaagta cgtttccatt ggctaaaagc caggacatgc tgtgcaatag 1500
attgtttaag atatgcagac taacttcagt gagttcctag ctaacttggg catgagtaca 1560
cttatttaag acaaaatata ttaggaccaa ttttttctg tttttttct tcctttgta 1620
aagtataatt aaaagaaaa ttgtggctta gaattttta agtaaataat gattttaagc 1680
ccctggatcc aattatgaaa gcatttttgc tgatgtgtaa ttttatatgt tacagttact 1740
tatattttac tactttgatg ttatttgcaa aatcaaaggt gttaaagaat ttaacttgc 1800
tcaggaaata aattcaagaa catagtggat tcattttcat tgggtggcaga cacgaaattt 1860
ggttcatgat aagacttctt tccccacct cctgatcagc attatttaa tctgtatttt 1920
tctgttagtt aagaaagaaa tggcttcatg atattgtatt taatagcaa agtttggtg 1980
tcttctcat tactgttaat agctactata ttttaacaag gagatttctt tttttgtgt 2040
tgttgttcta gagtttgaa tatactgatt atctcagact tgacatttat actgaaggat 2100
gaagtaagac ctccagcttt ttttaaaaaa ggtgttgatt tggaacacct gtatgggta 2160
tggttatta aggttatggt ttagaaagtt tttttcctc agagccttaa cttgtaaga 2220
aggttcattt atcctgcact gaaaacaaaa actctatata ctttgtttgt gtgcctcctg 2280
cactctocca ttccctatgt gaatatgctc tagttgatat ttttaatata ttgatttctt 2340
ttttctcaca gcaacaagtg cttactctag aggttagtgg gccctgatat gtcacagtc 2400
agatgcctgc cttagcctaa ctggactaag attattctgt acatttggtg atcttgatat 2460
agacttatat ccctgtaggg actgctaag gctccggctt ctggagtaag gtactggaga 2520
ccactcatcc ctgtgtctgc ttgattgggt cagctgttga attgccctt tatttggaag 2580
cagtgtgaa gttgtctagg gttcaaatg ctgctttgta cacctgtcat tagtataagg 2640
cagatgttta ttttatcaag ctattttatc tctacattta actaaaaaca aaagttocca 2700
aagatctgcc ttcacttcag aaatttttt tggattaaaa aaattaagcc tgaaccttaa 2760
ataaagtgag ttggttatc attccaagga ttaagtccca atctacctct cagcacaatg 2820
cagaagctca ccaactgtatt gctgccatta actcatgcca gaacccttg ccaataactg 2880
gaattacaaa tttttgtaag aaaaaatta tcaagatctt tctttactgc cttctctata 2940
tgtacatctc aaaaacatgt acatctcaa aactggagta gaaagttaga ttgctcaact 3000
acaactcctc tagaactcta tagctctgac atacagattc aactctcct ctatttgcta 3060
agtatgtaaa gaatgtttc ttttaaatg ttctctttg agaacaactg cttatttggt 3120
ataaaagcat ttggttaaaa tgatgtcatc ataaaaaca gtggctttgt ttcaatacat 3180

ES 2 795 927 T3

atttttgaga tgattatcta gaagccagat taataaaatc agcttgtgac cttgctaagc 3240
 atataaactg gaaattcaga tacattcaaa attatggggt catttaaaag tgttctacct 3300
 tttgggtatg agactaatat cactaattcc tcaatagtta tcatggctct atcttaatta 3360
 attagaaaat atgtgtgttt aattctttga gaattaaat agagaatatt aacagaggg 3420
 taaaaactgc ttcaactcca ataagataaa ggaagctcaa aatctatgag ctgagtgttc 3480
 aattagcttt gcctactgag ttcaatttta tgtcaataca acagtggatc agacagtacg 3540
 actttgaact ggtgaatgta aacaattgtt tttcacctaa gctgctttgg aagaactgat 3600
 gcttgctgct aactaaagtt ttggatgtat cgatttagag aaccaattaa tacctgcaaa 3660
 ataaagcata ctgtggtact tctgtttgat ctagtatgtg tgattttaga ttgatggatt 3720
 aaaaattaat aaagatcata cattccatac caaaaaaaaa aaaaaaa 3767

<210> 34
 <211> 4625
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 34

tggggagaca tggcgggctg taaagagaag aaaccagtgt gtgtgtagta tgtgtttttt 60
 gcatggggca gttggtaaaa acaccgctc ccttatctgt atggcttcag agcaatgcca 120
 gacggaaaag gttttttgca aggcttctg tattttgctc tegtggcatt atccttcagt 180
 ggggctattg gactgacttt tcttatgctg ggatgtgcct tagaggatta tggcgtttac 240
 tggcccttat tctcctgat tttccacgcc atctcccca tccccattt cattgcaaaa 300
 agagtcaact atgactcaga tgcaaccagt agtgctctgc gggaaactggc atatttcttc 360
 actactggaa ttgttgtttc tgcctttgga tttcctgta ttcttgctcg tgtggtctgtg 420
 atcaaatggg gagcctgctg ccttgtgttg gcaggaatg cagtcatttt ccttacaatt 480
 caagggtttt tccttatatt tggaagagga gatgatttta gctgggagca gtggtagcac 540
 tttattctga ttacagtgca ttgaatttct tagaactcat actatctgta tacatgtgca 600
 catgcgcat tttactatga aatttaatat gctgggtttt ttaatacctt tataatcat 660
 gttcacttta agaaagactt cataagtagg agatgagttt tattctcagc aaatagacct 720
 gtcaaattta gattatgtta ctcaaattat gttacttggt tggctgttca tgtagtcaag 780
 gtgctctcag aaaatatatt aacgcagtct tgtaggcagc tgccacctta tgcagtgcac 840
 cgaaaccttt tgcttgggga tgtgcttgga gaggcagata acgctgaagc aggcctctca 900
 tgaccagga aggcgggggt ggatccctct ttgtgttgta gtccatgcta ttaaaagtgt 960
 ggcccacaga ccaagagcct caacatttcc tagagcctta ttagaaatgc agaactgaa 1020
 gccccactct ggaccagga cattttgatg agatccaaag gagttgtatg cacatgaaag 1080

10

ES 2 795 927 T3

ttgagaagc atcatcatag agaagtaaac atcacacca acttccttat cttccagtg 1140
 gctaaaccac ttaacctctc tgggtgttac ctgctcattt gtttaaaaa aaaaaaaag 1200
 tctcacctgc tttcatgctg aggacaagtt cagatgttca agcctataat atttaggcag 1260
 ttctcaaat ttatgaaaag tgttctcaga attgggagac agtcaaaggg tacaaagcct 1320
 cagttaggag gaataagtgt gatttttttt taaagatcac ttgcacagca tgctaaatat 1380
 aggaataatt gaatgtatat ttcaatattg ctaagagagt aaatttctaa tgttctcata 1440
 aaaaagttaa atatttgaga tcatatgtta attagtgtaa tcattccacc ttatattcaa 1500
 aatcataaa accgtattgt accctataaa aatatacaat aatttgcata tatataatca 1560
 aaataaaaa caaaacatac tctctcccc aaaaaacat ctcagtgggg aacagatgta 1620
 tcttttcac tgaaaagacaa tgctggggga agagctccac tgagatgcgg gcagggaggc 1680
 tgggtctgag ccagcccctg cgttagcagg agggggagaa cagataggtta actcttttac 1740
 atttccttta tgatctggca cttctcccc gctcctccc tctgcccc acccctactc 1800
 ctcaacagtt ctggtttgcc ctgactctc tacggctctg gcttcttccc gaagagatat 1860
 aggagccatg taagcacgca gtgggtgaac tgcttaattt cactacgtgt tgatgtactt 1920
 gtcttccgtc ctgtaggtct tttctatata actttatgcc acccttaaat gaatcattgg 1980
 gtatacctgt catgttggat cctgtaatca cagtttccc tgctcacctt tttgtctaag 2040
 atctattgag aaagggaaat atgggaagga gaaccattg atcagaatac aaccaatagt 2100
 cttaagcat tgtaaagta tgaaactgaa atacattcaa aacacttaat ccttgaggct 2160
 tgtgatctga gtaattagca ggtatgatgc tgggaactgga aaatagaaag taataactaa 2220
 agggttaatg tgcaacgta tttttggcc ttgttcatga ttttatgttt tcagtgtcct 2280
 gtgtacatat agaattgtta aagttgtcat ttccaatatt tatattagaa aaattattta 2340
 gatactttat aattttaacc ggcattttta ataatgacac ttgcatttat tgtattgtaa 2400
 taaatttcac ttttaacttt aaaagttaa ctttaaaatt tttttgtgat gttgccttgc 2460
 ctgaaaagat aacaaaaatg agagaatttc ttgatgtttt aaaatgggca gtttgagca 2520
 ataactgtc ctaacagaac agtagcaata agtttttagga taccatcttg aatgtctagt 2580
 tgggtgtgcaa tagcttttct ttctaagatg gcaataatga ttcatttcta ctacatttg 2640
 caaaagtgtt tttgttgctt atacacattt tcaataacca aggtagcctt catatgtagc 2700
 cttaagcat tacctcttga ttgtatcttt agattgatat aaagtacttg catatagagt 2760
 atttgaagtg atagattatt agatttgctc tatgtctgaa aagagagcta ttctgcagtg 2820
 cctaaatadc atttaaacag taaatattaa taggaaatat tgctatatct gaatatataa 2880
 tacaaaagt tgcacatggt gacacaaatg ttggacattt ttttcttat aaaaggctct 2940
 ttttttatat attgtacaat atatttggag attcagagca tagtgactat agtcgaaaac 3000

ES 2 795 927 T3

tgagattgca cttccaaaat tggccacaag taaataatct tatgaaggga ttctttatca 3060
 tgtttcaaac aagtggggtta caagcagact ttgagacact tttccacaga aacaatacta 3120
 tgaattggtg attgagttcc caggccaagc ctccctcaac aggttcaact ctaataatacc 3180
 taacctgtga tactgaaggt gcctgcctga gttttgggtc tctgagacag ggtagtgtga 3240
 gtagtttggg ggaaggacag tgcaactttc caccctttt cctaagaaca aggtctttct 3300
 ccttttaatt tttccactca ttttcacctc ctaatgcctc tgagatccag gtacactcct 3360
 gggagttttg ttcacctctc ccaactgaga accttcccac tgggctccat cctccctcct 3420
 gaggttcttc atattccaga gtcaccacc cttctcctcc cattagtcag ttctctaagt 3480
 acagctgatg tcatgtggtg ctgagaagaa agcagatcac acttcatcac agaaagaatg 3540
 ccttgtgatt atcttctcca catctgaaat tccttttgac acctgcattg ggccgactgc 3600
 cattcccatg actgctgcac ctgctgtttt agagaatgcc tcataacca ctgattctca 3660
 ttcacagaga atgggagaac ggaatgaaga aagattocag cagcttatag aaggatagca 3720
 atattttggg acagggaaaa tcctgtcata cctcatctct tcctcaggag gagttctgag 3780
 ctggtcctgc ttttcatagt tgtttctttt cttccactta agaactcata gatttttctt 3840
 actgtcctaa ggaagtcctt acctctgagg tatctcctca atgaatactg ttttcaaggc 3900
 tgaaatagtt cattatgtta ataaccttct ttatgttctc agggaaatgc ttaggtggtg 3960
 tcacaaaatg tgccttttct tttctttttt tttttttttt tttgaggcag agtctcgtc 4020
 tgttgcccag gctggagtgc agtggtgoga tcttggtcct caagctc cgcctcccgg 4080
 gttcacgcca ttctcctgcc tcagcctccc aaggagctgg gactacaggc tcccgccacc 4140
 acgcctggct aatttttttg tatttttagt aaagacgggt ttcacgtgt tagccaggat 4200
 ggtctcgatc tcctgacctc atgatccgcc cgcctctgcc tcccaggatg ctgggattac 4260
 aggcctgagc cactgtgccc agccaaaatg tgcctttgca aagtttgca aatcagattt 4320
 tgtatcccaa tagaaccaa atatttatga ggatgctagc attttccaag catagtaatt 4380
 agttcacaac tgagaaatat tatgtctgta gtagataaat attagttgtg cattttaatt 4440
 taattctcct ttttccattt tgtctcatga agtaccttat tgcaaaaatc ccactgagta 4500
 atagctcata aattataatc tttcaaatag ccatgctacc agcgtacaac agtgatacat 4560
 gtaaccccaa atgtgatgtg agaggacgat tactttgtaa ataaaacttg ttattgacat 4620
 tttaa 4625

<210> 35
 <211> 744
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 35

ES 2 795 927 T3

gagtatttga ggctcggagc caccgccccg ccggcgcgccg cagcacctcc tcgccagcag 60
 ccgtccggag ccagccaacg agcggaaaat ggcagacaat ttttcgctcc atgatgcggt 120
 atctgggtct ggaaacccaa accctcaagc atggcctggc gcatggggga accagcctgc 180
 tggggcaggg ggctaccag gggcttccta tcctggggcc taccocgggc aggcaccccc 240
 aggggcttat cctggacagc cacctccagc cgcctaccct ggagcacctg gagcttatcc 300
 cggagcacct gcacctggag tctaccagc gccaccagc ggccctggg cctaccatc 360
 ttctggacag ccaagtgcc cggagccta ccctgccact ggcccctatg gcgcccctgc 420
 tgggccactg attgtgcctt ataacctgcc tttgcctggg ggagtgggtc ctcgcatgct 480
 gataacaatt ctgggcacgg tgaagccaa tgcaaacaga attgctttag atttccaaag 540
 agggaatgat gttgccttcc actttaacct acgcttcaat gagaacaaca ggagagtcac 600
 tgtttgcact tacatgtgta aaggtttcat gttcactgtg agtgaattt tttacattca 660
 tcaatatccc tcttgtaagt catctactta ataaatatta cagtgaatta cctgtctcaa 720
 tatgtcaaaa aaaaaaaaaa aaaa 744

<210> 36
 <211> 2094
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 36

cacttgttca atgatgtacc cccagtgtca ggcgctttgc aaacacacga tacatacggg 60
 ttgatgtttg gtcaagagag gaattaagac caggcagaca gcaggctggg atcagagaga 120
 cccattttct gtctgaaatg tctgcagaga acctggtgcc tgccctcagcc ctactctggg 180
 ggaaatgaaa gccaggctgg ggttcaaagc agggcagttt cccttcctgt gggctgctga 240
 tggacaacc ccatgacgag aaggaccagc cctccaagcg gccacacct gtgtgtctct 300
 ttgtcctgcc ggcaactgag actcatccat ctgcacagct ggggccctg ggaggagacg 360
 ccatgatccc caccttcacg gctctgctct gcctcgggct gactctgggc cccaggaccc 420
 acatgcaggc agggcccctc cccaaaccga ccctctgggc tgagccaggc tctgtgatca 480
 gctgggggaa ctctgtgacc atctggtgtc aggggaccct ggaggctcgg gactaccgct 540
 tggataaaga ggaagccca gcaccctggg acagacagaa cccactggag cccaagaaca 600
 aggccagatt ctccatccca tocatgacag aggactatgc agggagatac cgctgttact 660
 atcgcagccc tgtaggctgg tcacagccca gtgaccccct ggagctggtg atgacaggag 720
 cctacagtaa acccaccctt tcagccctgc cgagtcctct tgtgacctca ggaaagagcg 780
 tgaccctgct gtgtcagtca cggagcccaa tggacacttt ccttctgatc aaggagcggg 840
 cageccatcc cctactgcat ctgagatcag agcacggagc tcagcagcac caggctgaat 900

10

ES 2 795 927 T3

tccccatgag tcctgtgacc tcagtgcacg gggggaccta caggtgcttc agctcacacg 960
 gcttctccca ctacctgctg tcacacccca gtgaccccct ggagctcata gtctcaggat 1020
 ccttggagga tcccaggccc tcaccacaaa ggtccgtctc aacagctgca ggccctgagg 1080
 accagcccct catgcctaca gggtcagtcc cccacagtgg tctgagaagg cactgggagg 1140
 tactgatcgg ggtcttggtg gtctccatcc tgcttctctc cctcctcctc ttctcctcc 1200
 tccaacactg gcgtcagggg aaacacagga cattggccca gagacaggct gatttccaac 1260
 gtctccaggg ggctgccgag ccagagccca aggacggggg cctacagagg aggtccagcc 1320
 cagctgtgga cgtccagggg gaaaacttct gtgctgccgt gaagaacaca cagcctgagg 1380
 acggggtgga aatggacact cggagcccac acgatgaaga ccccaggca gtgacgtatg 1440
 ccaaggtgaa aactccaga cctaggagag aaatggcctc tcctccctcc ccactgtctg 1500
 gggaaatcct ggacacaaag gacagacagg cagaagagga cagacagatg gacactgagg 1560
 ctgctgcacg tgaagcccc caggatgtga cctacgccc gctgcacagc tttaccctca 1620
 gacagaaggc aactgagcct cctccatccc aggaaggggc ctctccagct gagcccagtg 1680
 tctatgccac tctggccatc cactaatcca ggggggacct agaccacaca agccatggag 1740
 actcaggacc ccagaaggca tggaagctgc ctccagtaga catcactgaa ccccagccag 1800
 cccagacccc tgacacagac cactagaaga ttccgggaac gttgggagtc acctgattct 1860
 gcaaagataa ataatatccc tgcattatca aaataaagta gcagacctct caattcacia 1920
 tgagttaact gataaaacaa aacagaagtc agacaatggt ttaaattgaa tgatcatgta 1980
 aatattacac atcaaaccia tgacatggga aaatgggagc ttctaagag gacaaacaaa 2040
 aaatagagaa aaattaataa agtcaaaatg tttattcttg aaaaaaaaaa aaaa 2094

<210> 37
 <211> 1562
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 37

gcgggaggca ttctggcgcg gagcggagcg gcggcggggc cagctagcgg gtcggccgcg 60
 gagcggaggt gcagctcggc ttccccggc acccctccc ctggggcgc agccccaccc 120
 ctccgccggc cgggcccagc ccgcccact atcccctgcg gcgagagccc ggggcccgtc 180
 caagcgcgcc ccagcagacc cccatcatgg gcagccagag ctccaaggct ccccggggcg 240
 acgtgaccgc cgaggaggca gcaggcgcct cccccgcgaa ggccaacggc caggagaatg 300
 gccacgtgaa aagcaatgga gacttatccc ccaaggggta aggggagtcg ccccctgtga 360
 acggaacaga tgaggcagcc ggggcccactg gcgatgccat cgagccagca ccccctagcc 420
 aggggtgctg ggccaagggg gaggtcccc ccaaggagac cccaagaag aagaagaaat 480

10

ES 2 795 927 T3

tctctttcaa gaagcctttc aaattgagcg gcctgtcctt caagagaaat cggaaggagg 540
 gtgggggtga ttcttctgcc tctcaccoca cagaggaaga gcaggagcag ggggagatcg 600
 gtgcctgcag cgacgagggc actgctcagg aagggaaggc cgcagccacc cctgagagcc 660
 aggaacccca ggccaagggg gcagaggcta gtgcagcctc agaagaagag gcagggcccc 720
 aggctacaga gccatccact cctcggggc cggagagtgg ccctacacca gccagcgtg 780
 agcagaatga gtagctaggt aggggcaggt gggatgatctc taagctgcaa aaactgtgct 840
 gtccttgtga ggtcaactgcc tggacctggt gccctggctg ccttctgtg cccagaaagg 900
 aaggggctat tgcctcctcc cagccacgtt cccttctc ctctccctcc tgtggattct 960
 cccatcagcc atctggttct cctcttaagg ccagttgaag atggtcctt acagcttccc 1020
 aagttagggt agtgatgtga aatgctcctg tccctggccc tacctcctc cctgtcccca 1080
 cccctgcata aggcagttgt tggttttctt ccccaattct tttccaagta ggttttgttt 1140
 accctactcc ccaaatccct gagccagaag tggggtgctt atactcccaa accttgagtg 1200
 tccagccttc cctgttggtt tttagtctct tgtgctgtgc ctagtggcac ctgggctggg 1260
 gaggacactg ccccgcttag gttttataa atgtcttact caagttcaa cctccagcct 1320
 gtgaatcaac tgtgtctcct ttttgacttg gtaagcaagt attaggctt ggggtggggg 1380
 gaggtctgta atgtgaaaca acttcttgc ttttttctc cactgttgt aaataacttt 1440
 taatggcaa accccagatt tgtactttt ttttttct aactgctaaa accattctct 1500
 tccacctggt tttactgtaa catttgaaa aggaataaat gtcgtccctt tagtgggtgct 1560
 tt 1562

<210> 38
 <211> 2118
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 38

cacgtgaccg aggcacagat cagctgatgc cggagggtt gaagccgcgc cgcgaggag 60
 cgaggtcgca gtgacagcgg cgggcgatcg gaccaggct gcccgcctg accgcctgc 120
 gtcccgcgt ccccccag catgacagcc ccggcgggtc cgcgcggctc agagaccgag 180
 cggcttctga ccccaacce cgggtatggg acccaggcgg gccttcacc ggcccctccg 240
 acaccccag aagaggaaga ccttcgccgt cgtctcaaat acttttcat ggtccctgc 300
 gacaagttc gagccaaggc cgcgaagccc tgcaagctga tgctgcaagt ggtcaagatc 360
 ctggtggtca cgggtcagct catcctgttt gggctcagta atcagctggc tgtgacattc 420
 cgggaagaga acaccatcgc cttccgacac ctcttctgc tgggctactc ggacggagcg 480
 gatgacacct tcgcagccta cacgcgggag cagctgtacc aggccatctt ccatgctgtg 540

10

ES 2 795 927 T3

gaccagtacc tggcgttgcc tgacgtgtca ctgggccggg atgcgtatgt ccgtgggtggg 600
 ggtgaccctt ggaccaatgg ctcagggcctt gctctctgcc agcgggtacta ccaccgaggg 660
 cacgtggacc cggccaacga cacatthgac attgatccga tgggtggttac tgactgcatc 720
 caggtggatc cccccgagcg gccccctccg cccccagcg acgatctcac cctcttgaa 780
 agcagctcca gttacaagaa cctcacgctc aaattccaca agctgggtcaa tgtcaccatc 840
 cacttccggc tgaagacat taacctccag agcctcatca ataatgagat cccggactgc 900
 tataccttca gcgtcctgat cacgtttgac aacaaagcac acagtgggcg gatccccatc 960
 agcctggaga cccaggccca catccaggag tgtaagcacc ccagtgtctt ccagcacgga 1020
 gacaacagct tccggctcct gtttgacgtg gtggtcatcc tcacctgctc cctgtccttc 1080
 ctctctgcg cccgctcact ccttcgagcg ttcctgctgc agaacgagtt tgtggggttc 1140
 atgtggcggc agcggggagc ggtcatcagc ctgtgggagc ggctggaatt tgtcaatggc 1200
 tgggtacatcc tgctcgtcac cagcgatgtg ctcaaccatct cgggcacat catgaagatc 1260
 ggcacgagg ccaagaactt ggcgagctac gacgtctgca gcacctcct gggcacctcg 1320
 acgctgctgg tgtgggtggg cgtgatccgc tacctgacct tcttccacaa ctacaatatc 1380
 ctcatcgcca cactgcgggt ggcctgccc agcgtcatgc gcttctgctg ctgcgtggct 1440
 gtcactatcc tgggctactg cttctgtggc tggatcgtgc tggggcccta tcatgtgaag 1500
 ttccgctcac tctccatggt gtctgagtgc ctgttctcgc tcatcaatgg ggacgacatg 1560
 tttgtgacgt tcgcccacat gcagggcagc cagggccgca gcagcctggg ttggtctctc 1620
 tcccagctct acctttactc cttcatcagc ctcttcatct acatgggtgct cagcctcttc 1680
 atcgcgctca tcaccggcgc ctacgacacc atcaagcacc ccggcggcgc aggcgcagag 1740
 gagagcgagc tgcaggccta catcgacagc tgccaggaca gccccacctc cggcaagttc 1800
 cggcgggga gcggctcggc ctgcagcctt ctctgctgct gcggaaggga cccctcggag 1860
 gagcattcgc tgctgggtgaa ttgattcgac ctgactgccg ttggaccgta ggcctggac 1920
 tgcagagacc cccgcccccg acccgcctta tttatthgta gggthtgctt ttaaggatcg 1980
 gctccctgct gcgcccagag agggcctgga cctthcgtgt cggacccttg ggggcgggga 2040
 gactgggtgg ggaggggtgt gaataaaaagg gaaaataaat gtgtcgttht cattthttaa 2100
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2118

<210> 39
 <211> 4588
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 39

10 aaacttccga gtttagccgc cgctgaggcc ggaaggagct agacggcggg cgggtggaaa 60

ES 2 795 927 T3

gtggttggtt tctgataact tcctaaacat caccaatgta gcttttgatg accgtgggct 120
 ctatacctgt ttcgtcacct ctccaattcg tgcctcctac tctgtcacc tacgtgttat 180
 cttcacctcg ggagacatga gtgtctatta catgattggt tgctgattg cctttacaat 240
 cacactcadc ttgaatgtca cacggctgtg catgatgagc agccatcttc gcaagactga 300
 gaaggctatc aatgagttct ttagaactga aggggctgag aaacttcaga aggcctttga 360
 gattgcaaaa cgtatcccca tcattacctc agccaaaact ctggagctcg ccaaagtcac 420
 acaatttaag accatggagt ttgctcgtta tattgaagaa ctggcaagaa gtgtccctct 480
 tccacctctt attctaaact gtctgacctt tgttgaggag atgtttgagg ctgtgcgagt 540
 ggacgacct gatgacctgg gtgaaagaat taaagagaga cctgccttga atgctcaagg 600
 tggcatctat gtcattaacc cagagatggg acggagtaat tcaccaggag gagattcaga 660
 tgatggctct ctgaatgaac aaggccagga aatagcagtt caggtttctg tccacctca 720
 gtcagaaaacc aaaagtattg atacagagtc tcaaggcagc agtcatttca gtccacctga 780
 tgatatagga tctgcagaat ctaactgtaa ctacaaagat ggggcatatg aaaactgtca 840
 gctgtaacct acaatgctgt aaccagctac ctacaaaatc agctcgtctc cagaaaagga 900
 acctgtttct tagaagaagt aacatTTTTG ccaaaagatg actgggggtt tccgtttggt 960
 aatattaagc acatcagaac gtgaattgcc aaagtcttca ttagaaggca gcatttttcc 1020
 tctctgatac ttttcagtca ttttccttag agctttatta aattatgcat gctaagattt 1080
 aaaggagccc cagataaaca tgatggggaa aagcactgaa ctaagagtcc catggtttct 1140
 cttctggcca cagttcttcc attggttggg tctgataact atcttgggac ttcagttttt 1200
 ccgtcaataa gatgagggat taggtgagat ctgaagtgtt ttctagctct atagcttctt 1260
 aaccatecac ctttaatta ccagaatctt cactcatctc taagtaaacc tttcccggga 1320
 cttttactcg cttcttttgg aaaggattaa gctgagatct aaatttccac accaatgtca 1380
 taatgcacag aggtttttga aaaacatctg agtgtttttc agatgttttg ccatgtggag 1440
 catataatga tatgtgcaag attgaatctt ttcaatgtag cacatgtctg tagggttata 1500
 cagatgtcag agagctaact gctctgtaa ctactttcca tgagtaaatt ggtccttggg 1560
 ggggtgtgat catattttta acttactgag atatcatttt agttcattga ggttggcagg 1620
 gattgcctaa ctgatcttcc aaagtgagca gtttatttct aaggataac gtctttgatg 1680
 cttttagaat aagaacagtg tcaaatcadc tgtcttctgg aaaatcatgg attttcatat 1740
 ttctgttaac agaatttctc aggcctttccc tttttaaaag tattggactc taaaaatagg 1800
 ttctatattt gggatctcat cctaggagaa aaccctaaac tggattcctc ttaagacctc 1860
 tgtcaacctt cctgcccttt gtggtcttag gtatggtgct ataggttgca tgcgtcttta 1920

ES 2 795 927 T3

tcttgtttgt ttggttaata ttttgttgtt gaggttttta tttttgttta cttcagatac 1980
 ataattctga gctatggctg cttttgtagc ctttccaaga agcactaacc tgaataaaga 2040
 ttagataaatt gtgagggtgt gttactatat taaaatacac acacaactga tctagacatc 2100
 aagaggaaga aaaatgatgg atgatgccac ctgcttcaac tgtatataat aaacacttat 2160
 gatgacattt cttgcctggc tgagatctga tataatggaa ttgtaaatac tcttcagaac 2220
 aatttcttca gctacaggaa gcgtgggtgcc atataatfff aagaacttgg cagtggagct 2280
 ccatttgggg cttcacgttt cttcatatga cttctgatta ttgaagcatt acttcagcta 2340
 gaggetcctg agggaaatgt tcagaggagg ttttatcagg attttaatff aaggtttcaa 2400
 acaggggaag acaggaat caaagcgtga cgggataaaa ctcatgcctc cctttgtcca 2460
 ggcttatcag aagtaataca tctgctctga atagcatgaa tgaatcaatg tgcagtttta 2520
 tcagatggca tcatggataa agatgataat gctgcctfff ctgtctctca ggetgtttcc 2580
 atggaaacct ctagagccaa ataaaagcta accaatcatt tagccaaagc ttgccttggc 2640
 tcatagactg gtatttcttt aaggaaaatt gtttttatat atttgaactat aagagcaaag 2700
 gctcttgaac atatcctaga ttatggaaca ctttttccct tcccttttct ctggaaaaat 2760
 taaatfffft ttctgtccac tgagactgga gtgcagtggc aagatcatag ctcaactgcag 2820
 cctccaactc ctgggggtcaa gcgatcgtcc tgcttcagcc tcccaagcag ctaggactac 2880
 aggtgtgcac cacctttcct ggctaatttt tttttatfff ttgtagagat ggggttctca 2940
 ctttgttggc caggctgacc ttgtacttgt ggcttcaaat gatcctcctg cettacctcc 3000
 caaagtgttg agattacagg catgagccac tgtgcctggc caaaaaacat tttaaatccc 3060
 ttgtctgggg gtcagtcctc taaacatccc tcagatttca gatagtactt tcaaccctgt 3120
 cctaacatag caggtttgca gtaatctfff agaatatagc ttgtcaaatt agagaatggf 3180
 tttaccccac atgttctcat aggagacatt attatttaga accctaaggt agacatgttt 3240
 aaaatcaaag tcctaagaaa cagaactttg gaaaaatgga ggaaatgttt ttaaagtctg 3300
 taagtttgca cgatactgta tagtaactaa atgcatgcta ctccgttgta tcctagttat 3360
 tttagaaaca gaggtggcct aatttgggtg ccaaagtaac tggtttactt tgagtgtacc 3420
 agcttatggf gccattgatg aggaattaaa gtaggtcaaa atttaattgg agttggatt 3480
 acttctgtaa gctagtfff c aagaggaaga aaaccacact tactaatgtt ttctgtatct 3540
 aatcaaatac tcttcatata taattaagcc tcatgttacc ttttttttaa atcaacctt 3600
 tgaacttcaa ctacagtcta aaagtcttga tggtaactat agtgaatta tctttttgtc 3660
 tcactggatt ttatagttag tggaaaaatgc ctttacaaaa tgtatttaaa atagctgtca 3720
 tctcatttgt aaatfffgtc gtgtattgtg atatagtga cettattgtc cttatgaaat 3780
 ggtagctttg tgaataacat tcaccaaaaa tcaaaatttg aacatcttta tgattcctta 3840

ES 2 795 927 T3

ccagctgaag ccagatagac aggtattaat tgagctgatg cccacttga gtttatagac 3900
 tgtttgataa ctgcctgtcc tccaaattgt gtatgtatat gttacgatgg ttttaattctt 3960
 gagtcagggc cagcacgcat ttatattttc taccaattac cttgatagaa atatcttaga 4020
 aattgctgac ctggaacggt tgtgagaaga ctcttggett ctttcttgcc tcaactaaca 4080
 aatattttaa ggtcaaagca atatctgtgc acggctttcc ttttgctcct ccagacaagt 4140
 gaggctgttg gtatagtcct cttcaccctc tgcatgtagc ttcaccctag atcagacttt 4200
 tgtctcttgg gtcccagatg gcacaggagc actgcatgct tgttttctag agcccagcca 4260
 gtcattgggtg ctagcctagt ctccacacac cagcaagtag aaccaagtg tattgtataa 4320
 atatttcctg agtaccagta agagaatgca ttcttttctc atctaggcca ggaatgttga 4380
 aatgctcag ccttacatag aaactcctag attttcaacta acgcatttca caaaagtaaa 4440
 taagtatttc atataattca gaggatgttt aaattgtcag cattttaata aatacttgca 4500
 ttataatttt gtctcttttt taaagaaagt catacttgaa tataatttat taaacgttca 4560
 atggagtata tagtctattt gaaatttt 4588

<210> 40
 <211> 2482
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 40

cccagatcca ggccggggccg cggctctcgc cgcccagccc agcccagccc ggcccggccc 60
 ggccctgccg cggagggcag gccgccagtg tcccgcgccc ctgatatctg cagtgagcct 120
 gatacctgcc tetgcccttc tgagcctggt cctcttcctt gagtacaggy cacaaagctt 180
 gcgccctgag gggcgggccg cgcgctccct ggcccgggtc ccgcccggcc ccgggcccc 240
 cgcccctccc cgaccgggg cgggggcccc tgccgcgccc gccgcgcct tccgaccctt 300
 gcgccccggc ccgggtcccc cgggccatgc agcctcggcc ccgcgggcgc ccgcccgcga 360
 cccgaggaga tgaggctccg caatggcacc ttcttgacgc tgctgctctt ctgcctgtgc 420
 gccttctctt cgtgtcctg gtacgcggca ctcagcggcc agaaaggcga cgttgtggac 480
 gtttaccagc gggagttcct ggcgctgcgc gatcggttgc acgcagctga gcaggagagc 540
 ctcaagcgtt ccaaggagct caacctggtg ctggacgaga tcaagagggc cgtgtcagaa 600
 aggcagggcgc tgcgagacgg agacggcaat cgcacctggg gccgcctaac agaggacccc 660
 cgattgaagc cgtggaacgg ctcacaccgg cacgtgctgc acctgcccac cgtcttccat 720
 cacctgccac acctgctggc caaggagagc agtctgcagc ccgcggtgcg cgtgggcccag 780
 ggccgcaccg gagtgcgggt ggtgatgggc atcccagagc tgcggcgcga ggtgcaactcg 840
 tacctgactg aactctgca ctgcctcatc tccgagctga gcccgcagga gaaggaggac 900

10

ES 2 795 927 T3

tcggtcatcg tgggtctgat cgccgagact gactcacagt acacttcggc agtgacagag 960
aacatcaagg ccttgttccc cacggagatc cattctgggc tcctggaggt catctcacco 1020
tccccccact tctaccctga cttctcccgc ctccgagagt cctttgggga cccaaggag 1080
agagtcagggt ggaggaccaa acagaacctc gattactgct tcctcatgat gtacgcgcag 1140
tccaaaggca tctactacgt gcagctggag gatgacatcg tggccaagcc caactacctg 1200
agcaccatga agaactttgc actgcagcag ccttcagagg actggatgat cctggagttc 1260
tcccagctgg gcttcattgg taagatgttc aagtcgctgg acctgagcct gattgtagag 1320
ttcattctca tgttctaccg ggacaagccc atcgactggc tcctggacca tattctgtgg 1380
gtgaaagtct gcaaccccga gaaggatgcg aagcactgtg accggcagaa agccaacctg 1440
cggatccgct tcaaaccgtc cctcttccag cacgtgggca ctcaactctc gctggctggc 1500
aagatccaga aactgaagga caaagacttt ggaaagcagg cgctgcggaa ggagcatgtg 1560
aaccgccag cagaggtgag cacgagcctg aagacatacc agcacttcac cctggagaaa 1620
gcctacctgc gcgaggactt cttctgggcc ttcaccctg ccgcggggga cttcatccgc 1680
ttccgcttct tccaacctct aagactggag cggttcttct tccgcagtgg gaacatcgag 1740
caccocgagg acaagctcct caacacgtct gtggaggtgc tggccttcga caaccctcag 1800
tcagacaagg aggccctgca ggagggccgc accgccacce tccggtacct tcggagcccc 1860
gacggctacc tccagatcgg ctcttcttac aagggagtgg cagagggaga ggtggaccca 1920
gccttcggcc ctctggaagc actgcgcctc tcgatccaga cggactcccc tgtgtgggtg 1980
attctgagcg agatcttctt gaaaaaggcc gactaagctg cgggcttctg agggtagcct 2040
gtggccagcc ctgaagccca catttctggg ggtgtcgtca ctgccgtccc cggagggcca 2100
gatacggccc cgcccaaagg gttctgcctg gcgtcgggct tgggccggcc tggggtccgc 2160
cgctggcccg gaggccctag gagctggtgc tgcccccgcc cgccgggccc cggagaggcc 2220
aggcgcccc cacactgtgc ctgaggcccc gaaccgttcg caccggcct gcccagtca 2280
ggccgtttta gaagagcttt tacttgggcg cccgccgtct ctggcgcgaa cactggaatg 2340
catatactac tttatgtgct gtgtttttta ttcttgata catttgattt tttcacgtaa 2400
gtccacatat acttctataa gagcgtgact tgtaataaag ggtaaatgaa gtgtgtgcct 2460
caaaaaaaaa aaaaaaaaa aa 2482

<210> 41
211> 7725
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 41

10 agaatcttct gtaggccttt ctcttgcctt cttttattca caactgatga cactgcatat 60

ES 2 795 927 T3

cttcccctgt tcttattggg agaaggcctt gtgtgtcacc aagaggttct cagaagggac 120
 ctgtcagttt ttggttaaaa gaacccggaa agagaaggac tatgggggaa ctgatggcgt 180
 tcctgttacc tctcatcatt gtgttaatgg tgaagcacag cgattcccgg acgcactctc 240
 tgagatattt tcgcctgggc gtttcggatc ccatccatgg ggtccctgaa tttatttogg 300
 ttgggtacgt ggactcgcac cctatcacca catatgacag tgtcactcgg cagaaggagc 360
 cacgggcccc atggatggca gagaacctcg cgcctgatca ctgggagagg tacactcagc 420
 tgctgagggg ctggcagcag atgttcaagg tggaaactgaa gcgcctacag aggcactaca 480
 atcactcaga taatgtggct cacaccatca agcaggcatg ggaggccaat cagcatgagt 540
 tgctgtatca aaagaattgg ctggaagaag aatgtattgc ctggctaaag agattcctgg 600
 agtatgggaa agacacccta caaagaacag agccccact ggtcagagta aatcgcaaag 660
 aaacttttcc aggggttaca gctctcttct gcaaagctca tggcttttac ccccagaaa 720
 tttacatgac atggatgaaa aacggggaag aaattgtcca agaaattgat tatggagaca 780
 ttcttcccag tggggatgga acctatcagg cgtgggcata aattgagctt gatcctcaga 840
 gcagcaacct ttactcctgt catgtggagc actgcggtgt ccacatggtt cttcaggtcc 900
 cccaggaatc agaaactatc cctcttgtga tgaaagctgt ctctgggtcc attgtccttg 960
 tcattgtgct ggctggagtt ggtgttctag tctggagaag aaggccccga gagcaaaatg 1020
 gagccatcta ccttccaaca ccagatcgat gattgcagat cctcttttcc cagttctcct 1080
 tcctctagga gccatgttat cctctgtccc ccatagagtc aagcctagtg cttgaaggtc 1140
 ctgacgacac ccacaacata catgagagta atgggattga gcatttatgg cagcaacaga 1200
 ggagccacaa aatgttcttt gttctttggc tccaaaaaga ctgtcagctt tcagtctctt 1260
 ttgatggact gttttatcag agttgacttt aaatacagct tgtctcatga cacaacgctt 1320
 ccctacattc tatttgtcaa tgatgatttg caactagttg gagattctca gagcaggaag 1380
 gaatctttc aaccagagca ggaactgtct tctgcaatgc cttggacttg agcctccagc 1440
 ctccacttga acaccatgtg aaggaacct cagtacttca taaaatggcc tttctcattc 1500
 atctttcatg ggaacattta ttgtacaagc gctttgaata tcatgggcac catgactgtg 1560
 accctacagg taggattgga tcaactcatg agagtagccg gcaggtttct acaatggcct 1620
 gggaatggac tgattatttt tatacatttt ctggcctgag agaaagccaa agtcccctgc 1680
 tgttcacagc aaccctgcct gggagcttgg aatcttggta atctgcccg ttggatctat 1740
 ggaggtagtc tcaccctttt tgtcttttgt gggaaattaa gagaaataat tatcagacat 1800
 atcatcacct ccagtggaac tacagagacc tggaccacagc tgcaactatt taatgtaaaa 1860
 ataacagtat ggccaggtgc agtggctcac gcctgtaatc ccatcacttt gagcagccaa 1920

ES 2 795 927 T3

ggcgggcgga tcacgaggtc aggagattaa gaccatcctg gccaatatgg tgaaacctg 1980
 tctctactaa aatacaaaaa attagctggg catggtgttg cgtgcctgta gtcccagcta 2040
 cttgggaggc tgagacaggg gaattgcttg aaccgggag gcagagattg cagtgagccg 2100
 agatcacgcc actgcactcc agcctggcga cagagtgaga ctctatctca aaataataat 2160
 aataataata ataataataa taataataat aacagtatat ttggtgtcag gagagggctc 2220
 aattctcatt tctgcctttc ctgtgctggc tcatggtagc tgggcatgac ttgccttcct 2280
 acatagggtg tcttcataca tatgcactgg gaatcaataa aagcccatgg tgagaatgaa 2340
 catcccctta atgttcctta ctatcccaa ccctgaggg ctcacctact gccctgccat 2400
 gtggagctac ttgccctggg gctgccagtc acacattcct cggtcctact tctctgacct 2460
 cgtttgactc tgcacctgag ccctaagtct tacttcagtg acctgaactt tgacaagtgg 2520
 cttttgtcct gcacctcagg tttgacctct gctctccctt gaccttgact gtgacatttg 2580
 acctttggct ttaatcatta cagcctcaga taaaggtaac ttcagccggg gcacagtggc 2640
 tcacgcctgt aatcctagca ctttgggagg ctgaggcagg cggattccct gagctcagga 2700
 gttcaagacc agcctgggca acacggtgaa accctgtctc tactaaaata caataatta 2760
 gctgggcatg gtggcatgtg cctatagtcc cagctacttg ggaggctaag gcaggagaat 2820
 cacttgaatc tataaggcag aggtggcagt gagccgagat cacaccactg cactccagcc 2880
 tgggcaacgg agcaagactc tgtctccaaa aaaaaaaga aagataccct cagtgtgcca 2940
 ggcctctaag agctcacctg ccaggcttcc tcttgctcc actgtcccat gtaattccat 3000
 atatgaagct accactgtac atctctcttt tccggtgcct gttgagttgc atagaagcac 3060
 agttgtgttt attttgttt tagggttgcc atgggcaatt tccgtgccac ttttaagcag 3120
 tgttgactg tgaagagaat gtaggcaagt ttatttctgg aatggtttct tcttacaatc 3180
 agaatagtta ggatgtaata tatttttggg tgggcattta aagtgaaaag gtacatattt 3240
 acatagacac aggtgataat gtatctatgt aaatgccttt tgattctgca actgcaggat 3300
 actctcatca aagacacaga taaaagcct ctgtgtttcc aaggccttgc cctacaceta 3360
 acacataata tgtccaaatg gatgaagagg aggcaaggac aaggatgtga tgacaaaaca 3420
 ttctgttatg cacttgtagc atttatgttt ctctcctggg gattttataa tactaaaaga 3480
 atcataatat aaagagatga ttaaaaaaaaa aatactgccg ggcacggtgg ctcatgectg 3540
 taatcccagc attttgggag gccgaggtgg gcagatcacc tgaggtcggg agttcgagac 3600
 cagcctgacc aacatggaga aaccctgtct ctaccaaaca tacaaaatta gccgggatg 3660
 gtggcgcatg cctataatcc cagctactcg ggagtctgag gcagaagaac cgettgaacc 3720
 cgggaggcag aggttgtggt gagccgagat cgcgccatcg cactctagcc tgggcaacaa 3780
 gagtgaaact ccatctcaaa aaaataaaaa taaaataagt aagtaatacc taaaattctg 3840

ES 2 795 927 T3

caaccttcat tttactatag atggttgaag attatattac ttcttaattg ttttagcctt 3900
 gttattgctt cactacttca tgggtgttga gtacagatgc tcagtaatca taacctatga 3960
 aatatttgac accatgatct aaacattaaa aacaaataac tgtgctattg ccacagctat 4020
 gttttggctt tgaattttct ttactgaata ttttggatca agaacactag atgagaaacc 4080
 tgttcaactc tgttcttttt ttttttttta actccactgt atttattacc tgtttttggt 4140
 ttttttgttt gtttgttttt gatgtgcata tagaccaaga tgtggtaaatt taaatggca 4200
 gatgtttttg atgtggtaca ttaagggag agaaagcagt ttaaagagca gggtgaaaaa 4260
 tccaacaaga ctccatcgag agtttctgag ctctcccatc aggggccagt cctcctttcc 4320
 tctctcctct tactcccatg attccaagt tgtgatcctt tccttatttc tgaggaatga 4380
 cttggtttct cctcttcttt ttttggcctg agagaagatg tttttgcaact tgtagctatg 4440
 agaacacagat tgtccactag ggaggccagc tgatcatttt ctgccagagt cacacagagc 4500
 agtcacacct tattttgaaa accactgtct ggggtctttg tcctcacata tgcaggtcta 4560
 gtgtccccac aaagtgatca gatggatata taaagtggag tgccaatgta ttaatttact 4620
 gtgagaaaca caattgctaa gtgggtcaga tatctgtctc agctggtcag tacaccttcc 4680
 agcaggaaaa tctacataag aacaactaaa tcacaatctg tagagtgcct gatgaccca 4740
 gaattggtgc aaggggacac attcttgctt gttagcacct gctctctgga gtttgcatt 4800
 ttctcacaca cagtgtata gttcacagaa tgttctcaa ggaggacag gggctttgcc 4860
 catagccatg tgctgtgggc agcagagcta ggaagaagca caggcatctc ccagcccagg 4920
 tgtttccac ttaactgcat tgcctttttc atcttttttt tttcccaat agcttcagga 4980
 cattcagtac attgtgcttt ttagagggtg atgattccac tgctgagct gccttcacct 5040
 ctctttcttt gaaattgcc atctttgagc attgtatgtc tctgtaacat ctctgcatct 5100
 ccttttcaact ctggcctccc tttctccatt gtccttctag cttctgggtg ccccaaacc 5160
 cacagactgt gtaacaaaac ccaaaacctt ttggtttaa acaataccca tttattttc 5220
 tttcatagtt tctatgggtc aggaatttg atatggcttg ggtaagcagt tctggcttct 5280
 catggagttg gaggcaagtg gtggctgga cagaaatggg gcagccagg gtggtggcca 5340
 ggcacagct acatctctc catgtagtct caggaactct ccatgtaatc tctctgtgtg 5400
 ggttgggctt ctcacaaca tgggtggctc agggcagtc ctgcttacct ggcagctagc 5460
 ttccctcaga gtgagtatcc caagagatca cagtcaaagt gcatagcatt tatataatct 5520
 aatcttgaa gtcacaaaat gtcattcttg tgatactctc attggtgaag aagtcataaa 5580
 atcctgctca ggttcaaaaa gaggtgtat agaaccac actcaatagg aagattgtca 5640
 gagttacatt gtaagaagag catgtagttg ggagatatca ttgtggccat tttgggaaag 5700

ES 2 795 927 T3

atgcaacatg tcacaatgtc atgttctcca tcgtctcccc gttccacett gtactggttt 5760
ccaagggtag tcgtttaaaa gtaccacaaa aactgggtgg cttggaacaa cagaaattta 5820
ttgtttcaca gttctggagg ccagaagtcc aaaatgaagt gttggcagaa acatgctgcc 5880
tctaaagggga ctgggaaagg atctgttcca ggcttccctc ctatctctctg gttgttcctt 5940
gccttctggc tgcgtaactc tagtcttcat ttgggtttct ccctgcatgc atggctttgt 6000
gtccaaattt ccttttttca tgaggccatc agtcatactg gattagggac ccaactctact 6060
actgcaggat gacctcacct tcccaaatca catctgcaac aacctatth ccaagaagg 6120
ccacattctg aggtactggg ggttataact tcaacatgaa ttttttggag gaaacaattc 6180
aactcctaac acatctctac ccaacctctg taggttccct caatccacca aaatthtttg 6240
gctccactgg attatctagc agttaggaaa ccaagatcat taaatgaatt caccgcaact 6300
acagtggagc tgactacctt agcttacctc tgtgaaagga gtttaagccaa aggaatctgt 6360
ggaatthttg agagthttggg agcattthggg ggcaggaggc aaatgthctt cctthaaatc 6420
acaacactta gttctcttcc atthataaga ctccacctc catcccaacc cctgcaccac 6480
aggacaagga agtthctctg gtcttcaact tcatccctg atggtgaaag cagthgctcc 6540
tgacctatth gccaccagc ttctctctg gagctgagg cttctgatgc ctgctggct 6600
ggttctcagt aagaaggtca agttcaacca gaggggagat gctgatgctt ttcagthctt 6660
aaatagagt tcagacctg gggctggagc ataagattg ggtcccctg gatataagat 6720
ttctgaaac actcagactg tggagacccc tgctgaggga gaagcccaa actgthgctt 6780
caggggaatg caccaaggct ctcatthagg ccacctctc caacaagctc cctctctgct 6840
tccccatggc tggcatggct gaggaaaaag gacactgagc acagcccgtg catgagcggc 6900
ttgccatgca acaggataaa acccataatg ccaactcagca agcctthggt gtaaatctag 6960
thtgattaca thtgtaatca aatgathgct atthgthctg thtctgthtt gthgaaccaac 7020
tgaagacata agcagggct cagctaaccc acaaatagca catgthgthca aactggaaaa 7080
atgaacctt cthctggggg gacgcccagc cagggcaggt caccggctt ggcagcaga 7140
acacagagta gaththggtc ccgththgthc ccagthggg thctatctct thgthcagggc 7200
acaagcctac atgthgthctc thgthcatatc atthgaaaat agacagaaat gggctgcaca 7260
ccagaatgaa tgaathgaaat tgaaggggag gathgthgth ggaaaaaaa acaagthcaat 7320
tcatthtagc thgthgaaacc agaaccactg thgthgthcat ccaaacgtht aaaaatctct 7380
ggaagathgth acataatct atcatgthgth ththththgth aathctatth thaaaattht 7440
atgthaaact gcacagthctg ththgthgth gcctthgthc thgthgthcaac thcagthaaata 7500
ctththgthaat gaactagth atgthththaa thgthgthgth thctatgthact gththcaaaaag 7560
aacagthgthca ththcagct gaagthcatag aggggaaata thccactcaa gthcatataa 7620
cathccagth actcagthgth aathgththgth gthgthgthct gaathctthca aagththcag 7680
ctgthattaac atthctccatc thaaataact thctthgthca thgthca 7725

5 <210> 42
<211> 4033
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 42

ES 2 795 927 T3

cggcgccgc ggggccggc gggcgcgacg ctgcctctc accggcgag gctaggagg 60
 ggcggcctga gtgccgtagc cgagccggg ctggagcgcg cggctctgacc tacgagaac 120
 atggcaacca ggcggtccc cagtgacaac ctccccacat acaagctggt ggtggtggg 180
 gatgggggtg tgggcaaaag tgccctcacc atccagttt tccagaagat ctttgtgcct 240
 gactatgacc ccaccattga agactcctac ctgaaacata cggagattga caatcaatgg 300
 gccatcttg acgttctgga cacagctggg caggaggaat tcagcgccat gcgggagcaa 360
 tacatgcgca cgggggatgg cttcctcatc gtctactccg tcaactgaaa ggccagcttt 420
 gagcacgtgg accgcttcca ccagcttacc ctgcgctca aagacagggg gtcattcccg 480
 atgatcctcg tggccaacaa ggtcgattg atgcaattga ggaagatcac cagggagcaa 540
 ggaaaagaaa tggcgaccaa acacaatatt ccgtacatag aaaccagtgc caaggaccca 600
 cctctcaatg tcgacaaagc cttccatgac ctcgtagag taattaggca acagattccg 660
 gaaaaagcc agaagaaga gaagaaaacc aaatggcggg gagaccggc cacaggcacc 720
 cacaactgc aatgtgtgat cttgtgacag gcctgaggcc ctgggcacag tgacggtggc 780
 ctggccagcc ctggggacc cccccacct aactgcaactg aaaccatttc taaccacaac 840
 ccttgcccc aaggacttgg acaggaaggg agaaggcag gtgggcaggg agcagacagg 900
 gtctgcttt gccagaggg cacgggcttt cccacctctc aaagagaaa ggaagccacc 960
 tgtaagcaga agcagcatcc aagtgccctt ggcccccca tgtgttgatt caaccgggtt 1020
 cctccccctc tctcgggtgg tgtgttgtt attgtaacta catagtgtt gtttgatgtg 1080
 gaagtgttta tccacataca aagtacaaa caagccatga acaagcttct tcccttacc 1140
 ccccatccac aatgtctgag cttggatgac ttttatagat ttttaaatta ttttagtgat 1200
 tattatttta ttaaaggggt ctgggctcac tgcctggtga agtttcaagt gttcagcaga 1260
 cctctctggt aacatatctg gaatattggt gttgtttttt aaccgagttt tccatcagt 1320
 gccaaaactc aactcaatct gaaagtagag tgtctgagag gacagaagg aatgggaact 1380
 gtagctggag gcctcaggcc atgggtcaaa cctgggaggg aaagagacc tacacatggc 1440
 ctagaaatga gagaagagag aggtatttac ccagaggatt tcctatggt tggggatgca 1500
 aatattagaa aacagattgt attttctgga ggggagtggt tgtcatgagc atgtcagttc 1560

ES 2 795 927 T3

taaaaggggt	tttcattatc	ctggaatgt	ataaactaaa	gtaagctgat	tggtttgca	1620
aacatgttca	tttgtttttc	agacagtatg	ggttaagttc	tctgccctcc	ccaggggtct	1680
gaggaggctc	tgggtttctc	agatctgtct	cttgctgctg	ttcacatca	gctgtgctgc	1740
ttggtgcctc	tctgatacga	atacactgac	acgtcaaagt	aacctaagt	ggacaccatc	1800
cagaaaactc	cagttcatgc	tggatcttaa	ccaaaaatga	ttcaatactg	ttatcactaa	1860
aacagcacca	agacctgaag	ccatcttccc	ttggagtcaa	ctgactacca	cctctataag	1920
cctagtcaat	gagcagacct	cttccagtat	ttgtaaaagt	agtactaggt	tgcctttttg	1980
gcaattttta	ttgacctgtt	gaatcttgac	tataaaatga	tctgagaagt	aaggaaggct	2040
gggctgatgt	gtggctctca	tataccttct	gcaagggggc	agtctcccca	gctccctgat	2100
gatgtctacc	cccgcctccc	cacctcaggt	gctgctggtg	tgagccaaag	actggagttt	2160
ttccagctgg	ggtgggagtg	gagagacaac	aggaacaacg	ctgcaccaa	gaaaaggcca	2220
gaataaaagg	cagcacagct	ggtgacctta	ttttctagat	gttaciaaat	aggctcactat	2280
gcaaaactaga	atatcctcag	caggtggcct	ggccactctg	gagaaagaaa	cccaaggaaa	2340
gtgagcacc	aactggatgc	caagacaccc	gggttctgaa	aatgtgctgt	gttcctacct	2400
cggcaagatc	accagcactg	aggggccag	ctggagaatg	attctgctac	aaaaggagac	2460
agttgagact	tttgcttgtt	ggaaatcaaa	cttcttattt	gtctaaattg	cccctttttc	2520
tgttcctaaa	aggaaggata	agagagaaca	ttccagtgga	ggcacttcaa	agtttcctta	2580
gacctatag	tgtaagagg	tattttaaac	actaaaagga	caaagctctt	cccaatcctt	2640
atgcttccct	aagtggatc	tgcagcagtt	tggtgtgtgc	agtttgatgg	cagctgcaaa	2700
ctggaggatga	ggcggaggaa	aggcaggtag	gaaggagtaa	ggatggagat	gctcagaatc	2760
aagagcatgg	cggagtagga	gaagaagccc	tgcacacagg	gcagtgtcca	cagccagaaa	2820
actcctgctg	ggcaccaacc	actacgagca	taccccatgc	ccaccgtgga	gctgcaactc	2880
ctcgacagca	ctgagtttga	tagtctcact	ggaagcagat	cagctgatgt	agaacagaga	2940
cctcggccat	aaaggtgaga	agacataggg	atttcaacca	cacagttggg	acagaaggga	3000
cagtgcactc	gttcatccat	cctgcacttg	gccacgcttg	aactccatgg	tgcctgagag	3060
agactagtta	agggttggtc	ttctgtatcc	tctgctgttg	agcctctggt	aagctttcat	3120
ctcccatgaa	ctcatttccc	cataaatgaa	atgggtaa	aatgccccat	ttgtagaagt	3180
gggccctcat	gactgagta	gcttccagat	agccagagt	agagtgtaga	gtgtgccccg	3240
tgacatccct	ccatcttctc	ctccattatc	atctagcagg	gtcagactgg	gaaacctggt	3300
tggccacgcc	acacatgac	cgaggagcca	actgggactt	ctggctgttt	gacatcctca	3360
tgttcccgtt	ggtcttccgg	agaatagtgc	taccctcaca	tcccctggag	cacagccttc	3420

ES 2 795 927 T3

ctgaaatgcc ctcacccacat gcctttgccca ttgtgtgctc tcagatttct tccactgttt 3480
gacaccctcc ttagagggct gctctttttt ttccagagat aatcctagcc atcctctcca 3540
ctcccacggc tggggacaat ggcacttac tacctgtgca ctttgccact cgggacacct 3600
ggatggtttc tcttaggact ttgccacact ccttctcatg gcacttgctg tggaaaatgc 3660
ctggctggcc tcgtggggcc tgtctcactt ttccaggaga catgaccac taacgtggca 3720
actttaacc aaaggccct cagacatgtt acagcaaatc tggagccaca gacaggttcc 3780
ctccattggc agcccattgt gtttgaaatt ccatgtcggg tttacttggga atgaaagata 3840
cttgaattat tgtgcgcctg tgagcgccca gcttctgttt catagtctta acaggtggcc 3900
attgtcgtga aacgagtgat gcctgaagat ctcaagtatg tttgaacctt ctgtgtaact 3960
ttttattaag tctttgtatc tctcgactga ttaataaaga agagaaacac gtaaaaaaaa 4020
aaaaaaaaa aaa 4033

<210> 43
<211> 2960
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 43

aaatttagat tttgcaaacc tgtgcattga tgagagtgc attgaaacac attaagaaag 60
atcttcaacg caggaatgtg tcatttcctt tcttcatgta ccagatgctg aaatactatg 120
agataaagat ttaggtttc aattgtaaag agagagaagt ggataaatca gtgctgcttt 180
ctttaggacg aaagaagtat ggagcagtgg gatcactttc acaatcaaca ggaggacact 240
gatagctgct ccgaatctgt gaaatttgat gctcgtcaa tgacagcttt gcttcctccg 300
aatcctaaaa acagcccttc cttcaagag aaactgaagt cttcaaagc tgactgatt 360
gccctttacc tcctcgtggt tgcagttctc atccctctca ttggaatagt ggcagctcaa 420
ctcctgaagt gggaaacgaa gaattgctca gttagttaa ctaatgcaa tgatataact 480
caaagtctca cgggaaaag aaatgacagc gaagaggaaa tgagatttca agaagtcttt 540
atggaacaca tgagcaacat ggagaagaga atccagcata ttttagacat ggaagccaac 600
ctcatggaca cagagcattt ccaaaatttc agcatgacaa ctgatcaaag atttaatgac 660
attctctctg agctaagtac cttgttttcc tcagccagg gacatgggaa tgcaatagat 720
gaaatctcca agtccttaat aagtttgaat accacattgc ttgatttgca gctcaacata 780
gaaaatctga atggcaaaat ccaagagaat acctcaaac aacaagagga aatcagtaaa 840
ttagaggagc gtgtttacaa tgtatcagca gaaattatgg ctatgaaaga agaacaagtg 900
catttggac aggaaataaa aggagaagtg aaagtactga ataacatcac taatgatctc 960
agactgaaag attggaaca ttctcagacc ttgagaata tcactttaat tcaagtcct 1020

10

ES 2 795 927 T3

cctggacccc cgggtgaaaa aggagatcga ggtcccactg gagaaagtgg tccacgagga 1080
 tttccaggtc caataggtcc tccgggtcct aaaggtgatc ggggagcaat tggctttcct 1140
 ggaagtgcgag gactcccagg atatgccgga aggccaggaa attctggacc aaaaggccag 1200
 aaaggggaaa aggggagtgg aaacacatta agaccagtac aactcactga tcatattagg 1260
 gcagggccct cttaagatca ggtgggttgg gcgggacatc ctctgctacc atctcattaa 1320
 aaggcccttc acctctggac aagtcactctg cacaactgac ttccaagatc cttttgtgac 1380
 tcctccaaat gactttgggt cccgtgttgt acctgacttc cacatggcct tctctcctgg 1440
 tcctcgggtc tgtttgggccc totgctccca tgcctatacc tcttcttact ccaattactc 1500
 caccatcacc tctctcccct atcaccccca gcctggacac ctctcatgca cggactggag 1560
 ggctgctcca accagtcctc agttctctgc caccattga cctagagtct tgaaccfaat 1620
 ttaatttatt gggttctagg agaactgctg tgttctcacc ctaacttggga agagtgatgt 1680
 ttcagtcaag caaagcgatt cctaccatac aatataaac ttgtgtgagg ctctgtccta 1740
 aatatctcaa ttaccaatat gtgggttgggt agtatttctc gccatgcttt gctcatgcgc 1800
 aatgagacta caactaggggt gtaaatttta agtatcccat ctaaaactca tacaatgata 1860
 ggaaaaatcc atttgttttt catttgattt ttactgagga atcagctcaa tcttcaatga 1920
 atactggctc ctttccaaag catttttgat caaagtaaag actgagtcaa gggctttttt 1980
 ttttctttt tcttgtttta agagacagag ccttgttcta ttgcacaggc tgactacac 2040
 gcattcacct agagtctaga acacaattta atttattggg ttctaggaga actgtcatga 2100
 gtattgataa tatgagagtt ctttatattc aaacattatt ctcaaccaga gatagggatg 2160
 tcatagaaga aaatccattc attcaatcat taattccat gtccattatg tacctccatg 2220
 agctggacat aacagctaat aagagataat tgtctctggt tttacagagc taattgtccc 2280
 taagagatgt agacaaatga acaagcaatt acaatacatc taagctatac tgggggagga 2340
 acagggctg ataggtatgc agaggagata aaaaaatttt aattccttag aatatttttt 2400
 aaaaattgat tcttatttta ccttctcctc ttcttatttt ccaaattaca gcatatata 2460
 atatatatat atatatatat atatatatat atatatatat attttttttt ttttttttt 2520
 ttttttttta agttttgaag tgtagtcgag cttgggcaat ttatccaacc catttaaacc 2580
 aaaaataaaa ctttctatgt attacctggt catttcaaac aaaaatattt tgatcatgaa 2640
 aaagaatacc aatattcttt tgttctaaaa atctcttatg ggattacatg ttatattttt 2700
 ggtttctctc tactgatcaa cagactacat tttcacaact cttctttcct ttacgtttta 2760
 acacacagac ccaagattca tactattaag attctagtag aactctagat ggtatgcctc 2820
 tgtgtatctc agcattttta ttcccactct tgtataatga acatgttaac acctacctca 2880
 cagggttgtt gtgaggatca agtaagatat tgtgtgtgtg aagatgctct gtgaaatcat 2940
 aaagtccttt aaagatgtaa 2960

5 <210> 44
 <211> 2088
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 44

ES 2 795 927 T3

gagctacttg aagaccaatt agagtccggg aagcgcggcg gggcctccag accggggcgg 60
gcttaagggt gacatctgcg ctttaaaggg tccgggtcag ctgactcccg actctgtgga 120
gtctagctgc cagggtcgcg gcagctgcgg ggagagatga ctggggagcg acccagcacg 180
gcgctcccgg acagacgctg ggggccgcgg attctgggct tctggggagg ctgtagggtt 240
tgggtgtttg ccgcgatctt cctgctgctg tctctggcag cctcctggtc caaggctgag 300
aacgacttgc gtcctggtgca gccgctggtg accatggagc aactgctgtg ggtgagcggg 360
agacagatcg gctcagtgga caccttccgc atcccgtca tcacagccac tccgcggggc 420
actcttctcg cctttgctga ggcgaggaat atgtctcat ccgatgaggg ggccaagtcc 480
atcgccctgc ggagggtccat ggaccagggc agcacatggt ctctacagc gttcattgtc 540
aatgatgggg atgtcccga tgggctgaac cttggggcag tagtgagcga tgttgagaca 600
ggagtatgat ttcttttcta ctcccttctg gctcacaagg ccggctgcca ggtggcctct 660
accatgttgg tatggagcaa ggatgatggt gtttcctgga gcacaccccg gaatctctcc 720
ctggatattg gcaactgaagt gtttggccct ggaccgggct ctggtattca gaaacagcgg 780
gagccacgga agggccgcct catcgtgtgt ggccatggga cgctggagcg ggacggagtc 840
ttctgtctcc tcagcgatga tcatggtgcc tcttggcgtc acggaagtgg ggtcagcggc 900
atcccctacg gtcagcccaa gcaggaaaat gattcaatc ctgatgaatg ccagccctat 960
gagctcccag atggctcagt cgtcatcaat gcccgaaacc agaacaacta ccactgccac 1020
tgccgaattg tctccgcag ctatgatgcc tgtgatacac taaggccccg tgatgtgacc 1080
ttcgaccctg agctcgtgga ccctgtggtg gctgcaggag ctgtagtcac cagctccggc 1140
attgtctctc tctccaacc agcacatcca gagtccgag tgaacctgac cctgcgatgg 1200
agcttcagca atggtacctc atggcggaaa gagacagtcc agctatggcc aggccccagt 1260
ggctattcat ccctggcaac cctggagggc agcatggatg gagaggagca ggccccccag 1320
ctctacgtcc tgtatgagaa aggcgggaac cactacacag agagcatctc cgtggccaaa 1380
atcagtgtct atgggacact ctgagctgtg ccactgccac aggggtattc tgccttcagg 1440
actctgcctt caggaacacg ggtctgtaga gggctcgtg gagacgcctg aaagacagtt 1500
ccatcttctc ttagactcca gccttgcaaa aatcaccttc cctttaccag ggaaatcact 1560
tcctttagga ctgaaagcta ggcgtcctct cccacaaaaa agtctgccc tcacttgaga 1620
atactgtctt tccatattgc taagtgtggc cccaccacc cctctgccct cccgggacat 1680
tgattggtcc tgtcttgggc aggtctagtg agctgtagaa ttgaatcaat gtgaactcag 1740
ggaactgggg aaggctgagc ctctctttg gtgttgoggt aagataaccg acagggctgg 1800
tgaaagtccc cagatggcag gatatttggg ttcagagtaa ggactagggt caccaccatg 1860
actgactatc aatcaaaatg tttgtaactt aaaattttta atgaaggata atgaatattt 1920
gtagagtctc tatggttctg tcaatgcaca tcttcgtgtc tgttttcctc atgtatcctt 1980
gtgagcctgg gtgagttctg gggagagacc tgatgtgctg actgcctgtg aaaatctgac 2040
tttgcaaat caaatcctct tttccttttg aaaaaaaaa aaaaaaaaa 2088

ES 2 795 927 T3

<211> 4827
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 45

gaagggcaac acggggacct tgaagcgggg tcgcggcggc gcccagccc gggccagga	60
gtcccggcag cggcacctcc cagaaagggc ggagccgacg acgccttctt ccttcctgac	120
cggcgcgcgc agcctgctgc cgcggtcagc gcctgctcct gctcctccgc tcctcctgog	180
cggggtgctg aaacagcccg ggaagtaga gccgcctccg gggagcccaa ccagccgaac	240
gccgccggcg tcagcagcct tgcgcggcca cagcatgacc gctcgcggcc tggcccttgg	300
cctcctcctg ctgctactgt gtccagcgca ggtgttttca cagtccctgtg tttggtatgg	360
agagtgtgga attgcatatg gggacaagag gtacaattgc gaatattctg gccacccaaa	420
accattgccaa aaggatggat atgacttagt gcaggaactc tgtccaggat tcttctttgg	480
caatgtcagt ctctgttgtg atgttcggca gcttcagaca ctaaagaca acctgcagct	540
gcctctacag tttctgtcca gatgtccatc ctgtttttat aacctactga acctgttttg	600
tgagctgaca tgtagccctc gacagagtca gtttttgaat gttacagcta ctgaagatta	660
tgttgatcct gttacaaacc agacgaaaac aatgtgaaa gagttacaat actacgtcgg	720
acagagtttt gccaatgcaa tgtacaatgc ctgccgggat gtggaggccc cctcaagtaa	780
tgacaaggcc ctgggactcc tgtgtgggaa ggacgctgac gcctgtaatg ccaccaactg	840
gattgaatac atgttcaata aggacaatgg acaggcacct tttaccatca ctctgtgtt	900
ttcagatfff ccagtcctatg ggatggagcc catgaacaat gccaccaaag gctgtgacga	960
gtctgtggat gaggtcacag caccatgtag ctgccaagac tgctctattg tctgtggccc	1020
caagccccag cccccacctc ctctctctcc ctggacgac cttggcttgg acgcatgta	1080
tgatcatatg tggatcacct acatggcgtt tttgcttgtg ttttttgag cttttttgc	1140
agtgtggtgc tacagaaaac ggtatfffgt ctccgagtac actccatcg atagcaatat	1200

ES 2 795 927 T3

agctttttct gttaatgcaa gtgacaaagg agaggcgtcc tgctgtgacc ctgtcagcgc 1260
 agcatttgag ggctgcttga ggcggctgtt cacacgctgg gggcttttct gcgtccgaaa 1320
 ccctggctgt gtcattttct tctcgtcgtt cttcattact gcgtgttcgt caggcctggc 1380
 gtttgtccgg gtcacaacca atccagttga cctctggtea gccccagca gccaggctcg 1440
 cctggaaaaa gagtactttg accagcactt tgggcctttc ttccggacgg agcagctcat 1500
 catccgggcc cctctcactg acaaacacat ttaccagcca tacccttcgg gagctgatgt 1560
 accctttgga cctccgcttg acatacagat actgcaccag gttcttgact taaaaatagc 1620
 catcgaaac attactgcct cttatgacaa tgagactgtg acacttcaag acatctgctt 1680
 ggccccctct taccgtata acacgaactg caccattttg agtgtgttaa attactcca 1740
 gaacagccat tccgtgctgg accacaagaa aggggacgac ttctttgtgt atgccgatta 1800
 ccacacgcac tttctgtact gcgtacgggc tcctgcctct ctgaatgata caagtttgct 1860
 ccatgacctt tgtctgggta cgtttgggtg accagtgctc ccgtggcttg tgttgggagg 1920
 ctatgatgat caaaactaca ataacgccac tgcccttggtg attaccttcc ctgtcaataa 1980
 ttactataat gatacagaga agctccagag ggcccaggcc tgggaaaaag agtttattaa 2040
 ttttgtgaaa aactacaaga atcccaatct gaccatttcc ttcactgctg aacgaagtat 2100
 tgaagatgaa ctaaactcgtg aaagtgcagc tgatgtcttc accgttgtaa ttagctatgc 2160
 catcatgttt ctatataatt ccctagcctt ggggcacatg aaaagctgct gcaggcttct 2220
 ggtgattcgc aaggctctcac taggcatcgc gggcatcttg atcgtgctga gctcgggtgc 2280
 ttgctccttg ggtgtcttca gctacattgg gttgcccttg accctcattg tgattgaagt 2340
 catcccgttc ctgggtcctg ctgttggagt ggacaacatc ttcattctgg tgcaggccta 2400
 ccagagagat gaacgtcttc aaggggaaac cctggatcag cagctgggca gggctcctagg 2460
 agaagtggct cccagtatgt tcctgtcctc cttttctgag actgtagcat ttttcttagg 2520
 agcattgtcc gtgatgccag ccgtgcacac cttctctctc tttgcccgat tggcagctct 2580
 cattgacttt cttctgcaga ttacctgttt cgtgagtctc ttggggtagg acattaaacg 2640
 tcaagagaaa aatcggctag acatcttttg ctgtgtcaga ggtgctgaag atggaacaag 2700
 cgtccaggcc tcagagagct gtttgtttcg cttcttcaa aactcctatt ctccacttct 2760
 gctaaaggac tgatgagac caattgtgat agcaatattt gtgggtgttc tgtcattcag 2820
 catcgcagtc ctgaacaaag tagatattgg attggatcag tctctttcga tgccagatga 2880
 ctctacatg gtggattatt tcaaatccat cagtcagtac ctgcatgagg gtccgcctgt 2940
 gtactttgtc ctggaggaag ggcacgacta cacttcttcc aaggggcaga acatgggtgtg 3000
 cggcggcatg ggctgcaaca atgattccct ggtgcagcag atatttaacg cggcgcagct 3060

ES 2 795 927 T3

ggacaactat acccgaatag gcttcgcccc ctcgctctgg atcgacgatt atttcgactg 3120
 ggtgaagcca cagtcgtcct gctgtcgagt ggacaatata actgaccagt tctgcaatgc 3180
 ttcagtgggt gaccctgcct gcgttcgctg caggcctctg actccggaag gcaaacagag 3240
 gcctcagggg ggagacttca tgagattcct gcccatgttc ctttcggata accctaacc 3300
 caagtgtggc aaagggggac atgctgccta tagttctgca gttaacatcc tccttgcca 3360
 tggcaccagg gtcggagcca cgtacttcat gacctaccac accgtgctgc agacctctgc 3420
 tgactttatt gacgctctga agaaagcccg acttatagcc agtaatgtca ccgaaaccat 3480
 gggcattaac ggcaagtgcct accgagtatt tccttacagt gtgttttatg tcttctacga 3540
 acagtacctg accatcattg acgacactat cttcaacctc ggtgtgtccc tgggcgcgat 3600
 atttctgggt accatggtcc tcctgggctg tgagctctgg tctgcagtca tcatgtgtgc 3660
 caccatcgcc atggtccttg tcaacatggt tggagttatg tggctctggg gcatcagtct 3720
 gaacgctgta tccttggtca acctggtgat gagctgtggc atctccgtgg agttctgcag 3780
 ccacataacc agagcgttca cggtgagcat gaaaggcagc cgcgtggagc gcgcggaaga 3840
 ggcacttgcc cacatgggca gctccgtgtt cagtggaatc acacttaca aatttgagg 3900
 gattgtgggt ttgcttttg ccaaatctca aattttccag atattctact tcaggatgta 3960
 tttggccatg gtcttactgg gagccactca cggattaata tttctccctg tcttactcag 4020
 ttacataggg ccacagtaa ataaagcaa aagtgtgccc actgaagagc gatacaaagg 4080
 aacagagcgc gaacggcttc taaatttcta gccctctcgc agggcatcct gactgaactg 4140
 tgtctaaggg tcggtcgggt taccactgga cgggtgctgc atcggcaagg ccaagttgaa 4200
 caccgatgg tgccaaccat cggttgtttg gcagcagctt tgaacgtagc gcctgtgaac 4260
 tcaggaatgc acagttgact tgggaagcag tattactaga tctggaggca accacaggac 4320
 actaaacttc tcccagcctc tcaggaaag aaacctcatt ctttggcaag caggaggtga 4380
 cactagatgg ctgtgaatgt gatccgctca ctgacactct gtaaaggcca atcaatgcac 4440
 tgtctgtctc tccttttagg agtaagccat cccacaagtt ctataccata tttttagtga 4500
 cagttgaggt ttagatata ctttataaca ttttatagtt taaagagctt tattaatgca 4560
 ataaattaac tttgtacaca tttttatata aaaaaacagc aagtgatttc agaatgttgt 4620
 aggcctcatt agagcttggc ctccaaaaat ctgtttgaaa aaagcaacat gttcttcaca 4680
 gtgttcccct agaaaggaag agatttaatt gccagttaga tgtggcatga aatgagggac 4740
 aaagaaagca tctcgtaggt gtgtctactg ggttttaact tatttttctt taataaaata 4800
 cattgttttc ctaaaaaaaa aaaaaaa 4827

<210> 46
 <211> 2393
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 46

ES 2 795 927 T3

attcttctat tagataacag tagctattta aatacttctg cagaagctca catattttta 60
 gtttgttgaa gttcgtgact gcttcactct ctcatcttta gcttgaattt ggaaatgact 120
 tttgatgacc taaagatcca gactgtgaag gaccagcctg atgagaagtc aaatggaaaa 180
 aaagctaaag gtcttcagtt tctttactct ccatgggtgt gcctggctgc tgcgactcta 240
 ggggtccttt gcctgggatt agtagtgacc attatgggtgc tgggcatgca attatcccag 300
 gtgtctgacc tcctaacaca agagcaagca aacctaactc accagaaaaa gaaactggag 360
 ggacagatct cagcccggca acaagcagaa gaagcttcac aggagtcaga aaacgaactc 420
 aaggaaatga tagaaacctt tgctcgggaag ctgaatgaga aatccaaaga gcaaatggaa 480
 cttcaccacc agaactctgaa tctccaagaa aactgaaga gagtagcaaa ttgttcagga 540
 cttcatccag caagcaattt cctattccag ttttccattc tggatggggc tgtctcggag 600
 gaaccccagc taccatggc tctgggagga cggttctcct ttgatgccc acttatttag 660
 agtccgaggc gctgtctccc agacataccc ttcaggtacc tgtgcatata tacaacgagg 720
 agctgtttat gcggaaaact gcatttttagc tgccttcagt atatgtcaga agaaggcaaa 780
 cctaagagca cagtgaattt gaaggctctg gaagaaaaga aaaaagtctt tgagttttat 840
 tctggaattt aagctattct ttgtcacttg ggtgccaaac atgagagccc agaaaactgt 900
 catttagctg gctgcagaac tcctttgcag aaactgggggt tccaggtgcc tggcaccttt 960
 atgtcaacat ttttgattct agctacctgt attatttcac ctagcttgtc ccaagcttcc 1020
 ctgccagcct gaagtccatt ttcccctttt tattttaaaa tttgactcct cttcaagctt 1080
 gaaaaccctc tgaactcagt cttctttacc tcattatcac cttcccctca cactcctaaa 1140
 attgcatgaa agacagaaca tggagaactt gctcaagtgc aggcagagag caaaaagggg 1200
 aaatatgtct gggaaaaagt gcacgtgaag aaacaaagaa ggacagaggc cattccgaaa 1260
 tcaagaaact catgttctta actttaaaaa aggtatcaat ccttggtttt taaactgtgg 1320
 tccatctcca gactctacca cttacggaca gacagacaga cagacacaca cacacacaca 1380
 cacacacatt ttgggacaag tggggagccc aagaaagtaa ttagtaagtg agtggctttt 1440
 tctgtaagct aatccacaac ctgttaccac ttctgaaac agttattatt tcttcatttt 1500
 tttttctacc agaggacaga ttaatagatt taacccttca caacagttct tgttagaatc 1560
 atgggatgtg tggcccagag gtaagaatag aatttctttc cctaaagaac ataccttttg 1620
 tagatgaact cttctcaact ctgttttgct atgtataat tccgaaacat acaagacaaa 1680
 aaaaatgaag aactcaatc tagaacaaac taagccaggt atgcaaatat cgctgaatag 1740
 aaacagatgg aattagaat atatcttcta tttttaggct tctatttcct ttccaccac 1800

ES 2 795 927 T3

tcttcacagg ctattctact ttaaaggaag cctttttatt ttgctgcaca caatctagca 1860
 ggaatctttt ttttttttta agagctgtgt catccttatg taggcaagag atgtttgctt 1920
 ttgttaaaag ctttattgag atataattaa cataaaataa actgaacata tttaaagtgt 1980
 actatattgat aagttttcac accttgtgga gaacatgcat actacaatta agagagtгаа 2040
 catatccatc atccctcaaa gtgtcacaat gctcctcctg atgactcctc occagaaaac 2100
 caccaatcgg ctttcatttt gcattttgta gttttatgtg aatggaatca tatagtatgt 2160
 cttttttttt tgtctggcct ctttcacttt gcataattat tttgagattc atatgtctcc 2220
 atcttgatgc tcgtatgaat tcattctttt aaatgttгаа tattcccttg tatggatata 2280
 ccacaattca tttaccatt tacttgttga tgacatttgg gttgttttag ttttgggata 2340
 ttacaaataa agctgctgtg aacatttgtg tacaagaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 2393

<210> 47
 <211> 1945
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 47

ataaatttga gtcagcacca gcgacagctc tgcagtcctc ctatgtggta ctgatcagg 60
 ggttgcagag cttcagctca cagcaacaca atgcagctga gcaggcaagc acagcccaca 120
 gccagaaaaca gttccgactc tacagaacaa gacgaccttt aagtttccca gagaaaatga 180
 gatgctgatg ttgaagacga caccacggct ttgatggaat atcagatatt gaaaatgtct 240
 ctctgcctgt tcaccttctt gtttctcaca cctggatttt tatgcatttg tcctctccaa 300
 tgtatatgca cagagaggca caggcatgtg gactgttcag gcagaaactt gtctacatta 360
 ccatctggac tgcaagagaa tattatacat ttaaacctgt cttataacca ctttactgat 420
 ctgcataacc agttaaccba atataccaat ctgaggacc caggacattc aaacaacagg 480
 cttgaaagcc tgctgtctca cttacctcgg tctctgtgga acatgtctgc tgctaacaac 540
 aacattaaac ttcttgacaa atctgatact gcttatcagt ggaatcttaa atatctggat 600
 gtttctaaga acatgctgga aaagggtgtc ctcatataaa atacactaag aagtctcgag 660
 gttctcaacc tcagtagtaa caaactttgg acagttccaa ccaacatgcc ctccaaacta 720
 catatcgtgg acctgtctaa taattctttg acacaaattc ttccaggtac attaataaac 780
 ctgacaaatc tcacacatct ttacctgcac aacaataagt tcacattcat tccagaccaa 840
 tcttttgacc aactctttca gttgcaagag ataacccttt acaataacag gtggatcatgt 900
 gaccacaaac aaaacattac ttacttactg aagtggatga tggaaacaaa agcccatgtg 960
 ataggactc catgttctac ccaaatatca tctttaaagg aacataacat gtatcccaca 1020
 ccttctggat ttacctcaag cttatttact gtaagtggga tgcagacagt ggacaccatt 1080

10

ES 2 795 927 T3

aactctctga gtgtggtaac tcaaccctaaa gtgaccctaaa taccctaaaca atatcgaaca 1140
aaggaacaaa cgtttgggtgc cactctaagc aaagacacca cctttactag cactgataag 1200
gcttttgtgc cctatccaga agatacatcc acagagacta tcaattcaca tgaagcagca 1260
gctgcaactc taactattca tctccaagat ggaatgggtca caaacacaag cctcactagc 1320
tcaacaaaat catccccaac acccatgacc ctaagtatca ctagtggcat gccaaataat 1380
ttctctgaaa tgcctcaaca aagcacaacc cttaacttat ggaggaaga gacaaccaca 1440
aatgtaaaga ctccattacc ttctgtggca aatgcttggga aagtaaagtc ttcatttctc 1500
ttattgtctca atgttgggt catgctggct gtctgagggt ctgcattttc tgaaactaat 1560
gaaagcactc ctccctgatg tacagttggg aaaaatgtc catatctaac cagtgattcg 1620
agctatattt aagtattcaa gaaagccagt cttaacattt ctaactctga tgtaaatgaa 1680
gtaactgtc ttaataaaaa gaaatgcaca atgtcttgggt acttgctgct attttactgt 1740
cttaattaag taaactaatg agtttctttt ataaaaaaaa tgaaatggtt taaggcttca 1800
atattattgca caaaatataa agcatctaaa cttaaatatg tattttatgt atgtttacac 1860
tgtcaaacat ctggaaaata aaaggtctat gctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1945

<210> 48
<211> 2091
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 48

aagtgtctggg atgacaggtg tgagccaccg cccccggccc ctgcccgcc ttttgaagga 60
gcctttcgtc ctcaagggcg aggccactcc cccccggcga gttccatgcc ccctagaggg 120
tcatcgttcc cgacggggag gtggcgccct cccccgggcc cggggccccg accgcccgtg 180
ctgcctcctt cggggccctc ctccgcgatg acggcgccgc cagcaggcca ggcggactgg 240
gcggggctcc gagcggggac tgggaccag accgactagg ggactgggag cgggcggcgc 300
ggccatggcg ggtgtctgcg ccgcgctggc ggccttctctg ttcgagtacg acacgccgcg 360
catcgtgctc atccgcagcc gcaaagtggg gctcatgaac cgcgccgtgc aactgctcat 420
cctggcctac gtcatcgggt gctaccatcc ccatttggca gaagtggaaa tggagtcccc 480
tagaaggtgg gtgtttgtgt gggaaaaggc ctaccaggaa actgactccg tggtcagctc 540
cgttacgacc aaggtcaagg gcgtggctgt gaccaacact tctaaacttg gattccggat 600
ctgggatgtg gcggattatg tgataccagc tcaggaggaa aactccctct tcgtcatgac 660
caacgtgatc ctccatga accagacaca gggcctgtgc cccgagattc cagatgcgac 720
cactgtgtgt aatcagatg ccagctgtac tgccggctct gccggcacc acagcaacgg 780

10

ES 2 795 927 T3

agtctcaaca ggcaggtgcg tagctttcaa cgggtctgtc aagacgtgtg aggtggcggc 840
 ctggtgcccc gtggaggatg acacacacgt gccacaacct gcttttttaa aggctgcaga 900
 aaacttcaact cttttgggta agaacaacat ctggtatccc aaatttaatt tcagcaagag 960
 gaatatacctt cccaacatca ccaactactta cctcaagtcg tgcatttatg atgctaaaac 1020
 agatcccttc tgccccatat tccgtcttggt caaaatagtg gagaacgcag gacacagttt 1080
 ccaggacatg gccgtggagg gaggcacatc gggcatccag gtcaactggg actgcaacct 1140
 ggacagagcc gcctccctct gcttgcccag gtactccttc cgcgcctcg atacacggga 1200
 cgttgagcac aacgtatctc ctggctacaa tttcaggtt gccaaagtact acagagacct 1260
 ggctggcaac gacgagcga cgctcatcaa ggcctatggc atccgcttcg acatcattgt 1320
 gtttgggaag gcagggaaat ttgacatcat cccactatg atcaacatcg gctctggcct 1380
 ggcactgcta ggcattggca ccgtgctgtg tgacatcata gtctctact gcatgaagaa 1440
 aagactctac tatcgggaga agaaatataa atatgtggaa gattacgagc agggctctgc 1500
 tagtgagctg gaccagttag gctacccca cacctgggct ctccacagcc ccatcaaaga 1560
 acagagagga ggaggagga gaaatggcca ccacatcacc ccagagaaat ttctggaatc 1620
 tgattgagtc tccactccac aagcactcag ggttcccag cagctcctgt gtgttgtgtg 1680
 caggatctgt ttgccactc ggcccaggag gtcagcagtc tgttcttggc tgggtcaact 1740
 ctgcttttcc cgcaacctgg ggttgtcggg ggagcgtgg cccgacgcag tggcactgct 1800
 gtggctttca ggctggagc tggctttgct cagaagcctc ctgtctccag ctctctccag 1860
 gacagggcca gtctctgag gcacggcggc tctgttcaag cactttatgc ggcaggggag 1920
 gccgcctggc tgcagtcaact agactttag caggcctggg ctgcaggctt cccccgacc 1980
 attccctgca gccatgcggc agagctggca tttctcctca gagaagcgt gtgctaaggt 2040
 gatcgaggac cagacattaa agcgtgattt tcttaaaaaa aaaaaaaaaa a 2091

<210> 49
 <211> 4185
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 49

cggccgcgag gcagtggtg tggagcgcgc cgggtcccgg agccggctgt ctgagggatg 60
 gacgagacga gcccaactagt gtcccccgag cgggcccac cccgggacta caccttcccg 120
 tcgggctcgg gcgctcactt tccgcaggtg cccgggggcg cggctcagat ggcggcggcg 180
 gccggctcgg gccctctcc gccaggctcg ccgggccacg accgcgagcg gcagccactg 240
 ttgatcggg cccggggcgc ggcggcccag ggccagacc aaaccgtggc ggcgcaggcc 300
 caggctctgg ccgctcagge cgcggcggca gccacgcgc ctcaggccca ccgcgagcgg 360

10

ES 2 795 927 T3

aacgagttcc cggaggatcc tgagttcgag gcggtggtgc ggcaggccga gctggccatc 420
gagcgctgca tctttcccgga gcgcatctac cagggctcca gcggaagcta cttcgtcaag 480
gaccctcagg ggaggatcat tgctgtcttc aaacccaaga atgaagagcc ctatgggcat 540
cttaatocta agtggaccaa gtggctgcag aagctgtgct gtccttgctg ctttggccgt 600
gactgccttg tcttaacca gggctatctc tcagaagcag gggccagcct ggtggaccaa 660
aaactggaac tcaacattgt tccccgtaca aaggtagtat acctggccag tgagaccttc 720
aactatagtg ccattgaccg agtgaagtcc aggggcaagc ggcttgcaact agagaaagtg 780
ccaaaagttg gacagcggtt taaccgcac gggctaccac caaaggttgg ttcattccag 840
ctctttggtg aaggctacaa agatgcagac tattggctgc ggcgttttga agcagaacct 900
cttctgaga acactaacgg gcaactactg ctccagtttg agcggttggt ggtgctggat 960
tacatcatcc gcaacactga tgcaggcaat gacaactggc tgattaaata tgactgtcca 1020
atggatagtt ctgactctcg ggacacagac tgggtggtgg tgaaggagcc tgttatcaag 1080
gtggctgcca tagacaatgg gctggccttc ccaactgaagc atcctgactc ctggagggca 1140
tatccttttt actgggcctg gttgccccag gcgaaagtcc ctttttctca ggagatcaaa 1200
gatctgatcc ttccaaagat atcggaccct aacttcgtca aggacttga agaggacct 1260
tatgaaactct tcaagaaaga tcctggtttc gacaggggcc agttccataa gcagattgct 1320
gtcatgctgg gccagatctt aaatctgacc cagggcttga aagacaaca gagtcccctg 1380
cacctcgtcc agatgccacc tgtgattgtc gagacggccc gttcccacca gcggtcttct 1440
agcgagtctc acacacagag ctttcagagc cggaagcctt tcttttcatg gtggtagctc 1500
cagaggcagg cagaggaaat attgtcagag actggtggga ggaagcctgg ggagtgggt 1560
gcagaaaaag ccagagaagc cggtgagag cagcacctt aagagccctc tctctctgct 1620
tgccaccctg ctcagagctt tccaccaca gggagaagca caatcaggaa cagtgagtgc 1680
tcctcgcctt tctgatgtgg gggaggctgg agctccatgc acgtagtcca gatgcctggg 1740
aaggaacatc tcccttcag catctgctgg tagcaggctg ggacagtccc ttccttcct 1800
gaaaccctgc tctattgcaa ttcctatta tattctgcat cagaaaaaca aacaaaaca 1860
aaacaacttt aaatgcttgt agcagaacct cgggtcatct catgtcagaa acctttaatc 1920
caggcctaaa tttgcataga cctgacattc agctgccttg cagttgcttc ctccatgag 1980
ccaagtggt gtcagagggc aactggatga ctgcagtac cacagcactg ggacagacag 2040
aagccacacc tttcttttgg gtttttgcca agcctctcc atctccatc agtgetgtgg 2100
gctggctgca agcctcgaag cagttctcct ggaagggagg tttttgcttt acccccgcca 2160
gcacttcgc acacaatcat agagaacctc tctgctctct gctggcctac agcttgtctg 2220

ES 2 795 927 T3

tttctcaagc agaggcagga agagctagtc ttagcattta tattttaata ggaagttgac 2280
 tcccagcatg taaaagtgat ccacgcagcc ggagtgatg ccgggagcta agtggctat 2340
 gggagaacat atcccacctt gcttcctgag tccttggctc caatcttctc atttgttcct 2400
 ctctgtttta attttttccc cccaactcct ttgatgtaag agttcagttt gtcttcggga 2460
 gtgggtctct gcaagggtc tgggatgagt cttggcttc aagaggacag gctattaggt 2520
 tcttgactt tttctgtgc taccgtgct gcttgggtga agtaacagga cgtggattct 2580
 gcctcataag tggcagtttc cctttctctc ctgacttgc ctaggccgat ttctctatgg 2640
 ctccctgag aaaggtgagg cccaaaggag agaggccttc aaactgtccc aggtcctgag 2700
 cagctcagtg cgtatcttct tgcctccatg tgtcttttc cctgctgcct cactccccac 2760
 ccccacttgc caggtgtttg agccatttct acaccaaagc aaagtacggc ctccaggagg 2820
 agtaaaaagg gtgccatctg tgtctggagg ggcagctgtg ttcatgccct gtgctactgg 2880
 acatttcaca attctggcac cttgctgattg gtcagtcaac ctccagaaagt aactatcttg 2940
 aaggtttgaa aaacaaccaa agaaaggag tgaggactat ggctgcatgt cctctgcttg 3000
 cccgctgca gagcagagat gtgcagccct ctggctcagct ggtccaggct ggtccccgcc 3060
 ggtccccctc cagtcagcc accaagagtc caottgtccc gggcttccac ctggctgaca 3120
 ggaagaattt ctgagagctg gatgtgcatg ccctgtggac gaaggtacag ctgcctgccc 3180
 tgccccaatc ccagccccga caatcacatg cagctgactc ggacactggc cttgggaaca 3240
 atgttcgaga gaacacttgc cccttgactg taggagccag aaggggaccc aggtgtgcat 3300
 agctctctgt agacattttt acccaaacct gttggtaaag tgcccatctg gtgctcaaga 3360
 gagcctgggg gtctaacagg gagccccgct gcctcacctg gccacagcct ccacaccaga 3420
 tctccacatt gtcttgatcc agaccagctc tgtgatcaga aggaaattgg gtccagtgt 3480
 ggagagagct ggtcctgggc ctggcaggca agagtgtggg catcctttcc tggcctttct 3540
 ccactctccc tcaagcctgt gctcaggtt ccttgaatgt ggactctgga agagccaggg 3600
 gcccagaatg ccgggggagg cttctgagtg gcactcatgg aacaccgtcc ctctgccagc 3660
 catagccct gcctccagtg tcagggaatg gaggctgggc tgcgagagtg ttgctgcccc 3720
 ctgtgtcatt cttctaatac aatgtagaaa ttgtacgtaa tgtatttaa tcaacgcaa 3780
 tgtatgaata acaatacag ttctgacct ttttgtccag tttctttggg ggaaggaaga 3840
 caaagaaggt aggaacggaa ttttgagggc aaagaaacct gtgtttccat ggaattgctg 3900
 agacgtggct cctggggcta tttctcccta ataaaggatg atccaggtcc tcatttccaa 3960
 agtcccaatg ctctgaaaac caaaagtatt tcataaccc atttgaaacc aaacctgacc 4020
 tgaacttaca ctgataggaa gctatgggta attatgatgt gttcctttta gtgtgattct 4080
 ttgttgcaga aatgtcaata tattttatga catggctccc tactagggat tatacagtat 4140
 ttgtgacta cttcctaaga gccaaaaata aaaaatctga attcc 4185

5 <210> 50
 <211> 1455
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 50

ES 2 795 927 T3

gccgagccag ccccttcacc accagccggc cgcgccccgg gaaggggaagt ttgtggcggg 60
 ggaggttcgt acgggaggag ggggaggcgc ccacgcatct ggggctgact cgctctttcg 120
 caaaacgtct gggaggagtc cctggggcca caaaactgcc tccttcctga ggccagaagg 180
 agagaagacg tgcagggacc cgcgcacag gagctgccct cgcgacatgg gtcacccgcc 240
 gctgctgccg ctgctgctgc tgctccacac ctgctgccca gcctcttggg gcctgcggtg 300
 catgcagtgt aagaccaacg gggattgccg tgtggaagag tgcgccctgg gacaggacct 360
 ctgcaggacc acgatcgtgc gcttgtggga agaaggagaa gagctggagc tgggtggagaa 420
 aagctgtacc cactcagaga agaccaacag gaccctgagc tatcggactg gcttgaagat 480
 caccagcctt accgaggttg tgtgtgggtt agacttgtgc aaccagggca actctggccg 540
 ggctgtcacc tattcccga gcccgtacct cgaatgcatt tcctgtggct catcagacat 600
 gagctgtgag aggggcccgc accagagcct gcagtgccgc agccctgaag aacagtgcct 660
 ggatgtggtg acccactgga tccaggaagg tgaagaaggg cgtccaaagg atgaccgcca 720
 cctccgtggc tgtggctacc ttcccggctg cccgggctcc aatggtttcc acaacaacga 780
 caccttcac ttctgaaat gctgcaacac caccaaatgc aacgagggcc caatcctgga 840
 gcttgaaaat ctgccgcaga atggccgcca gtgttacagc tgcaagggga acagcaccga 900
 tggatgctcc tctgaagaga ctttcctcat tgactgccga ggccccatga atcaatgtct 960
 ggtagccacc ggcaactcac aacgctcact ctggggaagc tggttgccat gtaaaagtac 1020
 tactgccctg agaccacat gctgtgagga agcccaagct actcatgtat aatgccatg 1080
 tggagataga gcccagatg ttccagccat ctgagcccag gcaccagaca agtgggtgaa 1140
 gaagccacct tggacatgta gcccagcag atgtgatata gagaagaaac aggaaacttg 1200
 gctatattag ttctctaggg ctgcctgtga taaattatta caaactttat aaactaacac 1260
 attgtgtgcc tatatcaaaa catcatggaa ggacaggcac agtggctcat gcctgtagtc 1320
 ctgaccttt gggaggtgga gaaaggaaga tctcttgagc tcaggagttc aagatcagcc 1380
 tgggcaacac agtgagacct catctccact aaaaataaaa aaaaattggc tggaaaaaaa 1440
 aaaaaaaaaa aaaaa 1455

<210> 51
 <211> 1828
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 51

5

ES 2 795 927 T3

cagttacagg gagcaccacc agggaacatc tcggggagcc tggttggaag ctgcaggctt 60
 agtctgtcgg ctgcgggtct ctgactgccc tgtggggagg gtcttgcctt aacatccctt 120
 gcatttggct gcaaagaaat ctgcttgaa gaaggggta cgctgtttg cggggcagaa 180
 actccgctga gcagaacttg ccgccagaat gtcctcctg ttgctgagta tcatcgtcct 240
 ccacgtcgg gtgctggtgc tgctgttcgt ctccacgac gtcagccaat ggatcgtggg 300
 caatggacac gcaactgatc tctggcagaa ctgtagcacc tcttcctcag gaaatgtcca 360
 ccactgtttc tcatcatcac caaacgaatg gctgcagtct gtccaggcca ccatgatcct 420
 gtcgatcacc ttcagcattc tgtctctgtt cctgttcttc tgccaactct taccctcac 480
 caaggggggc aggttttaca tcaactggaat cttccaaatt cttgctggtc tgtgcgtgat 540
 gagtgcctgc gccatctaca cgggtgaggca cccggagtgg catctcaact cggattactc 600
 ctacggtttc gcctacatcc tggcctgggt ggccttcccc ctggcccttc tcagcggtgt 660
 catctatgtg atcttgcgga aacgcgaatg aggcgccag acggtctgtc tgaggctctg 720
 agcgtacata ggaaggggag gaagggaaaa cagaaagcag acaaagaaaa aagagctagc 780
 ccaaaatccc aaactcaaac caaaccaaac agaaagcagt ggaggtgggg gttgctgttg 840
 attgaagatg tatataatat ctccggttta taaacctat ttataaact tttacatat 900
 atgtacatag tattgtttgc tttttatgtt gaccatcagc ctogtgttga gccttaaaga 960
 agtagctaag gaactttaca tctaactcagc ataatccagc tcagtatttt tgttttgttt 1020
 tttgtttgtt tgttttgttt taccagaaa taagataact ccatctcggc ccttcccttt 1080
 catctgaaag aagatacctc cctcccagtc cacctcattt agaaaaccaa agtgtgggta 1140
 gaaaccccaa atgtccaaaa gcccttttct ggtgggtgac ccagtgcac caacagaaac 1200
 agccgctgcc cgaacctctg tgtgaagctt tacgcgcaca cggacaaaat gcccaaactg 1260
 gagcccttgc aaaaacacgg cttgtggcat tggcatactt gcccttacag gtggagtac 1320
 ttcgtcacac atctaaatga gaaatcagtg acaacaagtc tttgaaatgg tgctatggat 1380
 ttaccattcc ttattatcac taatcatcta aacaactcac tggaaatcca attaacaatt 1440
 ttacaacata agatagaatg gagacctgaa taattctgtg taatataaat ggtttataac 1500
 tgcttttcta cctagctagg ctgctattat tactataatg agtaaatcat aaagccttca 1560
 tcaactccac atttttctta cggtcggagc atcagaacaa gcgtctagac tccttgggac 1620
 cgtgagttcc tagagcttgg ctgggtctag gctgttctgt gcctccaagg actgtctggc 1680
 aatgacttgt attggccacc aactgtagat gtatatatgg tgcccttctg atgctaagac 1740
 tccagacctt ttgtttttgc tttgcatttt ctgattttat accaactgtg tggactaaga 1800
 tgcattaaaa taaacatcag agtaactc 1828

5 <210> 52
 <211> 3324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 52

ES 2 795 927 T3

gacctcgtga aataaaagtg cagaaaacaa acccaggcga tcacagcagc agccgccgcg 60
gcagcagcac caacagcagc aggagcagga ggagccggag gaggaggagg aggaggaggg 120
aaagttagag ttggggctgg cgctccggag ttgctgggct cagcgcagct cccattcatt 180
aaggaaccag ctgcggagga aggtggccga gcgcccgcgc tgcccactcg ctcgctcgcg 240
cactcagacg cgcgccacaa cagcgcgccc caagctgcbc agctctgcaa aagtttctgc 300
tcgggatctg gctctcttcc ccttggaact tagaacgatt tagggttgac agaggaaagc 360
agaggcgcgc aggaggagca gaaaacacca ccttctgcag ttggaggcag gcagccccgg 420
ctgcaactca gccccgcgc cgggagccgg ggccgaccgc ccaactatcc cagcagcctc 480
ggccagagag cgcaccgggc gcctgggtgt gtggctgctg ttgcgggacg tcttcgcggg 540
gcgggaggct cgcgccgag ccagcgcctat gcaaaactac aagtacgaca aagcgatcgt 600
cccggagagc aagaacgggc gcagccccgc gctcaacaac aaccggagga ggagcggcag 660
caagcgggtg ctgctcatct gcctcgacct cttctgcctc ttcattggcg gcctcccctt 720
cctcatcatc gagacaagca ccatcaagcc ttaccaccga gggttttact gcaatgatga 780
gagcatcaag taccactga aaactggtga gacaataaat gacgctgtgc tctgtgccgt 840
ggggatcgtc attgccatcc tcgcatcat cacgggggaa ttctaccgga tctattacct 900
gaagaagtgc cggtcgacga ttcagaacct ctacgtggca gcactctata agcaagtggg 960
ctgcttctc tttggctgtg ccatcagcca gtctttcaca gacattgcca aagtgtccat 1020
agggcgcctg cgtcctcact tcttgagtgt ctgcaaccct gatttcagcc agatcaactg 1080
ctctgaaggc tacattcaga actacagatg cagaggatg gacagcaaag tccaggaagc 1140
caggaagtc tcttctctg gccatgcctc cttctccatg tacactatgc tgtatttggg 1200
gctatacctg caggccccct tcacttggcg aggagccgc ctgctccggc ccctcctgca 1260
gttacacctg atcatgatgg ccttctacac gggactgtct cgcgtatcag accacaagca 1320
ccatcccagt gatgttctgg caggatttgc tcaaggagcc ctggtggcct gctgcatagt 1380
tttctcgtg tctgacctct tcaagactaa gacgacgctc tcctgcctg ccctgctat 1440
ccggaaggaa atcctttcac ctgtggacat tattgacagc aacaatcacc acaacatgat 1500
gtaggtgcca cccacctcct gagctgtttt tgtaaaatga ctgctgacag caagtctctg 1560
ctgctctcca atctcatcag acagtagaat gtagggaaaa acttttgccc gactgatttt 1620

ES 2 795 927 T3

taaaaaggaa aaaaaaatg ttttactatg tggccttcca aaataggtag tgtttgccta 1680
 tgtggaaca acagcaaact aacaccaagt gccagagtcc tggatgtgca attggttaa 1740
 gtgttcattg tctagtgaac acagcttggt caggaacaaa cactaaaacg atttgagtag 1800
 aggctgctgg tcaccttttg tgacctgagg aatcccaggc ctgtgagaaa agcaaaaatt 1860
 cacattgcag cacatgatgc cagaaatagc actgaatcaa gaaaatagcc attgctggagc 1920
 tgccctcttg agtctttctg tccatcccat tctattctgt actgtgactt tagttcagga 1980
 agttttgttt tgtgttttaa ataaaaggaa agagcaagtt tgctcagtca agtgatcaga 2040
 tccccaatct agattcccag ttctaaggcc ttatcacctc ccctgcccac aggccaaaca 2100
 ccatagtcc tcacattagt gattagcaga ctctttgtgg acgagtgaat ttcacaaaca 2160
 gcacaatttc agaagaaatc gagggcacag gccctcactt ttcttctttt gacgcatcat 2220
 cctgtgatgt tgaatgtca attgcaggat gctgatgttg tgcacgtcaa tcaccgggca 2280
 cttgcatact cttagaaaca gttcgacttc ggttactgcc ttctcccttg aaatccttgc 2340
 tgcgtgcccc ccaggatttc ctgtgagggc ccaggaatga gcaaggcatg gtctgccacc 2400
 agctgacgga aagcagcctt ctgtacaaca gatgggaggg tgaagggggc agaatgaaaa 2460
 tcgaaccaac cttttagctg ttgcaaatca gaaggagcca gagaagcagc cagtctcatg 2520
 catgagaggt tacccttcag gatgacagag ctgagggctc ttgtaggagt tgctcttgc 2580
 gtgtaaagca ctattgtctt ggggttgagc cctagggcag ttcttggtag gttctgctgg 2640
 gcagaacata tgggttaaat ctcggtagag agtttccctc atcctctatc cgtaagtgc 2700
 cttccatgca aggtcccact ctaggtgata gacagggacc ccttctactg aacctttgag 2760
 gaaaggagga aggaagaaat gcgttttagat cttggatgca gaccttcaa agggttaaat 2820
 gtaaccatat ggatcaacca catgcacatc cttactacag aatccgtcct ttcatttcaa 2880
 cttatagcaa gctatgattt ttatatataa atattatata aataatgtat aaaacattaa 2940
 aagttaacta tgtaagatat tatttctgaa acaatttagc tatatccact atgattataa 3000
 actgtgtctc gacctgtggt atttacatta gctgcttaaa aaagcattga gttaattttt 3060
 ttaaataca actaaaatat catagtcttg tggtagacat tgttttataa tgaaataact 3120
 gcaactagag aaaactgtat aaaaacatta aattgtcagt atttttgtaa ggttccattt 3180
 tgtaaagaga ataattttca aagacttttg tagcatacaa agtgaaaact tgtatctgcg 3240
 aaactatact tgtattaaat gtgcttttta aataaaagct cgtaacacaa ctaattaagg 3300
 acttgcaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3324

<210> 53
 <211> 6107
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 53

ES 2 795 927 T3

aatgacgac aacggtgagg gttctcgggc ggggcctggg acaggcagct ccggggtccg 60
 cggtttcaca tcggaacaa aacagcggct ggtctggaag gaacctgagc tacgagccgc 120
 ggcggcagcg ggcggcggg gaagcgtata cctaactctgg gagcctgcaa gtgacaacag 180
 cctttgcggt ccttagacag cttggcctgg aggagaacac atgaaagaaa gaacctcaag 240
 aggctttggt ttctgtgaaa cagtatttct atacagttgc tccaatgaca gagttacctg 300
 caccgtgtc ctacttccag aatgcacaga tgtctgagga caaccacctg agcaatactg 360
 tacgtagcca gaatgacaat agagaacggc aggagcacia cgacagacgg agccttggcc 420
 accctgagcc attatctaatt ggacgacccc agggtaactc ccggcaggtg gtggagcaag 480
 atgaggaaga agatgaggag ctgacattga aatatggcgc caagcatgtg atcatgctct 540
 ttgtccctgt gactctctgc atgggtgtgg tcgtggctac cattaagtca gtcagctttt 600
 ataccggaa ggatgggag ctaatctata cccattcac agaagatacc gagactgtgg 660
 gccagagagc cctgcaactca attctgaatg ctgccatcat gatcagtgctc attgttgtca 720
 tgactatcct cctgggtggt ctgtataaat acaggtgcta taaggtcatc catgcctggc 780
 ttattatata atctctattg ttgctgttct tttttcatt catttacttg ggggaagtgt 840
 ttaaaccta taacgttctg gtggactaca ttactgttgc actcctgatc tggaaatttg 900
 gtgtgtggg aatgatttcc attcactgga aaggtccact tcgactccag caggcatatc 960
 tcattatgat tagtgccctc atggccctgg tgtttatcaa gtacctccct gaatggactg 1020
 cgtggctcat cttggctgtg atttcagtat atgatttagt ggctgttttg tgtccgaaag 1080
 gtccacttgc tatgctggtt gaaacagctc aggagagaaa tgaaacgctt tttccagctc 1140
 tcatttactc ctcaacaatg gtgtggttgg tgaatatggc agaaggagac ccggaagctc 1200
 aaaggagagt atccaaaaat tccaagtata atgcagaaag cacagaaag gagtcacaag 1260
 aactgttgc agagaatgat gatggcgggt tcagtgagga atgggaagcc cagagggaca 1320
 gtcacttagg gcctcatcgc tctacacctg agtcacgagc tgctgtccag gaactttcca 1380
 gcagtatcct cgtggtgaa gaccagaggg aaaggggagt aaaacttggg ttgggagatt 1440
 tcattttcta cagtgttctg gttggtaaag cctcagcaac agccagtgga gactggaaca 1500
 caaccatagc ctgtttcgta gccatattaa ttggtttgtg cottacatta ttactccttg 1560
 ccattttcaa gaaagcattg ccagctcttc caatctccat cacctttggg ottgttttct 1620
 actttgccac agattatctt gtacagcctt ttatggacca attagcattc catcaatfff 1680
 atatctagca tttttcgggt tagaatccca tggatgtttc ttctttgact ataacaaaat 1740
 ctggggagga caaaggtgat tttcctgtgt ccacatctaa caaagtcaag attcccggct 1800

ES 2 795 927 T3

ggacttttgc agcttccttc caagtcttcc tgaccacctt gcaactattgg actttggaag 1860
 gaggtgocct tagaaaaacga ttttgaacat acttcatcgc agtggactgt gtcctcgggt 1920
 gcagaaacta ccagatttga gggacgaggt caaggagata tgataggccc ggaagttgct 1980
 gtgccccatc agcagcttga cgcgtggtca caggacgatt tcaactgacac tgcgaactct 2040
 caggactacc gttaccaaga ggtaggtga agtggtttaa accaaacgga actcttcatc 2100
 ttaaaactaca cgttgaaaat caaccacaata attctgtatt aactgaattc tgaacttttc 2160
 aggaggtact gtgaggaaga gcaggcacca gcagcagaat ggggaatgga gaggtgggca 2220
 ggggttccag cttccctttg attttttgcg gcagaactcat cctttttaaa tgagacttgt 2280
 tttccctctc cttttagtca agtcaaatat gtatattgoc tttggcaatt cttcttctca 2340
 agcaactgaca ctcattaccg tctgtgattg ccatttcttc ccaaggccag tctgaacctg 2400
 aggttgcttt atcctaaaag ttttaacctc aggttccaaa ttcagtaaat tttggaaaca 2460
 gtacagctat ttctcatcaa ttctctatca tgttgaagtc aaatttggat tttccaccaa 2520
 attctgaatt tgtagacata cttgtacgct caacttcccc agatgcctcc tctgtcctca 2580
 ttcttctctc ccacacaagc agtctttttc tacagccagt aaggcagctc tgtcgtggta 2640
 gcagatggtc ccattattct agggctctac tctttgtatg atgaaaagaa tgtgttatga 2700
 atcggtgctg tcagccctgc tgtcagacct tcttccacag caaatgagat gtatgcccaa 2760
 agacggtaga attaaagaag agtaaaatgg ctggtgaagc actttctgtc ctggtatttt 2820
 gtttttgctt ttgccacaca gtagctcaga atttgaacaa atagccaaaa gctggtggtt 2880
 gatgaattat gaactagtgt tatcaacaca aagcaagagt tggggaaagc catatttaac 2940
 ttggtgagct gtgggagAAC ctggtggcag aaggagaacc aactgccaaG gggaaagaga 3000
 aggggcctcc agcagcgaag gggatacagt gagctaata ga tgtcaaggag gagtttcagg 3060
 ttattctcgt cagctccaca aatgggtgct ttgtggtctc tgcccgcgtt acctttctc 3120
 tcaatgtacc tttgtgtgaa ctgggcagtG gaggtgcctg ctgcagttac catggagttc 3180
 aggctctggg cagctcagtc aggcaaaaca cacaacagc catcagcctg tgtgggctca 3240
 gggcacctct ggacaaaggc ttgtggggca taacctctt taccacagag agcccttagc 3300
 tatgctgatc agaccgtaag cgtttatgag aaacttagtt tcctcctgtg gctgaggagg 3360
 ggccagcttt ttcttctttt gcctgctggt ttctctccca atctatgata tgatatgacc 3420
 tggtttgggg ctgtcttttg tgtttagaat atttgttttc tgtcccagga tatttcttat 3480
 aagaacctaa cttcaagagt agtgtgcgag tactgatctg aatttaaat aaaattggct 3540
 tatattaggc agtcacagac aggaaaaata agagctatgc aaagaaaggg ggatttaag 3600
 tagtaggttc tatcatctca attcattttt ttccatgaaa tcccttcttc caagattcat 3660
 tccctctctc agacatgtgc tagcatgggt attatcattg agaaagcaca gctacagcaa 3720

ES 2 795 927 T3

agccacctga atagcaatth gtgattggaa gcattcttga gggatcccta atctagagta 3780
 atttatttgt gtaaggatcc caaatgtgth gcacctttca tgatacattt cttctctgaa 3840
 gagggtagct ggggtgtgtg tatttaaatc catcctatgt attactgatt gtcctgtgta 3900
 gaaagatggc aattattctg tctctttctc caagtttgag ccacatctca gccacattgt 3960
 tagacagtgt acagagaacc tatctttcct tttttttttt ttaaaggaca ggattttgct 4020
 gtgttgccca ggctagactt gaactcctgg gctcaagtaa tccacctcag cctgagtagc 4080
 tgagactaca gcccatctta tttctttaaa tcattcatct caggcagaga acttttccct 4140
 caaacattct ttttagaatt agttcagtca ttcctaaaac atccaaatgc tagtcttcca 4200
 ccatgaaaaa tagattgtca ctggaagaa cagtagcaat ttccataagg atgtgccttc 4260
 actcacacgg gacaggcggg ggttatagag tggggcaaaa ccagcagtag agtatgacca 4320
 gccaaagcaa tctgcttaat aaaaagatgg aagacagtaa ggaaggaaag tagccactaa 4380
 gagtctgagt ctgactgggc tacagaataa agggatttta tggacagaat gtcattacat 4440
 gcctatggga ataccaatca tatttgggaag atttgcagat tttttttcag agaggaaaga 4500
 ctcaccttcc tgtttttggt tctcagtagg ttcgtgtgtg ttcctagaat cacagctctg 4560
 actccaaatg actcaatttc tcaattagaa aaagtagaag ctttctaagc aacttgggaag 4620
 aaaacagtca taagtaagca atttgttgat tttactacag aagcaacaac tgaagaggca 4680
 gtgtttttac tttcagactc cgggattccc attctgtagt ctctctgctt ttaaaaacc 4740
 tccttttgca atagatgccc aaacagatga tgtttattac ttgttattta cgtggcctca 4800
 gacagtgtat gtattctoga tataacttgt agagtgtgaa atataagttt aactaccaa 4860
 taaggtctcc cagggttaga tgactgoggg aagccttga tcccaacccc caaggctttg 4920
 tatatttgat catttgtgat ctaaccctgg aagaaaaaga gctcagaaac cactatgaaa 4980
 aaatttgctc agtgttttct gtgttcccgt aggttctgga gtctgaggat gcaaagatga 5040
 ataagataaa ttctcagaat gtagttataa tctctgtttt tctggtatat gccatcttc 5100
 ttttaactct ctaaaatatt gggatattgt caaataacca cttttaacag ttaccattac 5160
 tgagggctta tacattgggt ttataaaagt gacttgattc agaaatcaat ccattcagta 5220
 aagtactcct tctctaaatt tgctgttatg tctataagga acagtttgac ctgcccttct 5280
 cctcacctcc tcacctgcct tccaacattg aatttgggaag gagacgtgaa aattggacat 5340
 ttggttttgc ccttgggctg gaaactatca tataatcata agtttgagcc tagaagtgat 5400
 ccttgtgatc ttctcacctc tttaaattcc cacaacacaa gagattaaaa acagaggttt 5460
 cagctcttca tagtgcgttg tgaatggct ggccagagtg taccaacaaa gctgtcatcg 5520
 ggctcacagc tcagagacat ctgcatgtga tcatctgat agtcctctcc tctaacggga 5580

ES 2 795 927 T3

aacacctcag atttgcatat aaaaaagcac cctggtgctg aaatgaacct ctttcttgaa 5640
 catcaaagct gtctcccaca gccttgggca gcagggtgcc tcttagtgga tgtgctgggt 5700
 ccacctgag cctgacatg tggtagcagc attgccagtt ggtctgtgtg tctgtgtagc 5760
 agggacgatt tcccagaaag caattttcct tttgaaatac gtaattgttg agactaggca 5820
 gtttcaaagt cagctgcata tagtagcaag tacaggactg tcttgttttt ggtgtccttg 5880
 gaggtgctgg ggtgaggggt tcagtgggat catttactct cacatgttgt ctgccttctg 5940
 cttctgtgga cactgctttg tacttaattc agacagactg tgaatacacc tttttataa 6000
 ataccttca aattcttggg aagatataat tttgatagct gattgcagat tttctgtatt 6060
 tgtcagatta ataaagactg catgaatcca aaaaaaaaaa aaaaaaa 6107

<210> 54
 <211> 2869
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 54

agaattcttt ggcaggggag accttagaat cctggggagg agcgagaatg gaatcccggg 60
 gaggaacagg ggtggaatcc ggggggaggc gtcagaacgc caggaggggg cggggccgga 120
 gccagggctg gcttgactcg ggggagcagc ggggtgatcc tgtgacgtca gcgggttcga 180
 accgccggag ctgagcagag ggcggggggt gccgagccgg gcggggagag ctgggcccgg 240
 agagcagaac agggaggcta gagcgcagcg ggaaccggcc cggagccgga gccggagccc 300
 cacaggcacc tactaaaccg cccagccgat cggccccac agagtggccc gcgggcctcc 360
 ggccgggccc agtcccctcc cgggccctcc atggccggg ccgctgccct cctgccgtcg 420
 agatcggcgc cgacggcctg gctgtggcgg ctgctgctgc tgcctgctct ggaaaccgga 480
 gccaggatg tgcgattca agtgcctacc gaggtgcgag gccagctcgg gggcaccgtg 540
 gagctgccgt gccacctgct gccacctgtt cctggactgt acatctccct ggtgacctgg 600
 cagcgcaccag atgcacctgc gaaccaccag aatgtggcgg ccttccacc taagatgggt 660
 cccagcttcc ccagcccga gctggcagc gagcggctgt ccttcgtctc tgccaagcag 720
 agcactgggc aagacacaga ggcagagctc caggacgcca cgctggcctt ccacgggctc 780
 acggtggagg acgagggcaa ctacacttgc gagtttgcca ccttcccaa ggggtccgtc 840
 cgagggatga cctggctcag agtcatagcc aagcccaga accaagctga ggcccagaag 900
 gtcacgttca gccaggacc tacgacagtg gccctctgca tctccaaaga gggccgcca 960
 cctgcccgga tctcctggct ctcatccctg gactgggaag ccaaagagac tcaggtgtca 1020
 gggaccctgg ccggaactgt cactgtcacc agccgcttca ccttgggtgcc ctcgggcccga 1080
 gcagatggtg tcacggctac ctgcaaagtg gagcatgaga gcttcgagga accagccctg 1140

10

ES 2 795 927 T3

atacctgtga ccctctctgt acgctaccct cctgaagtgt ccatctccgg ctatgatgac 1200
 aactggtacc tcggccgtac tgatgccacc ctgagctgtg acgtccgcag caaccagag 1260
 cccacgggct atgactggag cacgacctca ggcaccttcc cgacctccgc agtggcccag 1320
 ggctcccagc tggcatcca cgcagtggac agtctgttca ataccacctt cgtctgcaca 1380
 gtcaccaatg ccgtgggcat gggccgcgct gagcaggtca tctttgtccg agagaccccc 1440
 aacacagcag gcgcaggggc cacaggcggc atcatcgggg gcatcatcgc cgccatcatt 1500
 gctactgctg tggctgccac gggcatcctt atctgccggc agcagcggaa ggagcagacg 1560
 ctgcaggggg cagaggagga cgaagacctg gagggacctc cctcctacaa gccaccgacc 1620
 ccaaaagcga agctggaggc acaggagatg ccctcccagc tcttctactt gggggcctcg 1680
 gagcacagcc cactcaagac cccctacttt gatgctggcg cctcatgcac tgagcaggaa 1740
 atgcctcgat accatgagct gccaccttg gaagaacggg caggacctt gcaccctgga 1800
 gccacaagcc tggggtcccc catcccggtg cctccagggc cacctgctgt ggaagacgtt 1860
 tccctggatc tagaggatga ggagggggag gaggaggaag agtatctgga caagatcaac 1920
 cccatctatg atgctctgtc ctatagcagc ccctctgatt cctaccaggg caaaggcttt 1980
 gtcattgtccc gggccatgta tgtgtgagct gccatgcgcc tggcgtctca catctcacct 2040
 gttgatccct tagctttctt gccaaagatc tagtgccccc tgacctctgg ccaggccact 2100
 gtcagttaac acatatgcat tccatttgtg atgtctacct tgggtggctcc actatgacct 2160
 ctaaccatg agcccagaga aattcacctg gataatggaa tcctggcaac cttatctcat 2220
 gaggcaggag gtggggaagg tgcttctgca caacctctga tcccaggac tcctctccca 2280
 gactgtgacc ttagaccata cctctcacc cccaatgcct cgactcccc aaaatcacia 2340
 agaagacct agacctataa tttgtcttca ggtagtaaat tcccataag tctgctggag 2400
 tgggcgctga gggctccctg ctgctcagac ctgagccctc caggcagcag ggtcccactt 2460
 acccctccc caccctgttc cccaaagggt ggaaagagg gattccccag cccaaggcag 2520
 ggttttccca gcacctcct gtaagcagaa gtctcagggt ccagacctt ccctgagccc 2580
 ccacccccac cccaattcct gcctaccaag caagcagccc cagcctaggg tcagacaggg 2640
 tgagcctcat acagactgtg ccttgatggc cccagccttg ggagaagaat ttactgttaa 2700
 cctggaagac tactgaatca ttttaccctt gcccagtgga ataggacct aacatcccc 2760
 ttccggggaa agtgggcat ctgaattggg gtagcaatt gatactgttt tgtaaacctac 2820
 atttctaca aaatatgaat ttatactttg accaggaaaa aaaaaaaaa 2869

<210> 55
 <211> 1211
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 55

ES 2 795 927 T3

ctgggctcog tgcgctctg tttgccaacc gtccagtccc gcctaccagt gccgggogct 60
ccccacccct ccccoggtc ccccgggtgc cgccatggcc aaagcctacg accacctctt 120
caagttgctg ctgatcgggg actcgggggt gggcaagact tgtctgatca ttcgctttgc 180
agaggacaac ttcaacaaca ottacatctc caccatcgga attgatttca agatccgcac 240
tgtggatata gaggggaaga agatcaaact acaagtctgg gacacggctg gccaaagagc 300
gttcaagaca ataactactg cctactaccg tggagccatg ggcattatcc tagtatacga 360
catcacggat gagaaatctt tcgagaatat tcagaactgg atgaaaagca tcaaggagaa 420
tgcctcggct ggggtggagc gcctcttgct ggggaacaaa tgtgacatgg aggccaaagag 480
gaagtgagcag aaggagcagc ccgataagtt ggctcgagag catggaatcc gatttttoga 540
aactagtgtt aaatccagta tgaatgtgga tgaggctttt agttccctgg cccgggacat 600
cttgctcaag tcaggaggcc ggagatcagc aaacggcaac aagcctcca gtactgacct 660
gaaaacttgt gacaagaaga acaccaacaa gtgctccctg ggctgaggac cctttcttgc 720
ctccccacc cggagactga acctgagggg gacaacggca gagggagtgag gcaggggaga 780
aatagcagag gggcttgagc ggtcacatag gtagatggta aagagaatga ggagaaaaag 840
gagaaaaagg aaaagcagaa aggaaaaaaa ggaagagaga ggaagggaga agggagagga 900
atgaattgag gaagtgaaag aaggcaagga ggtaggaaga gagggaggag gaaaggaagg 960
agagatgcct caggcttcag accttacctg ggttttcagg gcaaacataa atgtaatac 1020
actgatttat tctgttacta gatcaggttt tagggctctg caaaaggcta gctcggcact 1080
aactagggg atttgctcct gttctgtcac ttgtcatggt ctttcttggt attaaaggcc 1140
accatttgca caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200
aaaaaaaaa a 1211

<210> 56
<211> 4877
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 56

ggcggattgg cgggcacgcc ccctcggccc cggcccccctc ccgcctctc tccaccgcct 60
cctctggctc cccggtcaga gggccggagc gagaagatgg cgaagacgta cgattatctc 120
ttcaagctcc tgetgatcgg cgactcgggg gtaggcaaga cctgcctcct gttccgcttc 180
tcagaggagc ccttcaacac caccttcac tccaccatcg gaattgattt taaaattaga 240
acgatagaac tagatggaaa gaaaattaag cttcagatat gggacacagc gggtcaggaa 300
agattccgaa caatcacgac agcgtactac agaggagcca tgggcattat gctggtctat 360

10

ES 2 795 927 T3

gacatcacia atgaaaaatc ctttgacaat attaaaaatt ggatcagaaa cattgaagag 420
catgcctcct cccgatgtcga aagaatgac ctgggtaaca aatgtgatat gaatgacaaa 480
agacaagtgt caaaaagaaag aggggagaag cttagcaattg actatgggat taaattcttg 540
gagacaagcg caaaaatccag tgcaaatgta gaagaggcat tttttacact tgcacgagat 600
ataatgacaa aactcaacag aaaaatgaat gacagcaatt cagcaggagc aggtggacca 660
gtgaaaataa cagaaaaccg atcaaaagag accagtttct ttcggtgctc gctactttga 720
tgaactcctt ctgagagact gcagcacacc tagagggcc tttcctgctt ctctgaaagc 780
acaggtcacc cagcctcaga atcacacctc cccgctgctg ctgagagcac cactgaactt 840
agacctctca acacagtatg ccaagtggat tccagcctca tggcctagca aaagaacaga 900
ctcccttttt caaacatgga agcaatgaag tggagacaca tgcaggacct aactcgtttt 960
ttccttggtt tattacctgt tgcagaagcg gttatcttct ttttttactt tgcacatcag 1020
tgttagcctt tccctatttc agcacaatct tagactcata tttgcacact tttgtgtcgt 1080
gaagtcttag acaaatgtgt acatgtggca atgttaaaag agcatttaca gcagaggtta 1140
atatactaaa attaaagggg atttggtctg gttcatatgg tcaaatatta ctgccttggg 1200
agcatttatt taagggtctt ttcttaata agaatcatta aagtcattaa aaaaatttac 1260
tgaaatgcc atcttgtcat caaaggccac aatttcttta tttcttcaga ttaagagctt 1320
tgcctcatcc cccagctggt ttccagagtc tgggtagctg aatgaatcac tttaaaatga 1380
ttacctctgc ctaatctata gaaactgcat ttggaaatca ccataatctc atttttccct 1440
ggggtttgta tttgctattc tttcccatgt ttgacttaag tgtaatcact cttaagtaat 1500
attgaaatc tattatctgt ttctatttgt gaacttcttg agctgaaatt ttacgtgggc 1560
tgagagatat accatttagg gtttttagtc agcatctaac tgtgattctg tcaataagga 1620
tatgtaatat attttttctt aggttcactc cttagctggc tggtttagtt gtaataccaa 1680
attcctacca taatccctgt ctacaaaagt taggtttaga ttttagtttg cggaaacctt 1740
ccctatatag agacagatta acttgttgat ataaatttaa tagagctagc tcttggtaat 1800
gggtgaaaata atgagttttg gttggtttta tttggcagat gtttttagaa ataaaagtac 1860
ttagacctag tgcagcctct aggaaaagtc ttgccttttc attagagaaa acaggaccaa 1920
ggttttagtt ttcaaacagc tgttgttgat tgtgtagaac ccagttccat ctgttttggg 1980
tcattgttac agaacttagt ccagtcattt gggctaaagc caaccaaaag cttagttgcc 2040
tttctcaaca aacctggta ctggtatact tttgtagatg aaaccatcac aaggtattta 2100
gtgttaactt gtgtgccaaa ttcagatcac tatgtcgttg ttgctctagc cttcagtgtc 2160
ataacacagc ggggataaaa cagaggggat gagggaaatg aattctgtta ataattatc 2220
ttcctgggat gcctgttttg cttcacaaaag gctactatca tgctggatag ataagaacag 2280

ES 2 795 927 T3

gagatggcag tggaaagga ttgcttgta ccacagagaa ttctcttcaa attaagatat 2340
gtcattagaa tgcttgacc agtcaatctt ttgtacttat ttgaaaatat aggaacaatt 2400
tagcagctgc aaatatgccc aagctatttt taatagatat actaaactta ttgttgacaa 2460
atttcagcct cottaatttt ttttttttg gtaattacct ataggcttaa aagtcattcg 2520
ttgctgttct agtataatta gtagttccgt gattgaaagt ttattgtaat tctactatct 2580
tcaaattaga tacattttca aaaggaaaag ataatttttt agaaacatct taatattcac 2640
tatttcctga aaaaatccaa gcagttaacg ctttctggat ggtaacaaag taccttctaa 2700
aagataagtg ctatgacacc atgtatgaat gtaattctct tagtaattta cctctgacta 2760
tttggtgtct taacgctttg gttatataa tctcaggggt tgtctgcaa ccaaaactga 2820
catattctgt ggtagctttt tattactttt ttttttaaca gaatgctttg ctttggttat 2880
atttcttctt tcttcttttg tcttatatgg attaataact agtctccatg aacttcactt 2940
gaaagagcct gtaaaagta gatgagtcta aaagtgctct ttgaagtagc agcaaattgg 3000
gagtatatgc tctgttatat agaaataaat tgccttgct attttcttac atttagcttt 3060
gctagattgt atatacattg agctaagacc ttaggaaatt cactttctgc atgataaaat 3120
gaccaataa atattccact ttgcttaata atgtacatac agtgcattat ttttctatt 3180
tgtagatgaa tttaatgaca gataattgtc tgttccccgc tgaactgaa gaaatctagt 3240
ttttttgtga acatttttgt ggtcttatgg ataaggtaca tgaagatttt tgcagcagta 3300
ttagtggttc agtggctgca ctttattaat cagtgtgta atttttgaca gtgattggac 3360
tagacctttt caaatagagt ctgagggat cagacagtga aaatgtgctg taactaagta 3420
gcatgtaaat cagttgattg taaaacgttt cgctgggaac ttattttagc tatattttac 3480
ttcagacaga ttatgatata ataactacc tgtgcatcag ttagtaggtg ctgcagggtt 3540
tcttactatt tacagaaaca ttttgtgcag tctttgttat aaattttcag aagactatac 3600
tctttacttt gaaggctctat ttttaatta tacctcattt agctaactag tattctaata 3660
cctggtagaa aaacagtgag ccagccttta agcatctaac aaaatttaga ctctttgttt 3720
tgttttgaac tgaagacatc attgggaaag gtaggaaata ttagtttagg atagagcata 3780
catgtcatat ccagtagcat aaaaaagta ttatctccct gtctcatta ataaatttag 3840
ctgtgcaata taggtgcgtt tttgcagaag tttctagtaa gagattataa ctccatttta 3900
caggttctga atgctcagag tctatattaa ggcttataaa gtttttctg tgatcagtaa 3960
gtgacacatt taagcagaca ttcttttcaa gttcatgact tagattcctt taaaaattta 4020
gttctcaatc tttaaaaacc acatttcatt atgttggtta attattataa attttaagca 4080
ctcatttctg caatcaggtt tctcagaatt tttttttttt aacagaaga gacattcctt 4140

ES 2 795 927 T3

tttccttggt acatccaagg ggggcacagg ggtgggtgga aaggaatgtc taaaaatgaa 4200
atcccttgat atagagggac ctagacggac aggatatgct aaaataattt caaattctag 4260
cacaatttta gagtagaata agtcattttt ttagactaat aaaattaatg gctgtcatgt 4320
tcactctgaa aaaaatctaa atgactgaaa tgtacagaaa taaaattag caaacaatta 4380
ttctagggat attttcagat tttacttcat ttcttgaat gcgtgtgcca tatgcaattg 4440
catttcttgt gcccaagaaac taatagaact tatttcaact tacctttttt taaaatgtga 4500
atthagttat tatagttcaa ttttatggcc ttacagatgg cttttatttt gtttgacgct 4560
gacactgcag ttcccttcat gcaaaatacc ataaactgtt tgatgaaaat catgcccccta 4620
atggaaaactc tctagttttt ccatataact atcctactgt acatgtttta acatatttta 4680
tttttgctcc aatggcttaa tgtgaaaagc tcctgcagat aagtggacct gtcattgtgt 4740
taatcttgtt taagccaatt cattaactgt gtactgatac tgatgctatg ttttttttaa 4800
atggatttta ttccaggtga actttttttt tataataatg ttcgtctaaa ataaaaacta 4860
cataatgaaa atgaaaa 4877

<210> 57
<211> 1288
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 57

cgctgccatg ttgttcctc cgcgctggac gggagcagct ggagcgggag cctggctgcg 60
ctaccgcggc tgcctcctgc tgtgcaggtc cccgacctc tctctgtcct cattgcgccc 120
agacgggccc gccagagct cccgggtcgt cttctgtgtg gccgagagg ttcttgaagc 180
ttttgagatt aacaatggca ggaaaatcat cactttttta agtaattctc cttggagatg 240
gtggagtgg gaagagtta cttatgaaca gatatgtaac taataagttt gataccacgc 300
tcttccatac aataggtgtg gaatttttaa ataaagattt ggaagtggat ggacattttg 360
ttaccatgca gatttgggac acggcaggtc aggagcgatt ccgaagcctg aggacaccat 420
tttacagagg ttctgactgc tgcctgctta cttttagtgt cgatgattca caaagcttcc 480
agaacttaag taactggaag aaagaattca tatattatgc agatgtgaaa gagcctgaga 540
gctttccttt tgtgattctg ggtaacaaga ttgacataag cgaacggcag gtgtctacag 600
aagaagccca agcttggtgc agggacaacg gcgactatcc ttattttgaa acaagtgcaa 660
aagatgccac aaatgtggca gcagcctttg aggaagcggg tcgaagagtt cttgctaccg 720
aggataggtc agatcatttg attcagacag acacagtcaa tcttcaccga aagcccaagc 780
ctagctcatc ttgctgttga ttgttagatt gttgatgcat tctaaccaac tcacacatat 840
acacaaaatc aacatgggga tggagaagag aattagcgtt tgcagcagtg tatcatctac 900

10

ES 2 795 927 T3

taataaaatt aaactaatgt tgctgcttca ttagttgggtg ggagaaggga cacatccact 960
 cttggaggaa tatatttact caataatggc accttacatt tataaattgt aacagttgtc 1020
 taataacggt tctttaattt aaatatgtaa gttgcagagc taataaatga aatgaccaag 1080
 actttaatta taataaaaat aagaaacttg actattctag aagttatact tggatttttt 1140
 cctgggaaaa tggagaacta ctttttatat gtgtatgttt ttatgcaatt agcattgtat 1200
 tcttggttca gggaaatact ttcctaaagc aataatgta gatattaaag attaaaaatc 1260
 aatgtatttg caaaaaaaaa aaaaaaaaa 1288

<210> 58
 <211> 2828
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 58

agcgccccgg aagtgatctg tggcggctgc tgcagagccg ccaggaggag ggtggatctc 60
 ccagagcaa agcgtcggag tctctctcct ccttctctc ctctctctcc tctctctcca 120
 gccgcccagg ctccccgcc acccgtcaga ctctctctc gaccgctccc ggcgcggggc 180
 cttccaggcg acaaggaccg agtaccctcc ggccggagcc acgcagccgc ggcttccgga 240
 gccctcgggg cggcggactg gctcgcggtg cagattcttc ttaatccttt ggtgaaaact 300
 gagacacaaa atggctgcaa ataagcccaa gggtcagaat tctttggctt tacacaaagt 360
 catcatggtg ggcagtgggt gcgtgggcaa gtcagctctg actctacagt tcatgtacga 420
 tgagtttggt gaggactatg agcctaccaa agcagacagc tatcggaaga aggtagtgtc 480
 agatggggag gaagtccaga tcgatatctt agatacagct gggcaggagg actacgctgc 540
 aattagagac aactacttcc gaagtgggga ggggttctc tgtgttttct ctattacaga 600
 aatggaatcc tttgcagcta cagctgactt cagggagcag attttaagag taaaagaaga 660
 tgagaatggt ccatttctac tggttggtaa caaatcagat ttagaagata aaagacaggt 720
 ttctgtagaa gaggcaaaaa acagagctga gcagtggaat gttactacg tggaaacatc 780
 tgctaaaaca cgagctaagt ttgacaaggt attttttgat ttaatgagag aaattcgagc 840
 gagaaagatg gaagacagca aagaaaagaa tggaaaaaag aagaggaaaa gtttagccaa 900
 gagaatcaga gaaagatgct gcattttata atcaaagccc aaactccttt cttatcttga 960
 ccatactaataaatataatt tataagcatt gccattgaag gcttaattga ctgaaattac 1020
 tttacattt tggaaattgt tgtatatcac taaaagcatg aattggaact gcaatgaaag 1080
 tcaaatttac tttaaaaaga aattaatag gcttcaccaa gaagcaaagt tcaacttatt 1140
 tcataattgc ctacatttat catggtcctg aatgtagcgt gtaagcttgt gtttcttggg 1200
 cagtctttct tgaattgaa gaggtgaaat gggggtgggg agtgggagga aaggtgactt 1260

10

ES 2 795 927 T3

cctctggtgt ttattataaa gcttaaattt tatatcattt taaaatgtct tggctctcta 1320
 ctgccttgaa aaatgacaat tgtgaacatg atagttaaac taccactttt tttaccatt 1380
 attatgcaaa atttagaaga aaagttattg gcatggttgt tgcataatagt taaactgaga 1440
 gtaattcatc tgtgaatctg ctttaattac ctggtgagta acttagaaaa gtggtgtaaa 1500
 cttgtacatg gaatTTTTTg aatatgcctt aatttagaaa ctgaaaaata tctggttata 1560
 tcattctggg tgtgttctta ctgacaccag gggccgctg ccccatgtgt cctggtgaga 1620
 aaatatatgc ctggcacagc ttttgtatag aaaattcttg agaagtaact gtccgctaga 1680
 agtctgtcca aatttaaaat gtgtgccata ttctggttct tgaaaaaag attccagagc 1740
 tctttgatcg cttttaataa actgcaagtt cattttaaat gaagggccag catatatact 1800
 tgcaagataa ttttcagctg caaggattca gcaccagtta tgtttgaatg aaccctcctt 1860
 ttctctgaga ttctgggtccc tggaaatccc ttctgctag tggtgagcat gtaagtgtta 1920
 agtttttaat ctgggagcag ggcataaggaa gaaaatgtca gtagtgctaa tgcattttgc 1980
 actagaacgc ttcgggaaaa tattcatgct tgccatctgt tcatttctaa atttatatc 2040
 ataaagttac agtttgatac aggaattatt aggagtaatt cttttctgtt tctgtttata 2100
 atgaagaaca ctgtagctac attttcagaa gttaacatca agccatcaaa cctgggtata 2160
 gtgcagaaaa cgtggcacac actgaccaca cattaggctg tgcaccatt gtgtggtgta 2220
 cctgctggaa gaattctagc atgctacttg gggacataat ttcagtggga aatatgccac 2280
 tgaccgattt ttttttttct ctctttgcag tggggctagg acagttgatt caacaaagta 2340
 ttttttctt ttttctcagt cctaatttga acaggtcaaa gatgtgttca ggcattccag 2400
 gtaacagggtg tgtatgtaaa gttaaaaata ggctttttag gaactcactc tttagatatt 2460
 tacatccagc ttctcatggtt aaatatttgt ccttaagggt tttgagatgt acatctttca 2520
 tttcgtatct ctcataggct atgccatgtg cggaattcaa gttaccaatg taactactggc 2580
 cagcgggccc agcaatctcc atgtgtactt attacagtct tatttaacca ggggtcctaa 2640
 ccactaacat tgtgactttg ctttgagacc tttcctctcc tgggtactga ggtgctatga 2700
 agccaactga caaagatgca tcacgtgtct taggctgatg ccactaccg atttgtttat 2760
 ttgcaatttg agccatttaa agaccaataa acttcctttt ttaaaatgtt aaaaaaaaaa 2820
 aaaaaaaaaa 2828

<210> 59
 <211> 2092
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 59

10 ggcgtaatta aaaagcggcg gaagaagggtg ggagggctcat gacgcagcga gtttcagtcg 60

ES 2 795 927 T3

tgacttttct gggggcatcg cggcgtcccc tttttttgcc tttaaagtaa aacgtcgcgc 120
 cgacgcaccc cccgcgtatt tccggggggcg gaggcggcgg gccacggcgc gaagaggggc 180
 ggtgctgacg ccggccggtc acgtggcgtt gttgtggggg ggaggggcgc cgcgcgcggc 240
 tcggttccgg gcggttggga gcgcgcgagc tagcgcgcga gaggcagccg cgcgccgcgc 300
 cgcacctgct ctgtatgccg ctctctcccc gcgcggccgc cgcgatcac agcagcagga 360
 gccacgcgcg ccgcggttga tgtggttggg cgggggctga ggaggccgcc aagatgccgc 420
 agtccaagtc ccggaagatc gcgatcctgg gctaccggtc tgtggggaaa tcctcattga 480
 cgattcaatt tgttgaaggc caatttggg actcctacga tccaaccata gaaaacactt 540
 ttacaaagt gatcacagta aatggacaag aatcatctct tcaacttcta gacacagccg 600
 ggcaagatga atattctatc tttcctcaga catactccat agatattaat ggctatattc 660
 ttgtgtattc tgttacatca atcaaaaagt ttgaagtgat taaagttatc catggcaaat 720
 tgttgatgat ggtggggaaa gtacaaaata ctattatgtt ggttgggaat aagaaagacc 780
 tgcataatga aagggtgatc agttatgaag aagggaaagc tttggcagaa tcttggaaatg 840
 cagctttttt ggaatcttct gctaaagaaa atcagactgc tgtggatgtt tttcgaagga 900
 taatttttga ggcagaaaaa atggacgggg cagcttcaca aggcaagtct tcatgctcgg 960
 tgatgtgatt ctgctgcaaa gcctgaggac actgggaata tattctacct gaagaagcaa 1020
 actgcccggt ctccctgaag ataaactatg ctctcttttt ctctctgtaa cctgaaagat 1080
 atcatttggg tcagagctcc cctcccttca gattatgta actctgagtc tgcctcaatg 1140
 agttcacttc cattttcaaa ttttaagcaa tcatattttc aatttatata ttgtatttct 1200
 taatattatg accaagaatt ttatcggcat taatttttca gtgtagtttg ttgtttaaaa 1260
 taatgtaatc atcaaaatga tgcataattg tacactacta ttaactaggc ttcagtatat 1320
 cagtgtttat ttcattgtgt taaatgtata ctgttaaata aaatagctgc aaacctcagt 1380
 cctttgtgct actttagtggt gctttcaaa aagagaagcc ttgtcctgag tttctcactt 1440
 ggcttcagga aggccccagg ttggattcca gaaaccagtg aagatgtggc cacaggagga 1500
 ggtgtgctga ggtggctgct gaccgtggac tcctgcgcga gtggcctgca gatgttgggg 1560
 ctgggttaca gctgattgaa gctgagtgcc cctggggggg ctgtgagggg agttcctccc 1620
 cagtgatgaa attctctcct tccacctca aatccetaga cettgactga aatgctccgt 1680
 ggtcgggagc ctggtcaagg aggagagct gctgagaggc attgttcgcc ctgtctcata 1740
 gcttagctcg atgtccgtgt cagacaggag atgattgaga acagccttgc ctgtcactgt 1800
 cctagaacac cctggagttt agtgttctgt gtcagagtct tgggagcctc cttcagaccc 1860
 agatgacggg cctccctctg tccaaggagc agctgtaaag gagaagaggg atttcatttg 1920
 tttggtggct gttacottgt ctgtaagtca aacttggagt tgagcagtgc tttttaaacg 1980
 attccctttt gcagctaaaa tttcacaggc ctatttctaa tacgtaagca aatgttacca 2040
 ttgactttat taataaaata tagttttgct ttgcaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2092

5 <210> 60
 <211> 820
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 60

ES 2 795 927 T3

taagtattct tactgttgca ctggtcttgc tggagataag aggttacagc aaattacatg 540
 atgacctagg agagtttcca tatggattgt ttgaacttgt cgttagtata atatctttcc 600
 tctttttcac tgacatgttc atctactgga ttcacagagg ccttcatcat agactggtat 660
 ataagcgcct acataaacct caccatattt ggaagattcc tactccattt gcaagtcatg 720
 cttttcacc cttttcacc tattgatggc tttcttcaga gtotacotta ccatatatac ccttttatct 780
 ttccattaca caaggtgggt tatttaagtc tgtacatctt ggtaaatatc tggacaattt 840
 ccattcatga cgggtgatttt cgtgtcccc aaatcttaca gccatttatt aatggctcag 900
 ctcatcatac agaccacat atgttctttg actataatta tggacaatat ttcactttgt 960
 gggataggat tggcggctca ttcaaaaatc ctccatcctt tgaggggaag ggaccgctca 1020
 gttatgtgaa ggagatgaca gagggaagc gcagcagcca ttcaggaaat ggctgtaaga 1080
 atgaaaaatt attcaatgga gagtttaca agactgaata gattattgcc cagttattct 1140
 taagtaagga caaagaagga aatatcatcg tatttctttt ttttaataag gaaaaataa 1200
 tatccataca gtcaagatac atagtaaatg gtatcatttg gaaatcagca tcgtgggcac 1260
 tgctgaggaa tgatcctagt ggtaggtcag aagaagatgc tgtgaacacc aggactttaa 1320
 tcttatgctt aaaatgccag atgttgttcg ggggacaact tgtatcttcc tagcagcaga 1380
 tctgtagttt gtatagcttc aacaacaatt ttaaataaga tggagaataa attattgagg 1440
 ggactaggct atatgcattt gccttcatcc acccatgttt attaagaatc attgtgctta 1500
 ataataccaa gactaagcac cataaccaag aaatactaat gtaaagattg tttcttgttt 1560
 caggaatggt taattcttca acgttggat gataatgata acttgttttg actgaataa 1620
 agtactacat cagtgtggaa aaaaattctg atacattagc agctatgtaa atgacctaat 1680
 tgatagcagg tgtaataaga ctatcgtctt cctacacata ggaggctcat tctctggaca 1740
 cactatcacc tattacattt tactgattaa caaataaatt ggaatttaa aatatcgata 1800
 tcaccatgat ttaatccaga tctgggatta tgtagctaaa cattgtgatg attattattt 1860
 aaaaccatta ttttaataaga gtaaaaatat gtgaatctgg atatatttaa aaaaagaaat 1920
 ttgatgcca gataatatac taggcactac tgatttttta gttaaattga tgcactacac 1980
 ttttgatgtt tgaagttaca aacctgtaat tttttttaa aggaaataat tgccaaatac 2040
 ctaggccat tgctgacgat tagttctaaa atcttattcc tctcttctc cctcacttt 2100
 tcctacttc ctctgcaaaa agatttaaca aatacattca taaggaaatg tgtgtttaa 2160
 caaatatatt gcaaaaacat agtttgtaa ggcattctat aagctattta tgtaaatca 2220
 ataaaagttg atcataatta aactgtatca gttgagtatt atagcagcac aaagtattct 2280
 ttgtacagat tttgtgcaa tttgaagcca cagaaatgat gtggattgtt aattgtgtt 2340
 tagaacatcc ccggacactc agtgtcacag ggggaaagaa gtgggtacca cattctgtt 2400

ES 2 795 927 T3

atatttcaca ttttaactag atttgagtgt ttttagcaag aaatcagtct taaaatctaa 2460
tgtctgggat ccagaagaaa atgtctttaa tctgtgagtt attgtcacia tgatcatctta 2520
tttaaatgta ccaattagca ttttgaata ggcaaatgtc atttagtgct tttcaccaat 2580
cccactcacc ccgggtgctc cgccttgccct aagaaaaaga aattaaggag aagtaaaactt 2640
tatttcctaa tataatgtca gctgatattt attgagcttt tcctctttgc ccagagacta 2700
ggacccaaag aagttaagta actattccca ggtttatttc tctctcatat gatgtcccat 2760
gtggatgttt gtggtcagt gacagctttc cacctagtct ttctgagacc caggctcctt 2820
cctctgggg ctctgccttt ctctcagtcc atagagccct ctttggtgaa agagcacata 2880
ggaaaagaag gaaaagtctg tgtggaaaat gtttctgggt caggcctgga agtggtgcat 2940
atctcttccg cccatgttcc tttggacaga actccgtcac atggcccacc tagagagatt 3000
ttgggaaatg tgtccagctg tgtgcctggg aggaaggggg caccattttc ttgagcagct 3060
agacagtttg ccgtatttgt ggtgttctcc tcttgttgat gttgaaatg tgaatgagcc 3120
ataaagtatt tcaggttatc cacacactaa tcatctcagt gtctttaatt cttaactcca 3180
atatgaatgt ttaaagcttc ctctagattc ttattcctat ataactaata gagaagaaag 3240
gacagcttcc tatggggaag acagaggctt cctcatagat gttaggaata atcaaacttg 3300
cccctgccct ttcacccgctc tcaaattctg gtcttttaaa gcagcgttat gttaagtagt 3360
cctaacattg taatatacag tactgccaca ttctcctact ttctattaga ggaagtcaga 3420
gaatatttat ggaagtgagg acccaaatta ccttctacag atgactttta tagttacagg 3480
acagaaagtg aaaatcaagg ttacgttttc tacttttgtg gtagaaattg agaagtgggt 3540
ggatatggtt cgagaagacc tttcagaaac acagagactg agtctttgtc ttccatgctg 3600
tctctgcagt actgagttaa tttccttata cccttgatc atgttttctt cccatctct 3660
agaagctggg gacagatttg gaagagaatt acacaagttc agttttttga tacatggatt 3720
ttacagtgca tgcaggttat ttatgtagag aggaggtctg ggagaaagat ggaaactagg 3780
gagatgactg agaacaaaga tatttgggat taacacagat agaagaaaag tttgaaacca 3840
tgagattgtc acagcatgaa aaaagatatt caaagacact aaccaacttg aggggtgcag 3900
tggctctgaat gtgtcctcca aaatcaaatt gtggaaatgt atttgccagt gagatagtat 3960
gtagaggtgg ggccttgagg aagtgattaa gtcatgaggg ctctgggatt aatgacttaa 4020
aaagaggtgt gaggcagctg ttcagccctt ctgtctcctg tccctttttt tttttttttt 4080
tttgagatgg agtcttgctc tgttgcccca ggctggagtg cagtggcgtg atcttggttc 4140
actgcaagct ccacctcccg ggttcacgce attctctctg ctcagcctcc cgagtagctg 4200
ggactacagg tgcccgccac caccacgccc ggctaatttt ttatattttt agtagagatg 4260

ES 2 795 927 T3

gggtttcacc gtgttagcca ggatggtcct gatctcctga cctcatgato tgectgcctc 4320
 ggcctcccaa agtgctggga ttataggtgt gagccaccat gccagcccc ttctgtccct 4380
 tctaactgta ggaccagca acaaggtacc atcttgaaag cagcaactgg ggactcagca 4440
 gacaccaaac caactggtgc ttaaccgtga ettcccagcc tccagagctg taagaaaata 4500
 aatttctatt atttatagat taccagttg aagatacttt gttaaggcag tacaaatgga 4560
 ctaagacaag ggggaagaaa ttgcatcctc tgatcttccc aacttcttca aattcacaac 4620
 acttgaatga cagtcttatt tcagcaetta ctgctatcac ctattacttt tatgtgtgtc 4680
 ttacctattt gagatgccag attccttggga agtagagacc gtgtctgaat catcattgta 4740
 ttaaaccact catccttaac aaatgcccaa gccatggtta aagttcaata aatactttgt 4800
 tgaatttatt aataaaatgg cagaaatgtc attctcttcc atatatgttt aataaatccc 4860
 tgataggtgc taagcactgc actaggtaaa aattctcttc tgatgctgtc tttttggcca 4920
 accatTTTTT tatcatttat tcattagctg acatttgcta agtgctttgg aggggtcaaa 4980
 aggggaagta atgagaaatc aaagatggtc cctacatcaa ggataaacta tcttttttta 5040
 gtcactcaaa gtcataaacc ttggaaca aaaccacca gtacccaga tttgaccac 5100
 agatgaatca gtactacaag gactggttag agggttgaat gaatctgtat actcagcact 5160
 taacacagca ctctgggtaa aagaaaaaag atcctcaaag atattagttg gttacatcaa 5220
 gaaaggacaa acttaggtta atctataact tcatctcaga ggaacaggaa ctttgagat 5280
 aaacagggtc ctgccacttg caagttgcac catccctggt ttctccatct gtaaattgat 5340
 taaaactctg cctatctaata aagattaaat aagttagaag cattcagtta aatgtcaact 5400
 gaaactattg ttcatgtaaa ttgtgcttga tgcttttct ttctagatto aatgattatt 5460
 gtcattttac ctccataggc cctcaataga aatcagttgc agagggcaga agcctagata 5520
 tttcacctt aaaattggag ggtgaaagac attgaggtga agtagagata gaggtacac 5580
 agaaaaatcg tataagtaaa actaacatcg ttaacattat ttactgtaag ttatcttgt 5640
 aagagtggta aaatacattg tgttgttaa taatttcatt taaaaaatgc atcactttgt 5700
 gtgtttttat attgctaaaa ccataaggcc agtctacaag gttttagat aaaatagaaa 5760
 cataccttcc ttgaaaagca gaataaattt tttaaaggca ggaaggagt gtttgaacca 5820
 tgtgtcaaca agctttactg tcaaagcagg cttttggtat ggaagaaaa atacttataa 5880
 atacttgtt taatatttgc tttattaaaa tacatttaa atacagcatt tttaaatctc 5940
 taagctcaac ttgaagatat aagaacagta aatttgataa aatgagaaa ttacattccc 6000
 atttctttaa caatttgtaa attccaatta tctgaacat ttaataccat ttacatattt 6060
 tattaatcac attttcttaa acatttgata agagatttaa tattttgato caactaccaa 6120
 aaaagcagac ttgtgtactt gacagatttt tctaaacact tcacaactca cgattcaaac 6180

ES 2 795 927 T3

aaagacaaaa tagcatatca aaagttaatc actcagttgg aaagcactca taccataggc 6240
 ttttattcat ttcttgaata attttgttat atcttcctct tttaggctgc aatgagctat 6300
 aattgacta ctgcaactca cgctgggtga cagagcaaga ccctatctct aaaaataaaa 6360
 aagtatatat atataaaaat atcttcctct attataaatt aactcattaa gccatttatt 6420
 tagatgtaaa cttgcccccc tgacatgtgg tatgaaacaa atagaaacct agaaatttag 6480
 tgcataattca aatattaaga cagacactgg tgtggtgact tttgtctgtc gcttcattgg 6540
 gacgtttttt ctttctgac aacttaatga aattataatt tactataatt aagtgtagcc 6600
 atttttactg tagagttcaa tgatcttga tgaacgtgta caccatgta accaccaccc 6660
 ccaatcaaag taaagaacat tttcttacca gaataaattt cctctccgtt tgcagtcatt 6720
 ctccccagcc ctaggtcacc actgatccac cttctgttac tgggaaggta gttttcttcc 6780
 ctgatttaga atttcatata aattaaatca gatagtatat actcttgtgt ttagtttctt 6840
 tagcttaaca tgtttagaga tatttctgtg tgccctgtgc tgtagctttt tgttttcatt 6900
 gctgaatagt atttcattgt aatataccac agttggttta tgtatttgct gatgaatatt 6960
 tgtgttattt ccagcgtggg attattatga ataaagttgc tacaacatt tgtatacaa 7019

<210> 62
 <211> 3485
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 62

agtgcgccag gggagcccgg agaagcaggc tcaggagggg gggagccaga ggaaaagaag 60
 aggaggagaa ggaggaggac cgggggaggg aggcgcggcg cgggaggagg aggggcgcag 120
 ccgcggagcc agtggccccg cttggacgcg ctgctctcca gatacccccg gagctccagc 180
 cgcgcgggac gcgcgctccc gccgctctgc ccctaaactt ctgccgtagc tcccttcaa 240
 gccagcgaat ttattcctta aaaccagaaa ctgaacctcg gcacgggaaa ggagtcgcgcg 300
 gaggagcaaa accacagcag agcaagaaga gcttcagaga gcagccttcc cggagcacca 360
 actccgtgtc gggagtgcag aaaccaacaa gtgagagggc gccgcgctcc cggggcgcag 420
 ctgcgggagg cgggagcagg cgcaggagga ggaagcgagc gcccccagac cccgagcccg 480
 agtccccgag cctgagccgc aatcgctgcg gtactctgct ccggattcgt gtgcgcgggc 540
 tgcgcccagc gctgggcagg aggcttcggt ttgccctggt tgcaagcagc ggctgggagc 600
 agccggtccc tggggaatat gcggcgcgcg tggatcctgc tcacctggg cttggtggcc 660
 tgcgtgtcgg cggagtcgag agcagagctg acatctgata aagacatgta ccttgacaac 720
 agctccattg aagaagcttc aggagtgtat cctattgatg acgatgacta cgcttctgcg 780
 tctggctcgg gagctgatga ggatgtagag agtccagagc tgacaacatc tcgaccactt 840

10

ES 2 795 927 T3

ccaaagatac tgttgactag tgctgctcca aaagtggaaa ccacgacgct gaatatacag 900
 aacaagatac ctgctcagac aaagtcacct gaagaaactg ataaagagaa agttcacctc 960
 tctgactcag aaaggaaaat ggacccagcc gaagaggata caaatgtgta tactgagaaa 1020
 cactcagaca gtctgtttaa acggacagaa gtcctagcag ctgtcattgc tggaggagtt 1080
 attggctttc tctttgcaat ttttcttacc ctgctgttgg tgtatcgcat gagaaagaag 1140
 gatgaaggaa gctatgacct tggagaacgc aaaccatcca gtgctgctta tcagaaggca 1200
 cctactaagg agttttatgc gtaaaactcc aacttagtgt ctctatztat gagatcactg 1260
 aacttttcaa aataaagctt ttgcatagaa taatgaagat ctttggtttt tgttttcatt 1320
 aaagagccat tctggcactt taatgataaa atcccattgt atttaaaaca tttcatgtat 1380
 ttctttagaa caacataaaa ttaaaattta acatctgcag tgttctgtga atagcagtg 1440
 caaaatatta tgttatgaaa accctcgatg ttcatggaat tggtttaaac ttttatgcgc 1500
 aaatacaaaa tgattgtctt tttcctatga ctcaaagatg aaagctgttt catttgtgtc 1560
 agcatgtctc agattgacct taccaagttg gtcttacttt gttaatttat ctggtgtccc 1620
 ctctctctcc tctgcctccc ctcttctgtc ccttaaaacc aaaccctatg cctttttag 1680
 ctgtcatggt gcaatttgc tttgaaaat tcagataatg gtaatttagt gtatatgtga 1740
 ttttcaaata tgtaaaactt aacttcact ttgtataaat ttttaagtgt cagactatcc 1800
 attttacct tgctttatit ttcattacct gtagctttgg gcagatttgc aacagcaat 1860
 taatgtgtaa aattggatta ttactacaaa accgtttagt catatctatc taatcagatc 1920
 ttcttttggg aggatttgat gtaagttact gacaagcctc agcaaaccce aagatgttaa 1980
 cagtatttta agaagttgct gcagattcct ttggccactg tatttggtta tttcttgcaa 2040
 tttgaaggta cgagtagagg tttaaagaaa aatcagtttt tgttcttaaa aatgcattta 2100
 agttgtaaac gtctttttaa gcctttgaag tgcctctgat tctatgtaac ttgttcgaga 2160
 ctggtggtta tgagtatatg taacagttta aaaaaaagt tggatattta taagcacaga 2220
 caattctaata ggtaactttt gtagtcttat gaatagacat aaattgtaat ttgggaacat 2280
 aaaaactact gaataaatca tgtggcctaa tattgaaaat gtcactgtta taaattttgt 2340
 acatttttga tcaaatgtac atctcccctt tgctaacggc cgtctgctct caaggatgac 2400
 gtgggtttga tttctaagt tttcacagt tctgtaaatc aagaccaaag agcctgtcga 2460
 tgagactggt tattaccaga ttacttctg aattggccag aggaaatctg aatgtattat 2520
 cctgtgtgtg tctaggtaga gatattgaa ggctgccagg ggatttcgaa gtttgcaacc 2580
 tttatagat aactgatgac aatattaaga cagacgcctg cttttgcaa taacttacia 2640
 gactgtaaat tccaaagatc tgaatggggc tttctgatg ttggtatcta aggcttaggc 2700

ES 2 795 927 T3

ctatagattg atttaccttt ggaattgtgc tccaaatgtc tactgaagct taaccgaaga 2760
 actaataaat ggactacagt agctcacgtt acaggaagg agggtaggca gggaggctct 2820
 gtgtgttaa atgagggct cactgcttta ggattgaagt ggctgaaag agtgatgcct 2880
 ggggaaggag atggagttat gagggtaactg tggctggtagc tttctgtact aaacatttcc 2940
 tttttctatt ttaccactaa ttttgtttta aactgtgagc cgtccaagtc agaagaagac 3000
 agcaaaaaa gcaacttttc caacatacaa tttactttta ataaagtatg aatatttcat 3060
 tttgagaaca ttccctggaa ttgccacata attcattaaa aacatttttt taagcaaac 3120
 ttggaacagt gtttacttta aatccttaat ggccttaatt aattctcaga ttctgcccc 3180
 atcacttaca gaaccaatc acttttagagt gactaaaagg aaacgatagc ctagctttct 3240
 aaagccacgc tgtgtccctc aattacagag ggtaggaatg ggtatacctc taactgtgca 3300
 aagcagagtg aaattcaatt catagaataa caactgctgg gaatatccgt gccaggaaaa 3360
 gaaaaatttc tggcaaatat tttgtcactg ctgtaaagca aaatatttgt gaaagtgcca 3420
 aaataaagtc tgcacatcca aaagtaaate attgtataga ctgacatcca gttttcttca 3480
 actgt 3485

<210> 63
 <211> 3961
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 63

gaggtcttcc tgtttttgga gggggcaggc accccagggc cgattgtcgc gaatcacctt 60
 cacctctggg ggctcagaat ccctgagcca gaagccagg gcagggctgg gggatacccc 120
 tgctgctcag acaggaaaat gggctcggag cttgcccaat acttcccaga aggacgaggc 180
 tgctgaactt ctcattcggg gctccgggac ctggactgta cccctttctg gcgtcacctc 240
 ctctgtcgc ctggccctcg ccatgcagac cccgcgagcg tcccctccc gcccgccct 300
 gctgcttctg ctgctgctac tggggggcgc ccacggcctc tttcctgagg agccgcccgc 360
 gcttagcgtg gccccaggg actacctgaa cactatccc gtgtttgtgg gcagcgggcc 420
 cggacgcctg acccccgcag aaggtgctga cgacctcaac atccagcgag tcctgcgggt 480
 caacaggacg ctgttcattg gggacagga caacctctac cgcgtagagc tggagcccc 540
 cacgtccacg gagctgcggg accagaggaa gctgacctgg agatctaacc ccagcgacat 600
 aaacgtgtgt cggatgaagg gcaaacagga gggcgagtgt cgaaacttcg taaagtgct 660
 gctccttcgg gacgagtcca cgctctttgt gtgcggttcc aacgccttca acccggtgtg 720
 cgccaactac agcatagaca ccctgcagcc cgtcggagac aacatcagcg gtatggcccg 780
 ctgcccgtag gacccaagc acgccaatgt tgccctcttc tctgacggga tgctcttca 840

10

ES 2 795 927 T3

agctactgtt accgaattcc tagccattga tgctgtcatc taccgcagcc tcggggacag 900
 gcccaacctg cgcaccgtga aacatgactc caagtggttc aaagagcctt actttgtcca 960
 tgcggtggag tggggcagcc atgtctactt cttcttccgg gagattgcga tggagttaa 1020
 ctacctggag aaggtggtgg tgtcccgcgt ggcccagtg tgcaagaacg acgtgggagg 1080
 ctccccccgc gtgctggaga agcagtggac gtocctcctg aaggcgcggc tcaactgctc 1140
 tgtaccggga gactcccatt tctacttcaa cgtgctgcag gctgtcacgg gcgtggtcag 1200
 cctcgggggc cggcccgtgg tcctggccgt tttttccacg cccagcaaca gcatccctgg 1260
 ctcggctgtc tgcgcctttg acctgacaca ggtggcagct gtgtttgaag gccgcttccg 1320
 agagcagaag tcccccgagt ccatctggac gccggtgccg gaggatcagg tgccctgacc 1380
 ccggccccgg tgctgcgcag cccccgggat gcagtacaat gcctccagcg ccttgccgga 1440
 tgacatcctc aactttgtca agaccacccc tctgatggac gaggcggtgc cctcgtggg 1500
 ccatgcgccc tggatcctgc ggaccctgat gaggcaccag ctgactcgag tggctgtgga 1560
 cgtgggagcc ggccccggg gcaaccagac cgttgtcttc ctgggttctg aggcggggac 1620
 ggtcctcaag ttccctcgtc ggcccaatgc cagcacctca gggacgtctg ggctcagtgt 1680
 cttcctggag gagtttgaga cctaccggcc ggacaggtgt ggacggcccg gcggtggcga 1740
 gacagggcag cggctgctga gcttgagct ggacgcagct tcggggggcc tctggctgc 1800
 cttccccccg tgcgtggtcc gagtgcctgt ggctcgtgc cagcagtact cggggtgat 1860
 gaagaactgt atcggcagtc aggacccta ctgcgggtgg gccccgacg gctcctgcat 1920
 cttcctcagc ccgggcacca gagccgcctt tgagcaggac gtgtccgggg ccagcacctc 1980
 aggcctaggg gactgcacag gactcctgcg ggccagcctc tccgaggacc gcgcggggct 2040
 ggtgtcgggt aacctgctgg taacgtcgtc ggtggcggcc ttcgtggtgg gagccgtggt 2100
 gtccggcttc agcgtgggct ggttcgtggg cctccgtgag cggcgggagc tggcccggcg 2160
 caaggacaag gaggccatcc tggcgcacgg ggccggcgag gcggtgctga gcgtcagccg 2220
 cctgggcgag cgcagggcgc agggtcctcg gggccggggc ggaggcggtg gcggtggcgc 2280
 cggggttccc ccggaggccc tgctggcggc cctgatgcag aacggctggg ccaaggccac 2340
 gctgctgcag ggcgggcccc acgacctgga ctcggggctg ctgcccacgc ccgagcagac 2400
 gccctgccc cagaagcgc tgcctcctc gcacctgcac ccccacgccc tgggcccccg 2460
 cgcctgggac caccggccac ccctgctccc ggctcctgct tcatcctccc tctgctgct 2520
 ggcgccccgc cgggcccccg agcagcccc cgcgcctggg gagccgaccc ccgacggccg 2580
 cctctatgct gcccggcccc gccgcctc ccacggcgac ttcccgtca cccccacgc 2640
 cagcccgga cgcggcggg tgggtgctcg gccacgggc ccttggaac cagcctcagc 2700
 cgcgatggc ctcccgggc cctggagccc gccccgacg ggcagcctga ggaggccact 2760

ES 2 795 927 T3

gggcccccac gccctccgg ccgccaccct gcgccgcacc cacacgttca acagcggcga 2820
 ggccccgcct ggggaccgcc accgcggctg ccacgcccg ccgggcacag acttggccca 2880
 cctcctcccc tatggggggg cggacaggac tgcgcccccc gtgccctagg ccggggggccc 2940
 cccgatgcct tggcagtgcc agccacggga accaggagcg agagacggtg ccagaacgcc 3000
 ggggcccggg gcaactccga gtgggtgctc aagtcccccc cgcgaccac ccgcgagtg 3060
 gggggccccc tccgccacaa ggaagcacia ccagctcgcc ctccccctac ccggggccgc 3120
 aggacgctga gacggtttgg gggtaggtgg gcgggaggac tttgctatgg atttgaggtt 3180
 gaccttatgc gcgtaggttt tggttttttt tgcagttttg gtttcttttg cggttttcta 3240
 accaattgca caactccgtt ctccgggtgg cggcaggcag gggaggcttg gacgccggtg 3300
 gggaatgggg ggccacagct gcagacctaa gccctcccc acccctggaa aggtccctcc 3360
 ccaaccagg ccctggcgt gtgtgggtgt gcgtgcgtgt gcgtgccgtg ttcgtgtgca 3420
 aggggccggg gaggtgggcg tgtgtgtgcg tccagcgaa ggctgctgtg ggcgtgtgtg 3480
 tcaagtgggc cacgcgtgca ggggtgtgtt ccacgagcga cgatcgtggt ggccccagcg 3540
 gcctggcgt tggctgagcc gacgctgggg cttccagaag gcccggggt ctccgaggtg 3600
 ccggttagga gtttgaacct cccccactct gcagagggaa gcggggacaa tgcgggggtt 3660
 tcaggcagga gacacgagga gggcctgccc ggaagtca ca tccgagcag ctgtctaaag 3720
 ggcttggggg cctggggggc ggcaaggtg ggtggggccc ctctgtaa at acggccccag 3780
 ggtggtgaga gattccatg ccaccctcc ccttgtgacc tccccctct gacctccagc 3840
 tgaccatgca tgccacgtgg ctggctgggt cctctgccct ctctggagtt tgcctcccc 3900
 agccccctcc ccatcaataa aactctgttt acaaccaccg gcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960
 a 3961

<210> 64
 <211> 4201
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 64

tccggcccc acccaccccc aagaggggcc ttcagctttg gggctcagag gcacgacctc 60
 ctggggaggg ttaaaaggca gacgcccccc cggccccgc gcccccgcgc ccgactcct 120
 tcgcccctc cagcctctcg ccagtgggaa gcggggagca gccgcgcggc cggagtccgg 180
 aggcgagggg aggtcggcgc caacttcccc ggtccacctt aagaggacga tgtagccagc 240
 tcgacagcgt gaccttagaa aaacaagttt gcgcaaagtg gagcggggac ccggcctctg 300
 ggcagccccg gcggcgcttc cagtgccttc cagccctcgc gggcggcgca gccgcggccc 360
 atggagccc ccggcccgc ccccgcccgc ctccggcgc tgcctcgcct gctgctcgc 420

10

ES 2 795 927 T3

gcgtcctgcg	cctggtcagc	agtggcgggt	gaggaggagc	tgcaaggatg	tcagcctgac	480
aagtcctgtg	tggttgacgc	tgagagaca	gccactctgc	gctgcactgc	gacctctctg	540
atccctgtgg	ggcccatcca	gtggttcaga	ggagctggac	caggccggga	attaatctac	600
aatcaaaaag	aaggccactt	cccccggtta	acaactgttt	cagacctcac	aaagagaaac	660
aacatggact	tttccatccg	catcggtaac	atcaccccag	cagatgccgg	cacctactac	720
tgtgtgaagt	tccggaaagg	gagccccgat	gacgtggagt	ttaagtctgg	agcaggcact	780
gagctgtctg	tgccgcgcaa	accctctgcc	cccgtggtat	cgggccctgc	ggcgagggcc	840
acacctcagc	acacagtgag	cttcacctgc	gagtcccacg	gcttctcacc	cagagacatc	900
accctgaaat	ggttcaaaaa	tggaatgag	ctctcagact	tccagaccaa	cgtggacccc	960
gtaggagaga	gcgtgtccta	cagcatccac	agcacagcca	agtggtgctg	gaccgcgag	1020
gacgttcaact	ctcaagtcac	ctgcgaggtg	gccacgtca	ccttgcaagg	ggacctctt	1080
cgtgggactg	ccaacttgtc	tgagaccatc	cgagttccac	ccaccttga	ggttactcaa	1140
cagcccgtga	gggcagagaa	ccaggtgaat	gtcacctgcc	agtgaggaa	gttctacccc	1200
cagagactac	agctgacctg	gttgagaaat	ggaaacgtgt	cccggacaga	aacggcctca	1260
accgttacag	agaacaagga	tggtacctac	aactggatga	gctggctcct	ggtgaatgta	1320
tctgcccaca	gggatgatgt	gaagctcacc	tgccaggtgg	agcatgacgg	gcagccagcg	1380
gtcagcaaaa	gccatgacct	gaaggtctca	gccaccgga	aggagcagg	ctcaaatacc	1440
gccgctgaga	acactggatc	taatgaacgg	aacatctata	ttgtggtggg	tgtggtgtgc	1500
accttctgtg	tgccctact	gatggcggcc	ctctacctcg	tccgaatcag	acagaagaaa	1560
gcccagggct	ccacttcttc	tacaaggttg	catgagcccg	agaagaatgc	cagagaata	1620
acacaggaca	caaatgatat	cacatatgca	gacctgaacc	tgcccaagg	gaagaagcct	1680
gctccccagg	ctgcggagcc	caacaaccac	acggagtatg	ccagcattca	gaccagcccg	1740
cagcccgcgt	cggaggacac	cctcacctat	gctgacctgg	acatggtcca	cctcaaccgg	1800
acccccaaagc	agccggcccc	caagcctgag	ccgtccttct	cagagtacgc	cagcgtccag	1860
gtcccagagg	agtgaatggg	accgtggttt	gctctagcac	ccatctctac	gcgctttctt	1920
gtcccacagg	gagccgccgt	gatgagcaca	gccaaccag	ttccggagg	gctggggcgg	1980
tgcaaggctct	gggaccagc	ggccagggtg	gctcttctct	ccccaccct	ccttggtctct	2040
ccagcacttc	ctgggcagcc	acggccccct	ccccccacat	tgccacatac	ctggaggctg	2100
acgttgccaa	accagccagc	gaaccaacct	gggaagtggc	cagaactgcc	tggggtccaa	2160
gaactcttgt	gcctccgtcc	atcacctatg	gggttttgaa	gacctcgc	tgctccccg	2220
atgctccgaa	gcctgatctt	ccagggtggg	gaggagaaaa	tcccacctcc	cctgacctcc	2280

ES 2 795 927 T3

accacctcca ccaccaccac caccaccacc accaccacta ccaccaccac ccaactgggg 2340
ctagagtggg gaagatttcc cctttagatc aaactgcccc ttccatggaa aagctggaaa 2400
aaaactctgg aacctatata caggcttggg gaggttctg ccaacagtcc tggcctcccc 2460
catccctagg ctaaagagcc atgagtcctg gaggaggaga ggacctctcc caaaggactg 2520
gagacaaaac cctctgcttc cttgggtccc tccaagactc cctggggccc aactgtgttg 2580
ctccaccogg acccatctct cccttctaga cctgagcttg ccctccagc tagcactaag 2640
caacatctcg ctgtggagcg ctgtaaatta ctgagaaatg tgaacgtgc aatcttghaa 2700
ctgaggtgtt agaaaaactg atctgtgggt ttttgtttt tttttttct taaaacaaca 2760
gcaacgtgat cttggctgtc tgtcatgtgt tgaagtccat ggttgggtct tgtgaagtct 2820
gaggtttaac agtttgttgt cctggagggg ttttcttaca gcaagactt gagttcctcc 2880
aagtcaccga accccaagaa tgggcaagaa ggatcaggtc agccactccc tggagacaca 2940
gccttctggc tgggactgac ttggccatgt tctcagctga gccacgggc tggtagtgca 3000
gccttctgtg accccgctgt ggtaagtcca gcctgccag gctgctgag gctgcctct 3060
tgacagtgca gtcttatcga gacccaatgc ctcagctctc tcatccgtaa agtggggata 3120
gtgaagatga caccctccc caccacctct cataagcact ttaggaacac acagagggta 3180
gggatagtgg ccctggcctg ctatcctacc cctttagtga ccgccccat cccggcttc 3240
tgagctgatc cttgaagaag aaatcttcca tttctgctct caaacctac tgggatcaaa 3300
ctggaataaa ttgaagacag ccagggggat ggtgcagctg tgaagctcgg gctgattccc 3360
cctctgtccc agaaggttgg ccagaggggtg tgaccagtt accctttaac ccccacctt 3420
ccagtcgggt gtgagggcct gaccgggccc agggcaagca gatgtcgcaa gccctattta 3480
ttcagtcttc actataactc ttagagttga gacgctaatag ttcatgactc ctggccttgg 3540
gatgcccagg ggatttctgg ctcaggctgt aaaagtagct gagccatcct gccattcct 3600
ggaggtccta caggtgaaac tgcagagctc cagcatagac ccagctctct gggggatggt 3660
cacctgggta tttcaatgat ggcatccagg aattagctga gccaacagac catgtggaca 3720
gctttggcca gagctcccgt gtggcatctg ggagccacag tgaccagcc acctggctca 3780
ggctagtctc aaattccaaa agattggctt gtaaaccctc gtctccctct cttttacca 3840
gagacagcac atacgtgtgc acacgcatgc acacacacat tcagtatttt aaaagaatgt 3900
tttcttgggt ccattttcat tttattttat ttttaattc ttggaggggg aaataaggga 3960
ataaggccaa ggaagatgta tagctttagc tttagcctgg caacctggag aatccacata 4020
ccttgtgtat tgaaccccag gaaaaggaag aggtcgaacc aacctgcgg aaggagcatg 4080
gttccaggag tttattttaa gactgctggg aaggaaaacag gccccatttt gtatatagtt 4140
gcaacttaaa ctttttggct tgcaaaaatat ttttgaata aagatttctg ggtaataatg 4200
a 4201

5 <210> 65
<211> 3333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <400> 65

ES 2 795 927 T3

gtggccgagg	ggcgggtgtca	tgcccccgc	ccgccccgt	ccagccagct	cggccccggg	60
gcttcgggct	gtcggggccg	cgctcccttc	tctgccagg	ggcgagtaca	cctgctcacg	120
taggcgtcat	gaggtctccg	gttcgagacc	tggccccgaa	cgatggcgag	gagagcacgg	180
accgcacgcc	tcttctaccg	ggcgccccac	gggcccgaagc	cgctccagt	tgctgctctg	240
ctcgttacaa	cttagcaatt	ttggcctttt	ttggtttctt	cattgtgtat	gcattacgtg	300
tgaatctgag	tgttgcgtta	gtggatatgg	tagattcaaa	tacaacttta	gaagataata	360
gaacttccaa	ggcgtgtcca	gagcattctg	ctcccataaa	agttcatcat	aatcaaacgg	420
gtaagaagta	ccaatgggat	gcagaaactc	aaggatggat	tctcggttcc	tttttttatg	480
gctacatcat	cacacagatt	cctggaggat	atgttgccag	caaaatagg	gggaaaatgc	540
tgctaggatt	tgggatcctt	ggcactgctg	tcctcaccct	gttccactcc	attgctgcag	600
atthagagt	tggaccactc	attgtactca	gagcactaga	aggactagga	gaggggttta	660
catttccagc	catgcatgcc	atgtggtctt	cttgggctcc	ccctcttgaa	agaagcaaac	720
ttcttagcat	ttcatatgca	ggagcacagc	ttgggacagt	aatttctctt	cctctttctg	780
gaataatttg	ctactatatg	aattggactt	atgtcttcta	cttttttgg	actattggaa	840
tattttgggt	tcttttggg	atctggttag	ttagtgacac	accacaaaaa	cacaagagaa	900
tttccatta	tgaaaaggaa	tacattcttt	catcattaag	aatcagctt	tcttcacaga	960
agtcagtgcc	gtgggtacc	attttaaaat	ccctgccact	ttgggctatc	gtagttgcac	1020
acttttctta	caactggact	ttttataact	tattgacatt	attgcctact	tatatgaagg	1080
agatcctaag	gttcaatggt	caagagaatg	ggtttttatc	ttcattgcct	tatttaggct	1140
cttggttatg	tatgatcctg	tctggtcaag	ctgctgacaa	tttaagggca	aatggaatt	1200
tttcaacttt	atgtgttcgc	agaattttta	gccttatagg	aatgattgga	cctgcagtat	1260
tcctggtagc	tgctggcttc	attggctgtg	attattcttt	ggcogttgct	ttcctaacta	1320
tatcaacaac	actgggaggc	ttttgctctt	ctggatthag	catcaacat	ctggatattg	1380
ctccttcgta	tgctggtatc	ctcctgggca	tcacaaatac	atttgccact	attccaggaa	1440
tggttgggcc	cgtcattgct	aaaagtctga	ccctgataa	cactgttgga	gaatggcaaa	1500
ccgtgttcta	tattgctgct	gctattaatg	tttttgggtc	cattttcttt	acactattcg	1560
ccaaaggtga	agtacaaaac	tgggctctca	atgatcacca	tggacacaga	cactgaagga	1620

ES 2 795 927 T3

accaataaat aatcctgcct ctattaatgt atttttatth atcatgtaac ctcaaagtgc 1680
 cttctgtatt gtgtaagcat tctatgtctt tttttaattg tacttgtatt agatttttaa 1740
 ggcctataat catgaaatat cactagttgc cagaataata aatgaactg tgtttaatta 1800
 tgaataatat gtaagctagg acttctactt taggttcaca tacctgcctg ctagtggggc 1860
 aacatgaagt aggacagttc tgttgatttt ttagggccat actaaaggga atgagctgaa 1920
 acagacctcc tgataccttt gcttaattaa actagatgat aattctcagg tactgataaa 1980
 cacctgttgt tgttcacttt cctcataaaa attgtcagct ctctctgaca cttagacctc 2040
 aaactttagc atctctgtgg agctgccatc cactgtataa tttcgctgg caactggact 2100
 gaggggagtg tgcccaggca gctgccaaagc actccctccc tggcttcagg gtcagagtgc 2160
 ccagcgttta tcagaggcag catccaagcc cagagccagt gtcgactctt cggctggtgc 2220
 cttcctctg aggggctatc aatgtgtaga taaagcctg agtaggcaag agcagtgaga 2280
 tccactgcta tggcttgat acatcctcaa actttccctt cccagcacag aggaatattg 2340
 gctggcatgc aacctgcaaa agaaaaatgc gaagcgccg ggcacggtgg ctcatgcctg 2400
 taatcccagc actttggggg gctgaggtgg gcgaatcatg agatcaggag ttcgagacca 2460
 gcctggccag catggtgaaa ccccatctct actaaaaata caaaaaatta gctgggcgtg 2520
 gtgacggggc cctgtaatcc cagatactca ggaggtgag gtaggagaat cacttgaacc 2580
 tgggaggtgg aagttgcagt gaaccaagat cacgccactg cactccagcc tgggcgatgg 2640
 agcgagactc caactcaaaa aaaaaaaaaag aataaagaaa gaaaagtgcg atgccagtc 2700
 aatcacaat aagatcatcc tggtttaaat ctactctcac atggatcaca gtataaattt 2760
 ctatgtgctg tgtttgttc gtttgtatth tgtagatg gggctctcgtt ttgtcgcca 2820
 ggctggtttt gaactcctgg cttcaagcga tcctcctgtc tcggcctcac aaagtgttga 2880
 gactacaggc atgagccact gtgccagcc tgttctatgt ttttaagcta cacgagaatt 2940
 ttttttttaa ttaattctca ctgtttgttc agtctgtctt catctaagtt tgtgttgcag 3000
 tttaaagtta aagtgacttt taaaggccac atcacctgag actagggtaa tcacttttac 3060
 ttctggttcc tgaatcata tttttccagt ggaccatcct ccagtggctg tggttgttga 3120
 gcatgctttc agaacaccta tgtggcttaa aacttagttt atgttttgtg ttcaacacta 3180
 cgtgtaatat tttaaaactg tttaatgtga tgtgaataca tttatgtaca tttattttta 3240
 aatttgtaaa tagctttaaa ttgctatggc aatgtttctt ttataaatca tcaaaataaa 3300
 cctttgtgaa ttgaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 3333

<210> 66
 <211> 3743
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 66

ES 2 795 927 T3

tttcttctag aagagctttg cgtctttaaac gcccataaccg cagacagctg cctggcgggc	60
gaccagccc catcctgatg gcccaggac acaagcccag gagcgccccg gtgcgcgcgg	120
ttccgcggcc caggggcgcc gggtttggtg gcacagcgag ccccctttct ctagcgaaac	180
ctgtttccct ccaatcttgt ggttgcaget ttccgtacgt atgcaaccga ttataaagtc	240
gtgaccaga acagcagctc tggaaatgta acccatgaaa agatccccat aggcaactgag	300
atagaagga tgaacattht aggattggtc ctgtttgctc tgggtgtagg agtggcctta	360
aagaaactag gctccgaagg agaagacctc atccgtttct tcaattccct caacgaggcg	420
acgatggtgc tgggtgcctg gattatgtgc tcagcgacc cttccctctat gatgaagtgc	480
attgaagaga acaatggtgt ggacaagagg atcagcaggt ttattctccc catcggggcc	540
accgtgaaca tggacggagc agccatcttc cagtgtgtgg ccgcggtgtt cattgcgcaa	600
ctcaacaacg tagagctcaa cgcaggacag attttcacca ttctagtgc tgccacagcg	660
tccagtgtg gagcagcagg cgtgccagct ggaggggtcc tcaccattgc cattatcctg	720
gaggccattg ggtgcctac tcatgacctg cctctgatcc tggctgtgga ctggattgtg	780
gaccggacca ccacggtggt gaatgtggaa ggggatgcc tgggtgcagg cattctccac	840
cacctgaatc agaaggcaac aaagaaaggc gagcaggaac ttgctgaggt gaaagtggaa	900
gccatcccc aactgcaagtc tgaggaggag acatcgcccc tggtgacaca ccagaacccc	960
gctggccccg tggccagtgc ccagaaactg gaatccaagg agtcggttct gtgatggggc	1020
tgggctttgg gcttgctgc cagcagtgat gtcccaccct gttcaccag ccgccagtca	1080
tggacacagg gcaactgccc tgccaacttt taccctocca agcaatgctt tggcccagtc	1140
gctggcctga ggcttacctc tgggcaactg cattgggctc ccagccgga actggttacc	1200
aaggacaagg aactctgac attcggttg atccatgtcc aggtgcaact gtgtgtacac	1260
cagggatctg tttggaaaca accccttgag ctgccaggct caagaaatca tggactcaca	1320
gggtcctgtg tggttacatc ttggaaaaaa tgcagatgta tttcactctc cccggtcagc	1380
tctgcatcag gtgtttctg agcaaaccaa gggggtttat agtcactctgt cgcattgctt	1440
cgagttgcag taattgaaaa aatgctcaaa ttcttagcca tggctggcct ttgctgagct	1500
gggactcagg tgtttaaaga gtttgtgcta tagctaggtg tggatagctt ctgatccctg	1560
ggttctggga gactgcaggt gccgcacatt gtcaagttag aaatactcca ggtgggtgtt	1620
agcactgtgg tggctctctg tccacagcct taggtaaaca acttagattc tgaggtaaaa	1680
gaaaaaagga gaggaatgc agccttggtg gggagaagcg gggcagaggg ttctctaatac	1740
taatcaggac aggacaggtt tcacatacaa ttgtcccagt tcgcatcca gccctggggc	1800

ES 2 795 927 T3

acttttctgc ttccttccag aggcctgggc ctctgataac actttggctt tttctccatt 1860
cacgctgatt tggcaaaagg ccagagatgg gcctccttcc ctggggaggt gtgatgtagt 1920
tatcacattc aggacccttg ttgatttata atctattatt tgaattcaac tggacactct 1980
gtaaaatgct gcaactgcagc aaaaacaaaa ccaccaccac cccagagaaa accatgtact 2040
aattggagtg gggtacccc attcacaggt tcccaggtcc cctggctttg gctgatttca 2100
aaatatagag ccctttcttg ccagtacatc caagtttaaa attatcagcg aaatgggtcca 2160
tgtttttcca attacctgct gacacggttc taagctaagt gaaggggaag atctgagagc 2220
gtgctgtttg tggctgttga tgcataattcg tgatgtaaca ggtcctgggg cctcacttta 2280
ccccatttgt aaaatggggc taatgtcacc tgcctcttac ctacctcaga gggatttggf 2340
gaagcaaaact gtaaatcttc gaaaacgacc atttcacttc ttggatatca agtgctaacc 2400
cagtatgttc ttctttttta tgtaagggac agctttctcc acagagtccf tctgctggf 2460
gaggacagca tttctgagca gggctttggt ctctatgtgc attaggactt ttatcatgcc 2520
cttgttctgt gtgtagttac ttgacagcat caaatgccgc ctcttcctaa tgtccttcaa 2580
gttttcatga actagcaacc ccaccttcca ccatggttct gggcgctga ttttgcctg 2640
actcccagac ccagccactg tttctgccac cctgtaacag gccattaaag ctcccagtg 2700
ttcagcctcc ttcactccct tgttttccct gttgctatgt gtcacctggg ccctacagac 2760
aggggacacac gcttatggat gtgtgtacca ttgagatgag aatgggtaga tggaacggag 2820
accatcaagc cacaccccct tcttaaaact ggggacatga gcctgagcag aaaggggtgaa 2880
gaagagccat gggacacaga gttgacccag ccagggggaa agcccagctc tctttaaacc 2940
agctaagcca ttccagtctc ctgtgaagcc aaaagggacc aggaaccgtg caaaggaaac 3000
tggaaaactt tcccgcctgg gtagagcatg ttgctgatac tcttctgttt tcaagggaaa 3060
caatcacatt gtttgattcc aaatggtaaa tgaacactca ctattcttca ggcttcagta 3120
aatctttttt tcttcttca tatatatata cacaacacac acacacatat gtatatctat 3180
acacacatgt gtgttggtgta tatgcatgtg tgtgtgtgcy tgtgtgtata gttttagctc 3240
caagccaagc aagtttgtgt ttggatagag gggaaactaa ctattaacta caagttgtat 3300
gtctgtggta tcttgatttt ccatttcta aagatgaatt tcacaaaacc ataaagcgtg 3360
aaattagagc tggacttaag actcattggc cgaccatcct gtgtcctggc ctggccctgc 3420
agtaagaagc gtgtctgggt ctggagaagg gtgcttccga gagtgtgcag gtggcccttc 3480
cccttgaggc cgagaagaga gaatgtgctg totatcttcc tggttttcag tccacagagt 3540
cggtagacca ggggttacgt gactggggaa aatctcacat ctcttctct gaaaacattt 3600
ccctgctgt tctctttcta acatgtgtg gtaaatctgt tcagatactg ctcatctgac 3660
tgttttgtac atgtgacaat tgccttaaaa cctagcacag tctcagaaa tgaataccgt 3720
gtttccactg gaaaaaaaa aaa 3743

5 <210> 67
<211> 2214
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <400> 67

ES 2 795 927 T3

cctgtttccc aggaacggtc cccggcttcg ccccccaatt tctaacagcc tgcctgtccc 60
 ccgggaacgt tctaacatcc ttggggagcg ccccagctac aagacactgt cctgagaacg 120
 ctgtcatcac ccgtagttgc aagtttcgga gcggcagtgga gaagcatgcg ggactacgac 180
 gaggtgatcg ccttcctggg cgagtggggg ccctccagc gcctcatctt cttcctgctc 240
 agcgcacgca tcatcccaa tggcttcaat ggtatgtcag tcgtgttcct ggcggggacc 300
 ccgggacacc gctgtcgagt gccggacgcc gcgaacctga gcagcgcctg gcgcaacaac 360
 agtgtcccgc tgcggctgcg ggacggccgc gaggtgcccc acagctgcag ccgctaccgg 420
 ctcgccacca tcgccaactt ctccggcctc gggctggagc cggggcgcgga cgtggacctg 480
 gggcagctgg agcaggagag ctgcctggat ggctgggagt tcagccagga cgtctacctg 540
 tccaccgtcg tgaccgagtg gaatctggtg tgtgaggaca actggaaggt gccctcacc 600
 acctccctgt tcttcgttagc cgtgctcctc ggctccttcg tgcocgggca gctgtcagac 660
 aggtttggca ggaagaacgt tctcttcgca accatggctg tacagactgg cttcagcttc 720
 ctgcagattt tctccatcag ctgggagatg ttcactgtgt tatttgtcat cgtgggcatg 780
 ggccagatct ccaactatgt ggtagccttc atactaggaa cagaaattct tggcaagtca 840
 gttcgtatta tattctctac attaggagtg tgcacatfff ttgcagttgg ctatatgctg 900
 ctgccactgt ttgcttactt catcagagac tggcggatgc tgctgctggc gctgacggtg 960
 ccgggagtgc tgtgtgtccc gctgtggtgg ttcattcctg aatctccccg atggctgata 1020
 tcccagagaa gatttagaga ggctgaagat atcatccaaa aagctgcaaa aatgaacaac 1080
 atagctgtac cagcagtgat atttgattct gtggaggagc taaatcccct gaagcagcag 1140
 aaagctttca ttctggacct gttcaggact cggaatattg ccataatgac cattatgtct 1200
 ttgctgctat ggatgctgac ctcagtggtt tactttgctc tgtctctgga tgctcctaatt 1260
 ttacatggag atgcctacct gaactgtttc ctctctgcct tgattgaaat tccagcttac 1320
 attacagcct ggtgctatt gcgaaccctg cccaggcgtt atatcatagc tgcagtactg 1380
 ttctggggag gaggtgtgct tctcttcatt caactggtac ctgtggatta ttacttctta 1440
 tccattggtc tggatcatgct gggaaaattt gggatcacct ctgctttctc catgctgtat 1500
 gtcttactg ctgagctcta cccaaccctg gtcaggaaca tggcgggtggg ggtcacatcc 1560
 acggcctcca gagtgggcag catcattgcc ccctactttg tttacctcgg tgcttacaac 1620

ES 2 795 927 T3

agaatgctgc cctacatcgt catgggtagt ctgactgtcc tgattggaat cctcaccctt 1680
 tttttccctg aaagtttggg aatgactctt ccagaaacct tagagcagat gcagaaagtg 1740
 aaatggttca gatctgggaa aaaaacaaga gactcaatgg agacagaaga aatcccaag 1800
 gttctaataa ctgcattctg aaaaaatc taccocattt ggtgaagtga aaaacagaaa 1860
 aataagacc cgtggagaaa ttcggttctc ccaactgaaat ggactgactg taacgattga 1920
 caccaaaatg aaccttgcta tcaagaaatg ctctgcatac agtaaacctc ggatgattct 1980
 tccagataat gtccttgctt tacaaccaa ccatttctag agagtctcct tactcattaa 2040
 ttcaatgaaa tggattggta agatgtcttg aaaacatggt agtcaaggac tggtaaaata 2100
 catataaaga ttaacactca tttccaatca tacaataact atccaaataa aaataacatc 2160
 attgtattaa cgcaaatatt aggtgacaac aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2214

<210> 68
 <211> 4797
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 68

ggcgggaggg ggcgggaaat cctcggcctc ggtggcggtg gtggacacgt cgagccgggt 60
 agaagtggag gggccgttcg aagagtcgtg aggggtgac gggttaagat tcggagagag 120
 aggtgctagt ggctggactt gacctgaaa gaatctctg ctgactctca acttttcctg 180
 gaaaaaatgg atcattccca ccatatgggg atgagctata tggactcca cagtaccatg 240
 caaccttctc accatcacc aaccacttca gcctcacact cccatggtgg aggagacagc 300
 agcatgatga tgatgcctat gaccttctac tttggcttta agaagtggga actactgttt 360
 tccggtttgg tgatcaatac agctggagaa atggctggag cttttgtggc agtgttttta 420
 ctagcaatgt tctatgaagg actcaagata gcccgagaga gcctgctgcy taagtcaaaa 480
 gtcagcattc gctacaattc catgcctgtc ccaggaccaa atggaacctat ccttatggag 540
 acacacaaaa ctgttgggca acagatgctg agctttctc acctcctgca aacagtgctg 600
 cacatcatcc aggtggctat aagctacttc ctcatgctca tcttcatgac ctacaacggg 660
 tacctctgca ttgcagtagc agcaggggcc ggtacaggat acttctctt cagctggaag 720
 aaggcagtgg tagtggatat cacagagcat tgccattgac atcaaacctc atggcgtggc 780
 cttatcgatt gcagtgggaa gttgttgaag acttgaagac gtgattcctg ctccaatcat 840
 cccttcttgc tcctctttgt gcacgtacac acacacacac acacacacac acacacacc 900
 ctgctcaaca gaggttagt ttacagtctc tgaactaaag tagtaacctc ccaaattggt 960
 ttttctaata agctgagatt ccatttctc ttaaggagaa gccacccatg agatgtcttt 1020
 tccttctoca tcacttaga gccaaattat atgttcttgt ctaatccatg tagctttttg 1080

10

ES 2 795 927 T3

ttcaatgact	tgatcatctg	cttccttttt	gaatttttaa	cagatagtaa	gtaaatttgg	1140
tggttttttc	ccctgggtca	gtgatggaaa	gggttaact	tcagccagga	ttgatggcag	1200
ctgagggaaa	ttcttgccca	actaaacca	gaactcaaac	ttaacattag	aaaataaggt	1260
ccagggccgg	acacagtggc	ccatgcctgt	aatcccagca	ctttgggggg	ccaaggcagg	1320
ctggatcacc	tgaggacagg	agttcgagac	cagtctggcc	aacatgggga	aaccccgctct	1380
ctactaaaa	tacaaaaatt	agccgggcat	ggtgggtggc	gcctgtaatc	ccagctactc	1440
agaaggtga	ggcaggagaa	tcacttgaac	ctaggaggcg	gaggttgca	tgagccaaga	1500
tggcgccatt	gcactccagc	ctgggtgaca	agagtgaaac	tccatctcaa	aaaaaaagaa	1560
aagaaggtcc	agcttttggg	ttcaatgagt	gggaaataca	ttgtgccttt	ctctagatgt	1620
gatacgttat	acccaaatct	ttgtagtgtg	cagagcggtg	gtttgagact	aaatacaggc	1680
ttagaacttg	cagagtgtgt	attcttggat	ggctgatgca	tcgacttgca	ttcccactta	1740
acactttgat	tagcatgaac	ttgccaatca	aaaaatgaca	atcaatttga	gaaaatagaa	1800
atagatattt	ttaaataaaa	ccattcacag	ttactttgt	cttgatacct	tggtttgtcc	1860
cagctgaagt	gaagcaagag	agtttgaatt	aatttttcca	ttataatggt	ttcgcatgtc	1920
tgcctctaaa	actgtgattt	tcaagcttta	gogtgcatca	gaatcacctg	tagggcttgt	1980
taaaacacta	attgctgggc	ctcaacccaa	aagccccaa	agtggcactt	ctgagttcct	2040
gctgatgtta	caagggacca	cacttttgag	aatctgtgct	ttaagctaag	gaaatattgc	2100
ctggtggggt	ggctgcctgg	tattgggcat	ggaaatttga	attgctgatt	ggtagatggt	2160
gtgtctggac	ttaactcacg	tagtaaatac	tgctgatcaa	tacctaatac	ttccacattt	2220
attgagctcc	acctgtgtgt	atgtgtaccc	aagcacacat	gtgtgaaggg	ctatagccaa	2280
agtattttta	ctagcctgta	tgaaatcact	agtccttatt	tttaaaggtc	tatggtttct	2340
tggaaagtagt	ttgattgttg	agagagacct	ttgatctgca	gtgtaaatct	accagtcatg	2400
ggccagaagg	gcaaaagccc	agctttctct	ttggaaagac	tcaggctgtg	gtttgttgat	2460
ggccagggtt	tcctcaggct	ccaacaactg	tgcttatacc	aagcagatcc	tcaccccca	2520
tataatcatc	tttgttattc	gtggggggtt	aattacatta	caagtggcca	aaaccctgt	2580
tctcagttaa	gaaccacatt	ggatttgtat	tctgttcagt	tgtagtctac	actgcagtct	2640
tattcctggt	tcaaactacc	tctttaaatt	gatttgtctt	gtgctggtct	gttaaactct	2700
gccctccttg	gtgctagatc	cagttgtgcc	tcagggcaga	ggaacaaaa	cacagctatc	2760
ctgttggcct	gtgttgtggt	tttgaagttt	gtactttctc	tgtgggtgcc	agttaaatat	2820
tggagagcaa	ggaatgtgga	cttgtatggc	tttgaaccaa	gagaggggta	tgagcctact	2880
ggattgaggt	taaaatccaa	gaaccaacat	ttagagcttt	gtgcttttct	ctcattccat	2940

ES 2 795 927 T3

cactttgtaa tgatgatact taacatgagc aggggtgaatg acaggtactg acgaagtcca 3000
acacaaaggt ataatacagc ctgttgtcta aagccaagga gtcataaaac catgagaaat 3060
aaataggaat caatagttag tagtgacatt ggtgctctct agaaatctca gcatgagctg 3120
ctatagaata ccctcccagc aacaaaacct aatcagtaag gccagctaga cccaatggct 3180
catgcctgta atcccaacac tttgggaggc caaggtggga ggatggcttg tgtccagaag 3240
ttcgagacca gcctggacaa catagtgaga tcctatctct ataaaaaatc aaaaattagc 3300
caggcatggt ggtgcatacc tatagtctct gctatttggg aggctgaggc aggaggattg 3360
ctttagccct ggaggtcgag gctgcagtaa gccatgattg cgccactgca ctcagcccgg 3420
gtgacaaagc aagaccctgt ctcagaaaaa aagaaaattc aaggccagt t aagacaaaat 3480
gctatgactt tgaaattcac agaaagaaat aacagtttag attaggtctt caggatttca 3540
ggatagagat aatctcctga aaaacctgaa tttcagagat tcttagactg gctgccaaag 3600
gatgaagcta gtgaaggaga aaaagcttaa attccatctt gagctcttgg attgtgataa 3660
tacaatgatt tcattaactt ttcatttctg tatacctggt catttggaaat ttaatgcttg 3720
acttctttgt tcattttgga tctaaacttc tcttttcttc cttcccatt cacatctatt 3780
agaagactgc atcaccattt ctttggcccc cttactctgt tgtcctttcc cttttctttc 3840
agttttttta atcgcatgtc tagtatatta agtctccata gcctcctga tgcagtagac 3900
agtgctatgc tgtggatata ataccaacca gaaattggca tttataaacc tgtaagaga 3960
ctttaagcat gcttcaagag gcagttgacc cactggaatt tctataaggc tggtagccctt 4020
cccagagtta cagaatctta ggtgccgtct ctagtctgtg agggaggaac tcccagcatc 4080
cccattgccc acaaatggaa tcctcactgt atccactagg agattagaaa ttaaggtttc 4140
ttcactactt ctatggtagg gttgtctgaa attcccttcc aggctgtggg tactggtctt 4200
gggttctagt cataaggggt tccttataag gagcaggcgg aggggagtag actttcatgt 4260
gatttaattt tgatcctgcc ctctccagct gctcctcaa aagatacatc aaaagataga 4320
aactctgggc tgggcacagt ggctcacaca ctttgggagg ccaagcgggg gtgcagatca 4380
cctgaggtca ggagtttgag accagcctgg ccaatgtggt gaaaccccat ctctactaaa 4440
aatacaaaaa ttagctgggc gtggtggtgc atgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct 4500
gaggcaggag aatcgcttga acccaggag cggaggtgac agtgagccaa gatggcgcca 4560
ttgactcca gcctgggcga caagagcaaa actccgtctc aaaaaaaaaa aaaagataga 4620
aagtctgcat ttgatataat gccttaatta ctgggtctac aattaatgtt gactgtttta 4680
gattgtaagc tcctggagag cagtattgct gtagtaggaa tgttttaaca gtgtcatatg 4740
aaaaagaaca aaataaatat tttgattttg tgattctaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 4797

<210> 69
<211> 2347
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 69

ES 2 795 927 T3

ggcgtgggac gtgctgcggc gtctagctg gcttacaggg cggcggcggg gtgtgtgtcc 60
 tctgttaaga gtgctactcg cccggggttg atctgtgcat gccactcctg ggtcagacgg 120
 tgaggtcggc gtctgcgagg acgcggcggg ggagtagaag ggcagccgga gacaggcccg 180
 gcgccccctc cgaggctaga cggccccagc ttcgcgggga tcatggcatt gctggtggac 240
 cgagtgcggg gccactggcg aatcgccgcc gggctcctgt tcaacctgct ggtgtccatc 300
 tgcatttgtt tcctcaacaa atggatttat gtgtaccacg gcttccccaa catgagcctg 360
 accctggtgc acttcgtggt cacctggctg ggcttgata tctgccagaa gctggacatc 420
 tttgccccca aaagtctgcc gccctccagg ctctcctcc tggccctcag cttctgtggc 480
 tttgtggtct tcaactaacct ttctctgcag aacaacacca taggcacctc tcagctggcc 540
 aaggccatga ccacgcggg gatcatagcc atccagacct tctgctacca gaaaaccttc 600
 tccaccagaa tccagctcac gctgattcct ataactttag gtgtaatcct aaattcttat 660
 tacgatgtga agtttaattt ccttggaatg gtgtttgctg ctcttggtgt tttagttaca 720
 tccctttatc aagtgtgggt aggagccaaa cagcatgaat tacaagtga ctcaatgcag 780
 ctgctgtact accaggctcc gatgtcatct gccatgttgc tggttgctgt gcccttcttt 840
 gagccagtgt ttggagaagg aggaatattt ggtccctggg cagtttctgc tttgcttatg 900
 gtgctgctat ctggagtaat agctttcatg gtgaacttat caatttattg gatcattggg 960
 aacacttcac ctgtcaccta taacatgttc ggacacttca agttctgcat tactttattc 1020
 ggaggatatg ttttatttaa ggatccactg tccattaatc aggccttgg cattttatgt 1080
 acattatttg gcattctcgc ctataccac tttaaactca gtgaacagga aggaagtagg 1140
 agtaaaactg cacaacgtcc ttaattgggt ttttgggag aaaagaatgt tgtccaaga 1200
 agataaaaaa tattgttaag tgtgcaagtt attaaaaaa aaaaattggg ccaggcacgg 1260
 tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gagccaagg ccagcggatc acttgaggtc 1320
 aggagttcga gaccagcctg accaacatgg agaaacctg tctcaactaa taatacaaaa 1380
 ttagccaggc gtggtggcgc atgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag 1440
 aatcacttga acccgggagg cggcgggtgc agtgagccga gatcgtacca ttgactcca 1500
 gcctgggcaa caagagcgaa actccatttc aaaaaaaaa aattgggtgac agactcaatg 1560
 atggaatgat ttgtoggaat taacacaaag cagattttat tcatataatg actttttttt 1620
 aagagtctct tttttaaaaa aacttaattc tctaaaaccg aatgggttca tgcttctttt 1680
 taaaaatgat tgtataaaat gtatggaatg gtagcctgg tgtggtggtg cacacctgta 1740

ES 2 795 927 T3

atcccagcta cttgggagac tgagacatga gaatcgcttg agcctgggag gcggaggttg 1800
 caatgagcca agatcgtacc actgcactcc agcctgggag acagagcaag aactgtctc 1860
 tctctctctc tccatatata tatgtgtgtg tgtgtatata tatatatatg tgtgtgtgtg 1920
 tgtgtgtata catatataca catatataca cacacacata catatacatg tgtatatata 1980
 taccatccca tatatatgtg ggatatatat atatatatat atggatatgg ttatatatat 2040
 gggatggttt ggttgggtccc agcaaagtat atgaaaatta aagttctgtg ataatgacaa 2100
 aggaattgct gttactgtac tgcaaatatg ctgtgggttc tcgggtgttca aactcttcta 2160
 aggaaggaca cacagtagct ctctgcttgc tgatagatgg tttcccagtg tgagatttgt 2220
 tattttgatac agagtattca aatcagaatt taaatctagt gtttctattt tagtttagct 2280
 tcctgattta tataaatgaa atctcattta taaagtataa taaagatgac tgtaagacaa 2340
 aatccaa 2347

<210> 70
 <211> 1681
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 70

agtcctgggc gaagggggcg gtggttcccc gcggcgctgc gcggggcggc aattagtgat 60
 tgtcttccag cttcggaag gctaggggag cggctgccgg gtggctgcgc ggcgctgccc 120
 ccggaccgag gggcagccaa cccaatgaaa ccaccgctg ttcgcgectg gtagagattt 180
 ctcaagaca ccagtgggcc cgttccgagc cctctggacc gcccggtgtg aaccaaacct 240
 gcgcgctgg ccgggcccgt ggacaacgag gccgcggaga ctgtttcaat gcatcaaagc 300
 tactgacatc tcatggcatg ggcacccagg ttccgctgaa tgcaacagag ttcaactatc 360
 tctgtccagc catcatcaac caaattgatg ctagatcttg tctgattcat acaagtgaaa 420
 agaaggctga aatccctcca aagacctatt cattacaaat agcctgggtt ggtggtttta 480
 tagccatttc catcatcagt ttctgtctc tgctgggggt tatcttagtg cctctcatga 540
 atcgggtggt tttcaaattt ctctgagtt tccttgtggc actggccgtt gggactttga 600
 gtggtgatgc ttttttacac cttcttccac attctcatgc aagtcaccac catagtcata 660
 gccatgaaga accagcaatg gaaatgaaaa gaggaccact tttcagtcac ctgtcttctc 720
 aaaacataga agaaagtgcc tattttgatt ccacgtggaa gggctcaaca gctctaggag 780
 gcctgtattt catgtttctt gttgaacatg tcctcacatt gatcaaaca tttaaagata 840
 agaagaaaaa gaatcagaag aaacctgaaa atgatgatga tgtggagatt aagaagcagt 900
 tgtccaagta tgaatctcaa ctttcaaca atgaggagaa agtagataca gatgatcgaa 960
 ctgaaggcta tttacgagca gactcacaag agccctccca ctttgattct cagcagcctg 1020

10

ES 2 795 927 T3

cagtcttggg agaagaagag gtcattgatag ctcatgctca tccacaggaa gtctacaatg 1080
aatatgtacc cagaggggtgc aagaataaat gccattcaca tttccacgat aactcggcc 1140
agtcagacga tctcattcac caccatcatg actaccatca tattctccat catcaccacc 1200
acaaaaacca ccatacctcac agtcacagcc agcgcctactc tcgggaggag ctgaaagatg 1260
ccggcgtcgc cactctggcc tggatggtga taatgggtga tggcctgcac aatttcagcg 1320
atggcctagc aattgggtgct gcttttactg aaggcttata aagtgggtta agtacttctg 1380
ttgctgtggt ctgtcatgag ttgcctcatg aattaggtga ctttctgtgt ctactaaagg 1440
ctggcatgac cgtaagcag gctgtccttt ataatgcatt gtcagccatg ctggcgtatc 1500
ttggaatggc aacaggaatt ttcatgtgct attatgctga aaatgtttct atgtggatat 1560
ttgcacttac tgctggctta ttcatgtatg ttgctctggt tgatatggtg agtttttaag 1620
aagtcttatt acattattga ccaacaataa aatagagaaa atattcaaaa aaaaaaaaaa 1680
a 1681

<210> 71
<211> 6512
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 71

gagagctgcc tgctcagaca acagacacgc gaggtcagga agaagccgct tataaattac 60
cgcttccttc gcgccgccgc caacgccgag ccccgaggac cgcaagccca gaggacaagc 120
tgcgccaaaga gggagtgcgg agcgttcacc cagcgggtca gagagcgagc gggcaggcag 180
cccccgcccg gcggaaccgg gcacagccga gcagagcgcg ggcggcgccg cagccacccc 240
agatccagaa ccagaaccac agcccttctg aggagctccc aaaccaagga gatggccacc 300
aaggagaagc tgcagtgtct gaaagattc cacaaggaca tcctgaagcc ctcaccaggg 360
aagagcccag gcacgcggcc tgaggacgag gctgagggaa aacctccgca gagggagaag 420
tggctctagca agatcgactt tgtgctctct gtggctggcg gcttcgtggg cttgggcaac 480
gtctggcgtc tcccgtacct ctgctacaag aatggtggag gtgcgtttct cataccgtat 540
tttattttcc tgtttgggag cggcctgcct gtgtttttct tggagatcat cataggccag 600
tacacctctg aagggggcat cacctgctgg gaaaagatct gcccttgtt ctctggtatc 660
ggctatgcct ccgttgtaat tgtgtccctc ctgaatgtct actacatcgt catcctggcc 720
tgggccacat actacctgtt ccagtccttc cagaaggagc tgccctgggc aactgcaac 780
cacagctgga acacacctca ctgcatggag gacaccatgc gcaagaaca gagtgtctgg 840
atcaccatca gctccaccaa cttcacctcc cctgtcatcg agttctggga gcgcaacgtg 900
10 ctgagcttgt ccctggaat cgaccacca ggctctctga aatgggacct cgctctctgc 960

ES 2 795 927 T3

cttcttttag tctggctagt gtgtttcttc tgcactcggg agggcgtcag gtccactggg 1020
 aaggctcgtct acttcacagc cacttttcca ttcgccatgc tcctgggtgct gctggtccga 1080
 gggctgacgc tgccggggcgc gggcgcaggc atcaagttct atctgtatcc tgacatcacc 1140
 cgccttgagg acccacaggt gtggattgac gctgggactc agatattctt ctcttatgcc 1200
 atctgcctgg gggctatgac ctgcctgggg agctacaaca agtacaagta taactcgtac 1260
 agggactgta tgctgctggg atgcctgaac agtggtagca gttttgtgtc tggcttcgca 1320
 attttttcca tcctgggctt catggcacia gagcaagggg tggacattgc tgatgtggct 1380
 gagtcaggtc ctggcctggc cttcattgcc taccctaaaag ctgtgacaat gatgccgctg 1440
 cccacatttt ggtccattct tttttttatt atgcttctct tgcttggact ggatagccag 1500
 tttgttgaag ttgaaggaca gatcacatcc ttggttgatc tttaccatc ctccctaagg 1560
 aagggttatc gtcgggaaat ctccatcgcc ttcgtgtgta gcatcagcta cctgctgggg 1620
 ctgacgatgg tgacggaggg tggcatgtat gtgtttcagc tctttgacta ctatgcagct 1680
 agcgggtgat gccttttctg ggttgcatc tttgaatgtt ttgttattgc ctggatatat 1740
 ggaggtgata acctttatga tggattgag gacatgattg gctatcggcc cgggccctgg 1800
 atgaagtaca gctgggctgt gatcactcca gttctctgtg ttggatgttt catcttctcg 1860
 ctctcaagt acgtaccct gacctacaac aaaacatagc tgtaccctaa ctgggccatt 1920
 gggctgggct ggagcctggc ctttctctcc atgctctgag ttccttggg catcgtcatc 1980
 cgcctctgcc agactgaggg gccgttctt gtgagagtca agtacctgct gacccaagg 2040
 gaaccaacc gctgggctgt ggagcgcgag ggagccacac cttacaactc tcgcaccgtc 2100
 atgaacggcg ctctcgtgaa accgaccac atcattgtgg agaccatgat gtgagctctc 2160
 tcgggtcgac ggggccggcg gcttctctgc tgtttactaa cattagattc tcataggacc 2220
 aggtttacag agctttatat ttgcactagg atttttttt ttttgaatt gtcacagaaa 2280
 atgtaattgt gggatgtgt gcgtgcgtgt gtgtgtgtgt gtgtatcgtg tgtgtgtgtt 2340
 ttgttttgat ttgggggata ttttgtacaa aaagaaaacc cacgggaaga tgtccgtgga 2400
 gaggcagagc tttcactctg aattagatgt attttatggg aatttggtaa attttcttt 2460
 gtattttttt ttttacatat aagtatatat aacttagag attgtcatat acttttacca 2520
 cttgaattga tcttcttggc agcaatagat ctcatcttca aaagcaattc ttcggtgctg 2580
 tgtagctggc agaaagttct gtccagtaaa cgcaggatgg aattttctg ggactctaca 2640
 cccatcttaa ggtggtatac ctccaaatc ctggttcaga tggagaagaa agcaggagag 2700
 aggaccatt agctggcaga cccaggggga agaaaggagg gctgtgagga gatacctcat 2760
 taaacttggc ttagtgaaga agagagatgc caaaggaatg aaccaaccct tcacataaag 2820

ES 2 795 927 T3

gagactggct gaagctgaat gaggaggccc tatagcagaa gtctgattct aagagcagta 2880
gaaacttgta ccagaagcaa aatcccactt ttaattttga gatggtgagt ggatagtcag 2940
tagaccgtca gaaccactgg ccagagaggg agctgctaga gatccaagaa ggctggcagg 3000
agtgaggctc acaactcagc ctcgcaagag gtggcagagg cacaggaggc cacagtcctt 3060
cctggggcat tccaggcaga gaaggagcag aggctctccc ggcaggagct ggggtctcag 3120
ggctcagatg agtctgttgc atttgaatgg ggtcatagca ggttctggtc attccccaaag 3180
caacatctca gcatctotta aagttgcctg caggaatgaa gcatgacata cctgttgagg 3240
gactagggga gtggtgggga ggtgagtgga ccaaaggata taggccccag gcatgcagat 3300
gggcccggtg tggggagggg gtgctttctt tctcatctc cccactcccc actctcagcc 3360
tgggagactc ctgccaaagc ctcattaaag atgccaccct gggctgccct ggcacctagc 3420
aaggcacacc aagaacagct tttgagtctg tatcctccac tgggggaagt gctcccagtt 3480
cagaacaagg gcagcccggtg gtgctgacct aggatataac aaagctcttc acttcaaac 3540
ccctgcaata gctgggttta cagacattta ccacctgctg acccaaaaga gaaggcctag 3600
gagagttttc tagaaggttg ggattgtcag ggtcctggcc cctcagaact ggcttgatca 3660
agggccttat gtggagcaga ggttgtctct gaaccaggag agaaggtaact atacctttca 3720
aatccccagg gcagacacac ccccaccag ccctatttg gacctaaact gtgccatttg 3780
aacagtcact tccaagctca gtctaaatga aaccgaaacg tgaccacgca caaaggcagt 3840
cactgcctcg aggggtgcag accgcagaat tttcacagca ggggctcttg gaaccctgga 3900
aaccoccttc ttaaatttgg gaggaggagt atgcctttgg tgtcccctc ccaaggggca 3960
attctgaacc ccatcttttg caggcataca tatttcaactg tttccaaagc tatctactct 4020
gccaaacaac acccagtcct attccaaact ctcaacgatt ctatcttggt cctgtttttc 4080
tatgtattta tggttgccgt ttgtgtctga tttgatttta ctgttttttc cctgatttta 4140
tggagtagca ttgtgacctg ttttcctttg ttttatataa ctttagtaaa ctaaccactg 4200
tcaatgattg agggcagggtg gcacgtgggg aagaggggac ttggcacgca gtggctacct 4260
gggcatttgt ggtcatttca gtttccatct cccagcggg ggctccctgg gtgaaaggcc 4320
acagtatttt gggttggtag gcaaattgca acattctgga catggcctga ggaaggcctc 4380
ttcttataag attctcagac caaattctag accaaagaca caggcagacc aagtccccag 4440
gccccgcctg gaaggaagtc gttcctcaac tctcccag gcacctgtct ccaatcagag 4500
ccctctcgcc cagccagccc tggctctgtg tgccagagcat agctctgcca gtacctgtgt 4560
aataatgctc aaccttcatg tctccgtata aacgaaactt tccatgagag ctcatgactc 4620
tggteccact gtctatagag aatgggcaaa gtccttcacc tgctttctgc ttgggatggg 4680
tcagaaatgc tgatgcccgc acatagccca gccagccaga tctggaaagg aagcgagggg 4740

ES 2 795 927 T3

gttgttttaa tcaatTTTTT aagatgaaga agtgggagac actgcggtga gatgggccat 4800
 gctagggcca cagagatttc ctgacggtca gggagagaag ggcctccagg gtcccctaac 4860
 ccaacgccct tgttgtaaat gaggtaactg aggctcaggg aggcactgtg agccaggaat 4920
 ggattttctt gaaacagctc tagctgcagg ttctccgagg taggtgcagg gaatggtgag 4980
 tgtctaacca gggctacatc cagcaacatc ctcaaggtct tcctgacaac caaagacaag 5040
 cctttatgga aaaggaaatg cgctccccctc catgttcagg gatgagggga gcagcagcag 5100
 ccacactccc accatcctca cagaattcct ggacccatgc ggtggctccg tgagctgggt 5160
 gactccagcc tcacctgcac accccagccc tgcacggggc cctccttctc cccagcagcc 5220
 cttggtgagc taggaattga gatccctgtt tgtgaaagag ggaactgag tgcagagaag 5280
 ccagaggtgt gccagatcct taggcaggat ttagatgaag tcgccctggc tccagactga 5340
 ccccgaggct ctgcggggag tttccaggca gcaggaagtg gccttgatg ctctccttcc 5400
 aggacagcat aaccctggg ccatgtgcag ctcttctact gcccctgga tccccagcat 5460
 acccccaag acagtgggga aacacaagg gagagcacag catggcccct ccagcccact 5520
 tcagggcact cttgtatcac cgggtaccg ccacactggt cccccacca gccagcatct 5580
 cccagcacag ccctctccc tggggaaatg ctctgggtag ccagtctaaa ggagaggca 5640
 cctaactgct ccccgagcc caccaccacc aagattcaga cacaagccag gaaaggaccc 5700
 aagagaaaat ccttcaaggt ggcctgaggt cccatccctc cctcagacc atgtggtccc 5760
 aggccaggct gcctgggaca cggtaaatac cactgtgtgc aaaaatcgaa gtacaaaacc 5820
 acaagactaa acaaaacaaa cccagagagc caaacttgta gaggtgggca gtccagaaag 5880
 cagggggcag ccctccccct ttctctctct cctgatcct cagaatatat attggtgtaa 5940
 taggaagcat ttttgattg ttctcttggt ggtgtcacta cagacatgtt ctggcgtgtt 6000
 ctccgagggg tggagcatcc tggtatatat ttgacttcaa attgagatgt tggcttcatt 6060
 tttttttttt acccaattaa tctcccaatc cctagcaact gtgactctgt atttagcaca 6120
 agagaaaagct gagaatgtgg gtcttgctc cttccagaaa tatgtctggc tcatcaggac 6180
 atttttttta aacttcaaaa tatttttaag atatttttaa cttttataaa aaaaaaatca 6240
 accaacaaga gacttttctg aggaggaaca tttgtatttg aacaagatcc ttggtgtgta 6300
 gttcagtctt gcagtataca agcttttgtg tataaatggt ttatgatatg attccctgta 6360
 ttttgagggg gtttttttct cttttgcttt ttagataaat atgtatatca atatttttaa 6420
 ttcacttttg ctttttttag aggagtttgt aatcacctta taacatgaaa ataacattt 6480
 cctttttaac atccaaaaaa aaaaaaaaaa aa 6512

<210> 72
 <211> 3550
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 72

ES 2 795 927 T3

gccgggcccc gccgcccgcc gcgcccgcgg gggcccccca cacacatgag attcttcagg 60
 ctcactttca agtgcttcgt ggactgcttc tgactggccc gcccgcgccc cgcaccccgc 120
 cgcgcccccg ccgcccgcgc ccccggcccg gccgcccccc ggcccccggc cggcccgcgc 180
 cctcgggggc ctccccgggt ccgcccgtgc cccccgcctg accgcccgcc cccgtgaggc 240
 gcccgagacc cggcccggcc gtgcccggcg ccgaggccat ggccaagaag agcgcgcgaga 300
 acggcatcta tagcgtgtcc ggcgacgaga agaaggcccc cctcatcgcg cccggggccc 360
 acggggcccc ggccaagggc gacggccccg tgggcctggg gacacccggc ggccgcctgg 420
 ccgtgccgcc gcgcgagacc tggacgcgcc agatggactt catcatgtcg tgcgtgggct 480
 tcgccgtggg cttgggcaac gtgtggcgct tcccctacct gtgctacaag aacggcggag 540
 gtgtgttctt tattcccctac gtcctgatcg ccctggttgg aggaateccc attttcttct 600
 tagagatctc gctgggcccag ttcataaagg ccggcagcat caatgtctgg aacatctgtc 660
 ccctgttcaa aggcctgggc tacgcctcca tggatgatcg cttctactgc aacacctact 720
 acatcatggt gctggcctgg ggcttctatt acctggtcaa gtcctttacc accacgctgc 780
 cctgggccac atgtggccac acctggaaca ctcccgactg cgtggagatc ttccgccatg 840
 aagactgtgc caatgccagc ctggccaacc tcacctgtga ccagcttgcg gaccgccggt 900
 cccctgtcat cgagttctgg gagaacaaag tcttgaggct gtctggggga ctggaggtgc 960
 caggggccct caactgggag gtgacccttt gtctgctggc ctgctgggtg ctggtctact 1020
 tctgtgtctg gaagggggtc aaatccacgg gaaagatcgt gtacttctact gctacattcc 1080
 cctacgtggt cctggtcgtg ctgctggtgc gtggagtgcg gctgcctggc gccctggatg 1140
 gcatcattta ctatctcaag cctgactggt caaagctggg gtcccctcag gtgtggatag 1200
 atgcggggac ccagattttc ttttcttacg ccattggcct gggggccctc acagccctgg 1260
 gcagctacaa ccgcttcaac aacaactgct acaatgggac cagcttcttt gctggettgc 1320
 tggctctctc catcctgggc ttcattggctg cagagcaggg cgtgcacatc tccaaggtgg 1380
 cagagtcagg gccgggcctg gccttcatcg cctaccocgc ggctgtcacg ctgatgccag 1440
 tggccccact ctgggctgcc ctgttcttct tcatgctgtt gctgcttggc ctcgacagcc 1500
 agtttgtagg tgtggagggc ttcatacccg gcctcctcga cctcctcccg gcctcctact 1560
 acttccgttt ccaaagggag atctctgtgg ccctctgttg tgccctctgc tttgtcatcg 1620
 atctctccat ggtgactgat ggcgggatgt acgtcttcca gctggttgac tactactcgg 1680
 ccagcggcac caccctgctc tggcaggcct tttgggagtg cgtggtggtg gcctgggtgt 1740

ES 2 795 927 T3

acggagctga ccgcttcatg gacgacattg cctgtatgat cgggtaccga ccttgcccct 1800
 ggatgaaatg gtgctggtcc ttcttcaccc cgctggctctg catgggcata ttcattctca 1860
 acgttggtga ctacgagccg ctggtctaca acaaacaccta cgtgtaccgg tgggtgggtg 1920
 aggccatggg ctgggccttc gccctgtcct ccatgctgtg cgtgccgctg cacctcctgg 1980
 gctgcctcct cagggccaag ggcaccatgg ctgagcgtg gcagcacctg acccagccca 2040
 tctggggcct ccaccacttg gagtaccgag ctcaggacgc agatgtcagg gcctgacca 2100
 ccctgacccc agtgtccgag agcagcaagg tcgtcgtggt ggagagtgtc atgtgacaac 2160
 tcagctcaca tcaccagctc acctctggtg gccatagcag cccctgcttc agccccaccg 2220
 caccctoca gggggcctgc ctttccctga cacttttggg gtctgcctgg gggaggagg 2280
 gagaaagcac catgagtgtc cactaaaaca actttttcca tttttaataa aacgccaaaa 2340
 atatcacaac ccaccaaaaa tagatgcctc tccccctcca gccctagccg agctggctct 2400
 aggccccgcc tagtgcccca cccccacca cagtgtgca ctctcctgc cctgccacg 2460
 cccacccccct gccacctct ccaggctctg ctctgcagca caccctggg tgaccctca 2520
 cccagaagc agcagtggca gcttgggaaa tgtgaggaag ggaaggagg agagacggga 2580
 gggaggagag agaggagaag ggaggcagg gaggggcagc agaaccaagg caaatatttc 2640
 agctgggcta taccctctc cccatccctg ttatagaagc ttagagagcc agccagcaat 2700
 ggaaccttct ggttctctgc ccaatcgcca ccagtatcaa ttgtgtgagc ttgggtgcga 2760
 gtgcacgggt gcgtgagtac ggagagtata tatagatctc tatctcttag caaagggtgaa 2820
 tgccagatgt aaatggcgcc tctgggcaaa ggaggcttgt attttgaca ttttataaaa 2880
 acttgagaga atgagatttc tgcttgata tttctaaaa gaggaaggag cccaaacat 2940
 cctctcctta ccactcccat ccctgtgagc cctacctac ccctctgcc ctagccaagg 3000
 agtgtgaatt tatagatcta actttcatag gcaaaacaaa agcttcgagc tgttgctgt 3060
 gtgagtctgt tgtgtgatg tgcgtgtgtg gtcccagcc ccagactgga ttggaaaagt 3120
 gcatggtggg gcctcgggg ctgtcccac gctgtccctt tgccacaagt ctgtggggca 3180
 agaggctgca atattccgtc ctgggtgtct gggtgctaa cctggcctgc tcaggcttcc 3240
 caccctgtgc ggggcacacc ccaggaagg gacctggac acggctcca cgtccaggct 3300
 taagggtgat gcacttccc cactccagt cttctgtgta gcagcttaa cccacgttg 3360
 tctgtcacgt ccagtccga gacggctgag tgacccaag aaaggcttcc ccgacacca 3420
 gacagaggct gcagggctgg ggctgggtga ggggtggcggg cctgcgggga cattctactg 3480
 tgctaaaaag ccactgcaga catagcaata aaaacatgtc attttcaaa gcaggaaaa 3540
 aaaaaaaaaa 3550

<210> 73
 <211> 9648
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 73

ES 2 795 927 T3

ggtttgtaat gatagggcgg cagcagcagc agcagcagca gtggtggaac gaggaggtgg 60
 agaattgaga gcacgatgca tacacaggtg tttctgagta gtaattagat cgctgtgaag 120
 gaaaaagcac acctttgagt tttcacctgt gaacactata gcgctgagag agacagtctg 180
 aaagcagagg aagacatcga tcagtaacac caagagacac caaagttgaa agttttgttt 240
 tctttccctc tgttttattt ttccccctgt tgtccctact atggtcagaa agcctgttgt 300
 gtccaccatc tccaaaggag gttacctgca gggaaatggt aacgggaggc tgccttccct 360
 gggcaacaag gagccacctg ggcaggagaa agtgcagctg aagaggaaag tcactttact 420
 gaggggagtc tccattatca ttggcaccat cattggagca ggaatcttca tctctcctaa 480
 gggcgtgctc cagaacacgg gcagcgtggg catgtctctg accatctgga cgggtgtgtg 540
 ggtcctgtca ctatttggag ctttgtctta tgctgaattg ggaacaacta taaagaaatc 600
 tggaggtcat tacacatata ttttggaagt ctttggcca ttaccagctt ttgtacgagt 660
 ctgggtggaa ctctcataa tacgccctgc agctactgct gtgatatccc tggcatttgg 720
 acgctacatt ctggaacat tttttattca atgtgaaatc cctgaacttg cgatcaagct 780
 cattacagct gtgggcataa ctgtagtgat ggtcctaaat agcatgagtg tcagctggag 840
 cgcccggatc cagattttct taaccttttg caagctcaca gcaattctga taattatagt 900
 ccctggagtt atgcagctaa ttaaaggtca aacgcagaac ttaaagacg ccttttcagg 960
 aagagattca agtattacgc ggttgccact ggctttttat tatggaatgt atgcatatgc 1020
 tggctggttt tacctcaact ttgttactga agaagtagaa aaccctgaaa aaaccattcc 1080
 ccttgcaata tgtatatcca tggccattgt caccattggc tatgtgctga caaatgtggc 1140
 ctactttacg accattaatg ctgaggagct gctgctttca aatgcagtgg cagtgcctt 1200
 ttctgagcgg ctactgggaa atttctcatt agcagttccg atctttgttg ccctctcctg 1260
 ctttggctcc atgaacggtg gtgtgtttgc tgtctccagg ttattctatg ttgctctcg 1320
 agagggtcac ctccagaaa tctctccat gattcatgtc cgcaagcaca ctctctacc 1380
 agctgttatt gttttgcacc ctttgacaat gataatgctc ttctctggag acctcgacag 1440
 tcttttgaat tcctcagtt ttgccaggtg gctttttatt gggctggcag ttgctgggct 1500
 gatttatctt cgatacaaat gccagatat gcatcgctct ttcaagggtc cactgttcat 1560
 ccagctttg ttttcttca catgcctctt catggttgcc ctttccctct attcggaccc 1620
 atttagtaca gggattggct togtcatcac tctgactgga gtccctgcgt attatctctt 1680
 tattatatgg gacaagaaac ccaggtggtt tagaataatg tcagagaaaa taaccagaac 1740

ES 2 795 927 T3

attacaaata atactggaag ttgtaccaga agaagataag ttatgaacta atggacttga 1800
 gatcttggca atctgcccaa ggggagacac aaaatagga tttttacttc attttctgaa 1860
 agtctagaga attacaactt tggtgataaa caaaaggagt cagttatfff tattcatata 1920
 ttttagcata ttogaactaa tttctaagaa atttagttat aactctatgt agttatagaa 1980
 agtgaatatg cagttattct atgagtcgca caattcttga gtctctgata cctacctatt 2040
 ggggttagga gaaaagacta gacaattact atgtggtcat tctctacaac atatgttagc 2100
 acggcaaaga accttcaaat tgaagactga gatttttctg tatatatggg ttttgtaaag 2160
 atggttttac acaactataga tgtctatact gtgaaaagtg ttttcaattc tgaaaaaag 2220
 catacatcat gattatggca aagaggagag aaagaaatff attttacatt gacattgcat 2280
 tgcttccctc tagataccaa tttagataac aaacactcat gctttaatgg attataccca 2340
 gagcactttg aacaaaggtc agtggggatt gttgaataca ttaaagaaga gtttctaggg 2400
 gctactgfff atgagacaca tccaggagtt atgtttaagt aaaaatcctt gagaatffat 2460
 tatgtcagat gttttttcat tcattatcag gaagttffag ttatctgtca tttttttfff 2520
 tcacatcagt ttgatcagga aagtgtataa cacatcttag agcaagagtt agtttggtat 2580
 taaatcctca ttagaacaac cacctgtttc actaataact taccctgat gagtctatct 2640
 aaacatatgc attttaagcc ttcaaattac attatcaaca tgagagaaat caccaacaaa 2700
 gaagatgttc aaaataatag tcccatatct gtaatcatat ctacatgcaa tgfntagtaat 2760
 tctgaagfff tttaaatffa tggctatfff tacacgatga tgaatfffga cagtttgtgc 2820
 attttctffa tacatfffat atcttctgt taaaatatct cttcagatga aactgtccag 2880
 attaattagg aaaaggcata tattaacata aaaattgcaa aagaaatgtc gctgtaata 2940
 agatttaca ctgatgtttc tagaaaatff ccacttctat atctaggctt tgtcagtaat 3000
 ttccacacct taattatcat tcaacttgca aaagagacaa ctgataagaa gaaaattgaa 3060
 atgagaatct gtggataagt gtttgtgttc agaagatgtt gttttgcccag tattagaaaa 3120
 tactgtgagc cgggcatggt ggcttacatc tgtaatccca gcactttggg aggctgaggg 3180
 ggtggatcac ctgaggtcgg gagttctaga ccagcctgac caacatggag aaaccccatc 3240
 tctactaaaa atacaaaatt agctgggcat ggtggcacat gctggtaatc tcagctattg 3300
 aggaggtgga ggcaggagaa ttgcttgaac cggggaggcg gaggttgag tgagccaaga 3360
 ttgcaccact gtactccagc ctgggtgaca aagtcagact ccatctcaa aaaaaaaga 3420
 ttatatatat atatatatgt gtgtgtatgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt atatatatat 3480
 atatatatat acacacacac acacacactt tttatatata tatatatata tatatagtg 3540
 aacttacaaa tgagagtaat ataatgatga aatfffgaac tgttatffat aaacatctaa 3600

ES 2 795 927 T3

ggtaaaatgg ttagtcatgg ccagagtatg tttcatcctt taatTTTTgt ccatttgaaa 3660
 ataaggattt ttgaaagaat tataccaatt aaaattatta aaggcaaaca tagaattcat 3720
 aaaaaattgt ccaaagtaga aatgatgacc tataatttgg agcatttcca attcagtaat 3780
 ttcaattttg ctcttgaaaa catttaatat atatccaaga ctgacatttc ttagctgaa 3840
 cctaacgttt gggctcttga gtgaatttat aataactcct tccttcctta gcatagggtt 3900
 ttcaaaattt gatttataat tcctatttcc agtaaatatt gttcatttgt ccacatctct 3960
 ccctatgata tggttgctgga ggtaagaatt tctttcatat tcctattttt tttttcccca 4020
 tagactaggc tcatagaatt taaacaagca aattttcctg agctttttct tgccaaatga 4080
 aagaagactg gtaaaattctc atagagaggt ttgtgtagtt cttggctcct cctgggggta 4140
 atgtgcttat attcacagtg gcaaattggg ctcagacttt aatttattta tttttgattt 4200
 gaatttctct ttaaaagtat caatttaaaa ggtaactaga attattcttt ctcaatttca 4260
 aaagtgattt ttgcattatt aaatttccct gccattgtaa tgccatttca cgcagaaaaa 4320
 aagtcagcca gtaattaaga aaaaaagtga tggagattaa gtagtatttt ggcttatttt 4380
 taggactcat catgagaaga cacagttcct ttaatcagga aattaatato cataattttc 4440
 actcaaaatt gcagtatgta aagcagattc tcaaaaactc tcctgaacac ttatttatat 4500
 atatgttttt atataagtaa aatttttctc atatttttat acgatatgca cacacacaca 4560
 tacatgcaca tactacttac tacatgttct gtacttgtac tttgtacat gcatattcaa 4620
 atgtttatat acataagttt attataacat aaacagtaaa agtaatgaat actgtttaaa 4680
 ataactaata tagtattttt taatTTTTgt ggggatggat tctcaaatac ttgtgatttt 4740
 aaaagattct aaagctaaaa cacaacttga ttttaaaaag aatgattctc cttacacaat 4800
 tataaatatt tgcagtaaat attttcctta taactctgtt ttgaccccat ttaaaaagta 4860
 ttagattata ttctttgat ccaatgaaaa ctgaacctta taaatggta gctgaaagta 4920
 gaccttattc ttgtccttct ttagaagagt aaagatttgt cctaggggaag atggctgact 4980
 tcggttccca acatgcgtat gcatttagac tgtagctcct cagccctgtg gacacaaaat 5040
 ttggacagct tattaggtta cgttagcaat gcatgacggg ttctccaaca ctaagatatt 5100
 cacgttgaaa cagatttccct gttcgtctta tgtgtctggg aaaattgttt cccaattac 5160
 aatttgacat atcaatagag ggtaacaag agtataatta cataacagaa ttctcatga 5220
 actgtaatca gtctacagga aatcattat tttatcttga tttgcagatg aatatactgc 5280
 taagaaaggg agcaactctg acctttgtta aagttgatct tttgtaattg aggtataagg 5340
 tatgaaaaga taaaaaacg aaggccagag aatcaggaaa tgaaagatag tatggactga 5400
 aggtaacaat attttaattg tatgcaatat agtcagagaa atattaaaaa ttagttgttt 5460
 gctgtgcata ggtggatctc gcaggaagct aatgaaacct aagcttcagt gcctctcact 5520

ES 2 795 927 T3

tagacatggt ccattcgagg tctgaacct aactttgtat taggaattct gtactaattt 5580
tgttgaagaa gaccagcaaa gttgtgtaca cttctacccc cacaaaatct gcattgtcca 5640
tgtgagtaaa gtaaaataat tctgtttatt tttttctggt agaaataagt atggaggata 5700
tgtttttaaa aatttatgag ttaattgaaa tatccatata taacaagtga ctttctcaca 5760
atatatatga tgtgatatat agggagatag tttcactttc atcatatttt atacgttgat 5820
tctgaactat agaaaaataa taaatgggat ttttaattata gctcttagtt gggaaagaaa 5880
tatagagaga tgtgggattt gaatgccat gaaagacatt ttattttact tgaatatatt 5940
cttgcttcc tttaccctcc ataatatggt gtacattagt gctgatcaag tttacagagt 6000
tacattttgc tttcctaacc attcagtcag gaattaaaat atggcattgt ataacaactg 6060
ggaagaagct catagtggat ataaattaga gtagataatg ggtcaccttg atagcctctg 6120
tttacattac ttgtatatgg gcaaaaataat tattacctat acgtgtattt aagcttaatt 6180
ttcatataaa cagtattttt aatctatggt aaaatagata atatctaaaa gtgtgatctc 6240
taggtagtcc ttagtttatt agtactgtac ttcaaaaaga tttttaaata ggtccggcac 6300
ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggcggcgaa tcacctgagg 6360
tcaggagtcc gagatcagcc tggccaacat ggtgaaacc tgtctcaact aaaaatataa 6420
aaattagccg ggcgtggtgg caggcgcctg taatcccagc tactcgggag gctgaggcag 6480
gagaatcact tgaacccaag gggcagaagc tgcagttagc caagatcgca tcattgcaact 6540
ccagcctagg ggacaagagc gcgagacttc atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6600
gatttttaaa taatagctaa aggtatgctc tctaggtcat ccttagttta ttagtactgt 6660
acttaaaaat tatttttta tagtcaattt tgggagataa ttatttcttt ccttatattt 6720
tccaattagt tgggtgtctaa aaataaatgt tttgtctaat tttagatcag gtatacatc 6780
acaaaagcat aatcatagt ctcacaggaa attcaccaat tttccatag tcgtgagata 6840
actgtccttt ctacaacctc ataacaatga atttatataa ttacctagat tttcttagtg 6900
tgaatctacc cattagtttt attttcttgg tagttatttt tttccctcct ctctgttact 6960
attggcctta aaatacacag aggacggta cagtgtccta atagctgtta catgtgtgtg 7020
tttcagcgta cttgaatcaa gtgtacattt atagtaccaa taaccgcctt tacagcttta 7080
cagttaacaa ttctctcaca aaactgtaga gcattaggca tctgagagcc atagagggcc 7140
aactttgttc cagagtgaac atgctttttt tctcaacat atacactact gatttttttt 7200
aaaagtatga ctttcaagtg aattaatgta ttggttagga gaactgcttg ctaagtcctt 7260
attacctctt gttaaagcct cagaaggccg tgctgaaagc cagaggggaa aaaaagagta 7320
atgcacaggt atctcttttg cagtgggtgac tgtattttga gtacctgtg tgacagggta 7380

ES 2 795 927 T3

ttattacagc atcttgtggg aaaacctatt aggcctttgc atgttaaagc tgtataatth 7440
 gttgggttgt gagtggctctg acttaaatgt gtattataaa atttagacat caaattttcc 7500
 tactaactaa ctttattaga tgcatacttg gaagcacagt catatcacac tgggaggcaa 7560
 tgcaatgtgg ttacctggtc ctaggtttga actgtcttat ttcaaaagat ttctgaatta 7620
 atttttccct agaattttctc cttcattcca aagtacaaac atactttgaa gaatgaaaca 7680
 gattgttccc atgaatgtat gctcatactc gactagaaac gatctatggt aaatgactgt 7740
 gtatatgaat tatttcaagt actaccccaa ataactttct tattgctctg aaagaagaaa 7800
 agcaatgtaa atcactatga ttattgcaca aacaaccaga attctccaac aattttaagt 7860
 aatctgatcc tcttcttggg gaaaattggt acctaatagt ttttccttat gaatgttatt 7920
 actactggta taaatcaaat ttctataaat ttctactta agtcttaaga actgggttct 7980
 tcctttgatg ttattcatgt tcagaaaagga aacaacactt tactctttta ggacaattcc 8040
 tagaatctat agtagtatca ggatatatth tgctttaaaa tatattttgg ttattttgaa 8100
 tacagacatt ggctccaaat tttcatcttt gcacaatagt atgacttttc actagaactt 8160
 ctcaacattt gggaaactttg caaatatgag catcatatgt gttaggctg taccatttaa 8220
 tgctatgaga tacattgttt tctccctatg ccaaacaggt gaacaaacgt agttgttttt 8280
 tactgatact aaatgttggc tacctgtgat tttatagtat gcacatgtca gaaaaaggca 8340
 agacaaatgg cctcttgtac tgaatacttc ggcaactta ttgggtcttc attttctgac 8400
 agacaggatt tgactcaata tttgtagagc ttgcgtagaa tggattacat gtagtgatg 8460
 cactggtaga aatggttttt agttattgac tcagaattca tctcaggatg aatcttttat 8520
 gtctttttat tgtaagcata totgaattta ctttataaag atggtttttag aaagctttgt 8580
 ctaaaaatth ggcctaggaa tggtaacttc attttcagtt gccaaagggg agaaaaataa 8640
 tatgtgtgth gttatgttta tgttaacata ttattaggta ctatctatga atgtatttaa 8700
 atatttttca tattctgtga caagcattta taatttgcaa caagtggagt ccatttagcc 8760
 cagtgggaaa gtcttggaac tcaggttacc cttgaaggat atgctggcag ccatctcttt 8820
 gatctgtgct taaactgtaa tttatagacc agctaaatcc ctaacttggg tctggaatgc 8880
 attagttatg accttgtacc attcccagaa tttcaggggc atcgtgggth tggctatgtg 8940
 attgaaaaca caagaacaga gagatccagc tgaaaaagag tgatcctcaa tatectaact 9000
 aactggctct caactcaagc agagtttctt cactctggca ctgtgatcat gaaacttagt 9060
 agaggggatt gtgtgtatth tatacaaat taatacaatg tcttacattg ataaaattct 9120
 taaagagcaa aactgcattt tatttctgca tccacattcc aatcatatta gaactaagat 9180
 atttatctat gaagatataa atgggtgcaga gagactttca tctgtggatt gcgttgtttc 9240
 ttagggthcc tagcactgat gcctgcacaa gcatgtgata tgtgaaataa aatggattct 9300
 tctatagcta aatgagthcc ctctggggag agttctggta ctgcaatcac aatgccagat 9360
 ggtgtttatg ggctatthgt gtaagtaagt ggtaagatgc tatgaagtaa gtgtgtthgt 9420
 tttcatctta tggaaactct tgatgcatgt gcttttgtat ggaataaatt ttggtgcaat 9480
 atgatgtcat tcaactttgc attgaattga atthtggthg tathatatg tattatacct 9540
 gtcacgcttc tagttgcttc aaccatttha taaccattth tgtacatatt ttacttgaaa 9600
 atattthtaa tggaaattta aataaacatt tgatagthta cataataa 9648

ES 2 795 927 T3

<210> 74
 <211> 6384
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 74

```

agcttgcccc cgcctagcaa ggagtcggct aagaactgga tcctagcgag gagccccgca      60
cagacagcga atgaccgcag ccagacagtc gctcttgctc ttctctggcc ctgcggcagg      120
atccgccggt gcaggggacct ctccccggac tccacgcgtg tctggagggc tctcgggtta      180
gggaaggggg ctttgagac gcccccggcg gccggcggt gccgggacgc gggcccttta      240
agaaggagcg aggggcgcgg ccaggtaggg gcgggtccag gccggatcag cgctgcgccg      300
gcgccggccc gggagccgga tttggagcgc gaggcgcgg tggggcgga gggggctgcg      360
cggcggaggg tcccgtggcc tggagcgtc ctctagcta gcggccgccg cccgccgccg      420
cctgcgcctc cagctccttc gcccccggcg gccccggcgc cgcttcggc agctcacctg      480
ggaagcgctc acctgggacg cgctcacctg ggacgcgcta cctgcctccg ggcgcctggg      540
cttcaggatg aaggaccgtc tggagcagct gaaggccaag cagctgacac aggatgatga      600
tactgatgcg gttgagattg ctatcgaaa cacgctttt atggacgagt tcttttctga      660
gattgaggaa actcggctta acattgaaa gatctcagaa catgtagagg aggctaagaa      720
actctacagt atcattctct ctgcaccgat tccagagcca aaaaccaagg atgacctaga      780
gcagctcacg actgagatta agaaaaggc caacaacgct cggaaacaaac tgaagagcat      840
ggagaagcat attgaagaag atgaggtcag gtcacggca gaccttcgga ttcggaaatc      900
ccagcactct gtcctttctc ggaagtttgt ggaggtgatg accaaataca atgaagctca      960
agtggacttc cgagaacgca gcaaaggcg aatccagcg cagctcgaaa ttactggcaa     1020
aaagacaacc gatgaggagc tggaggagat gttggagagt ggcaaccgg ccactctcac     1080
ttctgggatc attgactcac agatttcaa gcaagccctc agtgagattg agggacgaca     1140
caaggacatt gtgaggctgg agagcagcat caaggagctt cacgacatgt ttatggacat     1200
cgccatgctg gtggagaatc agggtgagat gttagataac atagagttga atgtcatgca     1260
cacagtggac cacgtggaga aggcacgaga tgaaacgaaa aaagctgtga aataccagag     1320
    
```

10

ES 2 795 927 T3

tcaggccccg aagaaactga tttcactcca gactgggtg gcccacccttg tottcagatg 1380
 agaatggagt ctgaatggcc ttcctgagag cgagtgcgac ccgttccttt gtttccttgc 1440
 aaccaccctt ggacctgact cagctaacaa tctagccctg ggggaatgtg atctacctga 1500
 tgcgaccctg agttctcccc agagcctcct cctgccccac cagctctcaa gtaccttttc 1560
 tcctggactg tgtggaccca cccagctttc ttcctccctg ttgtgtgtca gattatgcct 1620
 tgcacttggg aaagctcttg tgagactctc ccaaggtgct gtatTTTTct acctcatgga 1680
 gtattctccc agaaactgca atgtatTTTT ttaggggagt atctttaaca aagcagaatg 1740
 attcttctaa gtttggcaac aagaaggctt ggatctgagt cttctacctg gcaggatgcc 1800
 aatcctgttt gttgtccgta tgtcctgaaa acatgagggga ctggcagatg tcattttggt 1860
 ctaaagagct gacttgTTTT aaattcagcc ttaaattaag ctcttagttg ttcagcttgg 1920
 ggggcaactt tgatTTTTct ctgtgttgta gtctctcata tttactcaag gagggaccag 1980
 gatgatacag tcatctgagg ttatgctttg caaaaggctg acggtatgga atatgtttcc 2040
 atgtctgagt cttagaaact ggctgctcat tgttagaaaag tgatgctttg tgagactatt 2100
 gtcttggggc caaaaataat cagggatTTT aaattgggca agggacaagg tgctagaatc 2160
 ctaagctctg gaaatatttc atgacactgg tgtattcact catgtgttcc agatgtattc 2220
 taattgtgta tgaaatgtat gtacacataa gtgtgtgtgt ctcaggaagt aggaaataaa 2280
 aatggaagct attatgacct caaaaaaaaa aagccaactt tgagctagga taaaaattgg 2340
 gtaaaggaca tttgcttacc tgcaaatgaa tcaactgtgga aatgtgatct tcccatatca 2400
 tcaagaaact tgtTTTTctg atgaatactg ggagaataaa atgagaactc tggagtgagc 2460
 taaattgatc ccaattaagt tttctgctt agcagacaga aggtataatt ttttgacacc 2520
 ctttcccacc tgggtgcctat gctaggtttg tcctgagaac atccctcagt aacttgatat 2580
 tcacatgacc tacaggatgt cccatctgca gggctgagtc agttggggaa caccagaggc 2640
 tacacagtag ctcttctctg tactcgggta atgagcttgg caggttcttt gtctcactga 2700
 attcttatca tggaaacagc agcagcagcc gctaggaaat cttcaagtgt agtgtctgtg 2760
 ctaaccctcagt ggtaaatccc ttagatcccc tgctggtctc tggcagtctc cttgattttg 2820
 ggtaccatgt atatTTTccg ctttgacttt aacgctttct aggatagggg aagcaccctt 2880
 aattcaggca ctgtccatta gcttcccttg caaaggctac ttatggccgg tcacaatcca 2940
 gcactcagac agagccaagg caatatcctc ttgcccatgg ctatgatgtc agacagtgga 3000
 tgggctccag caacaagaga caaaataact aaaggccttt gctctcctct gacattgagg 3060
 cctggggctt acagtttggg atacaacatg tgaaggTTTT tgttgttgtt tgtatTTTT 3120
 agatgtaaac ttgattatTT tattgctaatt ttaaaaataa aatgacttt gtattgattg 3180

ES 2 795 927 T3

tgaaaagggt ctggctctgt ctcgatgcag aacacaaatg atctgggtgcc accatgtggt 3240
 gatttttatt caggtttttag aatgcagttc acaccttttt aagccatgtg ctggatcaga 3300
 tggttcaaaa gtgcaatfff tgaacatggt ttaactccca cagaatgcag tgtaactatg 3360
 tttgtgtttc agatttgagg tgttcccccc aaaagaatff ggttcagtcc ttgggagtat 3420
 ctggcttttag gaggaatggg gggagatctg tcacgatggt atctagaagg tggaatgacc 3480
 ataccaaaaca tccttttaat ctaacttgaa tgtctcacca aaaataacat ttctgttggc 3540
 attctgggtc ctagaagcca gatccatctc ctttttccct ctggtgctct cttccttcac 3600
 acctcttcc atgtccacat gcacttatct ccctgcagaa tactttttgc gatgatgttt 3660
 ctcatgtatt ctttctttcc ttgtctggat gagcagaaga agatcatgat catgatctgc 3720
 tgtattatcc ttgcgatcat cttagcttcc accattggga gcataattgc ctgaaaaagg 3780
 tgagccatct gtggggaggg tcagaccttc tttcaetgac ttgaaacctt tgtgtcttgg 3840
 gggcaactcta ggtgccttaa tctgggtggg attaggtgct aataatggtt agagaaaact 3900
 aaagaaaggg atgtttcaga gacagaaaag tgagtgaaga atgaactggt agtaggtagt 3960
 ctgtgggagg aggggggaga cagaagggtg caatctgtcc tataacctgg tgtggcagaa 4020
 tgctttgtac aggtgaagga tagtgattcc tgctaaacag tttgagcctt ggtatctgga 4080
 agtgacaaaa agaacaagaa ttagttcttg cattaggtgc atcttgaact ttttggaaaga 4140
 gggccggcca cacagtaaaf tcaaattaaa tttcttccct ttcaaggtta atgaaagta 4200
 acacagcctt gtatgtagtc ctttaccocg ggtaagaggg atttgggtgat cccagccacg 4260
 aacaccatgc tatataatct atgatttttt tctctcattt ttctgttato tcccacagcc 4320
 ctcacagatt gatcgactgg catttctaaf cctccttcca cttctgtggt accatcactt 4380
 ctccacgcag actcctcadc agcttctcct ctttccatta tgaaacttct taagaaacag 4440
 ggcaccaatc aactacttat taagaattat gcaaagaata aacgtataca gaattgggag 4500
 gaggacaggg acagggagta cagatacata gctgattagg cagatggttt aaaggaggac 4560
 tgcagggtag agaagcaagc agagtgggag cctctttagg aagtgcaca gcctgcatgt 4620
 gcagtatggc tgtgaagggg cagatatcat agcacaccta actcaacagg atcttacttg 4680
 aactgctgtg agttggtcaa gtcagggcac ttctgctcct caggctcctc taggtcacac 4740
 ctttgaccac cctacatctg tttcctcttt caggctccag tagtagtctt aaaagtgaag 4800
 tttatctaag gataagcaca tgccatctt gctcaetgct gtgtccccc tttttagcac 4860
 agcgcctgct gcttacaggc actcaaatat ctgctgactt aattacttat aattaagctc 4920
 ttatttcagt catggacaaa tccttggggt tgactcctaa actctttaag gtaccaatga 4980
 gaacgtgggt tgttactgtc agaggetgtg taaagccgct tgggaatggg ctgatctgct 5040
 tatgcaaaaa tgctaccaac ctttcaaac ccattaccac aacatgaaaa tttaaagtgc 5100

ES 2 795 927 T3

tttttctatg ggtggtgatg gtggagttct agcaacagcc tottaatctg tggagaagat 5160
 ggctggctcc aggactgtgg ttcaataacg aaatacaggc ccacaaaata aaataggttt 5220
 atagcatgac tgaactcaca catcagtaga aactctgtg aaccataaca aagaacagat 5280
 aaaggtgtca agtgagaaag gtgaaatgag gttatcactc acttcacctc tcacctgatt 5340
 tgtgttgcta gctgaaactg ctggccagta acgtatgtat aagaaactgt tataggccgg 5400
 gcacggtggc tcatgctgt aatcacagca ctttgggagg ccaaggcagg tggatcacca 5460
 gactgaccaa catagtgaaa cccctctct acaaaaaata caaaaattag ccaggcatgg 5520
 tggcttgcac ctgtattccc agctacttgg gaggctgagg caggagaatt gcttgaatgc 5580
 aagaggcgga agttgcagt agccgagatc gcgccactgc actccagcct gggcaacaag 5640
 agctaaattc catctaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaactgttc ttaatactta 5700
 atactgtccc caattccatt caaggttcag ttgtgttcag ctttaaaacc agctatgtga 5760
 atgtgagttc tagtgcagat tatttagtga ttatgtaact aaaattgatg aaaaaatcac 5820
 actatacaac tgtgaggagc acacaactgc taagtttga cttttgaaag taaattatcc 5880
 tttgtttgat acctattttt ttaagaaagt gggattaaaa atattttggt cagtgtctgt 5940
 ttctaccacc cttcaaaagc caatggtttg atatttctat taatttgtgc ttccttagt 6000
 ttaaataggg gatagaagac tgcagctggt tgggtctgga aacattaat ctgggcaaac 6060
 ggagctggag ctatgaggat ctgagtccta gggggcctc attcactagc agtaagaatt 6120
 taagtgtgac atggcacata gcactgtact agattctgca ggggcacaaa catagagcca 6180
 aacctctcc ctcttgaga atttcagacc cagaaaaggc cacgcagttc taacttttgt 6240
 catcgttccc ttttgctaaa aggcaaaggg tatgttctct gcctattgtc caacataccc 6300
 cttccaagat tgtgagaaga tgggtagctg ggcatcaata aatattgaat caattgacct 6360
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 6384

<210> 75
 <211> 4548
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 75

gggactggag gctgccgagg gggccggcgc ccgagtcagg gattcggcca gtggtgctga 60
 gcgagtgtg gaccagcggc cgtcctgtgc acctggcctg tgcgcgtgcc cgctgctcgg 120
 cttcaccag actaaggcgc gggcagctgc gggaaacaggc ggggtgggcg gagggagacc 180
 gggaggcacg ggcgccctgt gcgcggagga ggtgaaggcg gccggggccg ggacgccatg 240
 tccatggagg accccttctt tgtggtgaaa ggagaggtac agaaagcagt caaactgccc 300
 cagggattgt ttcagagatg gacagagctc ctccaggacc cctccacagc aacaagggaa 360

5

10

ES 2 795 927 T3

gaaatcgact ggaccaccaa cgagctgaga aataacctcc ggagcataga gtgggatcta 420
 gaggaccttg atgaaacccat cagcatagtt gaagcaaatc ctagaaaatt taaccttgat 480
 gcaactgaat tgagtataag aaaagccttc attacaagta ctcggaagt tgtcagggac 540
 atgaaagatc agatgtcaac ttcatctgtg caggcattag ctgaaagaaa aaatagacag 600
 gcactgctgg gagacagtgg cagccagaac tggagcactg gaacaacaga taaatatggg 660
 cgtctggacc gagagctcca gagagccaat tctcatttca ttgaggagca gcaggcacag 720
 cagcagttga tcgtggaaca gcaggatgag cagttggagc tggctctctgg cagcatcggg 780
 gtgctgaaga acatgtccca gcgcatcgga ggggagctgg aggaacaggc agttatgttg 840
 gaagatttct ctcacgaatt ggagagcact cagtcccggc tggacaatgt gatgaagaaa 900
 cttgcaaaaag tatctcatat gaccagtgat cggcgccaat ggtgtgccat agccatcctc 960
 tttgcagtcc tgttggttgt gctcatcctc ttcttagtgc tgtgacggcg gggcctctgg 1020
 gtgagagttc ctctgcata tgaaccgagg ggaggaggag aagctgagca cgtgtgacat 1080
 tgccgtctac tcacattcct atcctggaaa catactgctg cactgacttt tctccgtgtg 1140
 accccacaat tgacatggct cctccatccc agcgtggaa gggccagtgg gaagaggaaa 1200
 tagatgtctg cactcctggc tgcagctgga caacagaagc cccatgccgc ctgtccagtt 1260
 cggaggagaa ctagctgctg ccttgccctc cgggacctcg tttgctgagg aggacttac 1320
 agactccact ggtgttttgc tgttctcat tccatgcatc tttggcagct cttttcttct 1380
 gctcagacct tccccgtgc tcagacagtg caccgctgtc ccatctaaag aaacctgtca 1440
 ggaatacgag cttctgggta tgtttcgttt ccattgctg tagcatttct tatcccctga 1500
 gagctgatga ttattgagga cagaaggctc agaaacagtt tgtgacagaa aatgcagtgt 1560
 ttcatttttc aggataaat gctaagataa aattgctttt ccaggtcatt tttttttgtg 1620
 gtaagaataa ctaatgaaa ataataaac accctggggt ttgggggtgc taacaacttg 1680
 tggctttaac tgacaggagc aattaaag agcaagaggg ttctgcattg gcatagctta 1740
 gggaaagggt aatgatgtcg ccacaggtca gctcctgac cttgccgact tgatgttgct 1800
 gtaccagggc ttctcccca gaggtgcagc ttgcgttttg agggtgattg ctacatatgt 1860
 tgttgctaaa cagctcagta acacacttga atgaatttg ataccagatt gtcctcatta 1920
 cagttctttt actcttaggg cactctacac tgggggttgg ggttgggagt ggtagtaca 1980
 tttattacat ttattaagaa acgtaatgac ataaaagggt agctctgggc cagacttctc 2040
 ttactctgtg ggtaatggca aggatgtgta ggtaacttg gttctttttt ttccctaaga 2100
 tgacagcttg atttatcat ctgcagtcaa ataactgagc caatccaaat ttaaatgata 2160
 gatgctttaa ttgagtttaa gtagctgaaa ctgctgagac actaaacttt aaccttctga 2220

ES 2 795 927 T3

tgacttttta aaatgcctca aatgtgcaca tgtatatagg atatttttat aacttcctcg 2280
 atgaataatc tgatattaaa gtagtatttg gaccagagc cagaactcgg tggaggaggc 2340
 tgctggctc tctcaccac cttcttttg ccttggaag aacagcaaca tctggataga 2400
 gttctggctt tgacttctca tttccttgc tttttgggtg cattcctcag cacacttttt 2460
 ttttaaacct ttttgtttg ttttgttgt atttcatgtg gttttatttg ggggttttg 2520
 tttttcacc ctttttttg atttgcaatg atgtgcttgc ccagctaact tttgaattgc 2580
 actttttaat aaatattctt aacaattttt gaagaaggat attttatctc atttgagatc 2640
 atggtagggt aagaaaatat gcctgttgat gaaagctaaa agcaaattta tgaaactaaa 2700
 aggggtgatt acatccatgt ttacactccg ctctaagtgt tgatatataa ataagttatt 2760
 ttcaaatag gaaaaaacag tgagtattac aaagggcttc agatgtttag agtactaggt 2820
 tatttatggt ttacaaagtt tgaatcttct ataaactaag aaaggggatg atccttagat 2880
 ttgcattnaa atatagaagt cttttaaagt aaatgtgaac cttgtctaag tactgtaatc 2940
 cacacaacac attataagaa gcaaaccagc atcttaagga attataaaat taccctattt 3000
 aaaagccatg ctattgttct gctattacca gatttattgt gccacacaaa aggatcatgt 3060
 gtgtcagcag gggccgtttg gaacaaaact agtcattaat gagtaagata ctctgttag 3120
 ttcagggacc aagttttatg acccagaggc ttaatgatgt ttggatata tcaaatcgg 3180
 cgtgcttacc tcactgattt aaattatttt ctaaatagtg gccattgtag acctgactca 3240
 ggctgaagct aaatagagaa caatttagaa agttaactaa caatacagtg cattctacc 3300
 gtagggccac catgcccttc tgcccctggc tgatttgatc ctgtgtctga tcccattgca 3360
 ccctgactgg gcagtcctca cagaaccagt gttaatttga agggcctcca ctgaggtcc 3420
 aaatgtggca gccaaagaga acaatccagg gaacctacat ttatttttaa ggacaaatat 3480
 ttctctctca gtggctctaa tgttcagggc tttagaggga acccaggtgg tctcttcacc 3540
 ctgtgtccta gaatgggaga gtaagtagac agtggtgata accccacact gcttataagt 3600
 gcacttttat agtatttggg gctttcctac ccctttagcc ttctgtacct agtaccatat 3660
 tccagtttta aagaactggc agaatgtgat ggataacaga ggaagagctc aatttatggt 3720
 tattggaaga acattttact taaatgattt gaggggtggg agggagtgaa ctactgagtt 3780
 tgccagagtg aaaatccatc tgaaaaactc agctaccttt agtttttagt cctcattttt 3840
 ggtcttgtct ctgcccactg tgaagaatca caatgctcta tatgccctgg actgtgtggc 3900
 aaatgcagggt tgcagcgtgt gtgttacatg aggatcttcc acaatttcag aatgcacgcc 3960
 agagctgaag ggggaaactt ggtaacttgc ccattattct ctgcttttag ccagagttaa 4020
 acagactgat gggctctggtg gccacaactc tggcaacttc cactccttct cacctcgtga 4080
 gattaagggc tgtgaaaaga aatctagtct aactccaaca gaaatctgtc tctgttaagt 4140

ES 2 795 927 T3

gttttacctt ctgtaagtag agatggtaga gccaaagattt ttcttttgggt aatttccctg 4200
tctataaagt gagaccaaag ggatatctgt tccctgttac ctttttggag aattcataac 4260
atltgaagat caaaaaattg aatgataaat atgaatggct tttcaattct gtggactttg 4320
taccatttgg cttcaccttg tactgcaaga tgaatttgta aacaaaacaa aattggactg 4380
tctggaaagc taaagttctg aaatatggaa tgtactgcct ctaatttttc tttgtcttcc 4440
tctcactggc atttttttct ctcccaggtt tcttaagaat aatgtttttt aaaggaggct 4500
ttttgcccac caagaataaa aagaaataaa accaaaaaaa aaaaaaaaa 4548

<210> 76
<211> 2124
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 76

ggccgcgctg ccgatcgccg ggaggacccc cgcctcgccg aagacgggcg gggcaagccg 60
agcctcacgg ggtccccgga gctgggcccg gcctccagat ggagaaggcg caacggggag 120
ttcttgagta agccagagcg gtgtccagcg cgggtgtagcc gcagccgccc ctgtcaggcg 180
cagcaacggg caaccccgta gaagtccgtc ggcaggctct ctccaaccg ccgctaccgc 240
gccgctgtgg gagagacccc agcaggagcc caaaggcagc tacgggggcg cgaaggccgc 300
tggcgccgcc tcggccagcc ctccccgcgc ggttccactg ccttaaggat gacagtctga 360
gggaaccctc gaagtggag ctgccagtgg ttgccaatcc tgatactgtt gctgggcaca 420
ggccatgggc caggggtgga aggcgtgaca cactacaagg ccggcgaccc tgttattctg 480
tatgtcaaca aagtgggacc ctaccataac cctcaggaaa cttaccacta ctatcagctt 540
ccagtctgct gccctgagaa gatacgtcac aaaagcctta gcctgggtga agtgctggat 600
ggggaccgaa tggctgagtc tttgtatgag atccgctttc gggaaaacgt ggagaagaga 660
attctgtgcc acatgcagct cagttctgca cagtgaggagc agctgcgcca ggccattgaa 720
gaactgtact actttgaatt tgtggtagat gacttgccaa tccggggctt tgtgggctac 780
atggaggaga gtggtttcct gccacacagc cacaagatag gactctggac ccatttggac 840
ttccacctag aattccatgg agaccgaatt atatttgcca atgtttcagt gcgggacgctc 900
aagccccaca gcttggatgg gttacgacct gacgagttcc taggccttac ccacacttat 960
agcgtgcgct ggtctgagac ttcagtggag cgtcggagtg acaggcgccg tggtgacgat 1020
ggtggtttct ttccctgaac actggaaatc cattggttgt ccatcatcaa ctccatggtg 1080
cttgtgtttt tactgggtgg ttttgtggct gtcatctctaa tgcgtgtgct tcggaatgac 1140
ctggctcggc acaacttaga tgaggagacc acctctgcag gttctggtga tgactttgac 1200
10 cagggtgaca atggctggaa aattatccat acagatgtct tccgcttccc ccataaccgt 1260

ES 2 795 927 T3

ggtctgctct gtgctgtgct tggcgtgggt gccagttcc tggcccttgg cactggcatt 1320
 attgtcatgg cactgctggg catgttcaat gtgcaccgtc atggggccat taactcagca 1380
 gccatcttgt tgtatgccct gacctgtgc atctctggct acgtgtccag ccacttctac 1440
 cggcagattg gaggcgagcg ttgggtgtgg aacatcattc tcaccaccag tctcttctct 1500
 gtgcctttct tcctgacgtg gagtgtggtg aactcagtgc attgggcaa tggttcgaca 1560
 caggctctgc cagccacaac catcctgctg cttctgacgg tttggctgct ggtgggcttt 1620
 cccctcactg tcattggagg catctttggg aagaacaacg ccagcccctt tgatgacccc 1680
 tgtcgcacca agaacatcgc cgggagatt ccaccccagc cctggtacaa gtctactgtc 1740
 atccacatga ctggtggagg cttcctgcct ttcaggtatc ctccccttat tccatggcta 1800
 ttactgtcag gttcctgacc tcaatttttc ctgtccctac tcatccagta ccctaaccca 1860
 acccgtgat cctcgttca gtggtaccat tcagagatca ttaaattggt cctcctatcc 1920
 ccaagcagga ctgagcttga atgatatgag agtgtctcac ttataaagct ctccggagac 1980
 atttccccct tcaccttctt ggtttctgac tttaatgctt atggacatca tgtggggttt 2040
 aaagcccatt tgatgaccca tttactttgt tgaatacctc tttgtgccag gcaaagaata 2100
 aagtgaata aaatggaaaa aaaa 2124

<210> 77
 <211> 2375
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 77

gggcgaggag cccagccga gcctagccct gcccggccc ggaggacttg caaactcog 60
 aggccaggaa cgctccgtct ggaacggcgc aggtcccagc agctgggggt cccctcagc 120
 ccgtgagcag ccattgcca cccagcgcc ccaccaccat atgaagaccg caaccctcg 180
 taccagggc ctcgcccc tgggggctat gggcagccat ctgtcctgcc aggagggtat 240
 cctgcctacc ctggtacc gcagcctggc tacggtcacc ctgctggcta cccacagccc 300
 atgccccca cccaccgat gccatgaac tacggcccag gccatggcta tgatggggag 360
 gagagagcgg tgagtgatag cttcgggcct ggagagtggg atgaccggaa agtgcgacac 420
 acttttatcc gaaaggttta ctccatcatc tccgtgcagc tgctcatcac tgtggccatc 480
 attgctatct tcacctttgt ggaacctgtc agcgcctttg tgaggagaaa tgtggctgtc 540
 tactacgtgt cctatgctgt cttcgttgtc acctacctga tccttgccctg ctgccaggga 600
 cccagacgcc gtttccatg gaacatcatt ctgctgacct tttttacttt tgccatgggc 660
 ttcattgacgg gcaccatttc cagtatgtac caaaccaaag ccgtcatcat tgcaatgatc 720
 atcactgcgg tggatccat ttcagtcaac atcttctgct ttcagaccaa ggtggacttc 780

10

ES 2 795 927 T3

acctcgtgca caggcctcct ctgtgtcctg ggaattgtgc tcctggtgac tgggattgtc 840
actagcattg tgctctactt ccaatacgtt tactggctcc acatgctcta tgctgctctg 900
ggggccattt gtttcaccct gttcctggct tacgacacac agctggtcct ggggaaccgg 960
aagcacacca tcagccccga ggactacatc actggcgccc tgcagattta cacagacatc 1020
atctacatct tcacctttgt gctgcagctg atgggggatc gcaattaag agcaagcccc 1080
cattttcacc cgatcctggg ctctcccttc caagctagag ggctgggccc tatgactgtg 1140
gtctgggctt taggcccctt tccttccctt tgagtaacat gccagtttc ctttctgtcc 1200
tggagacagg tggcctctct ggctatggat gtgtgggtac ttggtgggga cggaggagct 1260
agggactaac tgttgctcct ggtgggcttg gcagggacta ggctgaagat gtgtcttctc 1320
cccgccacct actgtatgac accacattct tcctaacagc tggggttgtg aggaatatga 1380
aaagagccta ttcgatagct agaaggaat atgaaaggta gaagtgactt caaggtcacg 1440
aggttcccct cccacctctg tcacaggctt cttgactacg tagttggagc tatttcttcc 1500
cccagcaaag ccagagagct ttgtccccgg cctcctggac acataggcca ttatcctgta 1560
ttcctttggc ttggcatcct ttagctcagg aaggtagaag agatctgtgc ccatgggtct 1620
ccttgcttca atcccttctt gtttcagtga catatgtatt gtttatctgg gttagggatg 1680
ggggacagat aatagaacga gcaaagtaac ctatacaggc cagcatggaa cagcatctcc 1740
cctgggcttg ctccctggctt gtgacgctat aagacagagc aggccacatg tggccatctg 1800
ctccccatto ttgaaagctg ctggggcctc cttgcaggct totggatctc tggtcagagt 1860
gaactcttgc ttctgtatt caggcagctc agagcagaaa gtaaggggca gagtcatacg 1920
tgtggccagg aagtagccag ggtgaagaga gactcgggtc gggcagggag aatgcctggg 1980
ggtccctcac ctggctaggg agataccgaa gcctactgtg gtactgaaga cttctgggtt 2040
ctttccttct gctaaccag ggagggctct aagaggaagg tgacttctct ctgtttgtct 2100
taagttgcac tgggggattt ctgacttgag gcccatctct ccagccagcc actgccttct 2160
ttgtaaatatt aagtgccttg agctggaatg gggaaagggg acaaggggtca gtctgtcggg 2220
tgggggcaga aatcaaatca gcccaaggat atagttagga ttaattactt aatagagaaa 2280
tcctaactat atcacacaaa gggatacaac tataaatgta ataaagtta tgtctagaag 2340
ttaaacccca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2375

<210> 78
<211> 7717
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 78

10 acggaatga aaggagcact tccgggttcg gcaataacct ggagccggcg gcgtaggttg 60

ES 2 795 927 T3

gctctttagg gcttcacccc gaagetccac cttcgetccc gtctttctgg aaacaccgct 120
ttgatctcgg cggtgcgga caggtaacctc ccggctgctg cgggtgccct ggatccagtc 180
ggctgcacca ggcgagcgag acccttccct ggtggaggct cagagttccg gcagggtgca 240
tccggcctgt gtgtggcgcg aggcagggaa gccggtaccc gggtoctggc cccagcgtg 300
acgttttctc tcccctttct tctctcttcg cggttgcggc gtcgcagacg ctagtgtgag 360
ccccatggc agatacgacc ccgaacggcc cccaagggc gggcgctgtg caattcatga 420
tgaccaataa actggacacg gcaatgtggc tttctcgtt gttcacagtt tactgctctg 480
ctctgtttgt tctgcctctt cttgggttgc atgaagcagc aagcttttac caacgtgctt 540
tgctggcaaa tgctcttacc agtgctctga ggctgcatca aagattacca cacttccagt 600
taagcagagc attcctggcc caggctttgt tagaggacag ctgccactac ctgttgtatt 660
cactcatctt tgtaaattcc tatccagtta caatgagtat cttcccagtc ttgttattct 720
ctttgcttca tgctgccaca tatacgaaaa aggtccttga cgcaagggc tcaaatagtt 780
tacctctgct gagatctgtc ttggacaaat taagtgctaa tcaacaaaat attctgaaat 840
tcattgcttg caatgaaata ttctgatgc ctgcgacagt ttttatgctt tttagtggtc 900
aaggaaagtt gctccaacct tttatatact atagatttct tacccttoga tattcgtctc 960
gaagaaacc atattgtcgg acctatttta atgaactgag gattgttggt gaacacataa 1020
taatgaaacc tgcttgccca ctgtttgtga gaagacttg tctccagagc attgccttta 1080
taagcagatt ggcaccaaca gttccatagt ttaacatcta gttaagctac aaatatagta 1140
taagcattat tagcagctgg tacttctgct aggggttga aattccaggt gttacactga 1200
cctcaatcca atttacataa tttacataaa tgcactctcg tggaaaaata atcattttct 1260
tggcatgtta aatcaagctt aaaaagttt gagaaaattt tactgcgctg tgttgctaat 1320
ggttaagaa gtctgtatct agtgataaat ataccagttt ttttaaaaag atgctgttgt 1380
gcctatatca tgaagtacat taatttctca tgtaaaaaaa atagctctaa aatttgttc 1440
aacctaattg gtaacctgag tttatatctg gcatgaattc attatggtga tacacatatg 1500
tgaattcagt acattttgag acagtattct accattcagt aattttggtt aatgatttta 1560
acacttctca gtgtatttaa tttcaaattg ttttttaaat tggttttatg ctgctttggt 1620
aggacagatg tgttttgaat gtaccattat aagaagaatt ctatgtatct taaactatga 1680
tcttctaaaa ttttatttcc gtaagtactt ctgtggcctt gagtattttt taaaaggctc 1740
aactgtaagc ctcttagcca gttggataaa tatttgggtt cacctagcca ttgaaagcag 1800
aaagcagtag tgacacagct ttccttcaa agagccattg agaaacattt ctcaaacagg 1860
aaatccttct tttactaatg tggacatata gattattcgt attatagttt gtagaactac 1920

ES 2 795 927 T3

ctagttcaga atcttgactg ccagttttct tggtttctta ggcttgaatt ttcatagaca 1980
attgcaacag tttagatgcc ttttgaagg aatgtaatga agattcagca tctgactata 2040
tgtgtgtcta tcttgaata ataatggaga gtatactgta gattacatgt ttacccatca 2100
aatctgactt aaaaggttaa atggaaggtt ttataggtaa ggtaattgat tgggaatggg 2160
gtagggggag gagttgtggg ggaataatgt gcatttcagt ctcaacgcat agataaattt 2220
aggggaattg gatgtattat tcaactttga tttgggttgt aaaatgtgtt aaatcctgtt 2280
cattgaactc ccatcaactc ttataaaatt catgctgata ttcattaccg ttgcatgatt 2340
ggaaatgttt aaaacattgt acagttttag tatagagaaa tgtaatggtt tttgtgacca 2400
gtttctgtct gcatgtaatt tggatttctc aaatacattc attagtaatt tatcagtaac 2460
attagtttta tttttgttca tctccttata tataaaaagg ggatattctt aggataaata 2520
catgaaaaat tatacttgat agcttaacta taatcagcta tttttgtatt tttgtaatat 2580
ttgtccacta agctggagaa gcagcctcat acagttgatt ttgtgtatgt ggctagtctt 2640
attgtcacta tgtaagtaat ccaatggttt tagaaactaa actttctaga gcaataaaat 2700
gactataatg ttaagtaaac ataatgttga tttctaatta tgttttaaaa aatgaagtct 2760
tgaattatat caagaaattt tggcagctga agtcatgttt attttgaago tgttagtttt 2820
ttcctataat ttaaaaagat cttttagatt tatagaagag tcagaaatgt acaagagagt 2880
ttttttgtt tttttttgt tttttgagac agagtctgtc tctgtcgcca aggctggagt 2940
gcagtggggc aatcctggct cactgtagcc tctgcctcct gggttcaagt gcttctcctg 3000
cctcagcctc ccgagtagct gggactacag gtgcacgcca ccacgcctgt agtcccagct 3060
gtattgtaaa aatacaaaat tttagatatt ttagtagaga cagggtttca ccatgttggc 3120
caggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tctgcctgcc tcggcctccc aaagtgccgg 3180
gattacaggt gtgagccacc gcgccctgcc aagaagagtt cttttgcata ccctttactc 3240
aggtcctctc atgttaacgt tttacataac tgtagaacat ttatctaaag taagatatta 3300
gccagaaca atactactaa ctgaagtata aaacttattt gaatttcaac agtttttttt 3360
tcatttttta ttttctttt gtgtgctctg tttataccat gatccatgat ttttttaaaa 3420
tcatgattgt cttttaaaga tctgtgtgtc tctgttttga gtttttctctg tttattttga 3480
aaagtactgt tggtaagat aattggtcaa taatccatgt tggttttaac aaaaagcatt 3540
ttaaacttaa aaatattaca gtataaaata aactctgtg ctttaaattg aggttttatg 3600
tcatttttagc agaattataa ttttctgat atactcatgt ttgacaagtt gaaacagatt 3660
tgtttcttaa aggaaggttt aatatacaaa aaaaggtaat cttaactta cgaaaaagta 3720
aattttaca tttgagcatt actagatgtt tagtttgcct gaactcatag ttagaaattc 3780
tgcaatagga atatctacaa ccggctgatt tggaaattga aattatagtg ttacatgat 3840

ES 2 795 927 T3

acctatcaaa ttaaaattaa ggaaatacaa tagcaatata tagaatgaat gtagtaacag 3900
 aaattaactc tttactgcat cattgaactt attgttagtt acaggtttaa aagaagttca 3960
 tttaacatcc agtgtgtcta attcttctgg aagtggtgta gtaccattgt tcttctggca 4020
 tttttaaata ttaaaccttt ttggatagat ggaagcctta tacaaaatct actttatfff 4080
 agcaaggatt ctctgtcctt ttgtatagtt ggtaccttac taatttaaac tctaatatca 4140
 atctaagag aaatttatta tgcaatttgt atttaggfff tttttttfff ttttggaatg 4200
 aagttcagag gtagatcctc ctggaagaaa gaaagcaagc gaacttttta aagaaaatta 4260
 gacttgaata tttagaatg tcccttacag agaaaaggcc aactataata ctaagctaaa 4320
 agttatgaaa aattaataggt ttcttttata gagctaagaa tgatgaaacc atcaatactt 4380
 ccttcttctc aaaaatccag atcaaaactt caggtttaggt ttctaagfff aggacatgaa 4440
 tattatfff tttctggaaa gaagatgagt atatgtgtaa taagacaagt agaactgaga 4500
 gatttagfff tttttttfff taagttttag ttcagaataa cattaatfff gagagattga 4560
 ggtaaagaac cttactaat gctaaggagt ttattttgat taacataggt tattctgacc 4620
 accacctctt ccttccttaa tctccttaga atctgacagt ctcaaagctg tcacacaaat 4680
 tagactaatt ttgacacttt gaaatgaaaa cttcaaggaa gaagtagcca cggacagtta 4740
 tgtttataat cagtaggtgg cactctttcc tcaggtagcc ccccatfff acatgatgtg 4800
 tttgaaggtt aaatgccacc aaaagtctg agtcagctat aaaactaagt ccctgaattc 4860
 catggccctt ttaaatatgt aatcattcaa gattgaaaaa aaaaattaag cattttttgt 4920
 ttgtttgctt gttttgtfff gagacggagt ttcactcttg ttggccaggc tggagtgcaa 4980
 tggcgccatc tcagctcact gcaacctctg cctcccgat tcaagcaatt ctcttcagc 5040
 cctccaagta gctggggtta caggtgcccg ccacatgcc cagctagfff ttgtatfff 5100
 agtagagatg aggtttcacc atgttgcca ggctggtctt gaactcctga cctcgtgatc 5160
 cccccacctc ggccttccaa agtctggat tacaggcgtg agccactgtg cctggcttgc 5220
 atttttaaaa tactgaatta ttcaaagaa gtaccctgtc aatatgtgct ttctaggaaa 5280
 acagtaaaat aggccacaat ttggagtgac accattcaga tcaaggtcta tccagttfff 5340
 tcttttcatg ctaagtgcct acatcaccga aacacactaa tataaaatta tcctttctcc 5400
 ttcattttca gatgtgtaa aaatggtact taaagtgtt tcatgatcat tttgtaggta 5460
 gactagatat agcccgttga acctcttta aaatttagac ttttgatagt aatataaaag 5520
 catattgaaa tttgtagata ttatatgagg aatggcacct agatttgaaa attatgctt 5580
 gctttagag acaactagtt tctctgctc tttttttfff tttttttfff ttttttgaga 5640
 cagattctca ctcaagttcc caggctggag tgcagtggtg cagtcttggc tcaactgcaac 5700

ES 2 795 927 T3

ctctgcctcc tgggttaaag cgattctcat gcctcagcct ccctagtagc tgagactaca 5760
ggcgtgcacc accacgcccga gctaattttt gtatttttag tagagacagg atttcacccat 5820
gttcaccatg ttggtcaggc tggctctgaa ctctcggcct caagtgatct gcccgctcg 5880
acctcccaga gtgctgggat tataggtgtg agccactaag cctggctgag acaactagtt 5940
tcccttaact cattggaatt ctctaggatt aggagaattc cacagagcct atatgatatt 6000
atagctcaac atttagtata ccaaaggcat acccgtgtaa atctaggagt tatttccaga 6060
gattgtttta aggagcagtc ttatattcag ggtagaaagt tatgattgga tctgctgta 6120
aggagaacaa aggagcttct aaaggtttgg gaggtttact ggtagtaact attctaggaa 6180
atatttatgt ttaaggtga tgttcacatg ggttctttag aaggaacata gtcaagtgtg 6240
atggattaac tctatatagt ctttctcctc ttgtgcgtgt aggaaatctg acctgcagtg 6300
tcagttgatg tgacaagaga taaagaaagc acagtatttt aaaatctaaa gcagattcct 6360
ttcttagaaa acaataggaa aaaattatag atggatgtct ttgctgaaat ctaacaatta 6420
gctcatattc catgagaaag agtggcctaa gaattatttc atgttaccta gccttctgaa 6480
gctactcact tgatgtgcct agcactttga aactaacctt ttctttcttt gttcatgaca 6540
gtttaattcc aaatatattac tttttctct tghtaactgtt agaacagtto cttttgacat 6600
taatttttgc ctacatatat atttttaagt tgagacccaa tcggtgaagt gttgagcaag 6660
taacatttat gatgtgtgta tattggaaca aatgtaaaag ggttaciaaag attagaaaca 6720
gagtcataaa aaatggcttg atttataaag gcattacttt tgggtgcttta tataatggca 6780
tatattgaac taaaaatttg tatatacagt atgtcagcat ttcttagtaa cttctcttga 6840
atccattttt aatatctaat attgtacagg ttggggagtt acattcttca ggccaatact 6900
atccagacta tataaattta taaaataaat tgaaaaattc attcccctgt attcaagacc 6960
aaagcacata aatgctaattg tagggctcag aggggaaata cagttctcct gcatatttga 7020
gaaaaatgta agtcctttca agaaaatcta ataaacataa taatcatagc ctgctgacac 7080
taaggaaaaa ggacctcatt cactctttct tttatgcagt gatttactgg tcctactga 7140
tttccaaatt ggatcacgat agtaaatat ccatgctggt acctgtgaaa gtaagcctg 7200
ggatccatat ttgttttgtg ttctgcttaa atcagcaaga atgataaatt tgatggtgtg 7260
aaattggaag tatcaagggc tttctttggt gattgagga aataatgtct ctacttgtaa 7320
tttattgtga ccctttttca ctgtatatgc tttgtatgc taatatttat ttcaatgcaa 7380
attcaattgt tccttcatct gtattgttat atctaagatt ttattgatgt taaaatctaa 7440
ttgtggaata aaaatctctc tggaaatttag cagatacaaa aatgttatct tgcaaaagaa 7500
ctaagaacat ttgtagttag aatcagcctt tcctttgagc ttaattgect tttgtttaga 7560
ataaggtgaa tttgaacaca ctctcttat cctcagccca tcacaaataa tagagatgcc 7620
atgattttga ggtctgatgt gaaactggta aaaatgtgat ctaaggtgta actggaaaaa 7680
aaaaggaaag aaaaattaca ttgatgcctc agctgtt 7717

5 <210> 79
<211> 4154
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <400> 79

ES 2 795 927 T3

acttgacgc gcttgoggag gattgcgttg acgagactct tatttattgt caccaacctg 60
 tgggtgaatt tgcagttgca cattggatct gattcgcccc gccccgaatg acgcctgccc 120
 ggaggcagtg aaagtacagc cgcgccgccc caagtcagcc tggacacata aatcagcacg 180
 cggccggaga accccgcaat ctctgcgccc acaaaaataca ccgacgatgc ccgatctact 240
 ttaagggctg aaaccacgg gcoctgagaga ctataagagc gtccctacc gccatggaac 300
 aacggggaca gaacgccccg gccgcttcgg gggcccggaa aaggcacggc ccaggaccca 360
 gggaggcggg gggagccagg cctgggcccc gggccccaa gacccttgtg ctggtgtog 420
 ccgcgctct gctggttgct tcagctgagt ctgctctgat cacccaaca gacctagctc 480
 cccagcagag agcggcccca caacaaaaga ggtccagccc ctccagagga ttgtgtccac 540
 ctggacacca tatctcagaa gacggtagag attgcatctc ctgcaaatat ggacaggact 600
 atagcactca ctggaatgac ctccctttct gcttgcgctg caccaggtgt gattcaggtg 660
 aagtggagct aagtccctgc accacgacca gaaacacagt gtgtcagtc gaagaaggca 720
 ccttccggga agaagattct cctgagatgt gccggaagtg ccgcacaggg tgtcccagag 780
 ggatggtcaa ggtcgggtgat tgtacaccct ggagtgacat cgaatgtgtc cacaaagaat 840
 caggtacaaa gcacagtggg gaagtcccag ctgtggagga gacggtgacc tccagcccag 900
 ggactcctgc ctctccctgt tctctctcag gcatcatcat aggagtcaca gttgcagccg 960
 tagtcttgat tgtggctgtg tttgtttgca agtctttact gtggaagaaa gtccttcctt 1020
 acctgaaagg catctgctca ggtggtggtg gggaccctga gcgtgtggac agaagctcac 1080
 aacgacctgg ggtgaggac aatgtcctca atgagatcgt gagtatcttg cagcccaccc 1140
 aggtccctga gcaggaaatg gaagtccagg agccagcaga gccaacaggt gtcaacatgt 1200
 tgtccccggg ggagtccagag catctgctgg aaccggcaga agctgaaagg tctcagagga 1260
 ggaggctgct ggttccagca aatgaaggtg atcccactga gactctgaga cagtgtcttg 1320
 atgactttgc agacttgggtg ccctttgact cctgggagcc gctcatgagg aagttgggcc 1380
 tcatggacaa tgagataaag gtggctaaag ctgaggcagc gggccacagc gacaccttgt 1440
 acacgatgct gataaagtgg gtcaacaaaa ccgggcgaga tgccctctgtc cacacctgc 1500
 tggatgcctt ggagacgctg ggagagagac ttgccaagca gaagattgag gaccacttgt 1560

ES 2 795 927 T3

tgagctctgg	aaagttcatg	tatctagaag	gtaatgcaga	ctctgccatg	tcctaagtgt	1620
gattctcttc	aggaagtcag	accttccctg	gtttaccttt	tttctggaaa	aagcccaact	1680
ggactccagt	cagtaggaaa	gtgccacaat	tgtcacatga	ccggtactgg	aagaaactct	1740
cccatccaac	atcaccagct	ggatggaaca	tcctgtaact	tttcaactgca	cttggcatta	1800
tttttataag	ctgaatgtga	taataaggac	actatggaaa	tgtctggatc	attccgtttg	1860
tgcgtacttt	gagatttgg	ttgggatgtc	attgttttca	cagcaacttt	ttatccta	1920
gtaaagtctt	tatttattta	tttgggctac	attgtaagat	ccatctacac	agtcgttgtc	1980
cgacttca	tgatactata	tgatatgaac	cttttttggg	tggggggtgc	ggggcagttc	2040
actctgtctc	ccaggctgga	gtgcaatggt	gcaatcttgg	ctcaactatag	ccttgacctc	2100
tcaggctcaa	gcgattctcc	cacctcagcc	atccaaatag	ctgggaccac	aggtgtgcac	2160
caccacgccc	ggctaatttt	ttgtattttg	tctagatata	ggggctctct	atggtgctca	2220
gggtggtctc	gaattcctgg	actcaagcag	tctgccacc	tcagactccc	aaagcgggtg	2280
aattagaggc	gtgagcccc	atgcttggcc	ttacctttct	acttttataa	ttctgtatgt	2340
tattatttta	tgaacatgaa	gaaactttag	taaatgtact	tgtttacata	gttatgtgaa	2400
tagattagat	aaacataaaa	ggaggagaca	tacaatgggg	gaagaagaag	aagtcccctg	2460
taagatgtca	ctgtctgggt	tccagccctc	cctcagatgt	actttggctt	caatgattgg	2520
caactctac	aggggcccag	ctttgaact	ggacaacctt	acaagtatat	gagtattatt	2580
tataggtagt	tgtttacata	tgagtcggga	ccaaagagaa	ctggatccac	gtgaagtcct	2640
gtgtgtggct	ggtccctacc	tgggcagtct	catttgcacc	catagcccc	atctatggac	2700
aggctgggac	agaggcagat	gggttagatc	acacataaca	atagggtcta	tgtcatatcc	2760
caagtgaact	tgagccctgt	ttgggctcag	gagatagaag	acaaaatctg	tctcccacgt	2820
ctgccatggc	atcaaggggg	aagagtagat	ggtgcttgag	aatggtgtga	aatggttgcc	2880
atctcaggag	tagatggccc	ggctcacttc	tggttatctg	tcaccctgag	cccatgagct	2940
gccttttagg	gtacagattg	cctacttgag	gaccttggcc	gctctgtaag	catctgactc	3000
atctcagaaa	tgtcaattct	taaactactgt	ggcaacagga	cctagaatgg	ctgacgcatt	3060
aaggttttct	tcttgtgtcc	tgttctatta	ttgttttaag	acctcagtaa	ccatttcagc	3120
ctctttocag	caaacccttc	tccatagtat	ttcagtcatg	gaaggatcat	ttatgcaggt	3180
agtcattcca	ggagtttttg	gtcttttctg	tctcaaggca	ttgtgtgttt	tgttccggga	3240
ctggtttggg	tgggacaaa	ttagaattgc	ctgaagatca	cacattcaga	ctgttgtgtc	3300
tgtggagttt	taggagtg	gggtgacctt	tctggctttt	gcacttccat	cctctcccac	3360
ttccatctgg	catcccacgc	gttgtcccct	gcacttctgg	aaggcacagg	gtgctgctgc	3420

ES 2 795 927 T3

ctcctggtct ttgcctttgc tgggccttct gtgcaggacg ctcagcctca gggctcagaa 3480
 ggtgccagtc cgggccagc tcccttgcc cttccacaga ggccttccta gaagatgcat 3540
 ctagagtgtc agccttatca gtgtttaaga tttttctttt atttttaatt tttttgagac 3600
 agaatctcac tctctcgccc aggctggagt gcaacggtag gatcttggtc cagtgcgaacc 3660
 tccgcctcct gggttcaagc gattctcgtg cctcagcctc cggagtagct gggattgcag 3720
 gcaccgcca ccacgcctgg ctaatTTTTG tatttttagt agagacgggg tttcaccatg 3780
 ttggtcaggc tgggtctgaa ctctgacct caggatgatcc accttggcct ccgaaagtgc 3840
 tgggattaca ggcgtgagcc accagccagg ccaagctatt cttttaaagt aagcttcctg 3900
 acgacatgaa ataattgggg gttttgtgtg ttagttacat taggctttgc tataatccca 3960
 ggccaaatag catgtgacac aggacagcca tagtatagtg tgtcactcgt ggttgggtgc 4020
 ctttcatgct tctgcctgt caaaggctcc tatttgaat gtgttataat acaaacaagg 4080
 aagcacattg tgtacaaaat acttatgtat ttatgaatcc atgaccaaat taaatatgaa 4140
 accttatata aaaa 4154

<210> 80
 <211> 3809
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 80

ggcagccgcg cccgctgggc cacagaggcc gctgaggccg cggcgcccgc cagcctgtcc 60
 cgcgccatgg ccccgcgcg cggcgcgcg cgcccgtgt tcgcgctgct gctgctctgc 120
 gcgctgctcg cccggctgca ggtggctttg cagatcgctc ctccatgtac cagtgagaag 180
 cattatgagc atctgggacg gtgctgtaac aaatgtgaac caggaaagta catgtcttct 240
 aaatgcaacta ctacctctga cagtgtatgt ctgccctgtg gcccgatga atacttggat 300
 agctggaatg aagaagataa atgcttgctg cataaagttt gtgatacagg caaggccctg 360
 gtggccgtgg tcgcccggca cagcacgacc ccccggcgct gcgctgac ggctgggtac 420
 cactggagcc aggactgca gtgctgccgc cgcaacaccg agtgcgcgcc gggcctgggc 480
 gccagcacc cgttgagct caacaaggac acagtgtgca aacctgcct tgcaggctac 540
 ttctctgatg ctttttctc caggacaaa tgcagacct ggaccaactg taccttctct 600
 ggaaagagag tagaacatca tgggacagag aaatccgatg cggtttgag ttcttctctg 660
 ccagctagaa aaccacaaa tgaacccat gtttacttgc ccggtttaat aattctgctt 720
 ctcttcgct ctgtggccct ggtggctgcc atcatctttg gcgtttgcta taggaaaaaa 780
 gggaaagcac tcacagctaa tttgtggcac tggatcaatg aggcttggc ccgcctaagt 840
 ggagataagg aaatgtgact ggaaacagta actccacgct catctccagc gggcaggtga 900

10

ES 2 795 927 T3

tgaacttcaa gggcgacatc atcgtggtct acgtcagcca gacctcgcag gagggcgcgg 960
 cggcggctgc ggagcccatt ggccgcccgg tgcaggagga gaccctggcg cgcagagact 1020
 ccttcgctgg gaacggcccg cgcttcccgg acccgtgcgg cggccccgag gggctgcggg 1080
 agccggagaa ggcctcagag ccggtgcagg agcaaggcgg ggccaaggct tgagcgcctc 1140
 ccattgctgg gagcccgaag ctccggagcca gggctcgcga gggcagcacc gcagcctctg 1200
 ccccagcccc ggccaccagc ggatcgatcg gtacagtcga ggaagaccac ccggcattct 1260
 ctgccactt tgccttccag gaaatgggct tttcaggaag tgaattgatg aggactgtcc 1320
 ccattgcccac ggatgctcag cagcccggcg cactggggca gatgtctccc ctgccactcc 1380
 tcaaaactcg agcagtaatt tgtggcacta tgacagctat ttttatgact atcctgttct 1440
 gtgggggggg gggctctgtt tcccccata tttgtattcc ttttcataac ttttcttgat 1500
 atctttctc cctctttttt aatgtaaagg ttttctcaa aattctccta aaggtgaggg 1560
 tctctttctt ttctcttttc cttttttttt tctttttttg gcaacctggc tctggcccag 1620
 gctagagtgc agtggctgca ttatagcccg gtgcagcctc taactcctgg gctcaagcaa 1680
 tccaagtgat cctcccacct caaccttcgg agtagctggg atcacagctg cagggcacgc 1740
 ccagcttctc cccccgact cccccccag agacacggtc ccaccatgtt acccagcctg 1800
 gtctcaaaact ccccagctaa agcagtcctc cagcctcggc ctcccaaagt actgggatta 1860
 caggcgtgag cccccagct ggctctctt acgtattttc ttttgtgccc ctgctcacag 1920
 tgttttagag atggctttcc cagtgtgtgt tcattgtaa cacttttggg aaagggctaa 1980
 acatgtgagg cctggagata gttgctaagt tgctaggaac atgtgggtggg actttcatat 2040
 tctgaaaaat gttctatatt ctcatttttc taaaagaaag aaaaaagaa acccgattta 2100
 tttctctga atctttttta gtttgtgctg ttcccttaagc agaactaagc tcagtatgtg 2160
 accttaccg ctaggtggtt aatttatcca tgctggcaga ggcactcagg tacttggtaa 2220
 gcaaatttct aaaactccaa gttgctgcag ctgggcattc ttcttattct agaggtctct 2280
 ctggaaaaga tgggaaaaat gaacaggaca tggggctcct ggaaagaaag ggcccgggaa 2340
 gttcaaggaa gaataaagtt gaaattttta tttgcatttt ttttgtctag ataagaatag 2400
 cgtgaataga tcctctttta ttcgtaata atcgtgcac tgtgggttag cctttagaaa 2460
 gtgaaaaaca ttccattttc caatgcattt aaatgtaaag ccaaactctg atgttgtgaa 2520
 ttttaaaaaa ettattatcc taaaggtgcc tttctcttgg catcatcccg cttgtgagaa 2580
 gcctagagga cgctccaggt ggaaggaaat ccctgggtg gttttatctt ttgttaccba 2640
 gtgagcactg gttccccgca aatactgggg aaaagcaaaa atacacaagc aagttaaaat 2700
 taattttgca catctgggag gttataaaaag aaagcactaa tagtagtcac tgcccagact 2760
 ttactggcca caaatgccca gctgaagagc atgactgtgg atcactggtt tttccctcct 2820

ES 2 795 927 T3

gctggaaatg ctggggtggt agcggtcgat taggattttc agtggagaag cacaggacag 2880
 ttctgtaatt tatgggactc cttagccaac ataaagaact gcaggaaata actgcacagc 2940
 caggaggatc cgttgggtggg aatttaccgt cattcctgcc cttttattta acatcatcca 3000
 cagagagatg ttatacaaat ggaggaaacc attatacctt ttgatatgga atatattaca 3060
 gagttacagt tcacaaagta gaatgctgag ctgaaaaccg gagtttctgc tgtgactgtc 3120
 atctcaactg gcacttcgct tttctttgct tttatttttt ccttctataa aaaggcaata 3180
 atgataatth ataatagtht ccctaccag agatattaga agtatgctac agtgaatgth 3240
 aaagtacctt gagatcctta aatcaaaggt gctatataca taagtaagac tctactttca 3300
 gaaaaaggt aatattattht ctgcactgat ccctactaat tctatattga tccaaaggca 3360
 actcaatgct aaaaaatgta tagaaaatat aagtctgtgt ctgtgtactg tagagatgta 3420
 tgtgacaagt gtaaacaaaa tgaactgaag cagtaatgaa cagttattag ggggaacatg 3480
 ataaagagat tatattaagc ttatgtttca ccataaaatc ctttttatgg cttactaaaa 3540
 ccgagctcac tgtaaaatca tgatccaact tattgctaact ctttatgata tgcttattcc 3600
 taatctttat ggtatggtgt caaccgttca tttgtatctt attgctcatt ccctggacca 3660
 cagactaggg acagaaaata cttgctttaa taatatatat gctgttgatt tcacaaaaat 3720
 ttattaaaat acagcctggg taccagtgga aagagctgaa atggaaatgg agtatcatgt 3780
 ttctactca cattttactc agctgtcgg 3809

<210> 81
 <211> 2258
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 81

ctcctccagc tcttctgtc ccgctgttgc aacctgcct cactcttccc ctcccacctt 60
 ctctcccctc ctctctgctt taatthtctc agaattctct ggactgaggc tccagttctg 120
 gcctttgggg ttcaagatca ctgggaccag gccgtgatct ctatgcccg gctctcaacc 180
 tcaactgtca cccaaggca cttgggacgt cctggacaga ccgagtcctg ggaagcccca 240
 gcactgccgc tgccacactg ccctgagccc aatggggga gtgagaggcc atagctgtct 300
 ggcatgggcc tctccaccgt gcctgacctg ctgtgccac tgggtgctct ggagctgttg 360
 gtgggaatat acccctcagg ggttattgga ctggtccctc acctagggga cagggagaag 420
 agagatagtg tgtgtcccca aggaaaatat atccacctc aaaataattc gatttctgtg 480
 accaagtgcc acaaggaac ctacttgtac aatgactgtc caggcccg ggcagatagc 540
 gactgcaggg agtgtgagag cggctcctc accgcttcag aaaaccacct cagacactgc 600
 ctgagctgct ccaaatgccg aaaggaaatg ggtcaggtgg agatctctc ttgcacagtg 660

10

ES 2 795 927 T3

gaccgggaca ccgtgtgtgg ctgcaggaag aaccagtacc ggcattattg gagtgaaaac 720
ctttccagct gcttcaattg cagcctctgc ctcaatggga ccgtgcacct ctccctgccag 780
gagaaacaga acaccgtgtg cacctgccat gcaggtttct ttctaagaga aaacgagtgt 840
gtctcctgta gtaactgtaa gaaaagcctg gagtgcacga agttgtgcct accccagatt 900
gagaatgta agggcactga ggactcaggc accacagtgc tgttgcccct ggtcattttc 960
tttggtcttt gccttttate cctcctcttc attggtttaa tgtatcgcta ccaacggtgg 1020
aagtccaagc tctactccat tgtttgtggg aaatcgacac ctgaaaaaga gggggagctt 1080
gaaggaacta ctactaagcc cctggcccca aaccaagct tcagtcccac tccaggcttc 1140
acccccaccc tgggcttcag tcccgtgcc agttccacct tcacctccag ctccacctat 1200
acccccggtg actgtcccaa ctttgcggtc ccccgagag aggtggcacc accctatcag 1260
ggggtgacc ccctccttgc gacagccctc gcctccgacc ccctcccaa ccccttcag 1320
aagtgggagg acagcgccca caagccacag agcctagaca ctgatgacct cgcgagctg 1380
tacgcccgtg tggagaacgt gccccgttgc cgctggaagg aattcgtgcg gcgcctaggg 1440
ctgagcgacc acgagatcga tcggctggag ctgcagaacg ggcgctgcct gcgcgagggc 1500
caatacagca tgctggcgac ctggaggcgg cgcacgccgc ggcgcgaggc cacgctggag 1560
ctgctgggac gcgtgctccg cgacatggac ctgctgggct gcctggagga catcgaggag 1620
gcgctttgcg gccccgccgc cctcccgcc gcgcccagtc ttctcagatg aggctgcgcc 1680
cctgcgggca gctctaagga ccgtcctgcg agatcgctt ccaacccac tttttctgg 1740
aaaggagggg tcctgcaggg gcaagcagga gctagcagcc gcctacttgg tgctaacccc 1800
tcgatgtaca tagcttttct cagctgcctg cgcgccgccg acagtcagcg ctgtgcgcgc 1860
ggagagaggt gcgccgtggg ctcaagagcc tgagtgggtg gtttgcgagg atgagggacg 1920
ctatgcctca tgcccgtttt ggggtgcctc accagcaagg ctgctcgggg gccctgggtt 1980
cgtccctgag cctttttcac agtgcataag cagttttttt tgtttttgtt ttgtttgtt 2040
ttgtttttaa atcaatcatg ttactactaat agaaacttgg cactcctgtg ccctctgcct 2100
ggacaagcac atagcaagct gaactgtcct aaggcagggg cgagcacgga acaatggggc 2160
cttcagctgg agctgtggac ttttgtacat aactaaaaat tctgaagtta aagctctgct 2220
cttgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2258

<210> 82
<211> 3682
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 82

10 gcgagcgcag cggagcctgg agagaaggcg ctgggctgcg agggcgcgag ggcgcgaggg 60

ES 2 795 927 T3

cagggggcaa ccggaccccg cccgcaccca tggcgcccgt cgccgtctgg gccgcgctgg 120
 ccgtcggact ggagctctgg gctgcggcgc acgccttgcc cgcccagggtg gcatttacac 180
 cctacgcccc ggagccccgg agcacatgcc ggctcagaga atactatgac cagacagctc 240
 agatgtgctg cagcaaatgc tcgcccggcc aacatgcaaa agtcttctgt accaagacct 300
 cggacaccgt gtgtgactcc tgtgaggaca gcacatacac ccagctctgg aactgggttc 360
 ccgagtgctt gagctgtggc tcccgtgta gctctgacca ggtggaaact caagcctgca 420
 ctcggaaca gaaccgcatc tgcacctgca ggcccggctg gtactgcgcg ctgagcaagc 480
 aggaggggtg ccggctgtgc gcgcccgtgc gcaagtgcg cccgggcttc ggcgtggcca 540
 gaccaggaac tgaaacatca gacgtggtgt gcaagccctg tgccccgggg acgttctcca 600
 acacgacttc atccacggat atttgcaggc cccaccagat ctgtaacgtg gtggccatcc 660
 ctgggaatgc aagcatggat gcagtctgca cgtccacgtc ccccaccgg agtatggccc 720
 caggggcagt acacttacc cagccagtgt ccacacgac ccaacacacg cagccaactc 780
 cagaaccag cactgctcca agcacctcct tcctgctccc aatgggcccc agccccccag 840
 ctgaaggag cactggcgac ttcgctcttc cagttggact gattgtgggt gtgacagcct 900
 tgggtctact aataatagga gtggtgaact gtgtcatcat gaccaggtg aaaaagaagc 960
 ccttgtgctt gcagagagaa gccaaagggtc ctcacttgcc tgccgataag gcccgggta 1020
 cacagggccc cgagcagcag cacctgctga tcacagcgc gagctccagc agcagctccc 1080
 tggagagctc ggccagtgcg ttggacagaa gggcgcccac tcggaaccag ccacaggcac 1140
 caggcgtgga ggcagtgagg gccggggagg cccgggcccag caccgggagc tcagattctt 1200
 cccctggtgg ccatgggacc caggtcaatg tcacctgcat cgtgaacgtc tgtagcagct 1260
 ctgaccacag ctcacagtgc tcctcccaag ccagctccac aatgggagac acagattcca 1320
 gccctcgga gtccccgaag gacgagcagg tccccttctc caaggaggaa tgtgcctttc 1380
 ggtcacagct ggagacgcca gagaccctgc tggggagcac cgaagagaag cccctgcccc 1440
 ttggagtgcc tgatgctggg atgaagccca gttaaccagg ccggtgtggg ctgtgtcgta 1500
 gccaaagggtg gctgagccct ggacagatga ccctgcgaag gggccctggt ccttccaggc 1560
 ccccaccact aggactctga ggctctttct gggccaagtt cctctagtgc cctccacagc 1620
 cgcagcctcc ctctgacctg caggccaaga gcagagcag cgagttgtgg aaagcctctg 1680
 ctgccatggc gtgtccctct cggaaggctg gctgggcatg gacgttcggg gcatgctggg 1740
 gcaagtccct gactctctgt gacctgcccc gccagctgc acctgccagc ctggcttctg 1800
 gagcccttg gttttttgtt tgtttgtttg tttgtttgtt tgtttctccc cctgggctct 1860
 gccccagctc tggcttccag aaaaccccag catccttttc tgcagagggg ctttctggag 1920

ES 2 795 927 T3

aggagggatg ctgcctgagt cacccatgaa gacaggacag tgcttcagcc tgaggctgag 1980
actgcgggat ggtcctgggg ctctgtgcag ggaggagggtg gcagccctgt agggaacggg 2040
gtccttcaag ttagctcagg aggcttggaa agcatcacct caggccaggt gcagtggctc 2100
acgcctatga tcccagcact ttgggagget gaggcgggtg gatcacctga ggttaggagt 2160
tcgagaccag cctggccaac atggtaaac cccatctcta ctaaaaatac agaaattagc 2220
cgggcgtggt ggcgggcacc tatagtccca gctactcaga agcctgaggc tgggaaatcg 2280
tttgaacccg ggaagcggag gttgcaggga gccgagatca cgccactgca ctccagcctg 2340
ggcgacagag cgagagtctg tctcaaaaga aaaaaaaaaag caccgcctcc aaatgccaac 2400
ttgtcctttt gtaccatggt gtgaaagtca gatgccaga gggcccaggc aggccaccat 2460
attcagtgct gtggcctggg caagataacg cacttctaac tagaaatctg ccaatttttt 2520
aaaaaagtaa gtaccactca ggccaacaag ccaacgacaa agccaaactc tgccagccac 2580
atccaacccc ccacctgcca ttgcccctt ccgccttcac tccggtgtgc ctgcagcccc 2640
gcgctcctt ccttgctgtc ctaggccaca ccatctcctt tcaggaatt tcaggaacta 2700
gagatgactg agtctctgta gccatctctc tactcctacc tcagcctaga ccctcctct 2760
ccccagagg ggtgggttcc tcttccccac tccccactt caattcctgg gccccaaacg 2820
ggctgccctg ccactttggt acatggccag tgtgatocca agtgccagtc ttgtgtctgc 2880
gtctgtgttg cgtgtcgttg gtgtgtgtag ccaaggtcgg taagttgaat ggctgcctt 2940
gaagccactg aagctgggat tcttccccat tagagttagc cttccccctc ccagggccag 3000
ggcctgcag aggggaaacc agtgtagcct tgcccggatt ctgggaggaa gcaggttgag 3060
gggctcctgg aaaggctcag tctcaggagc atggggataa aggagaaggc atgaaattgt 3120
ctagcagagc aggggcaggg tgataaattg ttgataaatt ccaactggact tgagcttggc 3180
agctgaacta ttggagggtg ggagagccca gccattacca tggagacaag aagggttttc 3240
caccctggaa tcaagatgtc agactggctg gctgcagtga cgtgcacctg tactcaggag 3300
gctgagggga ggatcactgg agcccaggag tttgaggctg cagcgagcta tgatcgcgcc 3360
actacactcc agcctgagca acagagttag accctgtctc ttaaagaaaa aaaaagttag 3420
actgctggga ctggccaggt ttctgcccac attggacca catgaggaca tgatggagcg 3480
cacctgcccc ctggtggaca gtctgggag aacctcaggc ttcttggca tcacagggca 3540
gagccgggaa gcgatgaatt tggagactct gtggggcctt ggttccttg tgtgtgtgtg 3600
ttgatcccaa gacaatgaaa gtttgactg tatgctggac ggcattcctg cttatcaata 3660
aacctgttg ttttaaaaa aa 3682

<210> 83
<211> 2894
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 83

ES 2 795 927 T3

cgagactcca tctcaaaaac aaaacaaata aacgaacaaa aaaaccaca acgtattatt 60
 ttcttgttta cgaggtttct tgtctctctg gctccaccag aagaggagca gggacccttc 120
 ttgctgttgt tcattgctgc atccccaca ccgagagcag agcctggcat gggcagaaag 180
 tcctcagtcg atatttggtg gccccaagcg aatgaagcat ccaagaaggg aaagctgggg 240
 gctccccact gcacttgcca cctgagtcac attttcagaa gcctctgga agtcgtgcac 300
 agcccaggag tgttgagcaa tttcggtttc ctctgaggtt gaaggacca ggcgtgtcag 360
 ccctgctcca gacaccttgg gcatggagga gagtgtcgtc cggccctcag tgtttgtggt 420
 ggatggacag accgacatcc cattcacgag gctgggacga agccaccgga gacagtcgtg 480
 cagtgtggcc cgggtgggtc tgggtctctt gctgttgctg atgggggccc ggctggccgt 540
 ccaaggctgg ttctctctgc agctgcactg gcgtctagga gagatggtca cccgcctgcc 600
 tgacggacct gcaggctcct gggagcagct gatacaagag cgaaggtctc acgaggtcaa 660
 cccagcagcg catctcacag gggccaactc cagcttgacc ggcagcgggg ggccgctggt 720
 atgggagact cagctgggcc tggccttctt gaggggcctc agctaccacg atggggccct 780
 tgtggtcacc aaagctggct actactacat ctactccaag gtgcagctgg gcggtgtggg 840
 ctgcccgctg ggctggcca gcaccatcac ccacggcctc tacaagcgca cccccgcta 900
 ccccaggag ctggagctgt tggtcagcca gcagtcacc tgcggacggg ccaccagcag 960
 ctcccgggtc tgggtgggaca gcagcttctt ggggtgtgtg gtacacctgg aggctgggga 1020
 gaagtggtc gtcctgtgtc tggatgaacg cctggttcga ctgcgtgatg gtaccggctc 1080
 ttacttcggg gctttcatgg tgtgaaggaa ggagcgtggt gcattggaca tgggtctgac 1140
 acgtggagaa ctcagagggt gcctcagggg aaagaaaact cacgaagcag aggctggggg 1200
 tgggtggtct cgctgtaat cccagcactt tgggaggcca aggcaggcgg atcacctgag 1260
 gtcaggagtt cgagaccagc ctggctaaca tggcaaaacc ccatctctac taaaaataca 1320
 aaaattagcc ggacgtggtg gtgcctgcct gtaatccagc tactcaggag gctgaggcag 1380
 gataattttg cttaaaccgg ggaggcggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca 1440
 ctccaacctg ggaacgcag tgagactgtg cctcaaaaaa aagaaaggaa gaaaaagaa 1500
 aactcaggaa acagatcttg ggggacactc caggaaccc aaaactcaa ggcggagagc 1560
 tcagtgggca ccaccaaggc gagatgaagc ccagcaggc accttcagaa gaccacgta 1620
 gactgcagac cctgccacgg acaatactaa ggacaaaaac ccagagactt ggggtctgtg 1680
 ggccccaaa catggggtaa agttgatttg cctgatattc aggaagaag ggtgaggggt 1740
 gggatattat gcttttgatt cagaagaaag tggggcttgg gattccaggg acttgctggt 1800

ES 2 795 927 T3

gggtgggaaa cttcatccac ttccctactc tcatcatgag tacggacagg gtgggcgggg 1860
gactgatcat cgggactcat catgaagagc ccagcccccac cccacatact cagatcccac 1920
ccacagactg gtggccacac ctccagctgg tcacaaagag ttacactcag atacatgagc 1980
acggcagcgt gctcataact gtttaacaac cagctgtcct gggaggggga cagctttgta 2040
atgtttgcca atttccatgg tgtaaatgct accaccatgg ctgatttcat cactgccaag 2100
catagacatc cctaatagga caccacggat ctgtccccgg catccggccc agggcctggc 2160
acaaagcatg ctctagggaa atgcttgetg attgaaagga aggaagaatg actctacagt 2220
cacacctatg gcataccaca aaatctgtca catggctgca taatctcagc cactctttca 2280
caactataga ctcatcacg cgaagtgccg gattcatgca caaccacaca atcacatgga 2340
agtcacagac ggcatcacag acagtcacag cactgtgtgt atgttataac acaagcacac 2400
aaaactcaga cagcatccca gctacacagc cactcccaga ggtgtcaccg tcacacttgg 2460
taattaatac tcattacatt agacacagac agaccaagtt atagtcagac ctggttacac 2520
acatacacac acacaatate accatgacaa atacacatta cacacacaca acatcacaat 2580
gacaaacaca cattacacac acaacatcac gatgacaaac acacattaca cacacaacat 2640
cacgatgaca aacacacatt acacacacat cacaatgaca aacacaacat tacacacaca 2700
caacatcaca atgacacaca catcacacac acatcacaat gacaaacaca caacattaca 2760
cacatataca cacagcctga gggccctccc cagcccagac taacacatct cggggtgagg 2820
accagacctt gttcataacc ctgggcctct taaccactga tctttgaaat aaatggcaaa 2880
tagttgtacc tgga 2894

<210> 84
<211> 1680
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 84

aaaaagcggc gcgctgtgtc ttcccgcagt ctctcgatc ggaatacgc tctgacgctt 60
cactggaccc cgaagccccg tggcctcccg cgcgccgcgc tcgcgcctgc cgcgtactgc 120
cttgggcccct ggtcgcgggg ctgctgctgc tgctgctgct cgetgcccgc tgcgcctct 180
tcctcgcctg cccctgggcc gtgtccgggg ctgcgcctc gcccgctcc gcggccagcc 240
cgagactccg cgagggtccc gagctttcgc ccgacgatcc cgcggcctc ttggacctgc 300
ggcagggcat gtttgccag ctgggtggccc aaaatgttct gctgatcga gggcccctga 360
gctggtacag tgaccaggc ctggcaggcg tgtccctgac ggggggcctg agctacaaag 420
aggacacgaa ggagctggtg gtggccaagg ctggagtcta ctatgtctc tttcaactag 480
10 agctgcggcg cgtggtggcc ggcgagggt caggctccgt ttcacttgcg ctgcacctgc 540

ES 2 795 927 T3

agccactgcg ctctgctgct ggggccgccc ccttggcttt gaccgtggac ctgccaccgc 600
 cctcctccga ggctcggaac tggcctctcg gtttccaggg ccgcttgctg cacctgagtg 660
 ccggccagcg cctgggcgtc catcttcaca ctgaggccag ggcacgccat gcctggcagc 720
 ttaccaggg cgccacagtc ttgggactct tccgggtgac ccccgaaatc ccagccggac 780
 tccttcacc gaggtcgga taacgtccag cctgggtgca gccacctgg acagagtcog 840
 aatcctactc catccttcat ggagaccctt ggtgctgggt cctgctgctt ttctctacct 900
 caaggggctt ggcaggggtc cctgctgctg acctccctt gaggaccctc ctcaccact 960
 ccttcccaa gttggacctt gatatttatt ctgagcctga gctcagataa tatattatat 1020
 atattatata tatatatata tttctattta aagaggatcc tgagtttgtg aatggacttt 1080
 tttagaggag ttgttttggg gggggggggg tcttcgacat tgccgaggct ggtcttgaac 1140
 tcctggactt agacgatcct cctgcctcag cctcccaagc aactgggatt catcctttct 1200
 attaattcat tgtacttatt tgcttatttg tgtgtattga gcatctgtaa tgtgccagca 1260
 ttgtgccag gctagggggc tatagaaaca tctagaaata gactgaaaga aaatctgagt 1320
 tatggtaata cgtgaggaat ttaaagactc atcccagcc tccacctcct gtgtgatact 1380
 tgggggctag cttttttctt tctttctttt ttttgagatg gtcttgttct gtcaaccagg 1440
 ctagaatgca gcggtgcaat catgagtaa tgcagcctcc agcctcgacc tcccagagct 1500
 caggtgatcc tcccactca gcctctcgag tagctgggac cacagttgtg tgccaccaca 1560
 cttggctaac tttttaattt ttttgccgag acggtattgc tatgttgcca aggttgttta 1620
 catgccagta caatttataa taaactca ttttctctcc ctctgaaaaa aaaaaaaaaa 1680

<210> 85
 <211> 2029
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 85

ggcggcgggc ggcgggccc ggggaccggg tgcggtggtg gctgcggcgg cggcggcggg 60
 agcagcatgg attggggcac tgagctgtgg gatcagttcg aggtgctcga gcgccacacg 120
 cagtgggggc tggacctggt ggacagatat gtaaagtctg tgaaagaacg caccgaagtg 180
 gaacaggctt acgccaaca actgcggagc ctggtgaaaa aatctctgcc caagagacct 240
 gccaaggatg atcctgagtc caaattcagc cagcaacagt ccttcgtaca gattctccag 300
 gaggtgaatg actttgcagg ccagcgggag ctggtggctg agaacctcag tgtccgtgta 360
 tgtcttgagc tgaccaagta ctcaagag atgaaacagg agaggaagat gcacttccaa 420
 gaagggcggc gggcccagca gcagctggaa aatggcttta aacagctgga gaatagtaag 480
 cgtaaatttg agcgggactg ccgggaggca gagaaggcag cccagactgc tgaacggcta 540

10

ES 2 795 927 T3

gaccaggata tcaacgccac caaggctgat gtggagaagg ccaagcagca agcccacctt 600
 cggagtcaca tggccgaaga aagcaaaaac gaatatgcgg ctcaactgca gcgcttcaac 660
 cgagaccaag cccacttcta tttttcacag atgccccaga tattcgataa gctccaagac 720
 atggatgaac gcagggccac ccgcctgggt gccgggtatg ggctcctgtc ggaggccgag 780
 ctggagggtg tggccataat agccaagtgc ttggagggca tgaaggtggc tgcaaatgct 840
 gtggatccca agaacgactc ccacgtcctt atagagctgc acaagtcagg ttttgcccgc 900
 ccgggcgacg tggaaattcg ggacttcagc cagcccatga accgtgcacc ctccgacagc 960
 agtctgggca cccctcggg tggacggcct gaactccgag gcccggtcgc cagccgcacc 1020
 aagcgtggc cttttggcaa gaagaacaag acagtgggta ccgaggattt tagccacttg 1080
 cccccagagc agcagcgaaa acggcttcaa cagcagttgg aagaacgcag tcgtgaactt 1140
 cagaaggagg ttgaccagag ggaagcccta aagaaaatga aggatgtcta tgagaagaca 1200
 cctcagatgg gggaccccgc cagcttggag ccccagatcg ctgaaaccct gagcaacatt 1260
 gaacgctga aattggaagt gcagaagtat gaggcgtggc tggcagaagc tgaaagtcca 1320
 gtccttagca accggggaga cagcctgagc cggcacgccc ggcctcccga ccccccgct 1380
 agcggcccg cagacagcag cagcaacagc gcatcacagg acaccaagga gagctctgaa 1440
 gagcctccct cagaagagag ccaggacacc cccatttaca cggagtttga tgagatttc 1500
 gaggaggaac ccacatcccc cataggtcac tgtgtggcca tctaccactt tgaaggtcc 1560
 agcgagggca ctatctctat ggccgagggt gaagacotca gtcttatgga agaagacaaa 1620
 ggggacggct ggacccgggt caggcgaaa gagggaggcg agggctacgt gccacctcc 1680
 tacctccgag tcacgctcaa ttgaaccctg ccagagacgg gaagaggggg gctgtcggt 1740
 gctgcttctg ggccacgggg agccccagga cctatgcact ttatttctga ccccggtgct 1800
 tcggctgaga cctgtgtaac ctgctgcccc ctccaccccc aaccagtcct tacctgtcac 1860
 accggacgga ccgctgtgc cttctaccat cgttccacca ttgatgtaca tactcatggt 1920
 ttacatcttt tctttctgcc gctcggctcc ggccattttg ttttatacaa aaatgggaaa 1980
 aaaaaaaaaa aaattatata aagttcctag aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2029

<210> 86
 <211> 1762
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 86

gacgtcatcg gaggcgtggt cgtccccaaa attagggagg aagaggaaaa aaaaaagcca 60
 gaaaaagttt tcttttctgg agtcccaaac gaggtgoggg acggaagagg ggggtgaaggc 120
 cagaggctcg gggcttcaag accgctgtct ggagtccccc tttccaggcc atgtcggggc 180

ES 2 795 927 T3

ccacctggct gccccgaag cagccggagc ccgccagagc ccctcagggg agggcgatcc 240
 cccgcggcac cccggggcca ccaccggccc acggagcagc actccagccc caccccaggg 300
 tcaatttttg cccccttcca tctgagcagt gttaccaggc cccaggggga ccggaggatc 360
 gggggccggc gtgggtgggg tcccatggag tactccagca cacgcagggg ctccctgcag 420
 acaggggggg ccttcgcctt ggaagcctgg acgccagat agacttgctg agcagcacgc 480
 tggccgagct gaatgggggt cggggtcacg cgtcacggcg accagaccga caggcatatg 540
 agccccgcc acctcctgcc taccgcacgg gctccctgaa gccaaatcca gcctcgcggc 600
 tcccagcgtc tcctatggg ggccccactc cagcctctta cactaccgcc agcacccggg 660
 ctggcccagc cttcccctgt caagtgaagg tggcacagcc agtgaggggc tgcggcccac 720
 ccagcggggg agcctctcag gcctctgggc ccctccggg cccccacttt cctctcccag 780
 gccgagtgta agtctggggg cctggctata ggagccagag agagccaggg ccaggggcca 840
 aagaggaagc tgctggggtc tctggccctg caggaagagg aagaggaggc gagcacgggc 900
 cccaggtgcc cctgagccag cctccagagg atgagctgga taggctgacg aagaagctgg 960
 ttcacgacat gaaccacccg cccagcgggg agtactttgg ccagtgtggt ggctgcggag 1020
 aagatgtggt tgggatggg gctggggttg tggcccttga tcgctcttt cacgtgggct 1080
 gctttgtatg ttctacatgc cgggcccagc ttcgcggcca gcatttctac gccgtggaga 1140
 ggagggcata ttgcgagggc tgctacgtgg ccaccctgga gaaatgtgcc acgtgctccc 1200
 agcccatcct ggaccggatc ctgcgggcta tggggaaggc ctaccaccct ggctgcttca 1260
 cctgcgtggt gtgtcaccgc ggcctcgacg gcatcccctt cacagtggat gctacgagcc 1320
 agatccactg cattgaggac tttcacagga agtttgccc aagatgctca gtgtgcggtg 1380
 gggccataat gcctgagcca ggtcaggagg agactgtgag aattggtgct ctggatcgaa 1440
 gttttcacat tggctgttac aagtgcgagg agtgtgggct gctgctctcc tctgagggcg 1500
 agtgtcaggg ctgctaccgg ctggatgggc acatcttgtg caaggcctgc agcgcctggc 1560
 gcatccagga gctctcagcc accgtcacca ctgactgctg agtcttccta gaagtacctg 1620
 ctgggttctc agttccagtt cccatccttt gattgatcac tctccctgac atccacctgt 1680
 atgactttgt caccaaattg tgtcttctct ttctccaatc aagaaataat aatccctcga 1740
 gtttacaaaa caaaaaaaaa aa 1762

<210> 87
 <211> 2783
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 87

10 gattgcgagc caggaggagg aagccggcgg tggccccgtc agcagccggc tgctgagagg 60

ES 2 795 927 T3

ccggtaggcg gcggcgggtcc cgagggggcgg cggccgcgct gctccctgag aacgggtccc 120
 gcagctgggc aggcggggcgg cctgagggcg cggagccatg aagctgtaca gcctcagcgt 180
 cctctacaaa ggcgaggcca agtggtgct gctcaaagcc gcatacgatg tgtcttcctt 240
 cagctttttc cagagatcca gcgttcagga attcatgacc ttcacgagtc aactgattgt 300
 ggagcgcctca tcgaaaggca ctagagcttc tgtcaaagaa caagactatc tgtgccacgt 360
 ctacgtccgg aatgatagtc ttgcaggtgt ggtcattgct gacaatgaat acccatcccg 420
 ggtggccttt accttgctgg agaaggtact agatgaattc tccaagcaag tcgacaggat 480
 agactggcca gtaggatccc ctgtacaat ccattaccca gccctggatg gtcacctcag 540
 tagataccag aaccacagag aagctgatcc catgactaaa gtgcaggccg aactagatga 600
 gacaaaaatc attctgcaca acaccatgga gtctctgtta gagcggagtg agaagctaga 660
 tgacttgggt tccaaatccg aggtgctggg aacacagtct aaagccttct ataaaactgc 720
 ccggaacaaa aactcatgct gtgccatcat gtgatgcagc ctgccagagg cccaatgctg 780
 gaatggcacc atcattcaca tcagaactgc agcccctgga aaagaagaga cagccataga 840
 cgaggagcca gagtggggcg agactggcca tttttatfff gaagttcctg cgagaaatgg 900
 atggtggaag ggtggcgaat gttcaaattc atatgtgtgg tagtgattct tggaaagaat 960
 ttgaggtccc caaaggtgta tttttgggca aatgaaacca taaactccga ctggcttctg 1020
 tagatgccc aaaggctctt ttcagtaac cctgggaagg ctctgtggga gggaggtcgg 1080
 agccagctgt ttctcgatct ttggtatata tttggatctt atttgtacat taatgatatt 1140
 aacctccag tgggggggtg ggagtcctg atgctagggc tgggggtgggt ggagttttaa 1200
 gactcttggg aaagcctctc ctggggccac tgttgggggt gggagtgagc ccaccacaga 1260
 ggccacaggc aggcctccac ttcaggccca aggcctgggg cggggggaac agtcaactggg 1320
 tctcagattc tgagactggt gtttagctta cctttctgct aggattggct tcccgcagag 1380
 ggcagggccc atcctaagca gcttccaagt cccacaaagg tggcttgtgg gaggatttgg 1440
 aaggagctgc attgtggcg gggagtgtgt gggttgggtt cgtaccagca agtagactag 1500
 gaactgagcc caggaaagg ggatgttttc ctggtgtttg gatggtcagc tgggagtgtc 1560
 catcatcagg ggaagatcaa acacaggtgc actcagctgc ccagggcctc tgggacactt 1620
 gccttgactt gcaacttgcc ttgaacatca cgatcaaagc agcaggtgct gtggtctctc 1680
 aaaattgatt tttatttgac tctgtggctc taagactgcc ttgaaccgcc tgaggcctat 1740
 gcatctgaac aagtgggtct ctcccttgag caccaggagt gggtgccagc cggccccgag 1800
 gattcccagc accccaccta tggctttgcc agcataggct tgctagttcc ttcttgggtca 1860
 gaggtagctg cagagggggg aggccaaagg tttggtctaa gctgtgccct gccacctggc 1920

ES 2 795 927 T3

aggagggcca ctcaactgccc aagtcattggc aacaggctgg agcagcccag gagatgggcc 1980
 taaaatgttc tggatccctt gggtcctagt gttatgttcc agtctgccc cctgtgctca 2040
 ggatgcagcc ctgggatcca gcacccatgg aagcttctgc tgggatggtg tcacctatgg 2100
 gttttgaacc agtgtggtat ggtccttggg agctctgctc tgagcttgcc aactgtctga 2160
 gagcaccac tgctctgacc agagtctcag tggctctgac cccaatgtg ggcaggggt 2220
 gggcaggagg gtgggtctg ctgtgggttc agaggaactc acctcctggc tggtttacct 2280
 gctgctgccc attttctctg ggtactgctg gccagaggac tttagcctac ccctgaagag 2340
 cctgtccatg tcattttcct actgccatag atacccctaa cccagggccc cttgaggccc 2400
 agactcagcc tgcccactgg tgccggagac ggagtggagt gggcctggat ccgagggatg 2460
 ctacctctcc ctttcccact tgaggaccct ggggagagat gggggcgggg aaaatggagg 2520
 tatgaatttg gggtaagagg aagtgagatc tccgcttgca ggtcagcccc tgccttgca 2580
 ggcgggctgg cttgactcag gccctgtgag atagagggcc cagcccagcc ccaccacag 2640
 atcccctgct cctgttgtgt tctgtttaa atcatttggc gagactgtat tttagtaact 2700
 gctgcctaac ttcctgtgt tctatttgag aggcgcctgt ctggataaag ttgtcttga 2760
 atttcaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 2783

<210> 88
 <211> 3341
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 88

ccgggccccg gcggtgccc cgagtcctcc cccctcctg ctccgtaggg gtaggagggg 60
 gccggcggag tttccctccc cggccagcgg ccttggggg gcttttcggc tgcttctcat 120
 aagcaggtgg tttcgtttct cgggcacagg taggtttctc tggcaccgat tcggggcctg 180
 cccggacttc gccgcacgct gcagaacctc gcccagcggc caccatgcc cggcagctca 240
 gcgcggcggc cgcgctcttc gcgtccctgg ccgtaatttt gcacgatggc agtcaaatga 300
 gagcaaaagc atttccagaa accagagatt attctcaacc tactgcagca gcaacagtac 360
 aggacataaa aaaacctgtc cagcaaccag ctaagcaagc acctcaccaa actttagcag 420
 caagattcat ggatgggtcat atcaccttcc aaacagcggc cacagtaaaa attccaacaa 480
 ctaccccagc gactacaaaa aacctgcaa ccaccagccc aattacctac accctggtea 540
 caaccaggc cacaccacac aactcacaca cagctcctcc agttactgaa gttacagtgc 600
 gccctagctt agccccttat tcaactgccc ccaccatcac cccaccagct catacaactg 660
 gaaccagttc atcaaccgtc agccacacaa ctgggaacac cactcaacce agtaaccaga 720
 ccacccttcc agcaacttta tcgatagcac tgcacaaaag cacaaccggt cagaagcctg 780

10

ES 2 795 927 T3

ttcaaccac ccatgccca ggaacaacgg cagctgccca caataccacc cgcacagctg 840
 cacctgctc cacggttct gggcccaccc ttgcacctca gccatcgtca gtcaagactg 900
 gaatttatca ggttctaaac ggaagcagac tctgtataaa agcagagatg gggatacagc 960
 tgattgttca agacaaggag tgggtttttt cacctcggag atacttcaac atcgacceca 1020
 acgcaacgca agcctctggg aactgtggca cccgaaaaac caacctctg ttgaattttc 1080
 agggcggatt tgtgaatctc acatttacca aggatgaaga atcatattat atcagtgaag 1140
 tgggagccta tttgaccgtc tcagatccag agacaattta ccaaggaatc aaacatgcgg 1200
 tggatgatgt ccagacagca gtcgggcatt ccttcaagtg cgtgagtga cagagcctcc 1260
 agttgtcagc ccacctgcag gtgaaaaaca ccgatgtcca acttcaagcc tttgattttg 1320
 aagatgacca ctttgaaat gtggatgagt gctcgtctga ctacacaatt gtgcttctg 1380
 tgattggggc catcgtgggt ggtctctgcc ttatgggtat ggggtctctat aaaatccgcc 1440
 taagtggtca atcatctgga taccagagaa tctaattggt gccggggggg aatgaaaata 1500
 atggaattta gagaactctt tcatcccttc caggatggat gttgggaaat tccctcagag 1560
 tgtgggtcct tcaaaacaatg taaaccacca tcttctattc aaatgaagtg agtcatgtgt 1620
 gatttaagtt caggcagcac atcaatttct aaatactttt tgtttatttt atgaaagata 1680
 tagtgagctg tttattttct agtttccttt agaataattt agccactcaa agtcaacatt 1740
 tgagatatgt tgaattaaca taatatatgt aaagtagaat aagccttcaa attataaacc 1800
 aagggtcaat tgtaactaat actactgtgt gtgcattgaa gattttattt tacccttgat 1860
 cttaaaaaag cctttgcttt gttatcaaat ggactttcag tgcttttact atctgtgttt 1920
 tatggtttca tgtaacatac atattcctgg tgtagcaact aactcctttt ccactttaa 1980
 tttgtttttg ttttttgaga cggagtttca ctctgtcac ccaggctgga gtacagtggc 2040
 acgatctcgg cttatggcaa cctccgcctc cggggttcaa gtgattctcc tgettccagct 2100
 tcccagtag ctgggattac aggcacacac taccacgcct ggctaatttt tgtattttta 2160
 ttatagacgg ggtttcacca tgttggccag actggctctg aactcctgac ctacaggtgat 2220
 ccaccacct cagcctccca aagtgtctggg attacaggca tgagccattg cgcctggcct 2280
 taaatgtttt ttttaatcat caaaaagaac aacatatctc aggttgtcta agtgttttta 2340
 tgtaaaaacca acaaaaagaa caaatcagct tatatttttt atcttgatga ctctgctcc 2400
 agaatcgcta gactaagaat taggtggcta cagatggtag aactaaacaa taagcaagag 2460
 acaataataa tggcccttaa ttattaacaa agtgccagag tctaggctaa gcactttatc 2520
 tatactcat ttcattctca caacttatag gtgaatgagt aaactgagac ttaagggaac 2580
 tgaatcactt aaatgtcacc tggctaactg atggcagagc cagagcttga atctatgtt 2640
 gtctgacatc aaggctcttg gtcttctccc tacaccaagt tacctacaag aacaatgaca 2700

ES 2 795 927 T3

ccacactctg cctgaaggct cacacctcat accagcatac gctcacctta cagggaaatg 2760
 ggtttatcca ggatcatgag acattagggt agatgaaagg agagctttgc agataacaaa 2820
 atagcctatc ctttaataaat cctccactct ctggaaggag actgaggggc tttgtaaaac 2880
 attagtcagt tgctcatttt tatgggattg cttagctggg ctgtaaagat gaaggcatca 2940
 aataaactca aagtattttt aaattttttt gataatagag aaacttcgct aaccaactgt 3000
 tctttcttga gtgtatagcc ccatcttggt gtaacttgct gcttctgcac ttcatatcca 3060
 tatttcctat tgttcacttt attctgtaga gcagcctgcc aagaatttta tttctgctgt 3120
 tttttttgct gctaaagaaa ggaactaagt caggatgta acagaaaagt ccacataacc 3180
 ctagaattct tagtcaagga ataattcaag tcagcctaga gaccatggtg actttcctca 3240
 tgtgtttcct tatgactcag taagttggca aggtcctgac tttagtctta ataaaacatt 3300
 gaattgtagt aaaggttttt gtaataaaaa cttactttgg a 3341

<210> 89
 <211> 3524
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 89

caggaagagg tatttcttgg ggatgctacc aaggcagaga ctgtgaagaa ggaagaacgt 60
 tgcttgggca aaaggagcat attctcagga gacggggccc ctgcctgcc caaccaagcat 120
 taggccacca ggaagacccc catctgcaag caagcctagc cttccagga gaaagaggcc 180
 cctgcagctc cttcatcatg aactggcaca tgatcatctc tgggcttatt gtggtagtgc 240
 ttaaagtgt tggaatgacc ttatttctac tttatttccc acagattttt aacaaaagta 300
 acgatggttt caccaccacc aggagctatg gaacagtctc acagattttt gggagcagtt 360
 ccccaagtc caacggcttc attaccacaa ggagctatgg aacagtctgc cccaaagact 420
 gggaatttta tcaagcaaga tgtttttctc tatccacttc tgaatcatct tggaatgaaa 480
 gcagggactt ttgcaaagga aaaggatcca cattggcaat tgtcaacacg ccagagaaac 540
 tgaagtctct tcaggacata actgatgctg agaagtattt tattggctta atttaccatc 600
 gtgaagagaa aaggtggcgt tggatcaaca actctgtggt caatggcaat gttaccaatc 660
 agaatcagaa tttcaactgt gcgaccattg gcctaacaaa gacatttgat gctgcatcat 720
 gtgacatcag ctaccgcagg atctgtgaga agaatgcaa atgatcacag ttcctgtgga 780
 caagaactat acttgcaact ctttttgaat ccatacaggt cgtctggcca atgattcttt 840
 tacttaccta tctgtctacc agtagcggtc cttgccatt tgggaaactg agcttctttc 900
 ttctgcactg ggggactgga tgctagccat ctccaggaga caggatcagt tttacggaaa 960
 caactcagtt agtatagaga tgaggtccgc ttctgtagta ctgagcattt ctgactgatc 1020

10

ES 2 795 927 T3

aaaaaggcct agtctgttga cagggtttgt tttatatttag cctcagagta taccatacta 1080
ctagggagta actgtagagt gagaaattat aaacattatt tagggattac catggtggaa 1140
gagggataaa cataggtcct gtgacttcgt ctctgttctc aagggaaacc cattcacatg 1200
cccctcctaa ctccacaagc gagggtagca gaggctctoc tcagtctgaa ctaaggcttg 1260
gccttgggga gggctcctag tgctgagcct ggagcagcac ggacagcagc attgtttatg 1320
ggaatggaga gaggtctggg caggatagga accttcttgg agacccttt gaagaaaacc 1380
aggcagccaa gggagccaaa cacactagat ttctgttctt cagcaaagcc ctgaagagac 1440
acttaagcta aaaattccct tgtcatatth ctgaaactcc attataacat atgtaactcc 1500
tttgtaacca aaatthaggt aagcaggcct cctttgctct gaaggttttg agtacctggc 1560
tgtatthtgt gagtatthtt aaaatthtgg atagtctctt aggcaacaat aatcacaata 1620
tattcatccc ttcagttctg gagaaagcct gataccaggc acagcctact gacccaagg 1680
agcctggcac tgattggcat cacattgatc tagaactggg ccagccgacg aagagtagga 1740
aaagagaagg gctgctcagg gaaacattgg ctgggggcac ggaataagca catagtaaaa 1800
agggaaacatc aggggtcaaat ggaaatcacc tgagacagga aacagggagt tcatttggcc 1860
acactggaag aaaggcaaga aagaggaaga caagtcttgg agtaccctgg ctgttctcca 1920
cactcacaag acatcagcta tatactctgc ttggtgcata agaaagagaa aagagatgcc 1980
ttttgtgttt tgagtaagaa taattaaacc ataaggaaga ccatgtataa aactgatgga 2040
aataatagtc accaaagtac agcacatacc atthttgtgtc taataacaat gtagcacagt 2100
aatgactgta catgtcattg tatgtatacc aaacaagatt gttgtaaate atatthttta 2160
ttacaacact aagttctgct tctgcattcc taggtttcat cattthttggc tccttagcat 2220
ggccaactac aatthtttaaa catgagataa cacatcaggg gtcagaactt gcttgaaggg 2280
aattaccaga agtaatthgt gthttgagatg ggggtggaat tggaaattata ttagtagccg 2340
gtggagatac aagttctctg actgtgttgg gaaaggataa gtgctaccgt tgagaagggga 2400
agaaaggctg agtctaggtg gagaaaaata tcaacagaac tctagccaaa ggcaagcccc 2460
agaactcaga caacagaaag gaaatcctaa tccttctgth ttgagaagag agaactgtag 2520
ttgcttcaact tcctatthca tgacagaata actgcaaaact thtaagatca ggaaatgtag 2580
acatctagtg atthctthtag tagacagtht aatthcccc aagattagga gacacttctg 2640
tgcagthtct aaaaggagcc caatggcctg ggggtggaggt ggggagtaga tagggaatat 2700
gtgggatttg gthtaagthc atcattggaa gagthctctg atccttgcaa gcttagataa 2760
atgtgatctt tattagatag cagtggcatg cthtaaaaaa aaaaaaggca atgaaaatth 2820
agcaagccac tgaatthgag ththcaacth gththctaata tgctgtgtga atcagtagacg 2880

ES 2 795 927 T3

ttttcttacc ctttcttggc ctttaattcc ttactgataa aatggggtag taatacctat 2940
 ctcaaaaaat tattgcacat attaaataac attcctctat gtatctcaat ggcattagac 3000
 attaggagaa gcattttgtg gaggatttga agttgagatc ttcatccaag aagtagcttt 3060
 tcaatttgct agaagcttaa tgtaggcaag ccacttcatt tttcagaact tgtttactca 3120
 tttataatat ggaataaaaa atttgtgcaa gtcagagaag ggtgccttaa aaatggtgtg 3180
 gccagccac atgagatcaa agacacactt ttcatgacct caaatgtggg occagcctag 3240
 gtcagccaac ccccatccaa cccttagact cacgaacaaa tccacctgag atcagcagag 3300
 ccaccctaga tcagctgaaa ctctaagcac aaaaataaaa acttatcact gtataccact 3360
 ggagttttct ggttatctct cgtatagcaa aatctaactg atgcaatctc catctggcct 3420
 tcaccttctt ccctttattg tcttttcgtg tattgttcat ccagcaacca ggatgatctt 3480
 gttaaaaacat taaacagatt ctgtcactct taaaaaaaaa aaaa 3524

<210> 90
 <211> 4787
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 90

gagctggtgc tctccccag cccctagga attggagctg aggaggagct gaaaatgcag 60
 atttagcatc aagcacagac ctacactcgc tctttctctc cggtaacacac agctccccac 120
 attcgacccc ctgcccgcgc gccgggccgc ctgactgcac ggcttcccct ccagccagat 180
 gctggagaac acacactgat togctgcttt ccaagaccct gttcagtctc tttctctata 240
 caaagatfff tttaaaaact atatataaga attctttatt tgcaccctcc ctccgagtcc 300
 cctgctccgc cagcctgcgc gcctcctagc accacttttc actcccaaag aaggatgaag 360
 ggtggtgtg tctccagctg gaaggcggcc gccgggttcc tcttctgtgt catggttttt 420
 gcatctgctg agcgaccggt cttcacgaat cattttcttg tggagttgca taaaggggga 480
 gaggacaaag ctgcccaagt tgcagcagaa cacggctttg gagtccgaaa gcttcccttt 540
 gctgaaggctc tgtaccactt ttatcacaat ggccttgcaa aggccaagag aagacgcagc 600
 ctacaccaca agcagcagct ggagagagac cccagggtaa agatggcttt gcagcaggaa 660
 ggatttgacc gaaaaaagcg aggttacaga gacatcaatg agatcgacat caacatgaac 720
 gatcctcttt ttacaaagca gtggtatctg atcaatactg ggcaagctga tggcaectct 780
 ggccttgatt tgaatgtggc tgaagcctgg gagctgggat acacagggaa aggtgttacc 840
 attggaatta tggatgatgg gattgactat ctccaccgag acctggcctc caactataat 900
 gccgaagcaa gttacgactt cagcagcaac gaccctatc cttaccctcg gtacacagat 960
 gactggttta acagccacgg gaccgatgt gcaggagaag tttctgctgc cgccaacaac 1020

10

ES 2 795 927 T3

aatatctgtg gagttggagt agcatacaac tccaagttg caggcatccg gatgctggac 1080
cagccattca tgacagacat catcgaggcc tctccatca gtcatatgcc acagctgatt 1140
gacatctaca gcgccagctg gggccccaca gacaacggca agacagtgga tgggccccgg 1200
gagctcaccg tgcaggccat ggccgatggc gtgaacaagg gccggggcgg caaaggcagc 1260
atctacgtgt gggcctccgg ggacggcggc agctatgacg actgcaactg cgacggctac 1320
gcctccagca tgtggaccat ctccatcaac tcagccatca acgacggcag gactgccctg 1380
tacgacgaga gctgctcttc caccttggtt tccacctca gcaacgggag gaaaaggaac 1440
cccgaggccg gtgtggcaac cacagatttg tacggcaact gcaactctgag gcattctggg 1500
acatctcgag ctgccccga ggacagctgt gtgtttgcac tggctctgga ggtaacctg 1560
ggtctgacct ggggggacat gcagcatctg actgtgctca cctccaaacg gaaccagctt 1620
cacgacgagg tccatcagtg gccggcgaat ggggtcggcc tgggaatttaa tcacctctt 1680
ggctacgggg tcttgatgc aggtgccatg gtgaaaatgg ctaaagactg gaaaaccgtg 1740
cctgagagat tccactgtgt gggaggtcc gtgcaggacc ctgagaaaat accatccact 1800
ggcaagttag tgctgacact cacaaccgac gcctgtgagg ggaaggaaaa tttgtccgc 1860
tacctggagc atgtccaggc tgtcatcacg gtcaacgcaa ccagaagagg agacctgaac 1920
atcaacatga cttcccctat gggcaccaag tccattttgc tgagccggcg tccaagggat 1980
gacgactcca aggtgggctt tgacaagtgg ctttcatga ccaactcacac gtggggggaa 2040
gacgcccag gcacctggac cctggagctg ggatttgcg gcagcggccc gcagaagggg 2100
gtgctgaagg agtggaccct gatgctgcat ggcactcaga gtgcccgtg catcgaccag 2160
gtggtgcggg attaccagtc caagttggcc atgtccaaga aagaggagct ggaggaagag 2220
ctggacgaag ccgtggagag aagcctgaaa agcatcctta acaagaacta gcgctgcaca 2280
tccgcctttc ccaccgccct ccctccccag ctccgcctct gtctctgctc cacgtttcag 2340
gcaggcacct agcaattcca tcaccctgac aggcaattcc gtcttcttaa tctgaagctt 2400
cactcactgt caatgattat tttcattaca atggaaacaa tcttttttac tctatgcccc 2460
aaatatagcg ttccaacaa catccatgct ctatgtgtga ctctaaatc tttatttctg 2520
tcattcaaat gggtyatata ctgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaactyggg cagctttccc 2580
ctcatttttt tttttgtttc tgagaaaaga acgtatttta aaagccacat agagtgactc 2640
caagaacaat tgtccatggc ctcaaaccaag gggctgttac ataacaagaa aatcaaagct 2700
gaggacaggg tgtgagcgcc acatctctga aagcacagga gacactgtgc tataaatcct 2760
ttggggagcg atgttttgaa tttagtgaga tttaccaggg atgtagatta agtgatgtg 2820
attcaaaaga tgccattcat agagagccct agttaactgca tggggaaaaga gatccaggaa 2880
gcatgagtgc tggatatttt actaccaatg ccaagataat tcaactctact cagccggcgt 2940

ES 2 795 927 T3

ggcaaatata aaacttacag agcgtggctg tgctctcacc agctgctgct ctgagttatg 3000
 ttaaaatccg ctagagcagc ccaaattttt ctcagtttgt atagagttca tcccagcccc 3060
 aattttctgg ggctcctcac atagctaccc aaaagagaaa aaaaattaag acaagcctgg 3120
 caacacacct ggtgaagagt agtttactag cttttcaaac aagaatgtcc cttttcctaa 3180
 gtcactttga ggtgtctcaa tctgatctga gtgagaggcg acaggagtat tttttttttt 3240
 ttacagcttt acacacacag atgtgggctt tgatttccaa gtaatataat ggaagagaaa 3300
 tctcatactc ccccacagtt tgatgtcatt aatgtgttgg gaaaaaggcc tctgtcccgg 3360
 aagagtcatg ggagggtgaa ggggcacggt tgaagatgcy agcgttatct tcacatagtt 3420
 ctccagttgt atggagcctc ttctgccaag agagggccat gcaattcatc ccagaggaac 3480
 ctgaggcctg aaggagggtga gagaagacct ctgtgaggaa agcacacagt caccttctcg 3540
 gcaactaagc agtccttgag accatttaac atgcaaccgc aaggttatgg tcaatcccaa 3600
 aagtcaccac tccattccca actagacatt accaaagtga cctaccaga gattgcttct 3660
 catccccagt cccaatgcac atccattccc aagaaatgct ttgtcttcag cctctccagg 3720
 caccatctcc cttcctgtgg gagcagagag cttagcctgg agcacctttc cttcaagcca 3780
 gcaacacaga gcaactaggt caattccctg aaggtggcca ctttaagaga gaaatctgaa 3840
 aaccccatth gctttctttt ctccatatt ggcatggatt tctgtcttct ctaacacctt 3900
 gtgaccttct ctatatcatg ctttaaagtg taataatag attttttaa agaaattht 3960
 tacttgttgc aaaggtcttt ttaaaccagt ttagatttca agaaaaata aatggaaatc 4020
 atcgaaaatt catttcacat taatggctc aaaataaacc aaaggacatt atgtgtgcat 4080
 gtgtgtataa gtgcacacag aaatataat acatatgtag actatataca tgtgtgtata 4140
 tatgtgtata tatacataca cttgtataaa tgtatataca catataccta taatgtgtgt 4200
 atgtgtatth attgaagaaa cagataccat actcatttct aaaagaatat tcagagaata 4260
 tcaagatgat tctggctgaa aaaggccagt ggaaattcag gtgaaatgt tcatcaattc 4320
 ccattgcatc acctctgtaa tttttcagct ctctgtataa acattaaatg tcttatatag 4380
 cagcaaaaat ataaaatagt tgtccatatt ttcacagggtg tgggtgtaatt tataaaatta 4440
 gaaagcaact tatcagctac ttaagagaaa tggcaagttt tgatagagt atacaatata 4500
 taaaaatata tatagtgcta tatatataaa tatttggctc ctatttcatt ttttgcac 4560
 gtattaatac taaaatatgt ctgctagtg atgtttttat gatatccctg atcctaactg 4620
 aagagacagt tatttatagt catttatttt aaaaaatgaa aataagtgaa taataattag 4680
 gttaacattg ttgctccctg tgacaaaatt ttataagcaa atttcaaaag acatgttgta 4740
 aattaggagg ctcaacaata aaacattatg ctccagaaaa aaaaaaa 4787

<210> 91
 <211> 5820
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 91

ES 2 795 927 T3

agccgctgcg cccgagctgg cctgcgagtt cagggctcct gtcgctctcc aggagcaacc 60
 tctactccgg acgcacaggc attccccgcg cccctccagc cctcgccgcc ctcgccaccg 120
 ctcccggccg ccgcgctccg gtacacacag gatccctgct gggcaccaac agctccacca 180
 tggggctggc ctggggacta ggcgtcctgt tcctgatgca tgtgtgtggc accaaccgca 240
 ttccagagtc tggcggagac aacagcgtgt ttgacatctt tgaactcacc ggggccgccc 300
 gcaaggggtc tggcgccga ctggtgaagg gccccgaccc ttccagccca gctttccgca 360
 tcgaggatgc caacctgatc ccccctgtgc ctgatgaaa gttccaagac ctggtgatg 420
 ctgtgccccg aaaaaaggt ttcctccttc tggcatccct gaggcagatg aagaagacc 480
 ggggcacgct gctggccctg gagcggaaag accactctgg ccaggctctc agcgtggtgt 540
 ccaatggcaa ggcgggcacc ctggacctca gcctgaccgt ccaaggaaag cagcacgtgg 600
 tgtctgtgga agaagctctc ctggcaaccg gccagtggaa gagcatcacc ctgtttgtgc 660
 aggaagacag ggcccagctg tacatcgact gtgaaaagat ggagaatgct gagttggacg 720
 tccccatcca aagcgtcttc accagagacc tggccagcat cgcagactc cgcacgcaa 780
 agggggcggt caatgacaat ttccaggggg tgctgcagaa tgtgaggttt gtctttgaa 840
 ccacaccaga agacatcctc aggaacaaag gctgctccag ctctaccagt gtcctcctca 900
 cccttgaaa caacgtgggt aatggttcca gccctgccat ccgcactaac tacattggcc 960
 acaagacaaa ggacttgcaa gccatctgcg gcatctcctg tgatgagctg tccagcatgg 1020
 tcctggaact caggggcctg cgcaccattg tgaccacgct gcaggacagc atccgcaaag 1080
 tgactgaaga gaacaaagag ttggccaatg agctgaggcg gcctccccta tgctatcaca 1140
 acggagtca gtacagaaat aacgaggaat ggactgttga tagctgcact gagtgtcact 1200
 gtcagaactc agttaccatc tgcaaaaagg tgcctgcccc catcatgccc tgctccaatg 1260
 ccacagttcc tgatggagaa tgctgtcctc gctgttgccc cagcgactct gcggacgatg 1320
 gctggtctcc atggtccgag tggacctcct gttctacgag ctgtggcaat ggaattcagc 1380
 agcgcggccg ctctcgcat agcctcaaca accgatgtga gggctcctcg gtccagacac 1440
 ggacctgcca cattcaggag tgtgacaaga gatttaaaca ggatggtggc tggagccact 1500
 ggtccccgtg gtcactttgt tctgtgacat gtggtgatgg tgtgatcaca aggatccggc 1560
 tctgcaactc tcccagcccc cagatgaaag gaaaccctg tgaaggcgaa gcgcgggaga 1620
 ccaaagcctg caagaaagac gcctgccccca tcaatggagg ctggggctcct tggtcacat 1680

ES 2 795 927 T3

gggacatctg ttctgtcacc tgtggaggag gggtacagaa acgtagtcgt ctctgcaaca 1740
 accccacacc ccagtttggg ggcaaggact gcggttggtga tgtaacagaa aaccagatct 1800
 gcaacaagca ggactgtcca attgatggat gcctgtccaa tccctgcttt gccggcgtga 1860
 agtgtactag ctaccctgat ggcagctgga aatgtggtgc ttgtccccct ggttacagtg 1920
 gaaatggcat ccagtcacaca gatgttgatg agtgcaaaga agtgccctgat gcctgcttca 1980
 accacaatgg agagcaccgg tgtgagaaca cggacccccg ctacaactgc ctgccctgcc 2040
 ccccacgctt caccggctca cagcccttcg gccagggtgt cgaacatgcc acggccaaca 2100
 aacaggtgtg caagccccgt aaccctgca cggatgggac ccacgactgc aacaagaacg 2160
 ccaagtgcaa ctaccctgggc cactatagcg accccatgta ccgctgcgag tgcaagcctg 2220
 gctacgctgg caatggcctc atctgcgggg aggacacaga cctggatggc tggcccaatg 2280
 agaacctggt gtgctgggcc aatgcgactt accactgcaa aaaggataat tgccccacc 2340
 ttcccaactc agggcaggaa gactatgaca aggatggaat tggatgatgc tgtgatgatg 2400
 acgatgacaa tgataaaatt ccagatgaca gggacaactg tccattccat tacaaccag 2460
 ctcagtatga ctatgacaga gatgatgtgg gagaccgctg tgacaactgt ccctacaacc 2520
 acaaccaga tcaggcagac acagacaaca atggggaagg agacgcctgt gctgcagaca 2580
 ttgatggaga cggatcctc aatgaacggg acaactgcca gtacgtctac aatgtggacc 2640
 agagagacac tgatatggat ggggttgagg atcagtgatga caattgcccc ttggaacaca 2700
 atccggatca gctggactct gactcagacc gcattggaga tacctgtgac aacaatcagg 2760
 atattgatga agatggccac cagaacaatc tggacaactg tccctatgtg cccaatgcca 2820
 accaggctga ccatgacaaa gatggcaagg gagatgcctg tgaccacgat gatgacaacg 2880
 atggcattcc tgatgacaag gacaactgca gactcgtgcc caatcccagc cagaaggact 2940
 ctgacggcga tggtcgaggt gatgcctgca aagatgattt tgaccatgac agtgtgccag 3000
 acatcgatga catctgtcct gagaatgttg acatcagtga gaccgatttc cgcgattcc 3060
 agatgattcc tctggacccc aaaggacat cccaaaatga cctaactgg gttgtacgcc 3120
 atcagggtaa agaactcgtc cagactgtca actgtgatcc tggactcgtc gtaggttatg 3180
 atgagtttaa tgctgtggac ttcagtggca ctttcttcat caacaccgaa agggacgatg 3240
 actatgctgg atttgtcttt ggctaccagt ccagcagccg ettttatgtt gtgatgtgga 3300
 agcaagtac ccagtcctac tgggacacca accccacgag ggctcagga taactcggcc 3360
 tttctgtgaa agttgtaaac tccaccacag ggcctggcga gcacctcggg aacgccctgt 3420
 ggcacacagg aaacaccctt ggccaggtgc gcaccctgtg gcatgacct cgtcacatag 3480
 gctggaaaga tttcaccgcc tacagatggc gtctcagcca caggccaaag acgggttca 3540
 ttagagtggg gatgtatgaa ggaagaaaa tcatggctga ctcaggaccc atctatgata 3600

ES 2 795 927 T3

aaacctatgc tgggtggtaga ctagggttgt ttgtcttctc tcaagaaatg gtgttcttct 3660
 ctgacctgaa atacgaatgt agagatccct aatcatcaaa ttgttgattg aaagactgat 3720
 cataaaccaa tgctgggtatt gcaccttctg gaactatggg cttgagaaaa cccccaggat 3780
 cacttctcct tggcttcctt cttttctgtg cttgcatcag tgtggactcc tagaacgtgc 3840
 gacctgcctc aagaaaatgc agttttcaaa aacagactca gcattcagcc tccaatgaat 3900
 aagacatctt ccaagcatat aaacaattgc tttggtttcc ttttgaaaa gcatctactt 3960
 gcttcagtgt ggaagggtgc cattccactc tgcctttgtc acagagcagg gtgctattgt 4020
 gaggccatct ctgagcagtg gactcaaaag cttttcagg catgtcagag aaggaggagc 4080
 tcactagaat tagcaaaaa aaccaccctg acatcctcct tcaggaacac ggggagcaga 4140
 ggccaaagca ctaaggggag ggcgcatacc cgagacgatt gtatgaagaa aatattggagg 4200
 aactgttaca tgttcggtac taagtcattt tcaggggatt gaaagactat tgctggattt 4260
 catgatgctg actggcggtt gctgattaac ccatgtaaat aggcaactaa atagaagcag 4320
 gaaagggaga caaagactgg cttctggact tctcctctga tccccaccct tactcatcac 4380
 ctgcagtggc cagaattagg gaatcagaat caaaccagtg taaggcagtg ctggctgcca 4440
 ttgcctggtc acattgaaat tgggtggctt attctagatg tagcttgtgc agatgtagca 4500
 ggaaaatagg aaaacctacc atctcagtga gcaccagctg cctcccaaag gaggggcagc 4560
 cgtgcttata tttttatggt tacaatggca caaattatt atcaacctaa ctaaacatt 4620
 ccttttctct tttttcctga attatcatgg agttttctaa ttctctctt tggaatgtag 4680
 atttttttta aatgctttac gatgtaaaat atttattttt tacttattct ggaagatctg 4740
 gctgaaggat tattcatgga acaggaagaa gcgtaaagac tatccatgtc atctttgttg 4800
 agagtcttcg tgactgtaag attgtaata cagattattt attaaactctg ttctgcctgg 4860
 aaatttaggc ttcatacggg aagtgtttga gagcaagtag ttgacattta tcagcaaatc 4920
 tcttgcaaga acagcacaag gaaaatcagt ctaataagct gctctgcccc ttgtgctcag 4980
 agtggatggt atgggattct ttttttctct gttttatctt ttcaagtgga attagtgggt 5040
 tatccatttg caaatgtttt aaattgcaaa gaaagccatg aggtcttcaa tactgtttta 5100
 ccccatccct tgtgcatatt tccagggaga aggaaagcat atacactttt ttctttcatt 5160
 tttccaaaag agaaaaaat gacaaaagg gaaacttaca tacaatatt acctcatttg 5220
 ttgtgtgact gagtaaagaa tttttggatc aagcggaaag agtttaagt tctaacaac 5280
 ttaaagctac tgtagtacct aaaaagtcag tgttgtagat agcataaaaa ctctgcagag 5340
 aagtattccc aataaggaaa tagcattgaa atgttaata caatttctga aagttaggtt 5400
 tttttctat catctggtat accattgctt ttttttata aattattttc tcattgcca 5460
 tggaatagat atctcagatt gtgtagatat gctattttaa taatttatca ggaaactctg 5520
 cctgtagagt tagtatttct atttttatat aatgtttgca cactgaattg aagaattggt 5580
 ggttttttct ttttttgggt ttgttttttt tttttttttt ttttgctttt gacctccat 5640
 ttttactatt tgccaatacc tttttctagg aatgtgcttt tttttgtaca catttttato 5700
 cattttacat tctaaagcag tgtaagttgt atattactgt ttcttatgta caaggaacaa 5760
 caataaatca tatggaaatt tatatttata aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 5820

ES 2 795 927 T3

<210> 92
 <211> 1648
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 92

cagagaaggc ttaggctccc gagtcaacag ggcattcacc gcctggggcg cctgagtcac 60
 caggacactg ccaggagaca cagaacccta gatgcctgc agaatcctc ctgttacggc 120
 cccctccct gaaacatcct tcattgcaat atttccagga aaggaagggg gctggctcgg 180
 aggaagagag gtggggaggt gatcagggtt cacagaggag ggaactgaat gacatcccag 240
 gattacataa actgtcagag gcagccgaag agttcacaag tgtgaagcct ggaagccggc 300
 gggtgccgct gtgtaggaaa gaagctaaag cacttccaga gcctgtccgg agctcagagg 360
 ttcggaagac ttatcgacca tggagcgcgc gtctgtcttg ttgctgctgc tgctgccgct 420
 ggtgcacgtc tctcgacca cgcagaacc ttgtgagctg gacgatgaag atttccgctg 480
 cgtctgcaac ttctccgaac ctacgcccga ctggtcgaa gccttccagt gtgtgtctgc 540
 agtagagggt gagatccat cggcgggtct caacctagag ccgtttctaa agcgcgtcga 600
 tgcggacgcc gaccgcggc agtatgctga cacggtcaag gctctccgcg tgcggcggct 660
 cacagtggga gccgcacagg ttcctgctca gctactggta ggccctgc gtgtgctagc 720
 gtactccgc ctcaaggaac tgacgctcga ggacctaaag ataaccggca ccagcctcc 780
 gctgcctctg gaagccacag gacttgcaact ttccagcttg cgcctacgca acgtgtcgtg 840
 ggcgacaggc cgttcttggc tcgcccagct gcagcagtg ctcaagccag gcctcaaggc 900
 actgagcatt gcccaagcac actcgcctgc ctttctctgc gaacagggtc gcgccttccc 960
 ggcccttacc agcctagacc tgtctgacaa tcctggactg ggccaacgcg gactgatggc 1020
 ggctctctgt ccccaagaat tcccggccat ccagaatcta gcgctgcgca acacaggaat 1080
 ggagacgccc acaggcgtgt gcgcccact ggcggcggca ggtgtgcagc cccacagcct 1140
 agacctcagc cacaactcgc tgcgcccac cgtaaacctt agcgtctcga gatgcatgtg 1200
 gtccagcggc ctgaactccc tcaatctgtc gttcgtggg ctggaacagg tgcctaaagg 1260
 actgccagcc aagctcagag tgctcgatct cagctgcaac agactgaaca gggcgcgca 1320
 gcctgacgag ctgcccagag tggataacct gacactggac ggaatccct tcctggtccc 1380
 tggaaactgcc ctccccacg agggctcaat gaactccggc gtggtcccag cctgtgcacg 1440
 ttcgaccctg tcggtggggg tgcggggaac cctggtgctg ctccaagggg cccggggctt 1500
 tgcctaagat ccaagacaga ataatgaatg gactcaaac gccttggctt caggggagtc 1560
 ccgtcaggac gttgaggact tttcgaccaa ttcaaccctt tgccccacct ttattaaaaa 1620
 cttaacaac gggtaaaaa aaaaaaaa 1648

<210> 93
 <211> 1616
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15

<400> 93

ES 2 795 927 T3

gccaaaggctg gggcagggga gtcagcagag gcctcgctcg ggcgccagc ggtcctgccg 60
 cctggtctca cctcgctatg gttcgtctgc ctctgcagtg cgtcctctgg ggctgcttgc 120
 tgaccgctgt ccatccagaa ccaccactg catgcagaga aaaacagtac ctaataaaca 180
 gtcagtgctg ttctttgtgc cagccaggac agaaactggg gagtgactgc acagagttca 240
 ctgaaacgga atgccttcct tgcggtgaaa gcgaattcct agacacctgg aacagagaga 300
 cacactgccca ccagcacaaa tactgcgacc ccaacctagg gtttcgggtc cagcagaagg 360
 gcacctcaga aacagacacc atctgcacct gtgaagaagg ctggcactgt acgagtgagg 420
 cctgtgagag ctgtgtcctg caccgctcat gctcgccggg ctttggggtc aagcagattg 480
 ctacaggggt ttctgatacc atctgcgagc cctgccagc cggcttcttc tccaatgtgt 540
 catctgcttt cgaaaaatgt cacccttga caagctgtga gaccaaagac ctggttgtgc 600
 aacaggcagg cacaacaag actgatgttg tctgtggtcc ccaggatcgg ctgagagccc 660
 tgggtggtgat ccccatcatc ttcgggatcc tgtttgccat cctcttgggtg ctggtcttta 720
 tcaaaaagggt ggccaagaag ccaaccaata aggcccccga cccaagcag gaaccccagg 780
 agatcaattt tcccgacgat cttcctggct ccaacactgc tgctccagtg caggagactt 840
 tacatggatg ccaaccggtc acccaggagg atggcaaaga gagtcgcatc tcagtgcagg 900
 agagacagtg aggctgcacc caccaggagg tgtggccacg tgggcaaaca ggcagttggc 960
 cagagagcct ggtgctgctg ctgctgtggc gtgagggtga ggggctggca ctgactgggc 1020
 atagctcccc gcttctgcct gcacccctgc agtttgagac aggagacctg gcactggatg 1080
 cagaaacagt tcacctgaa gaacctctca cttcacctg gagccatcc agtctccaa 1140
 cttgtattaa agacagaggc agaagtttg tggtgggtgt gttggggat ggtttagtaa 1200
 tatccaccag accttccgat ccagcagttt ggtgccaga gaggcacatc ggtggcttcc 1260
 ctgcccag gaagccatat acacagatgc ccattgcagc attgtttgat atagtgaaca 1320
 actggaagct gcttaactgt ccatcagcag gagactggct aaataaaatt agaatatatt 1380
 tatacaacag aatctcaaaa aactgttga gtaaggaaaa aaaggcatgc tgctgaatga 1440
 tgggtatgga actttttaa aaagtacatg cttttatgta tgtatattgc ctatggatat 1500
 atgtataaat acaatatgca tcatatattg atataacaag ggttctggaa gggtagacag 1560
 aaaaccaca gctcgaagag tggtagctc tggggtggg aagaagggtc tggggg 1616

5

<210> 94
 <211> 2757
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 94

ES 2 795 927 T3

gacaagtact	gagtgaactc	aaaccctctg	taaagtaaca	gaagttagaa	ggggaaatgt	60
cgctctctg	aagattaccc	aaagaaaaag	tgatttgca	ttgctttata	gactgtaaga	120
agagaacatc	tcagaagtgg	agtcttacc	tgaaatcaaa	ggatttaaag	aaaaagtgga	180
atcttcttc	agcaagctgt	gaaactaaat	ccacaacctt	tggagacca	ggaacacct	240
ccaatctctg	tgtgtttgt	aaacatcact	ggagggtctt	ctacgtgagc	aattggattg	300
tcacagccc	tgctgtttt	gcacctgga	agtgccctgg	tcttacttgg	gtccaaattg	360
ttggctttca	cttttgacce	taagcatctg	aagccatggg	ccacacacgg	aggcagggaa	420
catcaccatc	caagtgtcca	tacctcaatt	tctttcagct	cttgggtgctg	gctggtcttt	480
ctcacttctg	ttcaggtgtt	atccacgtga	ccaaggaagt	gaaagaagtg	gcaacgctgt	540
cctgtggca	caatgtttct	gttgaagagc	tggcacaac	tcgcatctac	tggcaaaagg	600
agaagaaaat	ggtgctgact	atgatgtctg	gggacatgaa	tatatggccc	gagtacaaga	660
accggaccat	ctttgatatc	actaataacc	tctccattgt	gatcctggct	ctgcgcccat	720
ctgacgaggg	cacatacgag	tgtgttctc	tgaagtatga	aaaagacgct	ttcaagcggg	780
aacacctggc	tgaagtgacg	ttatcagca	aagctgactt	ccctacacct	agtatatctg	840
actttgaaat	tccaacttct	aatattagaa	ggataatttg	ctcaacctct	ggaggttttc	900
cagagcctca	cctctcctgg	ttggaaaatg	gagaagaatt	aaatgccatc	aacacaacag	960
tttccaaga	tcctgaaact	gagctctatg	ctgttagcag	caaactggat	ttcaatatga	1020
caaccaacca	cagcttcag	tgtctcatca	agtatggaca	tttaagagtg	aatcagacct	1080
tcaactggaa	tacaaccaag	caagagcatt	ttcctgataa	cctgctcca	tcctggcca	1140
ttaccttaat	ctcagtaaat	ggaatttttg	tgatatgctg	cctgacctac	tgctttgcc	1200
caagatgcag	agagagaagg	aggaatgaga	gattgagaag	ggaaagtgta	cgccctgtat	1260
aacagtgtcc	gcagaagcaa	ggggctgaaa	agatctgaag	gtccacctc	catttgcaat	1320
tgacctcttc	tgggaacttc	ctcagatgga	caagattacc	ccaccttgcc	ctttacgtat	1380

ES 2 795 927 T3

ctgctcttag gtgcttcttc acttcagttg ctttgcagga agtgtctaga ggaatatggt 1440
 gggcacagaa gtagctctgg tgaccttgat caaggtgttt tgaaatgcag aattcttgag 1500
 ttctggaagg gactttagag aataccagtg ttattaatga caaaggcact gaggcccagg 1560
 gaggtgacct gaattataaa ggccagcgcc agaaccaga tttcctaact ctggtgctct 1620
 ttccctttat cagtttgact gtggcctgtt aactggtata tacatatata tgtcaggcaa 1680
 agtgctgctg gaagtagaat ttgtccaata acaggtcaac ttcagagact atctgatttc 1740
 ctaatgtcag agtagaagat tttatgctgc tgtttacaaa agcccaatgt aatgcatagg 1800
 aagtatggca tgaacatctt taggagacta atggaaatat tattggtgtt taccagtat 1860
 tccatttttt tcattgtgtt ctctattgct gctctctcac tccccatga ggtacagcag 1920
 aaaggagaac tatccaaaac taatttcctc tgacatgtaa gacgaatgat ttaggtacgt 1980
 caaagcagta gtcaaggagg aaagggatag tccaaagact taactggttc atattggact 2040
 gataatctct ttaaattggct ttatgctagt ttgacctcat ttgtaaaata tttatgagaa 2100
 agttctcatt taaaatgaga tcgttgttta cagtgtatgt actaagcagt aagctatctt 2160
 caaatgtcta aggtagtaac tttccatagg gcctccttag atccctaaga tggctttttc 2220
 tccttggtat ttctgggtct ttctgacatc agcagagAAC tggaaagaca tagccaactg 2280
 ctgttcatgt tactcatgac tcttttctct aaaactgcct tccacaattc actagaccag 2340
 aagtggacgc aacttaagct gggataatca cattatcatc tgaaaatctg gagttgaaca 2400
 gcaaaagaag acaacatttc tcaaatgcac atctcatggc agctaagcca catggctggg 2460
 atttaaagcc tttagagcca gcccatggct ttagctacct cactatgctg cttcacaaac 2520
 cttgctcctg tgtaaaacta tattctcagt gtagggcaga gaggtctaac accaacataa 2580
 ggtactagca gtgtttcccg tattgacagg aatacttaac tcaataattc ttttcttttc 2640
 catttagtaa cagttgtgat gactatgttt ctattctaag taattcctgt attctacagc 2700
 agatactttg tcagcaatac taagggaaga aacaaagttg aaccgtttct ttaataa 2757

<210> 95
 <211> 2207
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 95

cacttcctcc ccagacaggg gtagtgcgag gccgggcaca gccttctgt gtggttttac 60
 cgcccagaga gcgtcatgga cctggggaaa ccaatgaaaa gcgtgctggt ggtggtctc 120
 cttgtcattt tccaggtatg cctgtgtcaa gatgagggtca cggacgatta catcggagac 180
 aacaccacag tggactacac tttgttcgag tctttgtgct ccaagaagga cgtgcggaac 240
 tttaaagcct ggttctctcc tatcatgtac tccatcattt gtttcgtggg octactgggc 300

10

ES 2 795 927 T3

aatgggctgg tcgtgttgac ctatatctat ttcaagaggc tcaagacat gaccgatacc 360
tacctgctca acctggcggg ggcagacatc ctcttcctcc tgacccttcc cttctgggcc 420
tacagcgcgg ccaagtctct ggtcttcggg gtccactttt gcaagctcat ctttgccatc 480
tacaagatga gcttcttcag tggcatgctc ctacttcttt gcatcagcat tgaccgctac 540
gtggccatcg tccaggctgt ctgagctcac cgccaccgtg ccgcgcctct tctcatcagc 600
aagctgtcct gtgtgggcat ctggatacta gccacagtgc tctccatccc agagctcctg 660
tacagtgacc tccagaggag cagcagtggg caagcgatgc gatgctctct catcacagag 720
catgtggagg cctttatcac catccagggt gccccagatgg tgatcggctt tetggteccc 780
ctgctggcca tgagcttctg ttaccttctc atcatccgca cctgctcca ggcacgcaac 840
tttgagcgca acaaggccat caaggatgac atcgctgtgg tcgtggctct catagtcttc 900
cagctgcctt acaatggggg ggtcctggcc cagacgggtg ccaacttcaa catcaccagt 960
agcacctgtg agctcagtaa gcaactcaac atcgccctac acgtcaccta cagcctggcc 1020
tgcgtccgct gctgcgtcaa cctttcttg tacgcctca tcggcgtcaa gttccgcaac 1080
gatctcttca agctcttcaa ggacctgggc tgacctagcc aggagcagct ccggcagtg 1140
tcttctgtc ggcacatccg gcgctcctcc atgagtgtgg aggcgagac caccaccacc 1200
ttctcccat aggcgactct tctgcctgga ctgagaggac ctctcccagg gtccctgggg 1260
tgggatag ggcagatgc aatgactcag gacatcccc cgccaaaagc tgcctcagga 1320
aaagcagctc tcccctcaga gtgcaagccc ctgctccaga agatagcttc accccaatcc 1380
cagctacctc aaccaatgcc aaaaaaagc agggctgata agctaacacc agacagacaa 1440
cactgggaaa cagaggctat tgtcccctaa accaaaaact gaaagtgaaa gtccagaaac 1500
tgttcccacc tgctggagtg aaggggcca ggaggggtgag tgcaaggggc gtgggagtgg 1560
cctgaagagt cctctgaatg aacctctgg cctcccacag actcaaatgc tcagaccagc 1620
tcttccgaaa accagcctt atctccaaga ccagagatag tggggagact tcttgcttg 1680
gtgaggaaaa ggcgacatca gctggcaaaa caaactctct gaaccctcc ctccatcgtt 1740
ttcttactg tctccaagc cagcgggaat ggcagctgcc acgcccctt aaaagcacac 1800
tcaccccctc acttgccgcg tcgccctccc aggctctcaa caggggagag tgtgggtgtt 1860
cctgcaggcc aggcacagct cctccgctg atcaaaagcca cactctgggc tccagagtgg 1920
ggatgacatg cactcagctc ttggctccac tgggatggga ggagaggaca agggaaatgt 1980
caggggcggg gaggtgaca gtggccgcc aaggccacg agcttgttct ttgttcttg 2040
tcacagggac tgaaaaacct tctcatggt ctgctttcga ttctgtaaga gagcaacatt 2100
ttaccacac acagataaag ttttccctg aggaaacaac agctttaaaa gaaaaagaaa 2160
aaaaaagtct ttggtaaatg gcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2207

<210> 96
<211> 2307
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 96

ES 2 795 927 T3

gattatcaca gattctggag aagagtgagg acttgggttc accacctaca gcctggctcc 60
 cgcgacgccg gaggtgaagg tggcttgctc cgaagatgtg gacttgcctt gcaccgcccc 120
 ctgggatccg caggttccct acacggctctc ctgggtcaag ttattggagg gtgggtaaga 180
 gaggatggag acaccccagg aagaccacct caggggacag cactatcatc agaaggggca 240
 aatggttct ttcgacgcc ccaatgaaag gccctattcc ctgaagatcc gaaacactac 300
 cagctgcaac tcggggacat acaggtgcac tctgcaggac cgggatgggc agagaaacct 360
 aagtggcaag gtgatcttga gagtgacagg atgccctgca cagcgtaaag aagagacttt 420
 taagaaatac agagcggaga ttgtcctgct gctggctctg gttattttct acttaacact 480
 catcattttc acttgtaagt ttgcacggct acagagtatc ttcccagatt tttctaaagc 540
 tggcatggaa cgagcttttc tcccagttac ctccccaaat aagcatttag ggctagtgc 600
 tcctcacaag acagaactgg tatgagcagg atttctgcag gttcttcttc ctgaagctga 660
 ggctcagggg tgtgcctgtc tgttacactg gaggagagaa gaatgagcct acgctgaaga 720
 tggcatcctg tgaagtcctt cacctcactg aaaacatctg gaaggggatc ccacccatt 780
 ttctgtgggc aggcctcgaa aaccatcaca tgaccacata gcatgaggcc actgctgctt 840
 ctccatggcc accttttcag cgatgtatgc agctatctgg tcaacctcct ggacattttt 900
 tcagtcatat aaaagctatg gtgagatgca gctggaaaag ggtcttggga aatatgaatg 960
 ccccagctg gcccgtgaca gactcctgag gacagctgtc ctcttctgca tcttggggac 1020
 atctctttga attttctgtt ttttgctgta ccagcccaga tgttttacgt ctgggagaaa 1080
 ttgacagatc aagctgtgag acagtgggaa atatttagca aataatttcc tgggtggaag 1140
 gtcctgctat tactaaggag taatctgtgt acaaagaaat aacaagtcga tgaactattc 1200
 cccagcaggg tcttttcac tgggaaagac atccataaag aagcaataaa gaagagtgcc 1260
 acatttattt ttatatctat atgtacttgt caaagaagg tttgtgtttt ctgcttttga 1320
 aatctgtatc tgtagtgaga tagcattgtg aactgacagg cagcctggac atagagaggg 1380
 agaagaagtc agagaggggtg acaagataga gagctattta atggccggct ggaaatgctg 1440
 ggctgacggg gcagctctggg tgctcgccca cttgtcccac tatctgggtg catgatcttg 1500
 agcaagttcc ttctgggtgc tgctttctcc attgtaaacc acaaggctgt tgcatgggct 1560
 aatgaagatc atatactgga aaattatttg aaaacatata aagcactata cagattcgaa 1620
 actccattga gtcattatcc ttgctatgat gatgggtgtt tggggatgag aggggtgctat 1680

ES 2 795 927 T3

ccatttctca tgttttccat tgtttgaaac aaagaagggtt accaagaagc ctttcctgta 1740
gccttctgta ggaattcttt tggggaagtg aggaagccag gtccacggtc tgttcttgaa 1800
gcagtagcct aacacactcc aagatatgga cacacgggag ccgctggcag aagggacttc 1860
acgaagtgtt gcatggatgt tttagccatt gttggctttc ccttatcaaa cttgggcctt 1920
tcccttcttg gtttccaaag gcattttatt gcttgagtta tatgttcaact gtccccctaa 1980
tattagggag taaaaaggat accaagtga tttagtgtt ttacctctgt cttggctttc 2040
atgttattaa acgtatgcat gtgaagaaag ggtgtttttc tgttttatat tcaactcata 2100
agactttggg ataggaaaa tgagtaatgg ttactaggct taatacctgg gtgattacat 2160
aatctgtaca atgaaccccc atgatgtaag tttacctatg taacaaacct gcacttatac 2220
ccatgaactt aaaatgaaag ttaaaaataa aaaacatata caaataaaaa aatcccgaact 2280
ttgggatgag tgctaggatg ttgtaaa 2307

<210> 97
<211> 2348
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 97

agatgtgagt cctcaatgag ctataaccac agccataaat atctctcaaa gatgaggaac 60
attctcatga tgttgacact gcaatttttt gacaatttcc caacactctt aagaaacatt 120
ccccaatctc acacgaaaag tgggggtttt aattttcttg ttcaacttct aaagagaaat 180
tggagaagat aaaactggac actggggaga ccacaacttc atgctgcgtg ggatctccca 240
gctacctgca gtggccacca tgtcttgggt cctgctgect gtactttggc tcattgttca 300
aactcaagca atagccataa agcaaacacc tgaattaacg ctccatgaaa tagtttgtcc 360
taaaaaactt cacattttac acaaaagaga gatcaagaac aaccagacag aaaagcatgg 420
caaagaggaa aggtatgaac ctgaagtcca atatcagatg atcttaaatg gagaagaaat 480
cattctctcc ctacaaaaaa ccaagcacct cctggggcca gactacactg aaacattgta 540
ctcaccocaga ggagaggaaa ttaccacgaa acctgagaac atggaacact gttactataa 600
aggaaacatc ctaaataaaa agaattctgt tgccagcatc agtacttgtg acgggttgag 660
aggataactc acacatcatc accaaagata ccagataaaa cctctgaaaa gcacagacga 720
gaaagaacat gccgtcttta catctaacca ggaggaacaa gaccagcta accacacatg 780
tgggtggaag agcactgacg ggaaacaagg cccaattcga atctctagat cactcaaaag 840
cccagagaaa gaagactttc ttcgggcaca gaaatacatt gatctctatt tgggtctgga 900
taatgccttt tataagaact ataatgagaa tctaactctg ataagaagct ttgtgttga 960
10 tgtgatgaac ctactcaatg tgatatataa caccatagat gttcaagtgg ccttggtagg 1020

ES 2 795 927 T3

tatggaatc tggctgatg gggataagat aaagtggtg cccagcgcaa gcaccacgtt 1080
 tgacaacttc ctgagatggc acagttctaa cctggggaaa aagatccacg accatgctca 1140
 gcttctcagc gggattagct tcaacaatcg acgtgtggga ctggcagctt caaattcctt 1200
 gtgttcccca tcttcgggtg ctgttattga ggctaaaaaa aagaataatg tggctcttgt 1260
 aggagtgatg tcacatgagc tgggccatgt ccttggtatg cctgatgttc cattcaacac 1320
 caagtgtccc tctggcagtt gtgtgatgaa tcagtatctg agttcaaaat tcccaaagga 1380
 tttcagtaca tcttgccgtg cacattttga aagatacctt ttatctcaga aaccaaaagt 1440
 cctgctgcaa gcacctattc ctacaaatat aatgacaaca ccagtgtgtg ggaaccacct 1500
 tctagaagtg ggagaagact gtgattgtgg ctctcctaag gagtgtacca atctctgctg 1560
 tgaagcccta acgtgtaaac tgaagcctgg aactgattgc ggaggagatg ctccaaacca 1620
 taccacagag tgaatccaaa agtctgcttc actgagatgc taccttgcca ggacaagaac 1680
 caagaactct aactgtccca ggaatcttgt gaattttcac ccataatggt ctttcacttg 1740
 tcattctact ttctatattg ttatcagtcc aggaaacagg taaacagatg taattagaga 1800
 cattggctct ttgtttaggc ctaatctttc ttttacttt ttttttctt ttttctttt 1860
 ttttaaagat catgaatttg tgacttagtt ctgccctttg gagaacaaaa gaaagcagtc 1920
 ttccatcaaa tcaccttaaa atgcacggct aaactattca gagttaacac tccagaattg 1980
 ttaaattaca agtactatgc tttaatgctt ctttcatctt actagtatgg cctataaaaa 2040
 aaataatacc acttgatggg tgaaggcttt ggcaatagaa agaagaatag aattcaggtt 2100
 ttatgttatt cctctgtgtt cacttcgcct tgctcttgaa agtgcagtat ttttctacat 2160
 catgtcaaga atgattcaat gtaaatatth ttcatthtat catgtatatic ctatacacac 2220
 atctccttca tcatcatata tgaagtttat tttgagaagt ctacattgct tacattthta 2280
 ttgagccagc aaagaaggct taatgattta ttgaaccata atgtcaataa aaacacaact 2340
 tttgaggc 2348

<210> 98
 <211> 2517
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 98

aaaacactca ttttgthtta tagcatgaca ggctgtctga ttccatcttt ataaccaaaag 60
 ccaattaaga tcttaaaacc aaacatataa cttcatcttt ttacaagtac ttagagcctg 120
 agttgctoca caggaatcca ggaactgggc acaggaaaag gatctaagct ggtggtgtgg 180
 gaagatggaa accaacttct ccattcctct gaatgaaact gaggaggtgc tccctgagcc 240
 tgctggccac accgttctgt ggatcttctc attgctagtc cacggagtca cctttgtctt 300

5

10

ES 2 795 927 T3

cggggtcctg ggcaatgggc ttgtgatctg ggtggetgga ttccggatga cacgcacagt 360
 caacaccatc tgttacctga acctggccct agctgacttc tctttcagtg ccatcctacc 420
 attccgaatg gtctcagtcg ccatgagaga aaaatggcct tttggctcat tcctatgtaa 480
 gttagtcat gttatgatag acatcaacct gtttgcagt gtctacctga tcaccatcat 540
 tgctctggac cgctgtatth gtgtcctgca tccagcctgg gcccagaacc atcgcaccat 600
 gagtctggcc aagagggtga tgacgggact ctggattttc accatagtcc ttaccttacc 660
 aaatttcac tcttgacta caataagtac tacgaatggg gacacatact gtattttcaa 720
 ctttgcattc tggggtgaca ctgctgtaga gaggttgaa gtgttcatta ccatggccaa 780
 ggtctttctg atcctccact tcattattgg cttcagcgtg cctatgtcca tcatcacagt 840
 ctgctatggg atcatcgtg ccaaaattca cagaaaccac atgattaaat ccagccgtcc 900
 cttacgtgtc ttcgctgctg tgggtggcttc tttcttcac tgttggttcc cttatgaact 960
 aattggcatt ctaatggcag tctggtcaa agagatgttg ttaaatggca aatacaaaat 1020
 cattctgtc ctgattaacc caacaagctc cttggccttt ttaacagct gcctcaaccc 1080
 aattctctac gtctttatgg gtctgaactt ccaagaaaga ctgattcgtc ctttgcccac 1140
 tagtttgag agggccctga ctgaggtccc tgactcagcc cagaccagca acacagacac 1200
 cacttctgct tcacctctg aggagacgga gttacaagca atgtgaggtc ggggatattt 1260
 ttgggctctg tctctttcta ccctgcgtta agcggaaaaa aaaaattctg acagtgtttt 1320
 tcttctctt tcataccacc accaccacaa tcatcaacat aaaggaagtc tgtaccaaat 1380
 ctgtaggggg tttttcccac aaccaagcaa tagacaccag ctgggtgtcc tacaattaaa 1440
 ttccaacact atctacctg agctactgtc agatcccaca ggtttaaggg ctcattcccc 1500
 aagtctgctc ctccagttga gacacaagtc acaaatccag gcttctgaga cttcggacca 1560
 accagcttca atcagggttc cactacccc ctctttgggg gtagagtggc tcatggaact 1620
 cagagaaaca tttatttcgg cttgctggtt tattataaaa gcaaggttta ttataaaaga 1680
 tactacaaag gatacagatg aagaggcaca tagggcaagg tacggggttc cacgccctcc 1740
 ctgagtgeat caccctctgg gaacctcctg gtgttcacgt ctcatgaagc tctccaaatc 1800
 cagtcctctt gggttttat ggaagcttca tgatgtcagc attctttcct ccagtgtata 1860
 ggatgggatc ctctctgggg aggtcttaa gaccacaaat tagaaaggca agggaagatt 1920
 agagtctgc tttgggtag atgaaaggaa aggagagaga ttctgtttcc tgaggcttaa 1980
 tacacccaac attataacaa aggactgtag caagggctat gggagtctg aagcagaaac 2040
 catgggctaa aaccaacata catcttaata ccagatacc taatcccagt cctaacttca 2100
 ttaaccttg gtcacattga gtcattccag gatgagtggc tcaagtattt cctcagggaa 2160
 aatacttctg tgccccctga tttgagggta agaagtagat aatgaggcca ctgtgggtgt 2220
 tattttttca tgtctggacc tcagcctata tcctgagact aagtggaagt gggaaaagag 2280
 tacaagagaa gagacaaagt ggggatattt gtaaggctta gatgagatag tgttttttta 2340
 gaaaaaaact ttatcttacc attaagtaaa atgtttgcc taggccttct ggggctttct 2400
 ctttttaaag tcagactgtt gaaggtttct tctattctta tttgtaaga gttttctttt 2460
 attgtttaa tcatgaatga atgttgaatt ttattaaatg cagtttctgt aaatatt 2517

ES 2 795 927 T3

<210> 99
 <211> 2790
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 99

```

ccctttctgt atttgagttc taccgtcagt cctggcatta tttctctctc tacaaggagc      60
cttaggaggt acggggagct cgcaaatact ccttttggtt tattottacc accttgettc      120
tgtgttcctt gggaatgctg ctgtgcttat gcatctggtc tctttttgga gctacagtgg      180
acaggcattt gtgacagcac tatgggactg agtaacattc tctttgtgat ggccttcctg      240
ctctctggtg ctgctcctct gaagattcaa gcttatttca atgagactgc agacctgcca      300
tgccaatttg caaactctca aaaccaaagc ctgagtgagc tagtagtatt ttggcaggac      360
caggaaaact tggttctgaa tgaggtatac ttaggcaaag agaaatttga cagtgttcat      420
tccaagtata tgggccgcac aagttttgat tcggacagtt ggaccctgag acttcacaat      480
cttcagatca aggacaaggg cttgtatcaa tgtatcatcc atcacaaaaa gcccacagga      540
atgattcgca tccaccagat gaattctgaa ctgtcagtgc ttgctaactt cagtcaacct      600
gaaatagtac caatttctaa tataacagaa aatgtgtaca taaatttgac ctgctcatct      660
atacacggtt acccagaacc taagaagatg agtgttttgc taagaaccaa gaattcaact      720
atcgagtatg atgggtattat gcagaaatct caagataatg tcacagaact gtacgacgtt      780
tccatcagct tgtctgtttc attccctgat gttacgagca atatgaccat cttctgtatt      840
ctggaaactg acaagacgcg gcttttatct tcacctttct ctatagagct tgaggaccct      900
cagcctcccc cagaccacat tccttggatt acagctgtac ttccaacagt tattatatgt      960
gtgatggttt tctgtctaata tctatggaaa tggaagaaga agaagcggcc tcgcaactct     1020
tataaatgtg gaaccaacac aatggagagg gaagagagtg aacagaccaa gaaaagagaa     1080
aaaatccata tacctgaaag atctgatgaa gcccagcgtg tttttaaaag ttcgaagaca     1140
tcttcatgcg acaaaagtga tacatgtttt taattaaaga gtaaagccca tacaagtatt     1200
cattttttct accctttcct ttgtaagtcc ctgggcaacc tttttgattt cttccagaag     1260
gcaaaaaagc attaccatga gtaataaggg ggctccagga ctccctctaa gtggaatagc     1320
    
```

10

ES 2 795 927 T3

ctccctgtaa ctccagctct gctccgtatg ccaagaggag actttaattc tcttactgct 1380
tcttttcaact tcagagcaca cttatgggcc aagcccagct taatggctca tgacctggaa 1440
ataaaattha ggaccaatac ctccctccaga tcagattctt ctcttaattt catagattgt 1500
gttttttttt taaatagacc tctcaatttc tggaaaactg ccttttatct gccagaatt 1560
ctaagctggg gccccactga attttgtgta cctgtgacta aacaactacc tcctcagtct 1620
gggtgggact tatgtattta tgaccttata gtgttaatat cttgaaacat agagatctat 1680
gtactgtaat agtgtgatta ctatgctcta gagaaaagtc taccctgct aaggagtct 1740
catccctctg tcagggtcag taaggaaaac ggtggcctag ggtacaggca acaatgagca 1800
gaccaaccta aatttgggga aattaggaga ggcagagata gaacctggag ccacttctat 1860
ctgggctggt gctaataattg aggaggcttg cccaccccaa caagccatag tggagagaac 1920
tgaataaaca gaaaatgcc agagcttggt aacctgttt ctcttgaaga actgactagt 1980
gagatggcct ggggaagctg tgaaagaacc aaaagagatc acaatactca aaagagagag 2040
agagagaaaa aagagagatc ttgatccaca gaaatacatg aaatgtctgg tctgtccacc 2100
ccatcaacaa gtcttgaaac aagcaacaga tggatagtct gtccaaatgg acataagaca 2160
gacagcagtt tccttgggtg tcagggaggg gttttggtga tacccaagt attgggatgt 2220
catcttctct gaagcagagc tggggaggga gagcoatcac cttgataatg ggatgaatgg 2280
aaggaggctt aggactttcc actcctggct gagagaggaa gagctgcaac ggaattagga 2340
agaccaagac acagatcacc cggggcttac ttagcctaca gatgtcctac gggaacgtgg 2400
gctggcccag catagggcta gcaaatttga gttggatgat tgtttttgct caaggcaacc 2460
agaggaaact tgacatacaga gacagatata ctgggagaaa tgactttgaa aacctggctc 2520
taagtgggga tcactaaggg atggggcagt ctctgcccac acataaagag aactctgggg 2580
agcctgagcc acaaaaatgt tcctttatth tatgtaaacc ctcaagggtt atagactgcc 2640
atgctagaca agcttgtcca tgtaatatc ccatgttttt accctgcccc tgccttgatt 2700
agactcctag cacctggcta gtttctaaca tgttttgtgc agcacagttt ttaataaatg 2760
cttgttacat tcatttaaaa aaaaaaaaaa 2790

<210> 100
<211> 2312
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 100

ctccacaggt cgcgcccaat ccccgctcac acttgggaaa cttgggactg cgctggggcc 60
gctgtgtggca cctcaggggg ggggccccg gcctcaagag gagggggagg agaaggagga 120
10 agaggaggaa gtgagcccga aggatccgct cggagctggt tgtccagct tttctattcg 180

ES 2 795 927 T3

caccgagc agtacagcca gaagggggcc gagccgaagg tggctggctt taggcgctaa 240
tttccaactc ttttcctcac agcttgtott ttccaggcac cctggagtcc cctcaggcca 300
gctcgggtgg cgcgcacctg ccagccgccc ctgacctcgc aggcagggcg acctccgagc 360
ctgagaagat ggcccagtc aagetcgatt gccgctcacc tgtcggcctc gaetgetgca 420
actgtgcct ggacctggcc catcggagtg ggctccagcg aggcagcagc ggggagaaca 480
acaacccggg cagccctaca gtgagcaact ttccggcagct gcaggaaaag ctggtccttg 540
agaacctcaa taccgacaag ctcaacagca taatgcggca ggattcgccta gagccgggtgc 600
tgcgggacct ctgctacctg atcaacgagg gcatctgcaa ccgcaacatc gaccagacca 660
tgctctccat cctgctcttc ttccacagtg cctccggagc cagcgtggtg gccatagaca 720
acaagatcga acaggccatg gatctggtga agaatcatct gatgtatgct gtgagagagg 780
aggtgggat cctgaaggag cagatccgag agctggtgga gaagaactcc cagctagagc 840
gtgagaacac cctgttgaag accctggcaa gccagagca gctggagaag ttccagtcct 900
gtctgagccc tgaagagcca gctcccgaat cccacaagt gcccgaggcc cctggtggtt 960
ctgcggtgta agtggctctg tcctcagggg gggcagagcc actaaacttg tttacctag 1020
ttctttccag tttgtttttg gctccccaag catcatctca cgaggagAAC tttacaccta 1080
gcacagctgg tgccaagaga tgtcctaagg acatggccac ctgggtccac tccagcgaca 1140
gaccctgac aagagcaggt ctctggaggc tgagttgcat ggggcctagt aacaccaagc 1200
cagtgagcct ctaatgctac tgcgccctgg gggctcccag ggctgggca acttagctgc 1260
aactggcaaa ggagaagggt agtttgaggt gtgacaccag tttgctccag aaagttaaag 1320
gggtctgttt ctcatctcca tggacatctt caacagcttc acctgacaac gaetgttcct 1380
atgaagaagc cacttgtggt ttaagcagag gcaacctctc tcttctcctc tgtttcgtga 1440
aggcagggga cacagatggg agagattgag ccaagtcagc cttctgttgg ttaatatggt 1500
ataatgcatg gctttgtgca cagcccagtg tgggattaca gctttgggat gaccgcttac 1560
aaagtctgtt ttggttagta ttggcatagt ttttctatat agccataaat gcgtatatat 1620
acctataggg ctagatctgt atcttagtgt agcgatgtat acatatacac atccacctac 1680
atgttgaagg gcctaaccag ccttgggagt attgactggt cccttacctc ttatggctaa 1740
gtctttgact gtgttcattt accaagtga cccagttgt cttttaggtt aagtaagact 1800
cgagagtaaa ggcaaggagg ggggccagcc tctgaatcgc gccacggatg cettgctgct 1860
gcaacccctt ccccagctgt ccactgaaac gtgaagtctt gttttgaaag ccaaaccac 1920
cattcactgg tgctgactac atagaatggg gttgagagaa gatcagtttg ggttcacag 1980
tgtcatttga aaacgttttt tgttttgtt tgtaattatt gtggaaaact ttcaagtga 2040
cagaaggatg gtgtcctact gtggatgagg gatgaacaag gggatggctt tgatccaatg 2100
gagcctggga ggtgtgcccA gaaagcttgt ctgtagcggg ttttgtgaga gtgaacactt 2160
tccacttttt gacaccttat cctgatgtat ggttccagga tttggatttt gattttccaa 2220
atgtagcttg aaatttcaat aaactttgct ctgtttttct aaaaataaaa aaaaaaaaaa 2280
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2312

5 <210> 101
<211> 1944
<212> ADN

ES 2 795 927 T3

<213> Homo sapiens

<400> 101

aatttctcac tgcccctgtg ataaactgtg gtcactggct gtggcagcaa ctattataag 60
atgctctgaa aactcttcag acactgaggg gcaccagagg agcagactac aagaatggca 120
cacgctatgg aaaactcctg gacaatcagt aaagagtacc atattgatga agaagtgggc 180
tttgctctgc caaatccaca ggaaaatcta cctgattttt ataatgactg gatgttcatt 240
gctaaacatc tgccctgatct catagagtct ggccagcttc gagaaagagt tgagaagtta 300
aacatgctca gcattgatca tctcacagac cacaagtcac agcgccttgc acgtctagtt 360
ctgggatgca tcaccatggc atatgtgtgg ggcaaaggtc atggagatgt ccgtaaggtc 420
ttgccaagaa atattgctgt tccttactgc caactctcca agaaactgga actgcctcct 480
atthttgthtt atgcagactg tgtcttgcca aactggaaga aaaaggatcc taataagccc 540
ctgacttatg agaacatgga cgttttgttc tcatttogtg atggagactg cagtaaagga 600
ttcttcctgg tctctctatt ggtggaaata gcagctgctt ctgcaatcaa agtaattcct 660
actgtattca aggcaatgca aatgcaagaa cgggacactt tgctaaaggc gctgttgtaa 720
atagcttctt gcttgagaa agcccttcaa gtgtttcacc aaatccacga tcatgtgaac 780
ccaaaagcat ttttcagtgt tcttcgcata tatttgtctg gctggaaagg caacccccag 840
ctatcagacg gtctgggtga tgaagggttc tgggaagacc caaaggagt tgcagggggc 900
agtgcaggcc aaagcagcgt ctttcagtgc tttgacgtcc tgctgggcat ccagcagact 960
gctggtggag gacatgctgc tcagttctc caggacatga gaagatatat gccaccagct 1020
cacaggaact tcctgtgctc attagagtca aatccctcag tccgtgagtt tgtcctttca 1080
aaaggtgatg ctggcctgag ggaagcttat gacgcctgtg tgaagctct ggtctccctg 1140
aggagctacc atctgcaaat cgtgactaag tacatcctga ttctctgcaag ccagcagcca 1200
aaggagaata agacctctga agacccttca aaactggaag ccaaaggaac tggaggcact 1260
gatttaataa atttctgaa gactgtaaga agtacaactg agaaatccct tttgaaggaa 1320
ggtaaatgta acccaacaag agcacattht atcatagcag agacatctgt atgcattcct 1380
5 gtcattaacc attgtaacag agccacaaac taatactatg caatgthttta ccaataatgc 1440
aatacaaaaag acctcaaaat acctgtgcat ttcttgtagg aaaacaacaa aaggtaatta 1500
tgtgtaatta tactagaagt tttgtaatct gtatcttate attggaataa aatgacattc 1560
aataaataaa aatgcataag atatattctg tccgctgggc gcggtggctc acgcctgtaa 1620
tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggag gatcacaagg tcaggagatc gagaccatct 1680
tggctaacac ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcgcggtg 1740
gccccacact gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatggc gtgaacctgg 1800
gaggcggagc ttgcagttag ccaagattgt gccactgcaa tccggcctgg gctaaagagc 1860
gggactccgt ctcaaaaaa aaaaaaaaaa gatataattct gtcataataa ataaaaatgc 1920
ataagatata aaaaaaaaaa aaaa 1944

<210> 102

ES 2 795 927 T3

<211> 5266
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 102

gcttaaaaaat ttctgtgtct tacacagaag atagaaaaaa tagagtgtct ccaattggat	60
ggatttttta aaaaatttgg ttattgtaat ggatttattt tttcttagag ctgagctgat	120
tgtactttgg ccaactaatg ggttaatact gtcaagggaa attagccctg actaaacatt	180
gccgctggct catgaatgca ctaggcttgg ggcagtataa aaactcagag aatcagtg	240
gtaggagaca cagaaatcag tgtcactcag tgacagaagc aacaataatt gtgaaaaata	300
cttcagcagt tatggactca tctgtcattc aaaggaaaaa agtagctgtc attggtgg	360
gcttggttgg ctcatataca gcatgcttcc ttgcaaagag gaatttccag attgatgtat	420
atgaagctag ggaagatact cgagtggcta ccttcacacg tggagaagc attaacttag	480
ccctttctca tagaggacga caagccttga aagctgttgg cctggaagat cagattgtat	540
cccaaggtat tcccatgaga gcaagaatga tccactctct ttcaggaaaa aagtctgcaa	600
ttccctatgg gacaaagtct cagtatattc tttctgtaag cagagaaaat ctaaacaagg	660
atctattgac tgctgctgag aaatacccca atgtgaaaat gcactttaac cacaggctgt	720
tgaaatgtaa tccagaggaa ggaatgatca cagtgcttgg atctgacaaa gttcccaag	780
atgtcacttg tgacctcatt gtaggatgtg atggagccta ttcaactgtc agatctcacc	840
tgatgaagaa acctcgcttt gattacagtc agcagtacat tcctcatggg tacatggagt	900
tgactattcc acctaaagaac ggagattatg ccatggaacc taattatctg catatttggc	960
ctagaaatac ctttatgatg attgcacttc ctaacatgaa caaatcattc acatgtactt	1020
tgttcatgcc ctttgaagag tttgaaaaac ttctaaccag taatgatgtg gtagatttct	1080
tccagaaata ctttccggat gccatccctc taattggaga gaaactccta gtgcaagatt	1140

ES 2 795 927 T3

tcttcctggt	gctgcccag	cccatgatat	ctgtaaagtg	ctcttcattt	cactttaaat	1200
ctcactgtgt	actgctggga	gatgcagctc	atgctatagt	gccgtttttt	gggcaaggaa	1260
tgaatgctgg	ctttgaagac	tgcttggtat	ttgatgagtt	aatggataaa	ttcagtaacg	1320
accttagttt	gtgtcttcct	gtgttctcaa	gattgagaat	cccagatgat	cacgcgattt	1380
cagacctatc	catgtacaat	tacatagaga	tgcgagcaca	tgtcaactca	agctggttca	1440
tttttcagaa	gaacatggag	agatttcttc	atgcgattat	gccatcgacc	tttatccctc	1500
tctatacaat	ggtcactttt	tccagaataa	gataccatga	ggctgtgcag	cgttggcatt	1560
ggcaaaaaaa	gggataaac	aaaggactct	ttttcttggg	atcactgata	gccatcagca	1620
gtacctacct	acttatacac	tacatgtcac	cacgatcttt	cctccgcttg	agaagaccat	1680
ggaactggat	agctcacttc	cggaatacaa	catgtttccc	cgcaaaggcc	gtggactccc	1740
tagaacaagt	ttccaatctc	attagcaggt	gatagaaagg	ttttgtggta	gcaaatgcat	1800
gatttctctg	tgacaaaaat	taagcatgaa	aaaaatgttt	ccattgccat	at ttgattca	1860
ctagtggaag	atagtgttct	gcttataaatt	aaactgaatg	tagagtatct	ctgtatgtta	1920
attgcaatta	ctgggtgggg	gggtcatttt	aaaagatgaa	acatgcagct	tccctacatt	1980
acacacactc	aggttgagtc	attctaacta	taaaagtgca	atgactaaga	tccttcactt	2040
ctctgaaagt	aaggccctag	atgcctcagg	gaagacagta	atcatgcctt	ttctttaaaa	2100
gacacaatag	gactcgcaac	agcattgact	caacacctag	gactaaaaat	cacaacttaa	2160
ctagcatggt	aactgcactt	ttcattacgt	gaatggaact	tacctaacca	cagggctcag	2220
acttactaga	taaaaccaga	aatggaaata	aggaattcag	gggagttcca	gagacttaca	2280
aatgaaactc	at tttat tttt	cccacottca	aatataagta	ttatcatcta	tctgtttatc	2340
gtctatctat	ctatcatcta	tctatctatc	tatcatctat	ctatctatct	atctatctat	2400
ctatctatct	atctatctct	at tttat tttat	gtat ttagag	atcaggtctc	actctgttga	2460
ccaggctgga	gtgcagtggt	gagatctggg	ttcactgcaa	cctctgcctc	ctgggctcaa	2520
gcaatcctcc	cacttcagcc	tcccaaatag	ctggggctac	catggtat t t	ttcagtagag	2580
accgggtctt	gccatgctgc	ccaggccagt	ctcaaaactcc	tggcctcatg	tgatctgccc	2640
acctcagcct	cccaaagtac	agggattaga	gttgtgagcc	accgctgccca	gccagagtt	2700
accctctaaa	gataagaaaa	aggctattaa	tatcatacta	agtgaaggac	aggaaagggt	2760
tttatcata	aattaaatgt	ctacatgtgc	cagaatggaa	aggaaacaag	gggagacaac	2820
ttttatagaa	atacaaagcc	attactttat	tcaatttcag	accctcagaa	gcaatttact	2880
aatttattct	tcgactacat	actgcagcag	aaccagcaat	acacttgatt	tttaaaagca	2940
catttagtga	aatg ttttct	ttggttcatc	cttctttaac	aggctgctga	gtcactcaga	3000

ES 2 795 927 T3

aatccttcaa acatgattaa ttatgaagat gaaacactag agtcatataa gaaataaaaa 3060
ttgggcaata aaataaaatg attcagtggt tcttttctat attgtcaatg aaaaccttga 3120
gttctaataa tccatgttca gttttaggg aaagaaaaaa taatttttcc ttctaccac 3180
tttaggttcc ttggctgggg ccctataac aaaagacaga ttgacaagag aaaaacaaac 3240
ataaatttat tagcgggtat atgtaataa tatgtgggaa atacagggga atgagcaaat 3300
ctcaaagagc tggcgtctta gaactccctg gcttatatag catcgacaaa gaacagtaaa 3360
tttttagaga aacaacaaaa caaagaaaa gagctttgag tctgtagggg cagcaatttg 3420
ggggaagcaa atatatggga gtttgccttg tagattcctc tgggtctggt ctccaggctg 3480
acaaggattc aaagttgtct ctgaaactcc tctttgtcat actgcacata taaaactctc 3540
tttgtttcca acaagaggat tttcttttc attctagaat tatctccttg ataacttgat 3600
cagatatag acatgacact gaatagagtc caacagtaca aaaaaatcc agtatgttct 3660
agctaactca cacatgtgta cgcgacagtt atttttacag taaggtattt tcgagaaaa 3720
tgcattacgt gttttggaaa atagagtaat ttaaaaaata tatttgaat gaaaatctcc 3780
aacacattag aagatgatga tgttagatgc ccatcgtgtg ccacaagtgg tttttcatt 3840
atgtaaagca cccgttgaat taaaagaatt tgtttttgt caacctctc ctgaggccca 3900
agagcatatg ggcaattcgg atttctgct ggaccacaag gttctgttga tattacatag 3960
aacgggtatt ccagacactt cttatgatga aagtccaaaa gtggcatcca atttaaggcc 4020
ccatctttcg ttgccattct tcattcctac aaaggacgaa ctgggattac atcaactttg 4080
gaccatttg ttttctgct gtcgtcaact gacagtgatt catcactggt gatgataaaa 4140
atgatggaag aagagttgaa agtcactttt ttctttggcc tgtcccato tttctgtgac 4200
atcacaatgg gtctgatctg catttcaact ccagctgctg gtaggtcttt agcaggcctc 4260
tggcacctca gcagtcggag gcacagaagc tgcaaaagg atcttcgaaa ctgggcagag 4320
aaaaataaa gtggaatatt aagtaaaagt tgggactaa tctggattaa cattcgagga 4380
aatcagttga gctgaattta agttgtttt tgtttgttag caggtgtgga tgtggggtta 4440
tgtggtcatg ctcatatca cctaaatcac ccagagctt tatgtctttt attcattcta 4500
attcttatta accggaatat gtaggacct ttcaatacct tgtaatcctc caagcttcaa 4560
tctgcacaca tttctatga gggcaggtac aactattaag agattttgaa cattaagtta 4620
gtccacaaat attcagtggt catctactag gtgacagcca ctgtgctata attagagact 4680
tttactata agcatcaaaa acagataagg ctcttctgag cagagtttac agcctggtgt 4740
acttgctaat gtctctttaa ttaggtgaag aattttttt ttctatcgaa attactaatc 4800
agttgggaa aaaaatacta tagcagacag cactaatgtc atcaacaaac attgttctc 4860
tccgtgtcct gggtaacaaca tgaataata tttcttggcc tctttccgc ttctcctc 4920
tgctgttct ctctacaaga acctgggagg ccaacgccta aagatcataa tatcacacia 4980
tggaaagAAC ctgattcctc aaatgactgc ataggacaga tccatctcc tccaccaat 5040
acattattag actgaactgt gacctgaaat gagcaataaa ctctgtatta attcactgaa 5100
atgttggggt tgcctgttat agtagtcggt ccatcatgac cagtaaaaca taaatcaaaa 5160
gttaatgtaa ttgttatccc attatttaga gcgaaataaa tgttgaatat atggacttcc 5220
tcagattagg aaataccaat taaaatata ataaatagct acattg 5266

ES 2 795 927 T3

<210> 103
 <211> 2217
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 103

```

ccccgccgcc gccgcccttc gggccctggg ccatctccct cccacctccc tccgaggagc      60
agccagacag cgagggcccc ggccgggggc aggggggacg ccccgcccg ggaccccccc      120
cggctctgag ccgcccgcg ggccggcctc ggccgggagc ggaggaagga gtcgccgagg      180
agcagcctga ggccccagag tctgagacga gccgccgccc cccccgccac tgcggggagg      240
agggggaggga ggagcgggag gagggacgag ctggtcggga gaagaggaaa aaaacttttg      300
agacttttcc gttgccgctg ggagccggag gcgcggggac ctcttggcgc gacgctgccc      360
cgcgaggagg caggacttgg ggaccccaga ccgcctccct ttgccgccc ggacgcttgc      420
tcctccctg cccctacac ggcgtccctc agggcggccc attccggacc agccctcggg      480
agtcgccgac ccggcctccc gcaaagactt tccccagac ctggggcgca cccctgcac      540
gccgcctca tccccggcct gtctcctgag cccccgca tcctagacc tttctctcc      600
aggagacgga tctctctccg acctgccaca gatcccctat tcaagaccac ccacctctg      660
gtaccagatc gcgccatct aggttatctc cgtgggatac tgagacacc ccggtccaag      720
cctcccctcc accactgcgc ccttctccct gaggacctca gctttccctc gaggccctcc      780
taccttttgc cgggagacce ccagcccctg cagggggggg gcctccccac cacaccagcc      840
ctgttcgccc tctcggcagt gccggggggc gccgcctccc ccatgccgcc ctccgggctg      900
cggtgctgc cgtgctgct accgctgctg tggctactgg tgctgacgcc tggccggccg      960
gccgcgggac tatccacctg caagactatc gacatggagc tggatgaagc gaagcgcac      1020
gaggccatcc gcggccagat cctgtccaag ctgcggctcg ccagccccc gagccagggg      1080
gaggtgccgc ccggcccgt gcccgaggcc gtgctcgcct tgtacaacag caccgcgac      1140
cgggtggccg gggagagtgc agaaccggag cccgagcctg agggcgacta ctacgccaag      1200
gaggtcaccg gcgtgctaag ggtggaaacc cacaacgaaa tctatgaaa gttcaagcag      1260
agtacacaca gcatatatat gttcttcaac acatcagagc tccgagaagc ggtacctgaa      1320
    
```

10

ES 2 795 927 T3

cccgtgttgc tctcccgggc agagctgcgt ctgctgaggc tcaagttaaa agtggagcag 1380
 cacgtggagc tgtaccagaa atacagcaac aattcctggc gatacctcag caaccggctg 1440
 ctggcaccca gcgactcgcc agagtgggta tcttttgatg tcaccggagt tgtgcggcag 1500
 tggttgagcc gtggagggga aattgagggc tttcgctta gcgccactg ctctgtgac 1560
 agcagggata acacactgca agtggacatc aacgggttca ctaccggccg ccgaggtgac 1620
 ctggccacca ttcattggcat gaaccggcct ttctgcttc tcatggccac cccgctggag 1680
 agggcccagc atctgcaaag ctcccggcac cgccgagccc tggacaccaa ctattgcttc 1740
 agctccacgg agaagaactg ctgctgctgg cagctgtaca ttgacttccg caaggacctc 1800
 ggctggaagt ggatccacga gcccaagggc taccatgcca acttctgcct cgggccctgc 1860
 ccctacattt ggagcctgga cacgcagtac agcaaggtcc tggccctgta caaccagcat 1920
 aaccggggcg cctcggggcg gccgtgctgc gtgcccgagg cgctggagcc gctgcccac 1980
 gtgtactacg tggccgcaa gcccaaggtg gagcagctgt ccaacatgat cgtgcgctcc 2040
 tgcaagtgca gctgaggtcc cgccccgcc cgccccgcc cggcaggccc ggccccacc 2100
 cgccccgcc ccgctgcctt gcccatgggg gctgtattta aggacacccg tgccccaaagc 2160
 ccacctgggg cccattaaa gatggagaga ggactgcgga aaaaaaaaa aaaaaaa 2217

<210> 104
 <211> 1629
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 104

acacatcagg ggcttgcctc tgcaaaacca aaccacaaga cagacttgca aaagaaggca 60
 tgcacagctc agcaactgctc tgttgctggc tctctctgac tggggtgagg gccagcccag 120
 gccagggcac ccagtctgag aacagctgca cccacttccc aggcaacctg cctaactgac 180
 ttcgagatct ccgagatgcc ttcagcagag tgaagacttt ctttcaaatg aaggatcagc 240
 tggacaactt gttgttaaag gagtccttgc tggaggactt taagggttac ctgggtgccc 300
 aagccttgctc tgagatgac cagttttacc tggaggaggt gatgcccac gctgagaacc 360
 aagaccaga catcaaggcg catgtgaact ccctggggga gaacctgaag accctcaggc 420
 tgaggctacg gcgctgtcat cgatttcttc cctgtgaaaa caagagcaag gccgtggagc 480
 aggtgaagaa tgctttaat aagctccaag agaaaggcat ctacaaagcc atgagtgagt 540
 ttgacatctt catcaactac atagaagcct acatgacaat gaagatacga aactgagaca 600
 tcagggtggc gactctatag actctaggac ataaattaga ggtctccaaa atcgatctg 660
 gggctctggg atagctgacc cagccccttg agaaacctta ttgtacctct cttatagaat 720
 atttattacc tetgatacct caacccccat ttctatttat ttactgagct tctctgtgaa 780

10

ES 2 795 927 T3

cgatttagaa agaagcccaa tattataatt tttttcaata tttattattt tcacctgttt 840
 ttaagctggt tccatagggt gacacactat ggtatttgag tgttttaaga taaattataa 900
 gttacataag ggaggaaaaa aaatgttctt tggggagcca acagaagctt ccattccaag 960
 cctgaccacg ctttctagct gttgagctgt tttccctgac ctccctctaa tttatcttgt 1020
 ctctgggctt ggggcttctt aactgctaca aatactctta ggaagagaaa ccaggagacc 1080
 cctttgatga ttaattcacc ttccagtgtc tcggagggat tcccctaacc tcattcccca 1140
 accacttcat tcttgaaagc tgtggccagc ttgttattta taacaaccta aatttggttc 1200
 taggccgggc gcggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggct gaggcgggtg 1260
 gatcacttga ggtcaggagt tcccaaccag cctgggcaac atggtgaaac cccgtctcta 1320
 ctaaaaatac aaaaattagc cgggcatggt ggcgcgcacc tgtaatcca gctacttggg 1380
 aggctgaggc aagagaattg cttgaaccca ggagatggaa gttgcagtga gctgatatca 1440
 tgcccctgta ctccagcctg ggtgacagag caagactctg tctcaaaaaa taaaataaa 1500
 aataaatttg gttctaatag aactcagttt taactagaat ttattcaatt cctctgggaa 1560
 tgttacattg tttgtctgtc ttcatagcag attttaattt tgaataaata aatgtatctt 1620
 attcacatc 1629

<210> 105
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Secuencia artificial*
 <220>
 <223> *péptido*

10 <400> 105

His His Leu Gly Gly Ala Lys Gln Ala Gly Asp Val
 1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para inducir la diferenciación de monocitos contenidos en una cantidad extracorpórea de una muestra de sangre de sujeto mamífero en células dendríticas autólogas inmunosupresoras, comprendiendo dicho procedimiento al menos las etapas de:

a) someter dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a una fuerza física de modo que dichos monocitos se activan e inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras, que se identifican mediante al menos un marcador molecular, en el que dicho al menos un marcador molecular es indicativo de células dendríticas inmunosupresoras;

b) determinar la expresión de GILZ para identificar dichas células dendríticas inmunosupresoras;

y en el que dichos monocitos se exponen a luz UV en presencia de un agente de reticulación de ADN, preferentemente 8-MOP, para efectuar expresión incrementada de GILZ, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, que permite un ajuste fijo o graduable del caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una fuerza cortante a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero y en el que dichas células dendríticas inmunosupresoras son resistentes a la maduración completa por estimulación con LPS.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que dichas células dendríticas inmunosupresoras se pueden identificar

i) por una proporción incrementada entre IL-10 e IL-12p70 inducida por GILZ; y/o

ii) determinando la expresión de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, o 60 marcadores moleculares, que son indicativos de células dendríticas inmunoestimulantes, en el que preferentemente dichos al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, o 60 marcadores moleculares se pueden seleccionar de la tabla 1 y no muestran expresión incrementada; en el que más preferentemente dichos al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, o 60 marcadores moleculares incluyen PLAUR, NEU1, CTSB, CXCL16, ICAM1, MSR1, OLR1, SIRPA, TNFRSF1A, TNFSF14, TNFSF9, PMB22, CD40, LAMP3, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM-DEC, FPRL2, GPNMB y/o CD86.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2,

en el que

i) dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se somete a una fuerza física pasando dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de una cámara de flujo de un dispositivo, que permite ajustar el caudal de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero a través de dicha cámara de flujo de dicho dispositivo de modo que se aplica una fuerza cortante a dichos monocitos contenidos dentro de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero, y en el que dicho dispositivo permite adicionalmente el ajuste de al menos un parámetro seleccionado del grupo que comprende temperatura y exposición a la luz.

ii) en el que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras a través de interacción con plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos y/o

iii) en el que la activación de dichos monocitos y la diferenciación en células dendríticas inmunosupresoras se puede influenciar por el diseño y las dimensiones de la cámara de flujo, el caudal al que se pasan los monocitos a través de la cámara de flujo, la luz a la que se expone a los monocitos en presencia o ausencia de agentes de reticulación de ADN tales como 8-MOP, la temperatura a la que los monocitos, plaquetas, factores derivados de plaquetas y/o componentes plasmáticos se pasan a través de la cámara de flujo, el orden por el cual los monocitos, plaquetas, factores derivados de plaquetas y/o componentes plasmáticos se pasan a través de la cámara de flujo, la densidad con la que los componentes plasmáticos recubren las superficies de la cámara de flujo, la densidad con la que plaquetas y/o factores derivados de plaquetas se adhieren a las superficies y/o a los componentes plasmáticos de la cámara de flujo, y/o la densidad con la que monocitos se adhieren a las plaquetas y/o factores derivados de plaquetas y/o componentes plasmáticos adheridos a las superficies de la cámara de flujo.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

i) en el que dicho procedimiento comprende al menos las etapas de:

5 a) aplicar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos a un dispositivo, que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,

10 b) activar plaquetas, que pueden estar comprendidas dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos,

15 c) tratar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero, de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas autólogas inmunosupresoras al unirse a dichas plaquetas activadas obtenidas en la etapa b); o

ii) en el que dicho procedimiento comprende al menos las etapas de:

20 a) aplicar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos a un dispositivo, que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,

25 b) pasar componentes plasmáticos, que pueden estar comprendidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,

30 c) tratar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas autólogas inmunosupresoras al unirse a dichos componentes plasmáticos obtenidos en la etapa b); o

35 iii) en el que dicho procedimiento comprende al menos las etapas de:

40 a) aplicar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos a un dispositivo, que está configurado para proporcionar una cámara de flujo a través de la cual se puede pasar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,

45 b) pasar componentes plasmáticos, que pueden estar comprendidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero,

c) activar plaquetas, que pueden estar comprendidas dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero o que pueden proporcionarse por separado de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos,

50 d) tratar dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero que comprende al menos monocitos en dicho dispositivo aplicando una fuerza física a los monocitos contenidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero de modo que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas autólogas inmunosupresoras al unirse a dichas plaquetas activadas y/o componentes plasmáticos obtenidos en las etapas b) y c).

55 **5.** Procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero no se ha obtenido por aféresis; en el que:

60 i) dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero está entre aproximadamente 10 ml y aproximadamente 500 ml de sangre completa extracorpórea de dicho sujeto mamífero;

65 ii) en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se obtiene aislando leucocitos de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml de sangre completa extracorpórea de dicho sujeto mamífero; y/o

iii) en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero se obtiene aislando capas leucocitarias de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml de sangre completa extracorpórea de dicho sujeto mamífero.

5 **6.** Procedimiento de la reivindicación 5, en el que

i) dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero no comprende componentes plasmáticos; y/o

10 ii) en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero no comprende plaquetas, en el que preferentemente dichas plaquetas se han separado de dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero antes de que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se aplique a dicho dispositivo.

15 **7.** Procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se ha obtenido por aféresis y

20 i) en el que preferentemente i) dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se obtiene aislando leucocitos por leucaféresis; en el que preferentemente dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se obtiene aislando capas leucocitarias por leucaféresis; y/o

ii) dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero no comprende componentes plasmáticos; y/o

25 iii) dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero no comprende plaquetas, en el que preferentemente dichas plaquetas se han separado de dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero antes de que dicha cantidad extracorpórea de dicha sangre de sujeto mamífero se aplique a dicho dispositivo.

30 **8.** Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que

35 i) dicha cámara de flujo tiene dimensiones de aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 400 μm de altura y de aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 400 μm de anchura; en el que preferentemente dicha cámara de flujo tiene dimensiones de aproximadamente 5 μm hasta e incluyendo aproximadamente 300 μm de altura y de aproximadamente 5 μm hasta e incluyendo aproximadamente 300 μm de anchura; en el que más preferentemente dicha cámara de flujo tiene dimensiones de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 250 μm de altura y de aproximadamente 10 μm hasta e incluyendo aproximadamente 250 μm de anchura; y en el que incluso más preferentemente dicha cámara de flujo tiene dimensiones de aproximadamente 50 μm hasta e incluyendo aproximadamente 200 μm de altura y de aproximadamente 50 μm hasta e incluyendo aproximadamente 200 μm de anchura; y en el que incluso más preferentemente dicha cámara de flujo tiene dimensiones de aproximadamente 50 μm hasta e incluyendo aproximadamente 100 μm de altura y de aproximadamente 50 μm hasta e incluyendo aproximadamente 100 μm de anchura, y/o

45 ii) dicha cámara de flujo está configurada para recibir un volumen de entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 50 ml de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero.

9. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que

50 i) el material de dicha cámara de flujo no es plástico; y en el que preferentemente dicho material no plástico se selecciona del grupo que consiste en vidrio; o

55 ii) el material de dicha cámara de flujo es plástico; en el que preferentemente dicho material plástico se selecciona del grupo que consiste en acrílicos, policarbonato, polieterimida, polisulfona, polifenilsulfona, estirenos, poliuretano, polietileno, teflón o cualquier otro plástico de calidad médica apropiado; y/o

iii) dicha cámara de flujo está configurada para permitir la transmitancia de luz.

60 **10.** Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en el que

65 i) la activación de dichas plaquetas se logra disponiendo componentes plasmáticos, que están comprendidos dentro de dicha cantidad extracorpórea de dicha muestra de sangre de sujeto mamífero, en la superficie de dicha cámara de flujo de modo que al menos algunas de dichas plaquetas puedan interactuar con dichos componentes plasmáticos y quedan inmovilizadas en la superficie de dicha cámara de flujo;

5 ii) la activación de dichas plaquetas se logra disponiendo proteínas seleccionadas del grupo que comprende fibrinógeno, fibronectina y el componente gamma del fibrinógeno en la superficie de dicha cámara de flujo de modo que al menos algunas de dichas plaquetas puedan interactuar con dichas proteínas y queden inmovilizadas en la superficie de dicha cámara de flujo; en el que preferentemente la activación de dichas plaquetas se logra disponiendo fibronectina en la superficie de dicha cámara de flujo de modo que al menos algunas de dichas plaquetas puedan interactuar con dicha fibronectina y queden inmovilizadas en la superficie de dicha cámara de flujo; y/o

10 iii) la activación de plaquetas se puede monitorizar por la expresión de P-selectina y/o integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$.

11. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en el que

15 i) dichas plaquetas se pasan a través de dicha cámara de flujo bajo una fuerza cortante de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 dinas/cm², preferentemente en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 dinas/cm²; y/o

20 ii) dichos monocitos se pasan a través de dicha cámara de flujo con un caudal de aproximadamente 10 ml/minuto a aproximadamente 200 ml/minuto para producir una fuerza cortante de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20,0 dinas/cm².

12. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11,

25 i) en el que dichos monocitos se activan y se inducen a diferenciarse en células dendríticas inmunosupresoras pasando dichos monocitos a través de dicha cámara de flujo bajo una fuerza cortante de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 dinas/cm², preferentemente una tensión de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 dinas/cm² de modo que dichos monocitos puedan unirse a dichas plaquetas activadas; o

30 ii) comprendiendo el procedimiento además, la etapa de incubar los monocitos activados para permitir la formación de células dendríticas inmunosupresoras.

13. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para obtener

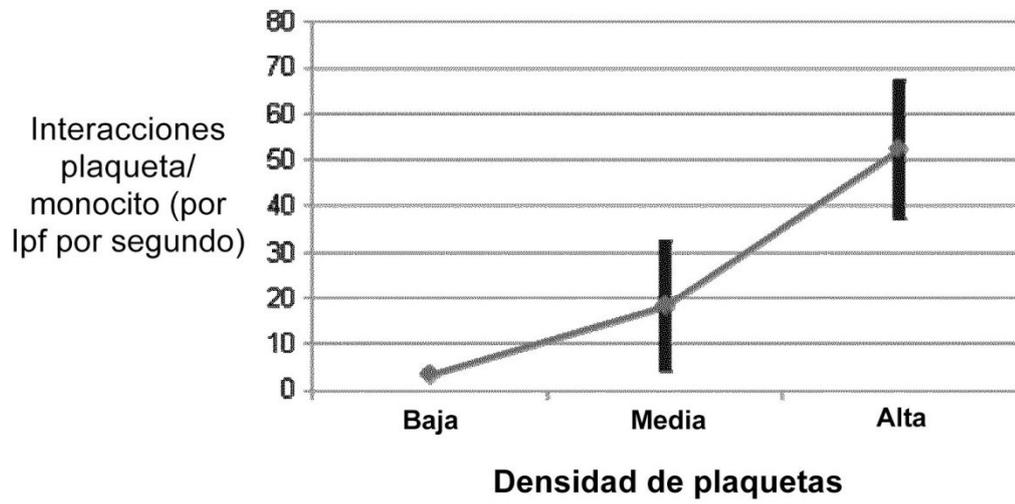
35 i) células dendríticas inmunosupresoras sincronizadas funcional y madurativamente específicas de individuo; o

ii) células dendríticas autólogas inmunosupresoras; o

40 iii) células dendríticas alogénicas inmunosupresoras.

Figura 1

a)



b)

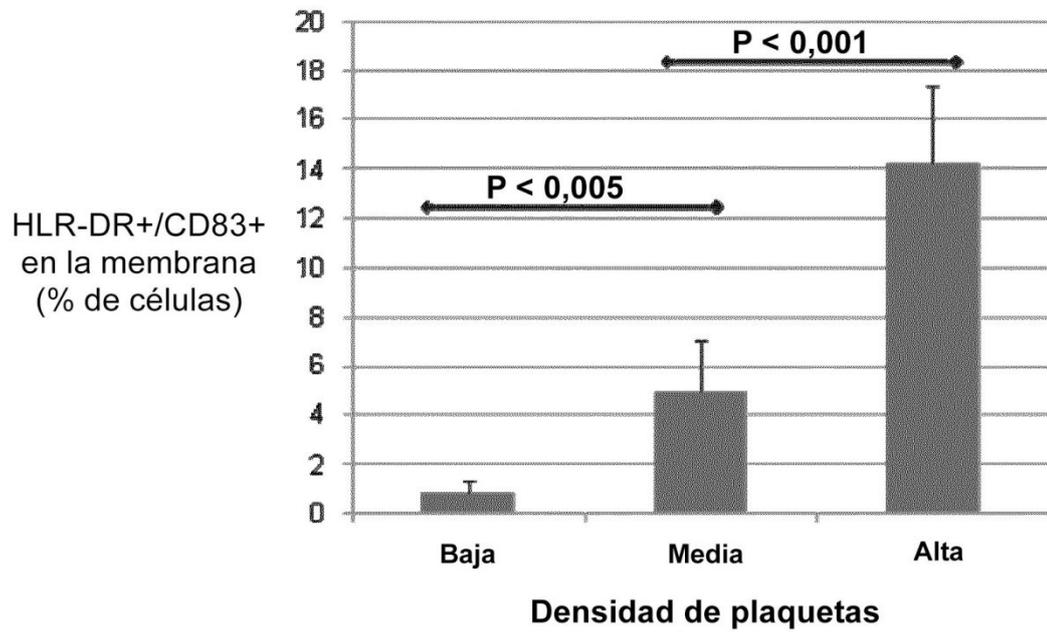


Figura 2

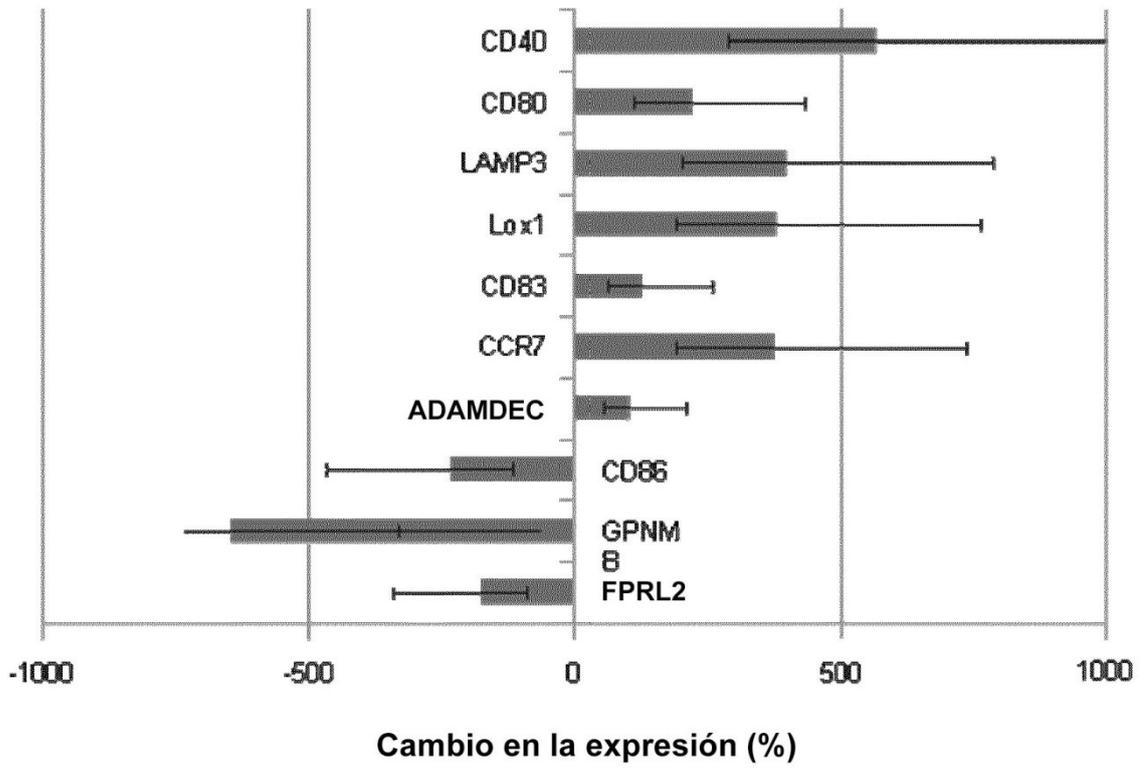


Figura 3

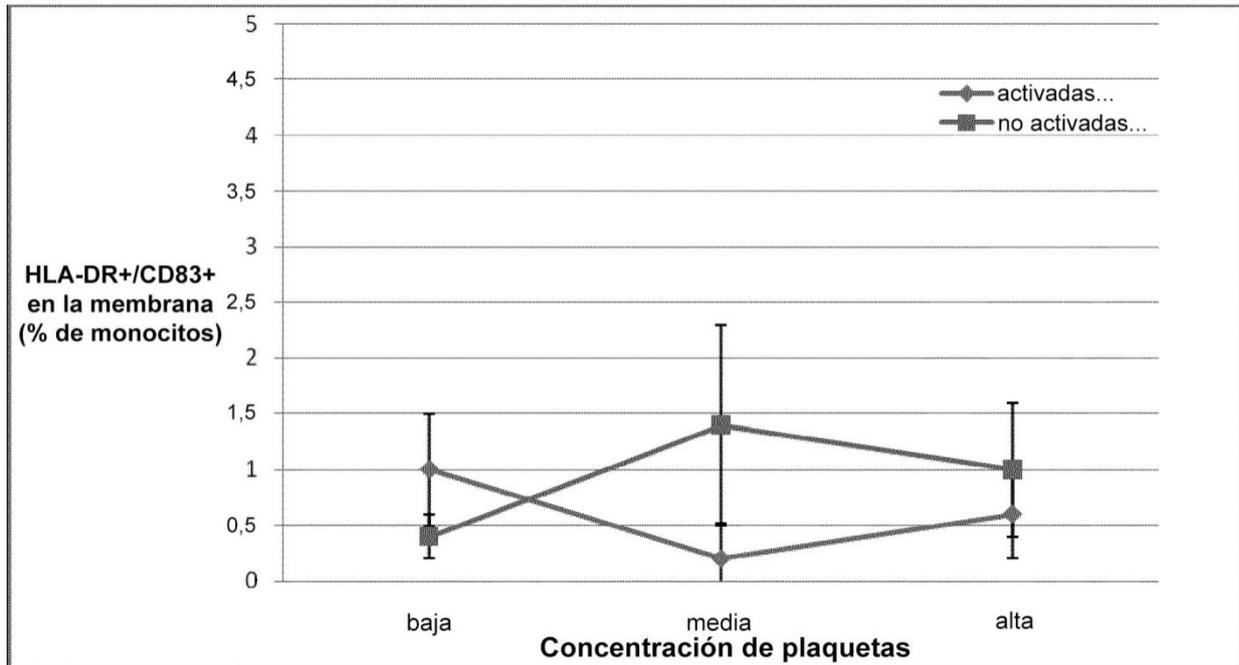


Figura 4

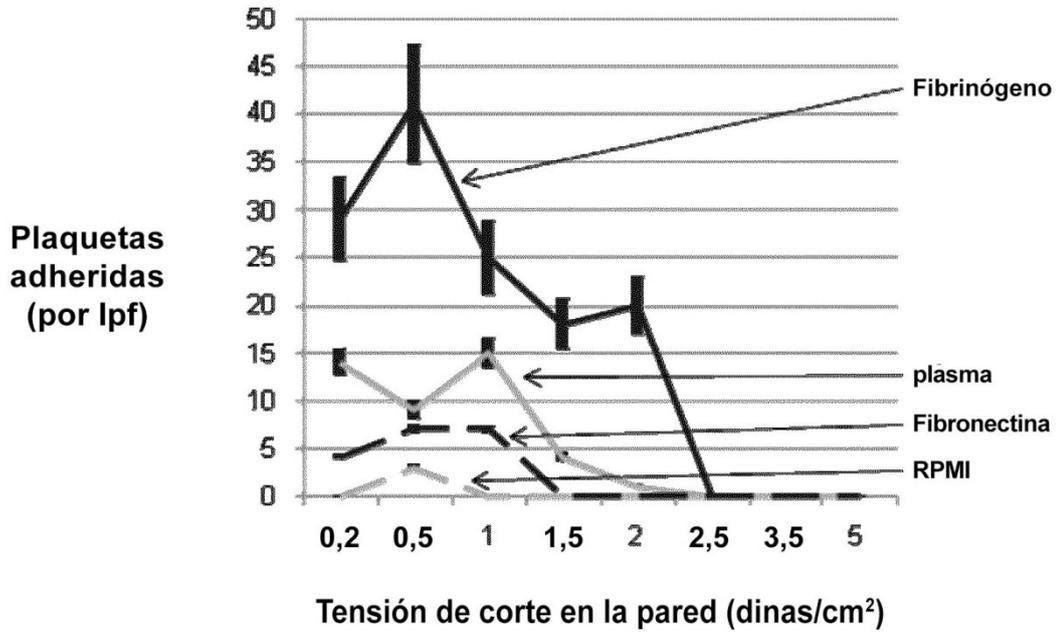
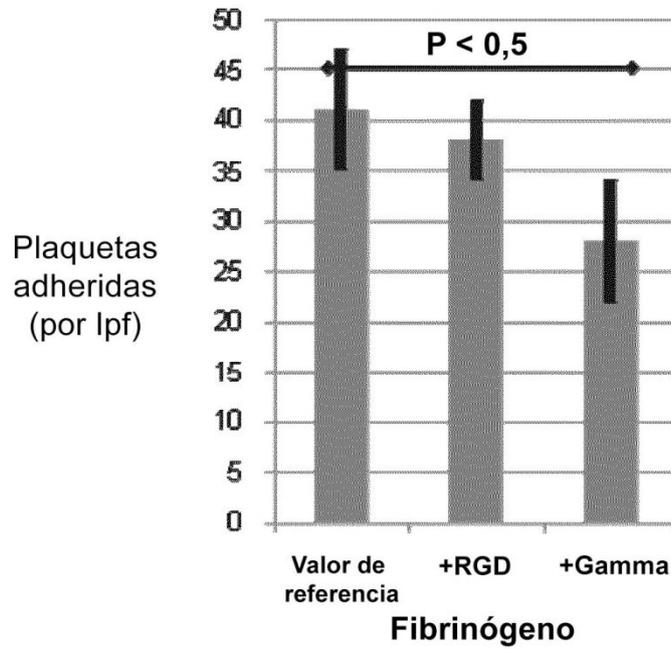


Figura 5

a)



b)

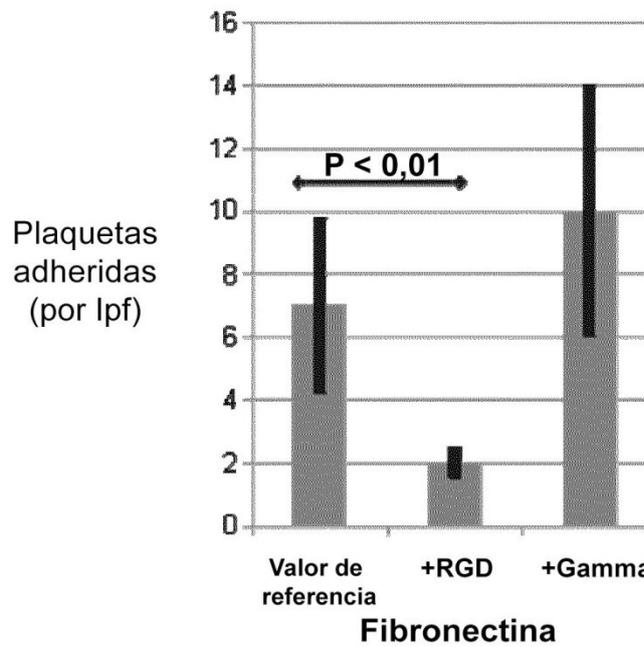


Figura 6

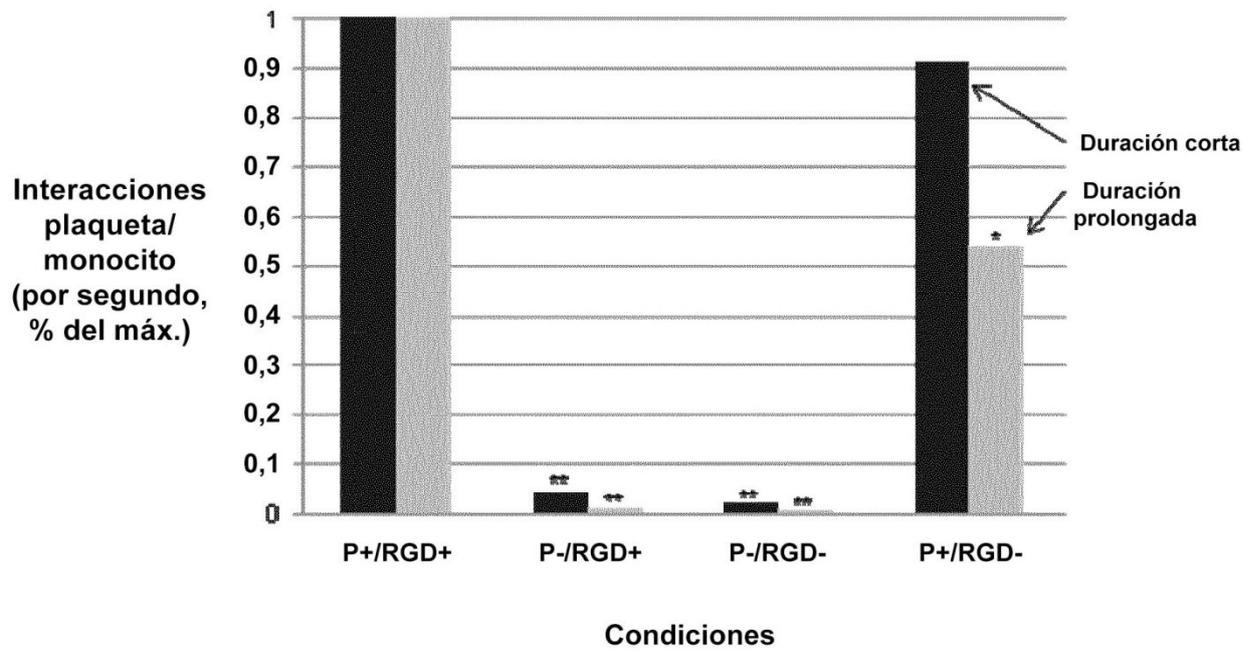


Figura 7

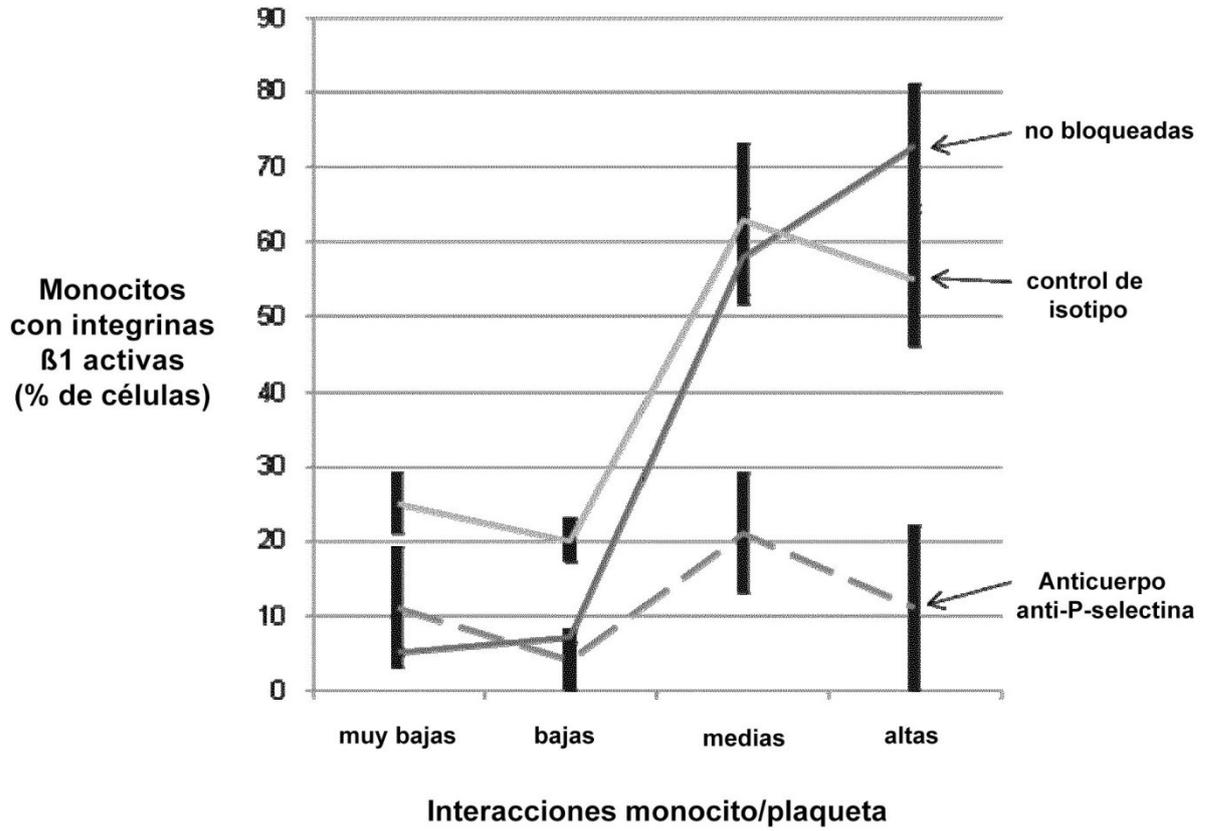


Figura 8

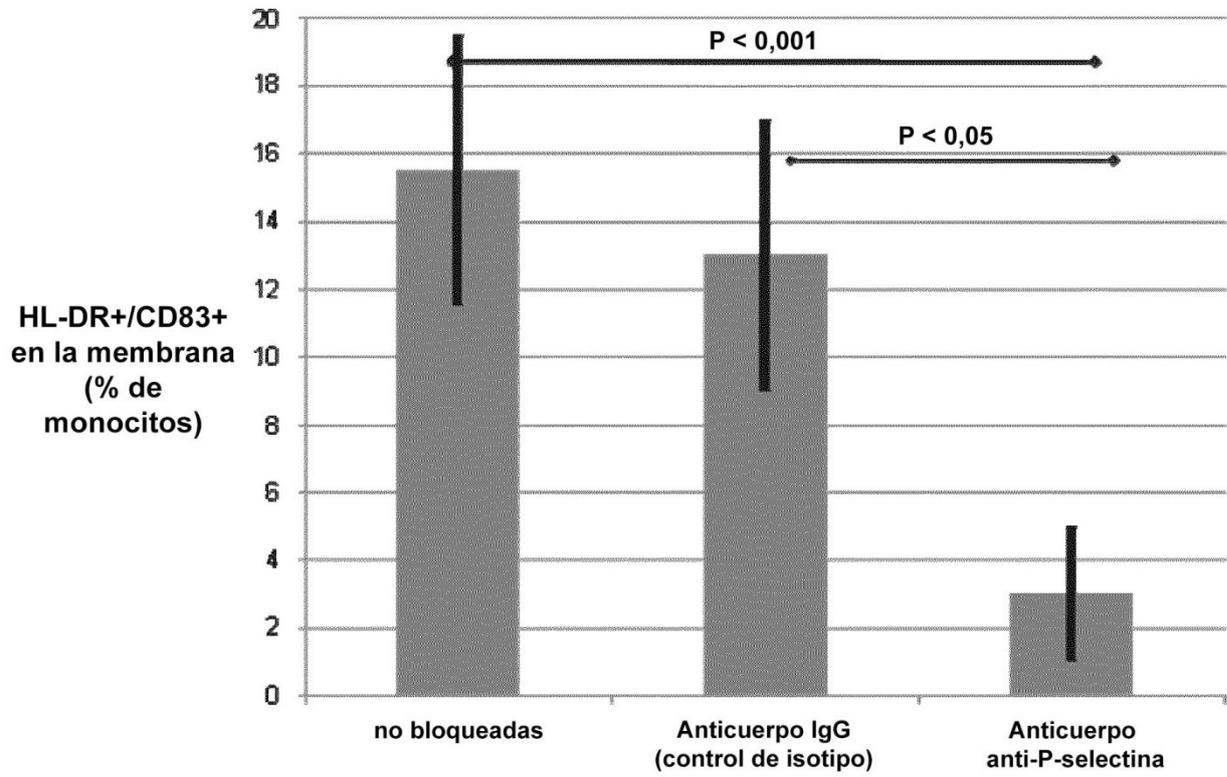


Figura 9

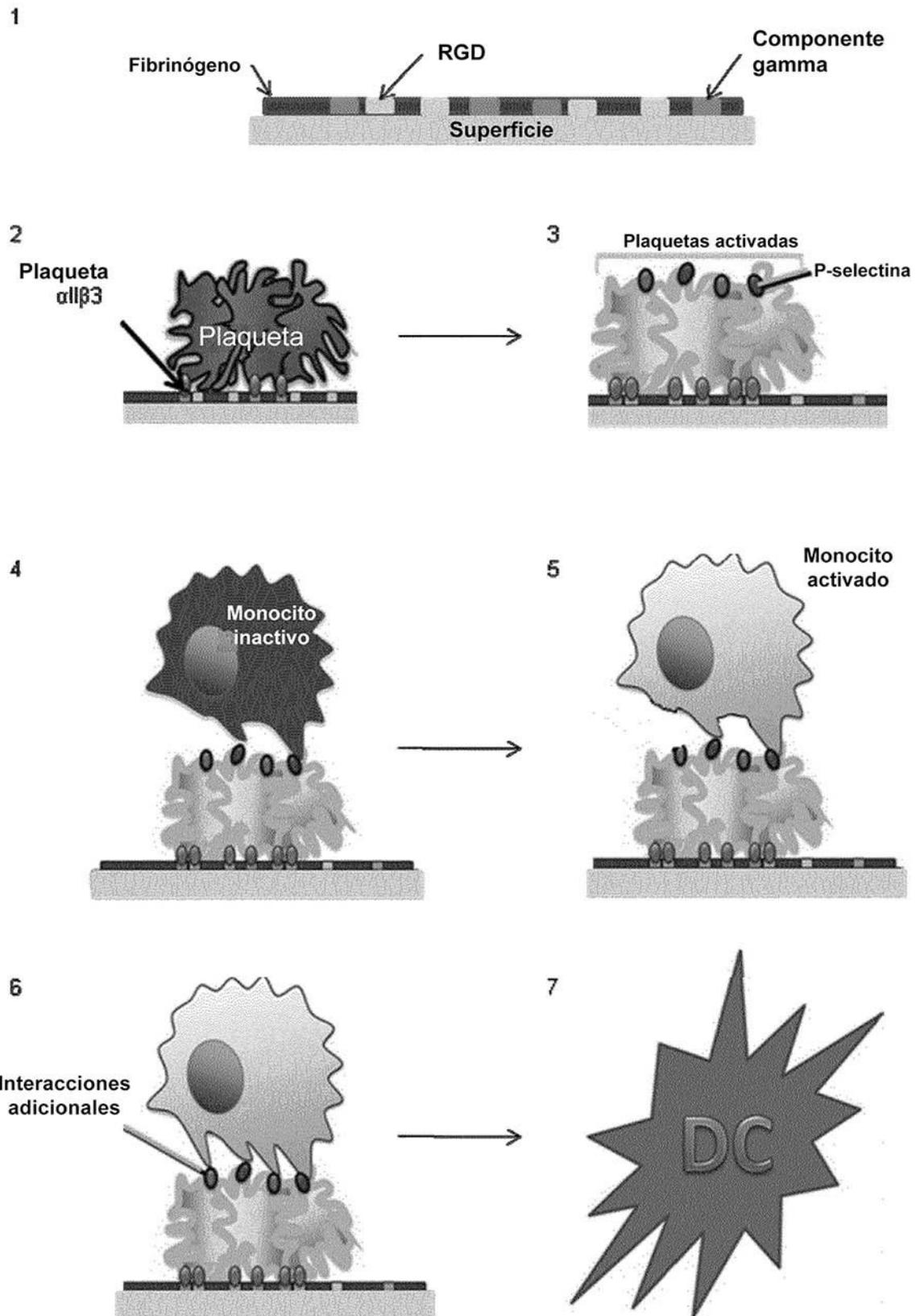


Figura 10

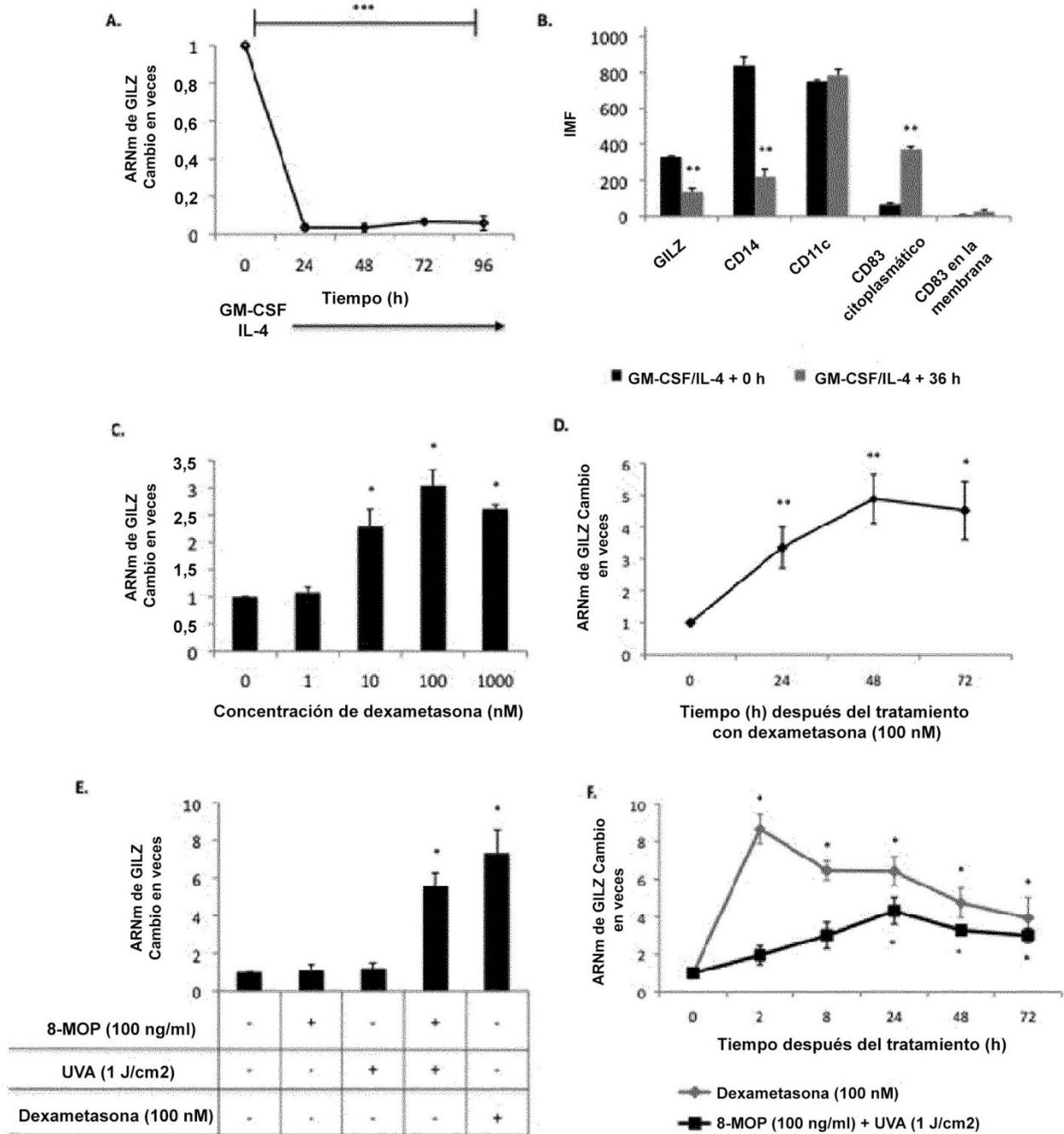


Figura 11

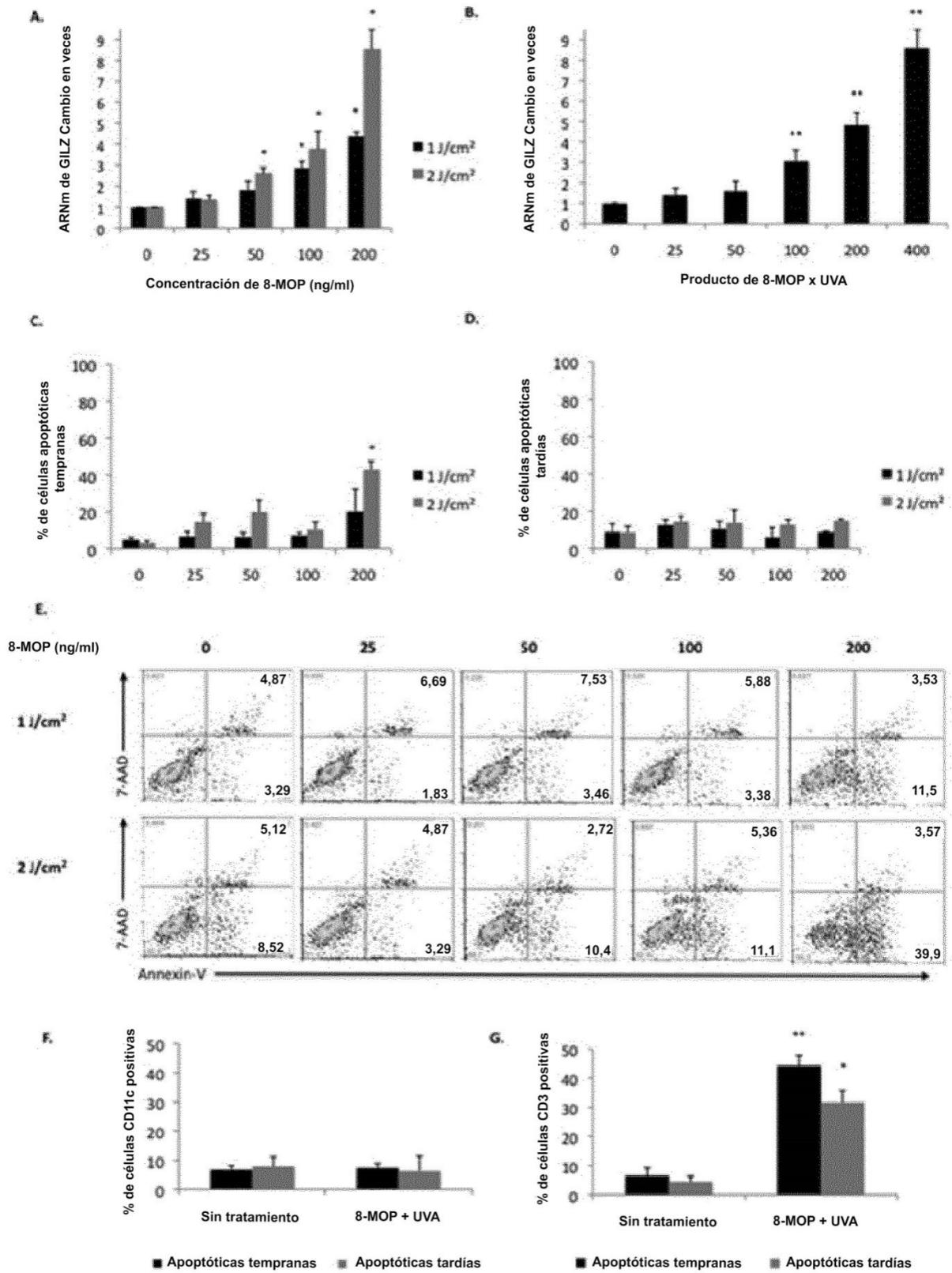


Figura 12

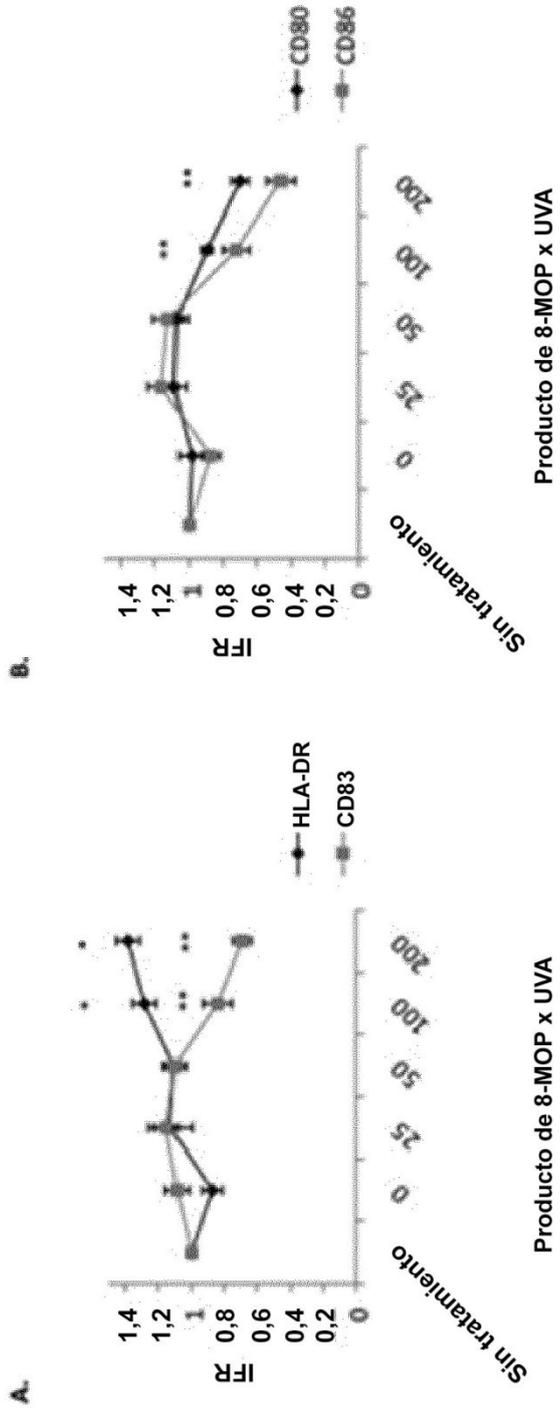


Figura 13

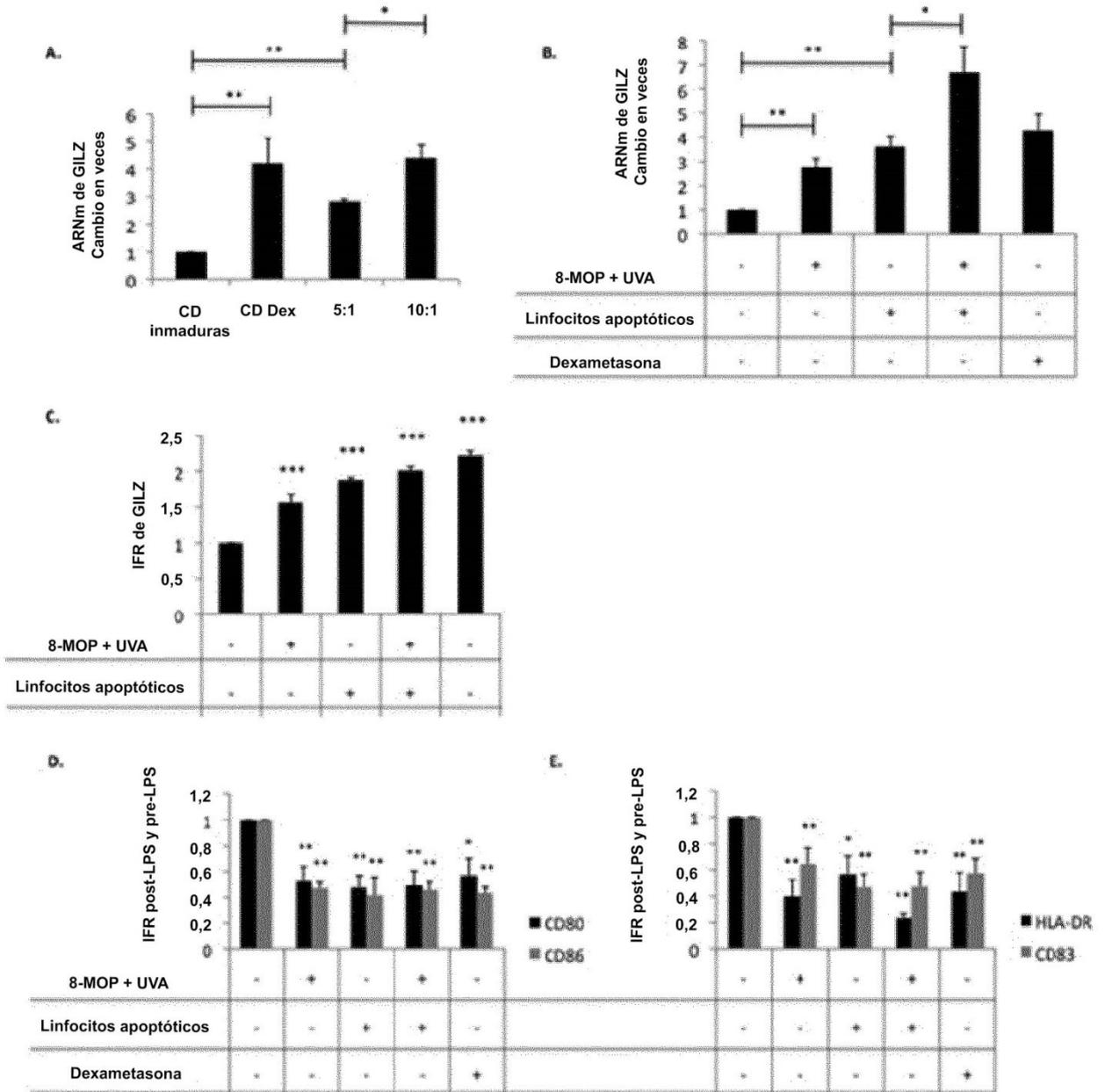


Figura 14

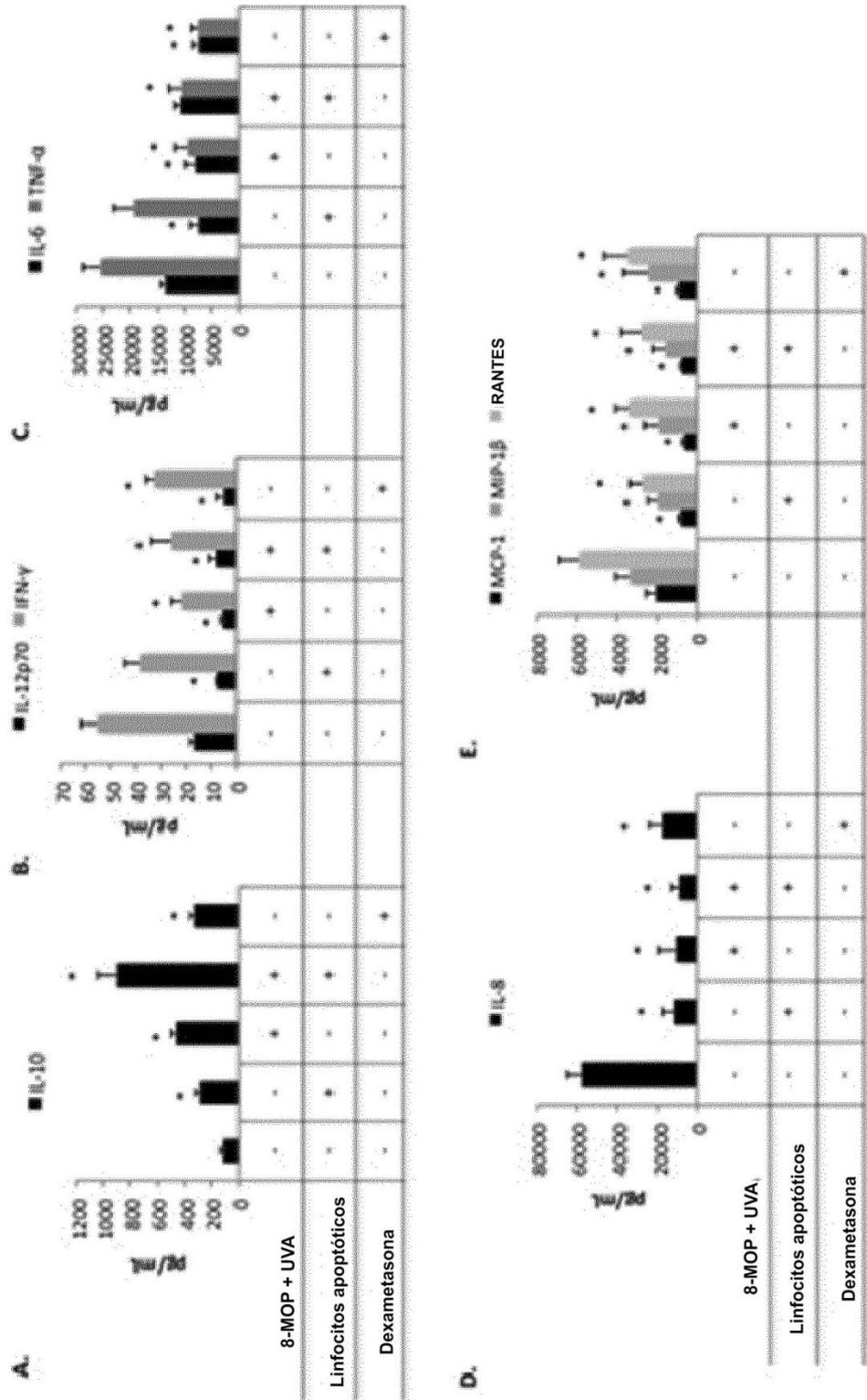


Figura 15

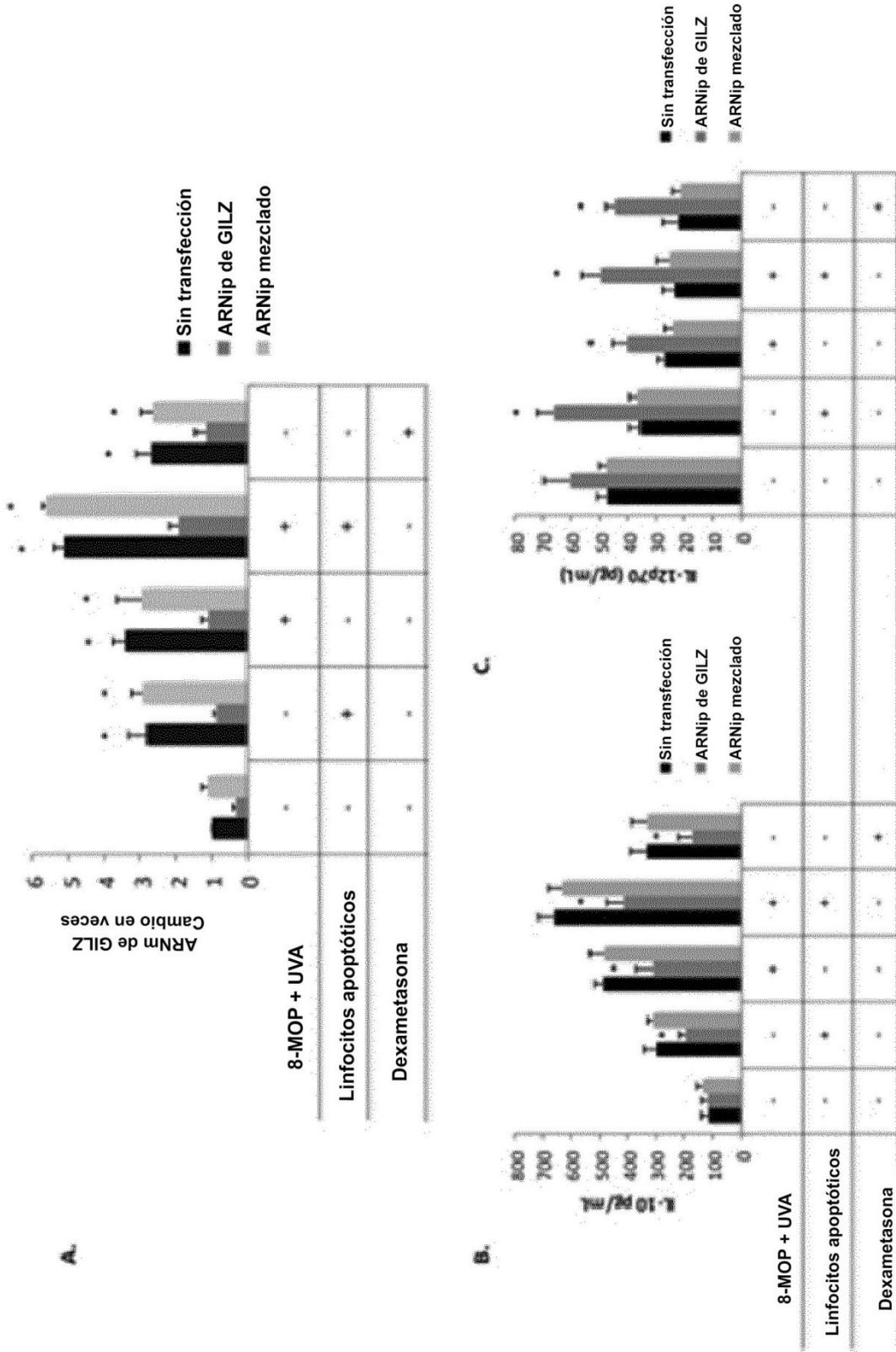


Figura 16

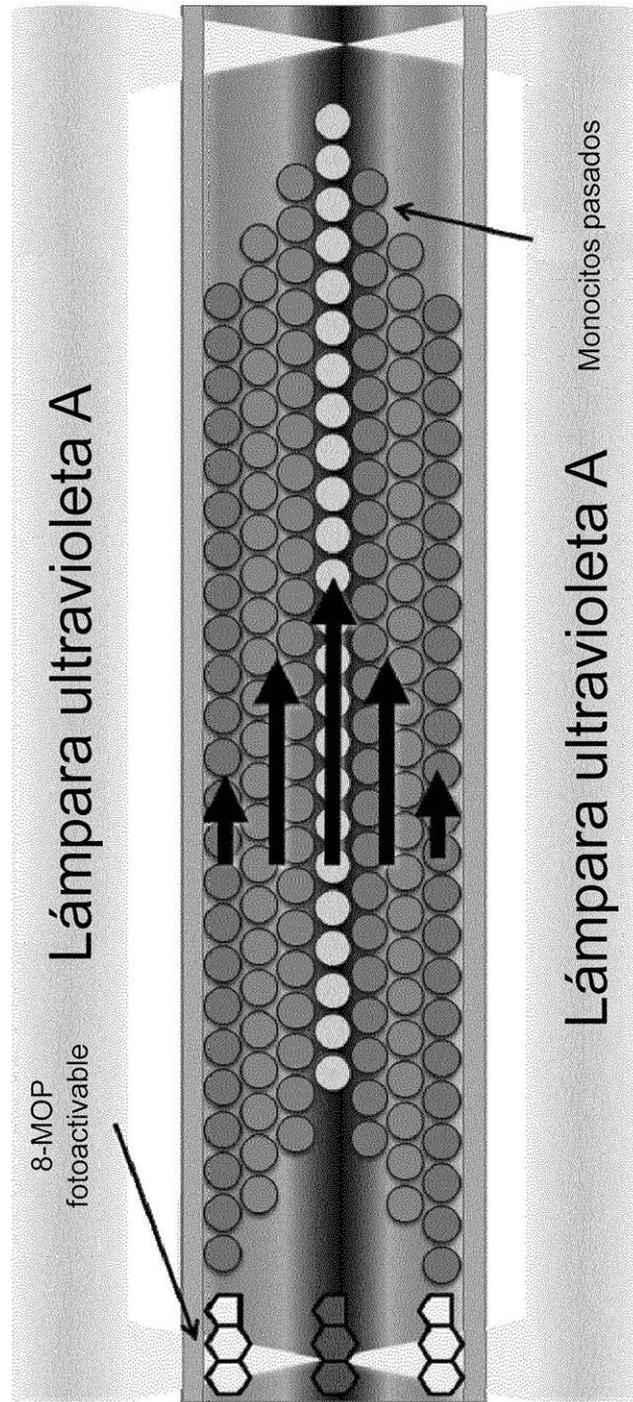


Figura 17

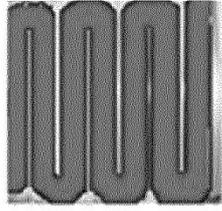
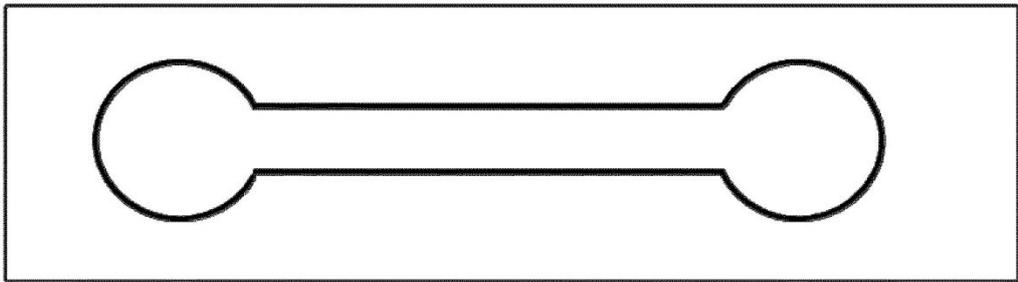


Figura 18

a)



b)

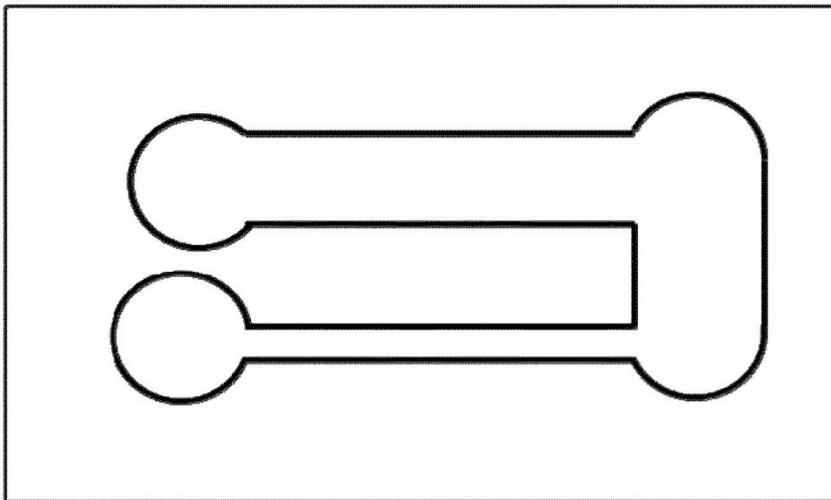
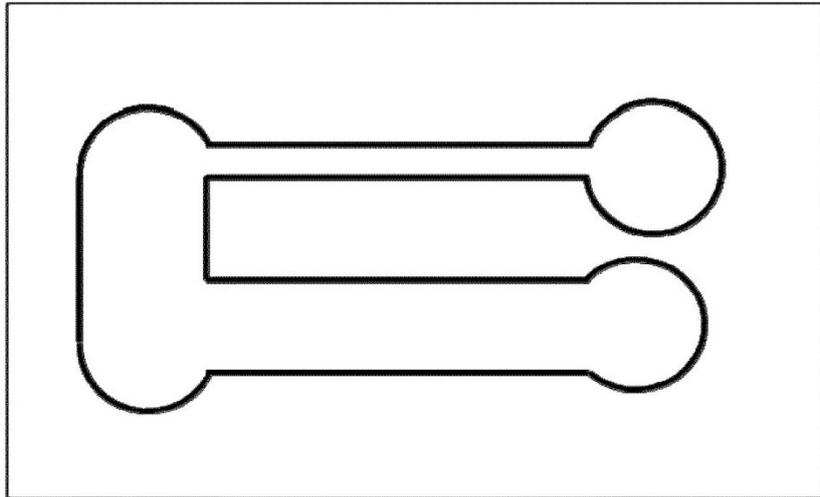


Figura 18 cont.

c)



d)

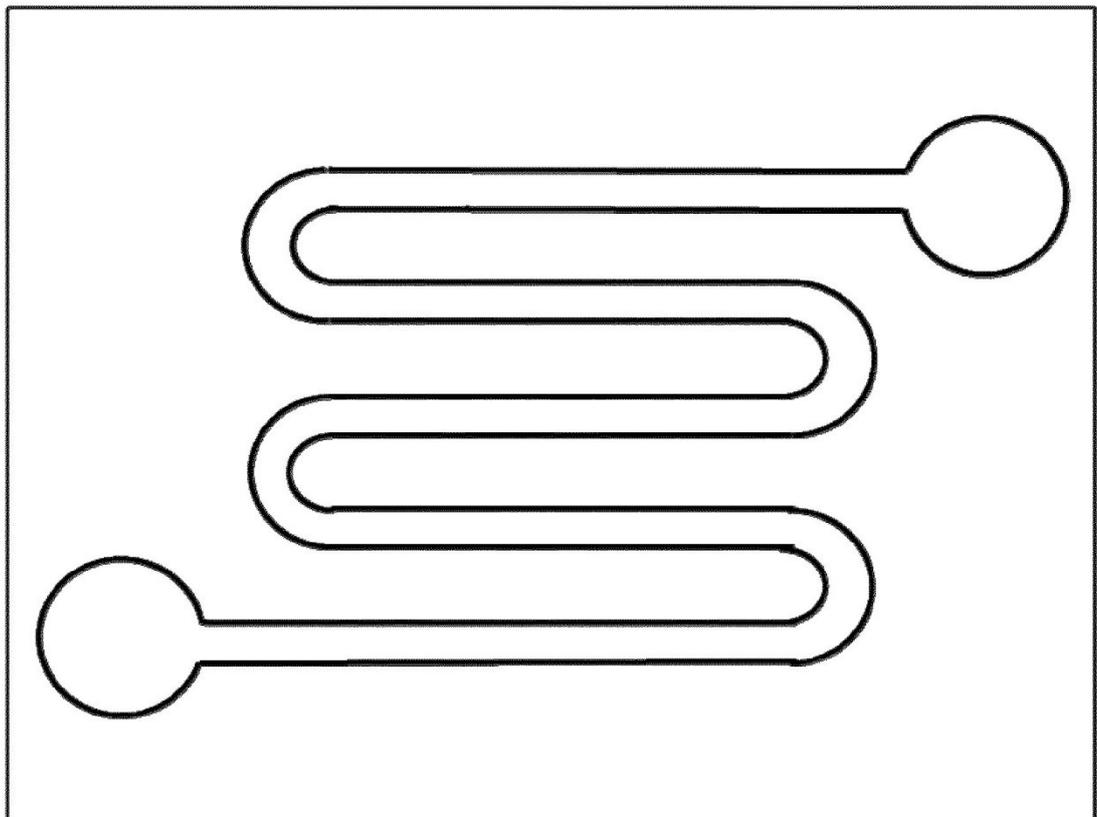
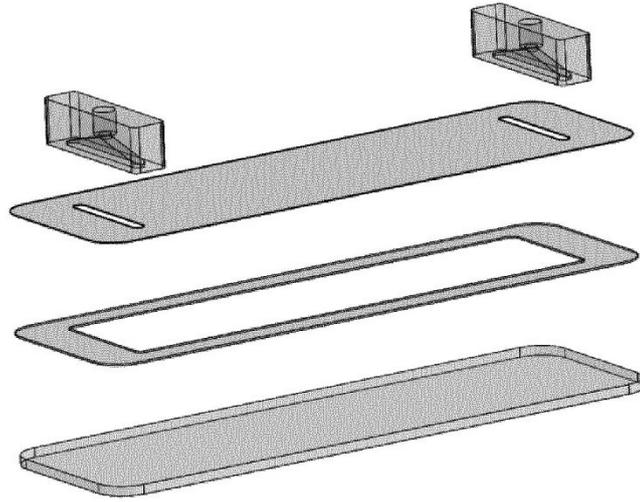


Figura 19

A)



B)

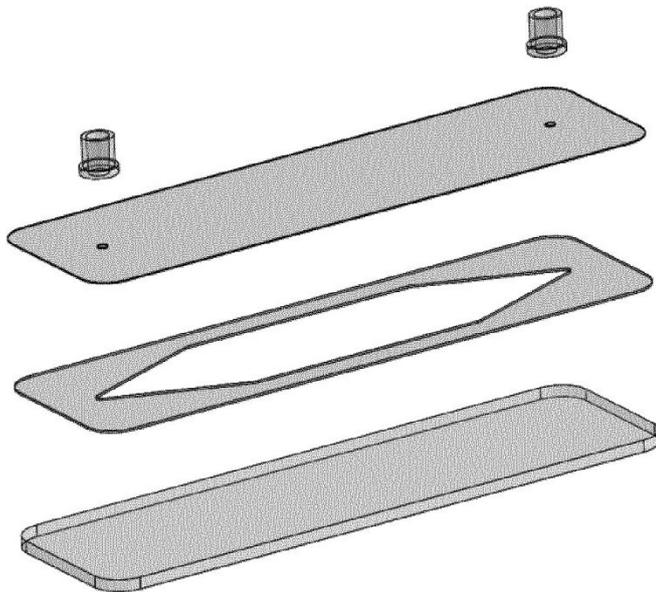


Figura 20

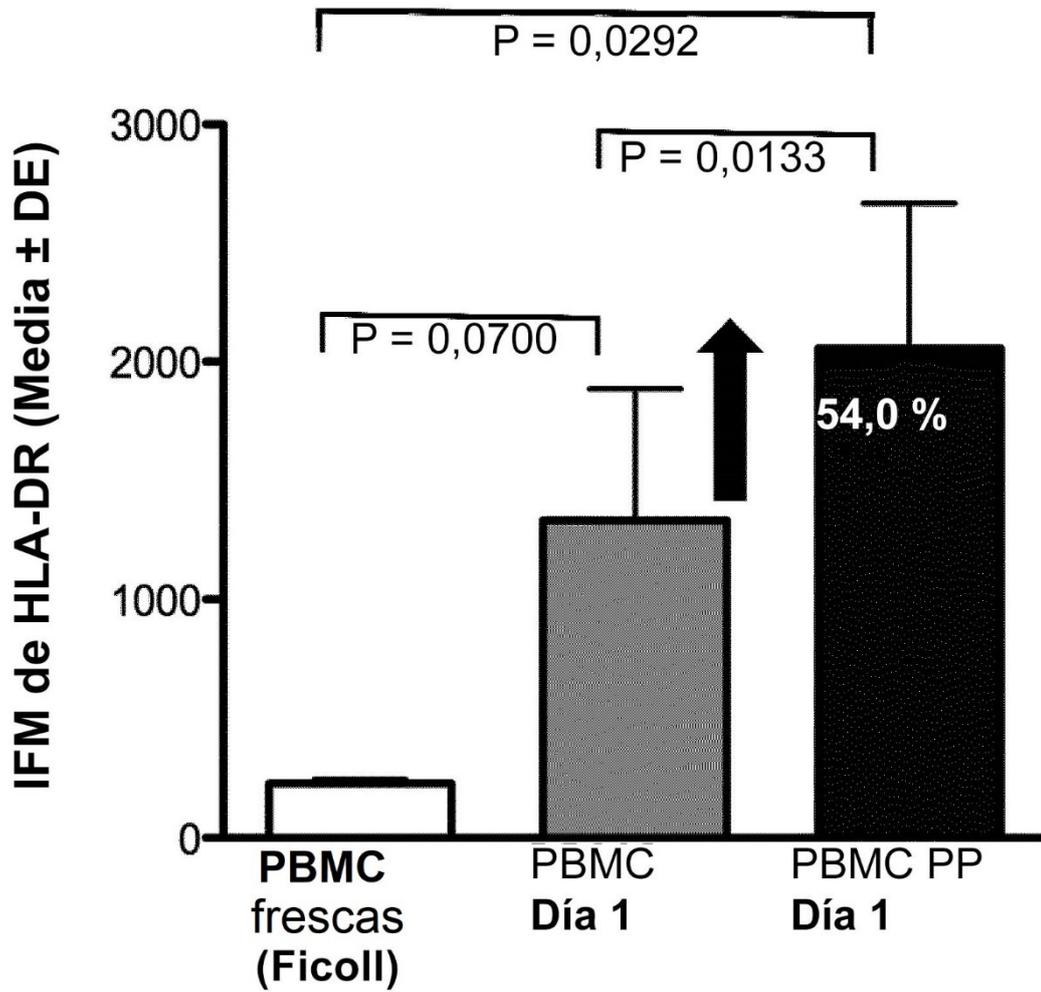


Figura 21

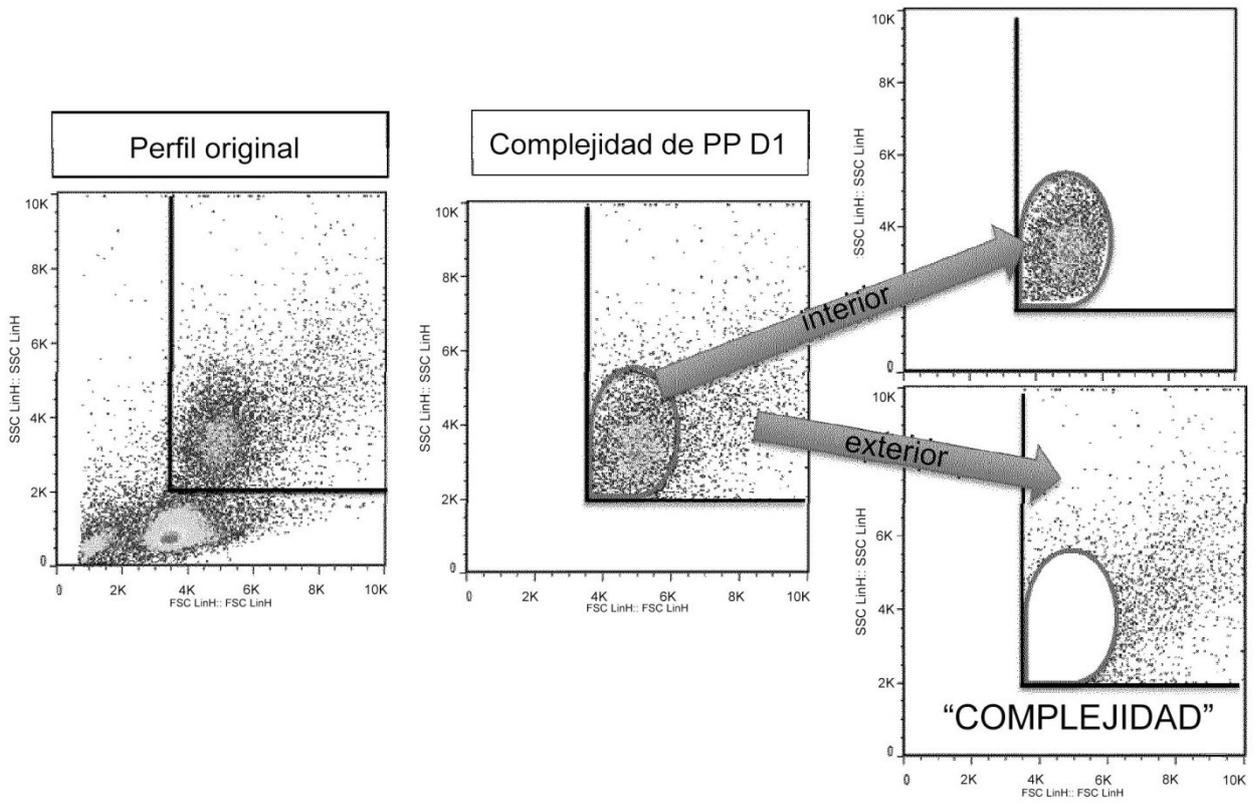


Figura 22

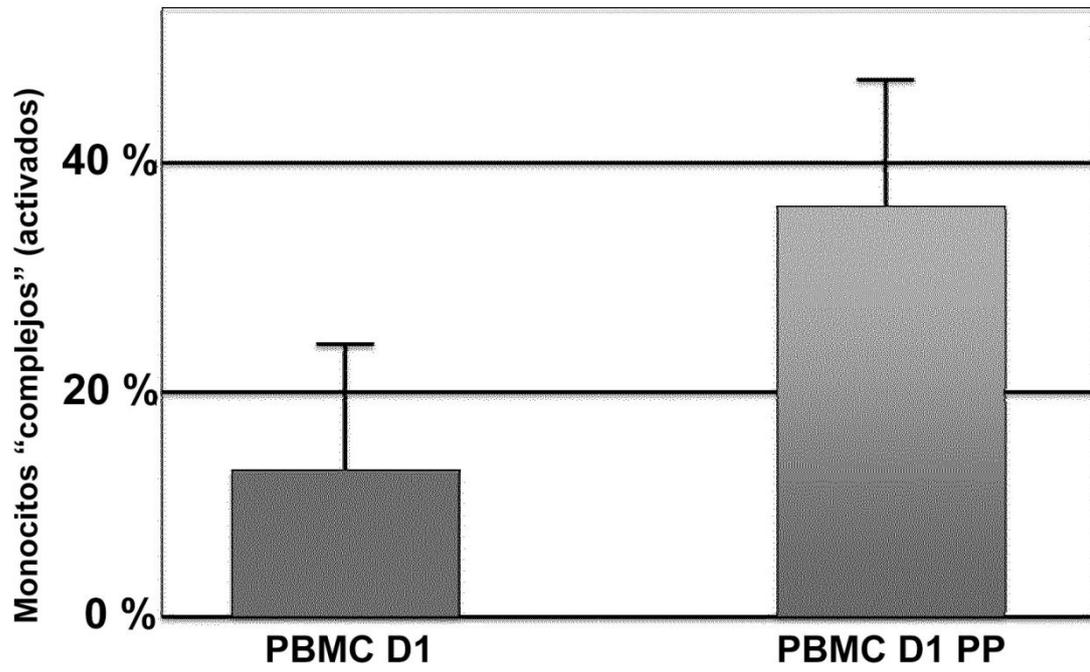


Figura 23

	HLA-DR	CD86	ICAM-1	PLAUR	Complejidad por FSC/SSC
PBMC frescas (Ficoll)	0	0	0	0	0
PBMC D1	++	0	++	++	+
PBMC D1 PP	+++	+	++++	++++	+++
DC inmaduras rápidas	++++	+++	++	-	?