

(19)



(11)

EP 1 352 061 B9

(12)

KORRIGIERTE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

Hinweis: Bibliographie entspricht dem neuesten Stand

(15)

Korrekturinformation:
Korrigierte Fassung Nr. 1 (W1 B1)
Korrekturen, siehe Seite(n)
3-6,8,10,16,17,133-139,150

(51)

Int Cl.:
C12N 15/11 (2006.01)

(86)

Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2002/000152

(48)

Corrigendum ausgegeben am:
07.03.2007 Patentblatt 2007/10

(87)

Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2002/055693 (18.07.2002 Gazette 2002/29)

(45)

Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
31.05.2006 Patentblatt 2006/22

(21)

Anmeldenummer: **02710786.1**

(22)

Anmeldetag: **09.01.2002**

(54)

VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS
METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE
PROCEDE POUR INHIBER L'EXPRESSION D'UN GENE CIBLE

(84)

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR

(56)

Entgegenhaltungen:
WO-A-00/44895 **WO-A-00/44914**
WO-A-01/75164 **WO-A-02/44321**
WO-A-94/01550 **WO-A-98/05770**
WO-A-99/32619

(30)

Priorität: **09.01.2001 DE 10100586**
26.10.2001 DE 10155280
29.11.2001 DE 10158411
07.12.2001 DE 10160151

- ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674
- BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674
- UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665
- PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.10.2003 Patentblatt 2003/42

(73)

Patentinhaber: **Anylam Europe AG**
95326 Kulmbach (DE)

(72)

- Erfinder:
- **KREUTZER, Roland**
95466 Weidenberg (DE)
 - **LIMMER, Stephan**
95326 Kulmbach (DE)
 - **LIMMER, Sylvia**
95326 Kulmbach (DE)
 - **HADWIGER, Philipp**
96264 Altenkunstadt (DE)

(74)

Vertreter: **Gassner, Wolfgang et al**
Patentanwälte
Dr. Gassner & Partner
Marie-Curie-Strasse 1
91052 Erlangen (DE)

EP 1 352 061 B9

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

- **AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075**

- **ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369**

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

[0002] Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

[0003] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

[0004] Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 34 und 69 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 33, 35 bis 68 und 70 bis 103.

[0005] Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der Hemmung der Expression eines Zielgens *in vitro* und *in vivo* erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

[0006] Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Bereiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z. B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überhang verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nucleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nucleotide der Einzelstränge im wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

[0007] Nach einer besonderen vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA 1, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1) aufweist. In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt *in vivo* ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nucleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nucleotiden, gebildet.

[0008] Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

[0009] Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nucleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nucleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nucleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nucleotiden vorhanden sind.

[0010] Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklusregulierende Moleküle sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine **[Streichung(en)]** aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) der Sequenzen SQ141 - 173 kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

[0011] Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

[0012] Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus

oder Viroid kann auch ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

[0013] Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 **[0014]** Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 19 bis 25 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

15 **[0015]** Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein 1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

20 **[0016]** Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

25 **[0017]** Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

30 **[0018]** Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

35 **[0019]** Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

40 **[0020]** Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

[0021] Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

- 45 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und
- Fig. 2 schematisch ein Zielgen,
- Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),
- 50 Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
- Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
- 55 Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),
- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),

EP 1 352 061 B9

- Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 5 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 10 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 15 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 25 Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,
- 30 Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- 35 Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 40 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,
- 45 Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).
- 50 **[0022]** Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/ dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.
- 55 **[0023]** In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.
- [0024]** Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

[0025] Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

[0026] Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

[0027] Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteins (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

Versuchsprotokoll:

[0028] Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

[0029] Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mittransfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswertung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

[0030] Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

Mikroinjektion:

[0031] Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 µM dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 µM dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurde die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

[0032] Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

[0033] Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

[0034] Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

Ausführungsbeispiel:

[0035] Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausemryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden hergestellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

[0036] Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Meiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

[0037] Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 1,0 x 10⁴ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

Durchführung der transienten Transfektion:

[0038] Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

[0039] 24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller fotografiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging System GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) fotografiert. In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

[0040] In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt. In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt.

Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Mausfibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

- 8A: YFP-Kontrolle
- 8B: S1, 10 nM
- 8C: S4, 10 nM
- 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

[0041] Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B : S1, 10 nM

9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

[0042] Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann besonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22 und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzelsträngige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Während die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentration von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhibitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare) mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechenden Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10 nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der inhibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).

[0043] Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden 3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu erreichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

[0044] Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

[0045] Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte wirksame Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

[0046] Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

[0047] Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden

je 85 μ l Serum mit 15 μ l 10 μ M dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 μ l ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

5 **[0048]** Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 μ l 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 μ l Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti® -Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Sciencific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 μ l) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 10 μ l 10fach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 μ l Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 μ l Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 μ l 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwischen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μ l RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat)), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

20 **[0049]** Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua desto aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μ l TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und 500 μ l 10% APS (Ammoniumperoxydisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μ l auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia fotografiert.

35 **[0050]** Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
- 40 3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
- 45 8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S13)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

- 50 1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 55 5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden

- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

5

- 1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 2. für 30 Minuten
- 3. für 4 Stunden
- 4. für 12 Stunden

10

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

15

- 1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)
- 2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
- 3. für 30 Minuten
- 4. für 1 Stunde
- 5. für 2 Stunden
- 6. für 4 Stunden
- 7. für 6 Stunden
- 8. für 12 Stunden
- 9. für 24 Stunden
- 10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

20

Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

25

- 1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
- 2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
- 3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 5. für 30 Minuten
- 6. für 1 Stunde
- 7. für 2 Stunden
- 8. für 4 Stunden
- 9. für 12 Stunden

30

35

Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

- 1. für 30 Minuten
- 2. für 1 Stunde
- 3. für 2 Stunden
- 4. für 4 Stunden
- 5. für 12 Stunden
- 6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

40

45

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

- 1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 2. für 24 Stunden
- 3. für 12 Stunden
- 4. für 8 Stunden
- 5. für 6 Stunden
- 6. für 4 Stunden
- 7. für 2 Stunden
- 8. für 30 Minuten
- 9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
- 10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

50

55

Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum

EP 1 352 061 B9

1. Sinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

[0051] dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Bande in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Dagegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden die Stabilität in humanem als auch im murinem Serum deutlich ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13) oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr detektierbar.

[0052] Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es ausreichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

[0053] Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

[0054] Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen GQ148-151- und 153-167 ersichtlich.

Tabelle 2

Name	Sequenzprotokoll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCACGACUUC-3' (B) 3'-GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG-5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCACGACUU-3' (B) 3'-CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG-5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'-ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA-3' (B) 3'-UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU-5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'-ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG-3' (B) 3'-UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU-5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'-CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2
PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'-CUUCUCGCCUCACACCGCUGCAA-3' (B) 3'-GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG-5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCACGACUU-3' (B) 3'-GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA-5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCACGACUU-3' (B) 3'-CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA-5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCACGACU-3' (B) 3'-CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA-5'	0-20-2

EP 1 352 061 B9

(fortgesetzt)

Name	Sequenzprotokoll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S13/14	SQ164	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCAGCAGACU-3'	0-20-0
	SQ166	(B) 3'-GGUGUACUUCGUCGUGCUGA-5'	
S4	SQ167	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCAGCAGACUUCUU-3'	2-22-2
	SQ159	(B) 3'-CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG-5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A) 5'-ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA-3'	0-22-2
	SQ158	(B) 3'-UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU-5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A) 5'-ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG-3'	2-22-0
	SQ157	(B) 3'-UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU-5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A) 5'-CCACAUGAAGCAGCAGCAGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B) 3'-GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

IV. In vivo-Studie:

[0055] Es wurde "GFP-Labormäusen", die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tiere getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

Synthese der dsRNA:

[0056] Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6, 8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

[0057] Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygoten GFP-Typ verpaart.

[0058] Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tierschutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Umweltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makrolon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15 der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Leitungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Altromin) ad libitum.

[0059] Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben beschrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolgten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwischen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körpergewicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro 10 g Körpergewicht,

EP 1 352 061 B9

Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifischen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren unspezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 bezeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

[0060] Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

[0061] Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

[0062] Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

[0063] Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärintikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

Proteinisolierung aus Gewebestücken:

[0064] Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM

NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette "Complete" von Roche) zugegeben und 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4 °C, zentrifugiert (3K30, Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

[0065] Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 µl Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 µl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 µl 10% SDS, 50 µl 10% Ammoniumpersulfat, 5 µl TEMED.

[0066] Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiothreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 µl Plasma bzw. 25 µg Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

[0067] Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotting als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschriffe erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Hoseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

[0068] In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt) paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich aus-

geprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

[0069] Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

5 V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

[0070] Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

10 **[0071]** Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Betacellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Zell-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinomen, 20 Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

Ausführungsbeispiel:

30 **[0072]** Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot verfahren die EGFR-Expression untersucht.

35 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

40 **[0073]** Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril 1 und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 45 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

50 **[0074]** Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Nonessetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5 x 10⁵ Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert &

Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

5 **[0075]** Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

20 **[0076]** Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor "Complete", Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glycerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β-Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na₃VO₄) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 µl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 µl 1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

SDS-Gelelektrophorese:

35 **[0077]** Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N, N, N', N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 µl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 µl 10% SDS, 50 µl 10% Ammoniumpersulfat, 5 µl TEMED.

40 **[0078]** Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiothreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gellauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

50 **[0079]** Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid) -Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden

EP 1 352 061 B9

sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

[0080] Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarnsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

[0081] Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

Tabelle 3

ES-7	SQ168	(A)	5'-AACACCGCAGCAUGUCAAGAU-3'	2-19-2
	SQ169	(B)	3'-UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC-5'	
ES-8	SQ170	(A)	5'-AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU-3'	2⁵-19-2⁵
	SQ171	(B)	3'-CAAUUUAAGGGCAGCGAUAGU-5'	
ES2A/ ES5B	SQ172	(A)	5'-AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA-3'	0-22-2
	SQ173	(B)	3'-UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU-5'	
K2	SQ157	(A)	5'-ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG-3'	2-22-2
	SQ158	(B)	3'-UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU-5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'-ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'-UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU-5'	

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

[0082] 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transientser Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1(MDR1):

Versuchsprotokoll:

[0083] Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - *American Type Culture Collection*; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

[0084] Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4 gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn-

EP 1 352 061 B9

und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

5

Tabelle 4

10

15

20

25

30

<u>Name</u>	<u>Sequenzprotokoll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Datenbank-#</u> <u>AF016535</u>
Seq R1	SQ141	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3'	1320-1342
	SQ142	3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1335-1318
Seq R2	SQ143	5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3'	2599-2621
	SQ152	3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2621-2597
Seq R3	SQ144	5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3'	3778-3799
	SQ145	3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3799-3776
Seq R4	SQ146	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3'	1320-1341
	SQ147	3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1339-1318
			<u>Position in Datenbank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/ K2B	SQ153	5'- ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
	SQ158	3'-UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

35

[0085] Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

50

[0086] Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

55

[0087] Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

Ergebnisse:

[0088] Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b).

Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

[0089] Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

[0090] Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:**[0091]**

Alroy I & Yarden Y (1997) : The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass,B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher,J.M. and Labouesse,M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1975): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 243-254.

Caplen,N.J., Fleenor,J., Fire,A., and Morgan,R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens,J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff,N., Muda, M., Maehama,T., Hemmings,B.A., and Dixon,J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding,S.w. , 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11, 152-156.

Fire,A., Xu,S., Montgomery,M.K., Kostas,S.A., Driver, S.E., and Mello,C.C., 1998. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet. 15, 358-363.

EP 1 352 061 B9

Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruthers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-energy parameters for prediction of RNA duplex stability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 9373-9377

5 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. *J. Biol. Chem.* 276 (18), 14581-14587.

10 Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M, Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR, Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998): Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic factors of survival. *Clinical Cancer Research* 4: 241-249.

15 Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

20 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

25 hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

Kyhse-Anderson J (1984) : Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

30 Lämmler UK (1970) : Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

35 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and stability of the aminoacyl acceptor stem. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6199-6202.

40 Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and cosuppression. *Trends Genet.* 14, 255-258.

Montgomery, M. K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 15502-15507.

45 Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. *Polish Journal of Pathology* 49: 145-149.

50 Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. *Europ J Clin Invest* 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) *Biochemistry (Moscow)* 65 (1), 95-106.

55 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: *Critical Reviews in Oncology and Haematology* 19: 183-232.

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), *In vitro*, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981). Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in

EP 1 352 061 B9

vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1367-72.

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS Lett.* 479, 79-82.

5

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984) : Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

10

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994) : Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annual review in Cell Biology* 10: 251-337.

15

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Annals of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

20

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000. RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell* 101, 25-33.

Zor T & Selinger Z (1996) : Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. *Anal. Biochem.* 236: 302-308.

25

SEQUENZPROTOKOLL

[0092]

30

<110> Ribopharma AG

<120> Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

35

<130>

<140>

<141>

40

<160> 142

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

45

<221> 2955

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

50

<302> Eph A1

<310> NM00532

<300>

<302> ephrin A1

55

<310> NM00532

<400> 1

EP 1 352 061 B9

atggagcggc gctggccccct ggggctaggg ctgggtgctgc tgctctgcgc cccgctgccc 60
 ccggggggcgc ggcccaagga agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120
 ggctggctgc tggatcccc aaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180
 acaccctctt acatgtacca ggactgcccc atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240
 5 ctctcgtcca attggatcta ccgcggggag gaggcttccc gcgtccacgt ggagctgcag 300
 ttcaccgtgc gggactgcaa gagtccccct gggggagccg ggcctctggg gctcaaggag 360
 accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420
 ttgttccaga aggtaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agacctgcg 480
 tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gccgcctgac ccgccgtggc 540
 10 ctctacctcg ctctccacaa cccgggtgcc tgtgtggccc tgggtgctgt ccgggtcttc 600
 taccagcgtc gtcctgagac cctgaatggc ttggcccatt tcccagacac tctgcctggc 660
 cccgctgggt tggtagaagt ggcgggcacc tgcttgcccc acgcgcgggc cagccccagg 720
 cctcaggtgc caccctcgat gcactgcagc cctgatggcg gctgtggcgc gctgtagga 780
 cggtgccact gtgagcctgg ctatgaggaa ggtggcagtg gcgaagcatg tgttgctgc 840
 cctagcggct cctaccggat ggacatggac acacccccatt gtctcacgtg cccccagcag 900
 15 agcactgctg agtctgaggg ggcaccatc tgtacctgtg agagcggcca ttacagagct 960
 ccgggggagg gcccccaggt ggcacacaca ggtccccctc cggccccccg aaacctgagc 1020
 ttctctgcct cagggactca gctctccctg cgttgggaac ccccagcaga tacgggggga 1080
 gcaccagatg tcagatacag tgtgaggtgt tcccagtgtc agggcacagc acaggacggg 1140
 ggccctgcc agccctgtgg ggtgggcgtg cactctctgc cgggggcccg gctgtacc 1200
 20 acacctgcag tgcattgtcaa tggccttgaa ccttatgcc aactacacct taatgtggaa 1260
 gcccaaaatg gagtgtcagg gctgggcagc tctggccatg ccagcacctc agtcagcatc 1320
 agcatggggc atgcagagtc actgtcaggg ctgtctctga gactggtgaa gaaagaaccg 1380
 aggcaactag agctgacctg ggcgggggtcc cggccccgaa gccctggggc gaacctgacc 1440
 tatgagctgc acgtgctgaa ccaggatgaa gaacgggtacc agatggttct agaaccagc 1500
 gtcttgctga cagagctgca gcctgacacc acatacatcg tcagagtccg aatgctgacc 1560
 ccactgggtc ctggcccttt ctcccctgat catgagtttc ggaccagccc accagtgtcc 1620
 25 agggcctga ctggaggaga gattgtagcc gtcacttttg ggctgctgct tggtagacc 1680
 ttgctgcttg ggattctcgt ttccgggtcc aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740
 cacgtgaccg cgccaccgat gtggatcgag aggacaagct gtgctgaagc cttatgtggt 1800
 acctccaggc atacgaggac cctgcacagg gagccttggc ctttaccggg aggctggtct 1860
 aattttccct cccgggagct tgatccagcg tggctgatgg tggacactgt cataggagaa 1920

30
 35
 40
 45
 ggagagtttg gggaaagtgta tggagggacc ctcaggetcc ccagccagga ctgcaagact 1980
 gtggccatta agaccttaa agacacatcc ccagggtggc agtgggtgaa ctctctcga 2040
 gaggcaacta tcatgggcca gtttagccac ccgcatattc tgcatctgga aggcgtcgtc 2100
 acaaagcga agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160
 ttcttgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
 agaaacatct tggtagaatca aaacctgtyc tgcagggtgt ctgacttttg cctgactcgc 2340
 ctctgggatg actttgatgg cacatacga acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400
 acagccccctg aagccattgc ccatcggatc ttcaccacag ccagcagatg gtggagcttt 2460
 40 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
 caggaggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttgc cccctcctgt ggactgccct 2580
 gccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca acccccactc cctgoggacc 2700
 attgccaaact ttgaccccag ggtgactctt cgctgcccc gcctgagtgg ctccagatggg 2760
 45 atcccgtatc gaaccgtctc tgagtggctc gagtccatc gcatgaaacg ctacatcctg 2820
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880
 ctgacgcaga tgggaatcac actgccccgg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
 ggattcaagg actga 2955

50 <210> 2
 <211> 3042
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> ephrin A2
 <310> XM002088

EP 1 352 061 B9

<400> 2

5 gaagt tgcgc gcaggccggc gggcgggasc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgcgg 50
 gtgtgcggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120
 caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggcccgcccg 180
 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctccgctgg 240
 ctcacacacc cgtatggcaa aggggtggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg acctccgacc 360
 aactsggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagt tactgtacgt 420
 10 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tcctgcaagg agactttcaa cctctactat 480
 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac tccagaagc gcctgttcac caagattgac 540
 accattgcmc ccgatgagat caccgtcagc agcgaactcg aggcacgcca cgtgaagctg 600
 aacgtggagg agcgtccgt ggggcccgtc acccgcaaag gcttctacct ggccctccag 660
 gatagcggg cctgtgtggc gctgctctcc gtcctgtct actacaagaa gtgccccag 720
 ctgctgcagg gcctggccca ctccctgag accatcgccg gctctgatgc acctccctg 780
 15 gccactgtgg ccggcacctg tgtggaccat gccgtggtgc caccgggggg tgaagagccc 840
 cgtatgcaat gtgcagtga tggcgagtgg ctggtgcca ttgggcagt cctgtgccag 900
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgctggatt ttttaagttt 960
 gaggcattct agagcccctg ctggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggt 1020
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggctt tccggggcac ctcaggacc agcgtcgatg 1080
 ccttgacac gcaccccctc cgccccacac tacctcacag ccgtggcat gggtgccaag 1140
 20 gtggagctgc gctggacgcc cctcaggac agcggggggc gcgaggacat tgtctacgc 1200
 gtcacctgcg aacagtgtct gcccgagtct ggggaatgcg ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagt tgacagtgag cgacctggag 1320
 cccacatga actacacct caccgtggag gcccgcaat gcgtctcagg cctggtaacc 1380
 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440
 25 ctggagggcc gcagcaccac ctccgttagc gtctcctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaag gagactcaa cagctacaat 1560
 gtgcggcga ccgagggtt ctccgtgacc ctggacacc tggccccaga caccacctac 1620
 ctgggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgacgaa 1680
 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
 ggtgtggtcc tgcttctggt gctggcagga gttggttct ttatccaccg caggaggaag 1800
 30 aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860
 ccctgaaga catacgtgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgtgaag 1920

35 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaagg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgtgaaagc cggctacaga gagaagcagc gactggactt cctcggcag 2100
 gccggcatca tgggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcacc 2280
 40 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggctctg aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 accgccccgg aggccatctc ctaccggaag ttcacctctg ccagcagcgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggagg gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc tccggctcc ccacacctat ggactgcccc 2640
 45 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc ccgccccaaag 2700
 ttgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg cccctgactc cctcaagacc 2760
 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctccccca gcacgagcgg ctccgagggg 2820
 gtgcccttcc gcacgggtgtc cgagtggctg gactccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga tgggggtgcg gctgccccgc caccagaagc gcatgcctta cagcctgctg 3000
 50 ggaactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3

EP 1 352 061 B9

<310> NM005233

<400> 3

5 atggattgzc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgtrctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat gggctgggaag agatcagtggt tgtggatgaa 180
 cattacacac ccaccaggac ttaccagggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 10 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttggtttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480
 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggctctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatggttg tgcttggtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtgaa gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 15 cagtccctgg tggagggttag agggctctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtcaga aggcgaatgg ttgttaccba ttggcaagt ttcttgaatt 780
 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagctgtgc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgctcaca gttctactca ggaagatggg 900
 tcaatgaact gcagggtgta gaataattac ttccgggcag acaaagacce tccatccatg 960
 gcttgtacct gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaataataaa cgagacctca 1020
 20 gttatcctgg actggagttg gccctggac acaggaggcc ggaaagatgt tacctcaac 1080
 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttctctc ctgcacagtt tggactcacc aacaccaggg tgacagtgc agacctctg 1200
 ccacatacta actacacct tgagattgat gccgttaatg ggggtgcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgctgc ggtcagcatc acaactaatc aggtgtctc atcacctgtc 1320
 25 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaa gcaggaacaa 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaatccga gcccgacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagttga aactagttca gactccttct ccactctctg tgaaagtatc 1620
 caagtggcca tgatgcccat ttcagcggca gtacgaatta ttctctcacc ttctctcacc 1680
 30 tctgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaa atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

35 ataccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgtta 1920
 aaacttctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa cctgaaagt tggctacaca 1980
 gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
 40 aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
 tacatggaga atggttctt ggatagtctc ctacgtaaac acgatgcccga gtttactgtc 2160
 attcagctag tggggatgct tcgagggata gcactctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
 ggtatctctc accgagacct ttcgctgtc ttggagatg acccagaagc tttggtgtgt 2280
 aaggttcttg atttcggact ttcgctgtc ctggagatg acccagaagc tttggtgtgt 2340
 acaagaggag ggaagatccc aatcaggttg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
 45 ttcacgtcag ccagcagatg atggagtat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460
 ggagagagac cactctggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
 tctcagctgc caccctccat ggactgcccga gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
 tggcagaaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640
 cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700
 cttctctctg accaaagcaa tgtggatate tctaccttc gcacaacagg tgactggctt 2760
 50 aatggtgtcc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttctctg 2820
 gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttgggtgtcac cgtggttggg 2880
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccc 2940
 gttcccgtgt aaa 2953

55 <210> 4
 <211> 2784
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A4
 <310> XM002578

5 <400> 4

atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaacccagc 60
 cagaataaact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120
 gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttccgg gcgcatggg gacttgcaag 180
 10 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240
 aaccagtttg tcaaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcaccca agtggacatt 300
 ggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
 gggttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcatcg ccctggtatc agtccgtgtg 420
 ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctgcccc agtttcctga caccatcaca 480
 15 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagt t cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggacc cattggcaac 600
 tgcctatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaat gccaaagt t g caaaattgga 660
 tattacaagg tctctccac ggatgcccac tgtgccaagt gcccaccca cagctactct 720
 gtctgggaag gagccacctc gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780
 gctgccteta tgcctgcac ccgtccacca tctgtcccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840
 20 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900
 atttccata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgccgacc 960
 tgtggaagtg gggctcacta cccccacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020
 atcactgacc tcttagctca tacciaattac acctttgaaa tctgggctgt gaatggagt 1080
 tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
 25 gcttggctgg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260
 gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagtccgga cagctgccag gaacacagat 1320
 atcaaaggcc tgaaccctct cacttccat gtttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380
 ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgcc tccccgatc 1440
 attggagatg gggctaaact cacagtcct ctggtctctg tctcgggca tgtgggtctg 1500
 30 tgggtaattc gctattgcagc ttttgtcacc agccggagac ggagtaata cagtaaaagcc 1560
 aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaagggtg taagaacata tgtggacccc 1620
 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaagaat tgacgcacc 1680
 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggctg 1740
 ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800
 acagacaaac agaggagaga ctctctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgaccat 1860

35
 40
 45
 50
 55
 ccgaacatca ttcacttggg aggcgtgggtc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaatggctc ctggatgca ttctcagga aaaatgatgg cagatttaca 1980
 gtcattcagc tgggtgggcat gcttctgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040
 atgagctatg tgcacgtgga tctggccgca cggaaacatcc tggatgaacag caacttggct 2100
 tgcaaaagtgt ctgatttttg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160
 accaccaggg gtggcaagat tcttatccgg tggactgccc cagaagcaat tgcctatcgt 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgatgtcg 2280
 tacgggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattgccc tccaccagct gatgctagac 2400
 45 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catggtggac 2460
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacagggg cggagagctc cagacctaac 2520
 actgccttgt tggatccaag ctcccctgaa ttctctgtct tggatcagt gggcgattgg 2580
 ctccaggcca ttaaaatgga ccggtataag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640
 ctgagaggctg tgggtgacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattgggat cacagccatc 2700
 50 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgct caggcaatgc gaacccaat gcagcagatg 2760
 cacggcagaa tgggtccccg ctga 2784

<210> 5
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>

EP 1 352 061 B9

<302> ephrin A7

<310> XM004485

<400> 5

5

10

15

20

25

30

35

```

atgggtttttc aaactcggta cccttcgatgg attatttttat gctacatctg gctgctccgc 60
tttgcacaca caggggagge gcaggctgcg aaggaagtac tactgctgga ttctaaagca 120
caacaaacag agttggagtg gatttcctct ccaccaatg ggtgggaaga aattagtggt 180
ttggatgaga actatacccc gatacgaaca taccagggtg gccaaagtcat ggagcccaac 240
caaaacaact ggctgcggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gatttttgta 300
gaattgaaat tcaccctgag ggattgtaac agtcttcctg gagtactggg aacttgcaag 360
gaaacattta atttgtaacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480
ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaaag 540
ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatag ctttggtttc tgtcaaagtg 600
tactacaaga agtgctggtc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgact 660
ggttcagaat tttcctcttt agtgcagggt cgagggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
gaagcggaaa acgccccag gatgcactgc agtgcagaag gagaatggtt agtgccatt 780
ggaaaatgta tctgcaaagc aggctaccag caaaaaggag acacttggtg accctgtggc 840
cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat cttcagtgct ctcgttgtcc aactcacagt 900
ttttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaatgtgaag atgggtatta cagggctcca 960
tctgaccac catabgttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020
aacatcaacc aaaccacagt aagtttgtaa tggagtctct ctgcagacia tgggggaaga 1080
acgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgtgtcagtt gggagcaggg cgaatgtgtt 1140
cctgtggga gtaacattgg atacatgcc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200
actgtcatgg acctgctagc ccacgctaat tatacttttg aagttgaagc tgtaaatgga 1260
gtttctgact taagccgatc ccagaggctc tttgctgctg tcagtatcac cactgggtcaa 1320
gcagctccct cgcaagtgag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagtgtcgag 1380
cttctctggc aggaaccaga gcattcccaat ggagtcatca cagaatatga aatcaagtat 1440
tacgataaag atcaaaggga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
tccattaaat actgaaacc aggaacagtt tatgttttcc agattcgggc ttttactggt 1560
gctggttatg gaaattacag tcccagactg gatgttgcta cactagagga agctacaggt 1620
aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgctgtg 1680
gttgctgtag ctgggacctt cattttgggt ttcattggtt ttggcttcat cattgggaga 1740
aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaaggcgatg aagagcttta ctttcatttt 1800
aaatttccag gcaccaaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggacct aaatagagct 1860
gtccatcaat tcgccaagga gctagatgcc tcctgtatta aaattgagcg tgtgattggt 1920
gcaggagaat tcggtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccagggaa aagagatggt 1980
gcagtagcca taaaaacctt gaaagtgtgt tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

```

40

45

50

```

tgtgaagcaa gcatcatggg gcagtttgac cacccaaatg ttgtccattt ggaagggggt 2100
gttacaagag ggaaaccagt catgatagta atagagttca tggaaaatgg agccctagat 2160
gcatttctca ggaaacatga tgggcaattt acagtcattc agttagtagg aatgctgaga 2220
ggaattgctg ctggaatgag atatttggct gatatgggat atgttcacag ggaccttgca 2280
gctcgcaata ttcttgtcaa cagcaatctc gtttgtaaag tgtcagattt tggcctgtcc 2340
cgagttatag aggatgatcc agaagctgtc tatacaacta ctggtggaag aattccagta 2400
aggtggacag caccggaagc catccagtac cggaaattca catcagccag tcatgtatgg 2460
agctatggaa tagtcatgtg ggaagttatg tcttatggag aaagacctta ttgggacatg 2520
tcaaatcaag atgttataaa agcaatagaa gaaggttatc gtttaccagc acccatggag 2580
tgcccagctg gccttcacca gctaatgttg gattgttggc aaaaggagcg tgcgaaagg 2640
ccaaaatttg aacagatagt tggaaattct gacaaaatga ttcgaaacct aaatagtctg 2700
aaaactcccc tgggaacttg tagtaggcca ataagccctc ttctggatca aaactctct 2760
gatttcaacta ccttttgttc agttggagaa tggctacaag ctattaagat ggaaagatat 2820
aaagataatt tcacggcagc tggctacaat tcccttgaat cagtagccag gatgactatt 2880
gaggatgtga tgagtttagg gatcacactg gttggtcatc aaaagaaaat catgagcagc 2940
atccagacta tgagagcaca aatgctacat ttacatggaa ctggcattca agtgtga 2997

```

55

<210> 6

<211> 3217

<212> DNA

<213> Homo sapiens

EP 1 352 061 B9

<300>
 <302> ephrin A8
 <310> XM001921

5 <400> 6

	ncbsncvwr	mdnctdrctng	nmstrctrst	tanmymsar	chbmdrtnc	tdstrctrgn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
10	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tnanmyesm	bmrnarnvnd	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmga	tggccccgc	ccggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcgggcggg	cggccacctg	cggtgcccgc	gcgcgcgggc	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggtggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgacagagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
15	ccggcgcgtc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgcctgggtg	540
	gctggggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcgggcg	acgagagctt	660
	cacaggtgcc	gacctgggtg	tgcggcgctc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccccctcagc	aagcgcggtc	tctacctggtc	cttcaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	ccctctctc	cgcatctact	ataagaagtg	ccagcccatg	gtgcgcaatc	tgggtgcctt	840
20	ctcgaggca	gtgacggggg	ccgactcgtc	ctcactgggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcgagg	gcgagtggct	960
	cggtcccatc	ggcaaagtgc	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcgggcgg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggtctct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggaccgc	cgctccagc	ctgcaccgg	ccaccctcgg	caccagtcaa	1200
25	cctgatctcc	agtgtaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggcccctc	ccctggacc	1260
	agggtggcgc	agtgacatca	cctacaatgc	cggtgcccgc	cgctgcccct	gggcactgag	1320
	cgctgagag	gcatgtggga	gcggcacccg	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtgca	1380
	ggccagcctg	ctgggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtaaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcccg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
30	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccccg	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtat	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gctcaagcc	gggacccgc	tacgtgttcc	aggcccgagc	1740
	ccgacactca	gcaggctgtg	gcccgttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
35	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcattctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgacta	tcagaatgga	caggcacccc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040
40	cacctacgag	gagccaggcc	ggggggggccg	cagtttctact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctctgg	agactccggg	gaagtctgct	acgggaggct	2160
	gcggggtgcca	gggcagcggg	atgtgcccgt	ggccatcaag	gccctcaaag	cggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
	caacatcacc	cgctcgagg	gtgtcgctac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
45	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgcccgc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggcccggccg	caacgtcctg	gttgacagca	acctgggtctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gaccgggatg	ctgcctacac	2580
	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttccgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggctc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
50	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggaggg	2760
	gtaccgctg	cccgcaccca	tgggctgccc	ccacgcccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccggggcg	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tctcagatgc	2880
	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgcccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgcttctgct	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggcggcggtg	ggggcctcac	3000
	cggtggggac	tggctggact	ccatccgcat	gggcccgtac	cgagaccact	tcgctgcccg	3060
55	cggatactcc	tctctgggca	tgggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccctc	atgggcccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgcgggcccc	3180
	gctgaccagc	accacggggc	cccgcgggca	cctctga			3217

EP 1 352 061 B9

<210> 7
 <211> 1497
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <308> U83508

10

<300>
 <302> angiopoietin 2
 <310> U83508

<400> 7

15

```

atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccatc tgactcacat aggggtgcagc 60
aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaaccgga tttctcttcc 240
cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaactt 300
gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagt 360
cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtactaa atcaaacttc tcgacttgag 480
atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
atggaaggaa aacacaagga agagttggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
ggcttgggta ctcgtaaac atataaatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtccacaac 780
cttgtcaatc tttgcactaa agaaggtgtt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctgggt ttaataaaaag tggaatctac 900
actatattata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
gggggaggtt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaagaggc 1020
tgggaaggaa ataaaaatggg ttttgaaat ccctccggtg aatattggct ggggaatgag 1080
tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
gaaggaacc gagcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaac 1200
tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
cacggtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
ttctatactg cgggacaaaa ccatggaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgattc gacctttaga tttttga 1497
    
```

40

<210> 8
 <211> 3417
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <310> XM001924

50

<300>
 <302> Tiel

<400> 8

55

EP 1 352 061 B9

atggtctggc ggggtceccc tttcttgctc cccatcctct tcttgcttc tcatgtgggc 60
gctggcgggtg acctgacgct gctggccaac ctgctggctca cggacccccca gcctctcttc 120
ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgcctc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgctg cgcacccccgc cggggccacc cctgctgctg 240
5 gctgcaaacg gttcgcacca ggtcaagctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctctg 300
ggcgtcttct cctgctgctg cgggtgctgg gctgctggca cgcgctgcat ctactgtgac 360
aacagccctg gagcccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaagggtgac 420
accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggctg gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcactctaca gtgccaacta cctggaagcc 600
10 agccccctgg gcagcgcctt cttctggctc atcgtgctgg gttgtggggc tgggctgctg 660
gggcccaggct gtaccaagga gtgcccagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccaccgacct 720
gacggcgaat gtgtatgccc cctggcttc actggcacc gctgtgaaca ggcctgcaga 780
gagggccgtt ttgggcagag ctgcccaggag cagtggccag gcatatcagg ctgcccggggc 840
ctcaecttct gcccctcaga cccctatggc tgcctctgtg gatctggctg gagaggaagc 900
15 cagtccaag aagcttctgc cctggctcat ttggggctg attgcccact ccagtggcag 960
tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggctc agtggctgtg tctgcccctc tgggtggcat 1020
ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc ccccagatcc tcaacatggc ctcaagaagc 1080
gagttcaact tagagacgat gcccggatc aactgtgcag ctgcaggaa ccccttccc 1140
gtgcccggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgcctctgtc caccaaggcc 1200
20 attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgccgac 1260
agtgggttct gggagtggcg tgtgtccaca tctggcggcc aagacagccg gcgcttcaag 1320
gtcaatgtga aagtggcccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctggctctc tctctgggg atggacctat ctccactgtc 1440
cgctgcaact accggccccc ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500
25 agtgagaacg tgacgttaat gaacctgag gaaagacag ccaaaagacg gatacagtg 1560
ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gectgggggc ctcccacct catgaccaca 1620
gactgtctct agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcatgtgga aggcactgac 1680
cggctgctgag tgagctggct ctgcccctg gtgcccgggc cactggtggg cgacggtttc 1740
ctgctgctgccc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaactc ctcatcccc 1800
caggcccga ctgcccctct gacgggactc acgectggca cccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgacctt cctgggcccg gectgcctcc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
30 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagcccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcacc ggaggtctg cctgggcca tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcaggtgg ctgggggtgc aggagacca ctgtggatag acgtggacag gctgaggag 2100
acaagcaca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgt acctctccg catgcccggc 2160
agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctt gggcaacggg 2220
ctgcaggtctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
35 ctgactctgg cgggtggggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatctt ggctgcccct 2340
ttaaccctgg tgtgcatccg cgaacctgc ctgcatcga gacgcacctt cacctaccg 2400
tcaggctcgg tgcaggagac catctgcag ttcagctcag ggacctgac acttaccgg 2460
cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccaggtca tccgggcat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaag agtatgcctc tgaatatgac 2640
40 catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggectg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
ccctacggga acctgctaga tttctgcccg aaaagccggg tcctagagac tgacctgccc 2820
tttgcctcag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgttctgcc 2880
agtgatcggg ccaatggcat gcagtaactg agtgagaagc agttcatcca cagggacctg 2940
45 gctgcccgga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga ctctggcctt 3000

tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
50 gtccttcttt gggagatagt gagccttggg ggtacacctt actgtggcat gacctgtgcc 3180
gagctctatg aaaagctgcc ccagggtctc cgcctggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
gaagtgtacg agctatgctg tcagtgtctg cgggaccgct cctatgagcg acctccctt 3300
gcccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
tcgctgtttg agaactcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggctgac 3417

55
<210> 9
<211> 3375
<212> DNA

EP 1 352 061 B9

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TEK

5 <310> L06139

<400> 9

10 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcctttc tggaaactgtg 60
 gaagggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatggagc ccatcaccat aggaagggac 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttaactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagtgtt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 tctgtggaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgctcaa 360
 15 caagcttccct tcctaccagc tactttaact atgactgttg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttacia aaatgggttcc 480
 ttcattccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactctg gccagggtata taggaggaaa cctcttcacc 600
 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tgggaatgc 720
 20 atttgccctc ctgggtttat gggaaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaaagaaag gtgcagtgga caagagggat gcaagtctta tgtgtctctgt 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttccctgtgcc acaggctgga agggctctgca gtgcaatgaa 900
 gcatgccacc ctggttttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtgt 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatctgtg atttgccaga tcatatgaa 1080
 25 gtaaaccagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct cctactaat 1140
 gaagaaatga ccttggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaacat 1200
 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tccctcccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtaga cacagtggct gggatggtgg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagtct ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 30 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctataca aaccggttaa tcaactagag gcttggcaac atattcaagt gcaaatgag 1500
 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560
 cgtcgtggag aggggtgggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
 atcggactcc ctctccaag aggtctaat ctctgccta aaagtcagac cactctaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatggtga agtggagaga 1740
 35 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagtct caggcaactt gacttcgggtg 1800
 ctacttaaca acttacatcc cagggagcag tacgtggtcc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccaggggg aatggagtga agatctcact gcttggacct ttagtgacat tcttctctct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
 40 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 ggcctagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa cataggggtca 2160
 agcaaccag ccttttctca tgaactggtg accctcccag aatctcaage accagcggac 2220
 ctcgaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcagggact 2400
 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 45 tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcatca agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

50

55

EP 1 352 061 B9

```

gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttgga 2640
caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
gccattgagt acgcgcccc a tggaaacct ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
5 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgct ccacactgtc ctcccagcag 2820
ctccttcaact tcgctgcccga cgtggccccg ggcattggact acttgagcca aaaacagttt 2880
atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaaggctc 3000
ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
10 gtatggctct atggtgtggt actatgggag attgtttagct taggaggcac accctactgc 3120
gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
gagaggccat catttgcca gatattggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaag 3300
acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
gaagaagcgg cctag 3375

```

15

```

<210> 10
<211> 2409
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

20

<300>

```

<300>
<302> beta5 integrin
<310> X53002

```

25

<400> 10

30

35

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

nbsncvwwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgect gectcctggg gctctgcgcg 60
 ctctctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggagccca 180
 5 cggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
 gagatagaga gcccagccag cagcttccat gtcttgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacaggttc gccaggtgga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
 10 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtac 600
 cagaccaate cgtgcattgg ttacaagtgt tttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660
 cgccatctgc tgccctctac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggtgttccc ggaaccgaga tgccccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaaag gatgcactgc atttgctggt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc cccacatcgc attgatgga aaatggggag gcctggtgca gccacacgat 900
 15 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 tcctttgect tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgacgtg 1020
 acaaaaaacc attatatgct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080
 gagattttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaaagtgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctcgaag 1260
 20 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccgggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacctgagg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc cagggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggetacct gggcaccagg 1500
 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccc ggaggcagag 1560
 25 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
 agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaagggag tctctgtctc aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcca atgcacggag 1860
 cccggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccgatgc atgcagcacc 1920
 30 aagagagatt gcgtcgagtg cctgctgtct cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 35 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tctccttgtt tgggcttgca 2220
 ctctggcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggagggagtt tgcaaagttt 2280
 cagagcagac gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 40 gtggactga

<210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 45 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> beta3 integrin
 <310> MM000212

50 <400> 11

55

EP 1 352 061 B9

atgcgagcgc gcccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcgctg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctccctgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctccgt gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 5 gagtccccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc cctcagcga caagggtctc 300
 ggagacagct cccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgcactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcagggtg aggattacc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgct ttaactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct ccccaccaga ggccctcgaa 600
 10 aaccctctgt atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattg ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagagggg tggctttgat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcacccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 15 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgac tgaaaatgta 1020
 gtcaatcctc atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttag ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gttagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc taccctcaa tgccacctgc 1200
 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtatgg gactcaagat tggagacacg 1260
 20 gtgagcttca gcattgaggc caagggtcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc cegtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgtc gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttagagtgt gggtatgccg ttgtggcctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtca 1500
 gaggagact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgtc 1560
 25 tgcagccagc gggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtagtg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 tgcagcggcc gcggaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgataagtg cccacctgc ccagatgctt gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 30 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag ctttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaatttga ggaagaacgc 2280
 35 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12
 <211> 3147
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> alpha v integrin
 45 <310> NM0022210

<400> 12

50

55

EP 1 352 061 B9

```

atggcttttc cgccgcgccg acggctgcgc ctcggtcccc gcggcctccc gcttcttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgaggggaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccagcgcg 180
tcttccccga tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
5 gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctctcta cccgcccgtg ccagccaatt 300
gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gacgtagagc ctggtggaac atgtcttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtatgat cacaagatat tgatgctgat 540
10 ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
cttgggtggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgacct caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttggggtt attctgtggc tgtcggagat 780
ttcaatgggtg atggcataga tgactttggt tcaggagtcc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtccctct tatacaattt tactggcgag 900
15 cagatggctg cataatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgctgat 960
gcagatggtt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gagggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacggttt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
ggaatggtt atatcttcaa tgaagatca acaggtctga acgagctcc atctcaaate 1260
20 cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgagat 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggctt tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagt 1500
tctctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
25 cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaagggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagc tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800
acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tgcacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
30 gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcggggttgt ccgaacaat tgtgacctg gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tctgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggtct tcglttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280
35 tctcacaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgatcct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaacctga gactgaagaa 2400
gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatggtec aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtgacct tacaataata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580
40 ttgagaatta agatctcate tttgcaaaac actgaaaaga atgacacggg tgcggggcaa 2640
ggtgagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
actttgggtt gtggagttgc tcagtgcttg aagattgtct gccagttgg gagattagac 2760
agaggaaaga gtgcaatct gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880
45 tttccttata agaactctcc aattgaggat atcaccaact ccacattggt taccctaata 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcgcctatg cctgtgcctg tgtgggtgat catttagca 3000
gttctagcag gattgttctg actggtctgt ttggatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

```

50 <210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 <310> AF000177

EP 1 352 061 B9

<400> 13

5 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 ttagtgtctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 ggtctttcca ttccctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14

<211> 1923

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> c-myb

<310> NM005375

<400> 14

25 atggcccga gacccccgca cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 acaagggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttattacca ggacacaag 480
 agactggggc acagatgggc agaaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaaaggtc aacaggaagg ttatctgcag 600
 ggtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
 atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactcctg ccactggcca gccactggt 720
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcaca aa atgtctccag tcatgttcca 780
 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttcctg ttggggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
 cctggtccc tacctgaaga aagcgctcgc ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattctgg ataatgttaa gaacctctta gaatttgag aaactctca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
 tccaccccc tcatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccocag ctatcaaaag gtcaatctta 1380
 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacggtcccc tgaagatgct acctcagaca cctctcctc tagtgaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgtgtctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg aactctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
 ttctgtctac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttctc gcagacctcg 1680
 cctgtgagag atgcaccgaa tattcttaca agctccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtcctt ggcgagcccc 1800
 ttgcagcctt gtagcagtac ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

55 acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920
 tga 1923

<210> 15

EP 1 352 061 B9

<211> 544
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> c-myc
 <310> J00120

10 <400> 15

```

gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgccgggc cccggccgtc cctggctccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggtttct ggggctttat ctaactcgtc gtagtaattc 180
cagcgagagc cagagggagc gagcgggcgg ccggctaagg tggaaagacc gggcgagcag 240
15 agctgcgctc cgggcgtcct gggaaaggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
gcccagccct cccgctgac ccccagccag cggctccgca cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcctattct gcccatcttg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
caggaccgac ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544
    
```

20

<210> 16
 <211> 618
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25

<300>
 <302> ephrin-A1
 <310> NM004428

30

<400> 16

```

atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattcc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
35 gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgaacc ggcccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcacctggg caaggagtcc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
40 ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480
ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540
cacagtgtcg ccccacgcct ctteccactt gcctggactg tgctgctect tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtga 618
    
```

45 <210> 17
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <400> 17

```

atggcgcccg cgcagcgcgc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgcccgcg 60
ccgcctctcg cgcgcgccga ggacgcgcc cgcgccaaact cggaccgcta cgcctctac 120
tggaaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240
55 ccgcccggcc agcgcagtg gcaactacgt ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcgcgcgcc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagtcc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420
    
```

55

EP 1 352 061 B9

5 gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcca cgctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 ctcagcacca tcccctgtgt ctggaccctc ctgggttctt ag 642

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787

<400> 18

20 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccag gcttcaagcg ctgggagtg aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 25 aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccctctctc tgggctacga gtccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 atgaagggtg tctctctgct cgccctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagt tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 30 cacctgcccc tggccctggg catcgccctc ttcctcatga cgttcttggc ctccctag 717

<210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784

<400> 19

45 atgcggctgc tgcccctgct gcgactgct ctctgggccc cgttctctcg ctcccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggtgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggcccc tgagggcccc gagacgtttg cttgtacat ggtggactgg 240
 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgtg ggtgtgctcc 300
 ctgccccttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 50 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccaggtgtct gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttctctgtct tctgcaatt 600
 ctgtga 606

<210> 20
 <211> 687
 <212> DNA

EP 1 352 061 B9

<213> Homo sapiens

<300>

<302> ephrin-A5

5 <310> NM001962

<400> 20

10 atgtttgcacg tggagatggt gacgctgggtg tttctgggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60
caggaccocgg gctccaaggc cgctcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
cccagattcc agaggggtga ctacatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatggt 180
ttctgccttc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
atggatgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaagggtt caagagatgg 300
gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaa attccagctc 360
15 ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
tctgcaatcc cagataatgg aagaagggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg tttctgatgt taacgacaaa 540
gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccgc 600
ggcgagaacg cggcacaaac accaaggata cccagccgcc ttttggcaat cctactgttc 660
20 ctccctggcga tgctttttgac attatag 687

<210> 21

<211> 2955

<212> DNA

25 <213> Homo sapiens

<400> 21

30

35

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgctgcc 120
 ggggtgggaag aagtcagtggt ctacgatgaa aacctgaaca ccattccgcac ctaccagggtg 180
 5 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240
 ggggcccatt gcattctacac agagatgctc ttcactgtga gagactgcag cagcctccct 300
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagacctc aacttgattt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc ctctctggtc gaggccccct acctcaaagt agacaccatt 420
 gctgcagatg agagcttctc ccaggctgac tctgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 10 gaagtcagga gctctggggc tcttactcgg aatggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctcttct ttctgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggag agagcacatc tctggtgatt 660
 gctcggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 aacggggatg gggaaatggat ggtgcctatt gggcagatga cctgcaagcc tggctatgag 780
 cctgagaatg gcgtggcatg caaggcttgc cctgcagga cattcaaggc cagccaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agcgcctccc ctgcagaggg gtctccatc 900
 15 tgcacctgtc ggaccggtta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcatgcat 960
 agcgtcccat cagggtcccc caatgttate tccatcgta atgagacgtc catcattctg 1020
 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctaca catcatctgc 1080
 aaaaagtgcc gggcagaccg ccggagctgc tcccgtctgt acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 cccaggcagc tgggacctgac ggagtgcgc gtctccatca gcagcctgtg ggcccacacc 1200
 ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagctcca gcaagagtcc ctccccca 1260
 20 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagcgcctc cctccaccgt tcccatcatg 1320
 caccaagtca gtgccactat gaggagcate acctgtcat ggccacagcc ggagcagccc 1380
 aatggcatca tcttgacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacagggtgc tgcccgcact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagttag agctgagggg gcagctgccc 1620
 25 ctgatgtgtg gctcggcagc ggccggggtc gtgttcgttg tgccttggg ggccatctct 1680
 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagc aaagagctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctccccaggg atgaagatct acattgacct ctctacttat 1800
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcggagc aggggagttt ggagaagtgt acaaggggag tttgaaactg 1920
 30 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagacctga aggcagggta ctccggagaag 1980
 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggac agttcgacca tccaaacatc 2040
 attcgcctgg aggggtgtgt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
 gagaagtgtg cattggattc tttctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 ctgtgtggta tgetcagggg catcgtctgt ggcattgaagt acctggctga gatgaattat 2220
 gtgcatcggg acctggctgc taggaacatt ctggtaacaa gtaacctggt gtgcaagggt 2280
 35 tccgactttg gctctcccc ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
 tcttggggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgactt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

 40 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgcatc cgagcaggac 2520
 taccggctgc ccccaccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgcggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgctg gccttcccag 2700
 45 cccctgctcg accgctccat ccagacttc acggccttba ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgcctca aaatgggtcca gtacagggac agcttctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955

50 <210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <400> 22

EP 1 352 061 B9

	atggctctgc	ggagctggg	ggccgcgctg	ctgctgctgc	cgctgctcgc	cgccgtggaa	60
	gaaacgctaa	tggactccac	tacagegact	gctgagctgg	gctggatggt	gcatcctcca	120
	tcaggggtag	aagaggtgag	tggctacgat	gagaacatga	acacgatccg	cacgtaccag	180
5	gtgtgcaacg	tgtttgagtc	aagccagaac	aactggctac	ggaccaagtt	tatccggcgc	240
	cgtggcgcgc	accgcatcca	cgtggagatg	aagttttcgg	tgcgtgactg	cagcagcatc	300
	cccagcgtgc	ctggctcctg	caaggagacc	ttcaacctct	attactatga	ggctgacttt	360
	gactcggcca	ccaagacctt	ccccactgg	atggagaatc	catgggtgaa	ggtggatacc	420
	attgcagccg	acgagagctt	ctcccagggtg	gacctgggtg	gccgcgtcat	gaaaatcaac	480
	accgaggtgc	ggagcttcgg	acctgtgtcc	cgcagcggct	tctacctggc	ctccaggac	540
10	tatggcggct	gcatgtccct	catcgcctg	cgtgtctctt	accgcaagtg	ccccgcgctc	600
	atccagaatg	gcgccatctt	ccaggaaac	ctgtcggggg	ctgagagcac	atcgtctggtg	660
	gctgcgccgg	gcagctgcac	cgccaatg	gaagaggtgg	atgtaccat	caagctctac	720
	ctgaaacggg	acggcgagtg	gctggtgccc	atcgggcgct	gcatgtgcaa	agcaggcttc	780
	gagggcgttg	agaatggcac	cgtctgccga	ggttgtccat	ctgggacttt	caaggccaac	840
	caaggggatg	aggcctgtac	ccactgtccc	atcaacagcc	ggaccacttc	ggaaggggcc	900
15	accaactgtg	tctgccgcaa	tggctactac	agagcagacc	tggacccccct	ggacatgccc	960
	tgcacaacca	tccccctcgc	gccccaggct	gtgatattcca	gtgtcaatga	gacctccctc	1020
	atgctggagt	ggaccctctc	ccgcgactcc	ggaggccgag	aggacctcgt	ctacaacatc	1080
	atctgcaaga	gctgtggctc	gggcccgggt	gcctgcaccc	gctgcgggga	caatgtacag	1140
	tacgcaccac	gccagctagg	cctgaccgag	ccacgcatct	acatcagtga	cctgctggcc	1200
20	cacaccacag	acaccttcca	gatccaggct	gtgaacggcg	ttactgacca	gagccccttc	1260
	tcgcctcagt	tgcctctgt	gaacatcacc	accaaccagg	cagctccatc	ggcaggtctc	1320
	atcatgcatc	aggtgagccg	caccgtggac	agcattacc	tgctctggtc	ccagccagac	1380
	cagcccaatg	gcgtgatcct	ggactatgag	ctgcagtact	atgagaagga	gctcagtgag	1440
	tacaacgcca	cagccataaa	aagccccacc	aacacggcca	ccgtgcaggg	cctcaaagcc	1500
	ggcgccatct	atgtcttcca	ggtgcgggca	cgcaccgtgg	caggctacgg	gcgctacagc	1560
25	ggcaagatgt	acttccagac	catgacagaa	gccgagtacc	agacaagcat	ccaggagaag	1620
	ttgccactca	tcactggctc	ctcggccgct	ggcctggctc	tcctcattgc	tgtggttgtc	1680
	atcgccatcg	tgtgtaacag	acgggggttt	gagcgtgctg	actcggagta	cacggacaag	1740
	ctgcaacact	acaccagtgg	ccacatgacc	ccaggcatga	agatctacat	cgatcctttc	1800
	acctacgagg	acccaacga	ggcagtgccg	gagtttgcca	aggaaattga	catctcctgt	1860
	gtcaaaattg	agcaggtgat	cggagcaggg	gagtttgccg	aggctctgag	tggccacctg	1920
30	aagctgccag	gcaagagaga	gatctttgtg	gccatcaaga	cgctcaagtc	gggctacacg	1980
	gagaagcagc	gccgggactt	cctgagcgaa	gcctccatca	tgggccaagt	cgaccatccc	2040
	aacgtcatcc	acctggaggg	tgtcgtgact	aagagcacac	ctgtgatgat	catcaccgag	2100
	ttcatggaga	atggctccct	ggactccttt	ctccggcaaa	acgatgggca	gttcacagtc	2160
	atccagctgg	tgggcctgct	tcggggcctc	gcagctggca	tgaagtacct	ggcagcatg	2220
	aactatgttc	accgtgacct	ggctgcccgc	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctgggtctgc	2280
35	aaggtgtcgg	actttgggct	ctcacgcttt	ctagaggacg	atacctcaga	ccccacctac	2340
	accagtgcc	tgggcggaaa	gatccccatc	cgctggacag	ccccggaagc	catccagtac	2400
	cggaagtcca	cctcggccag	tgatgtgtgg	agctacggca	ttgtcatgtg	ggaggtgatg	2460
	tcctatgggg	agcggcccta	ctgggacatg	accaaccagg	atgtaatcaa	tgccattgag	2520
	caggactatc	ggctgccacc	gccccatggc	tgcccagcgc	ccctgcacca	actcatgctg	2580
40	gactgttggc	agaaggaccg	caaccaccgg	cccaagtctg	gccaaattgt	caacacgcta	2640
	gacaagatga	tccgcaatcc	caacagcctc	aaagccatgg	cgccccctctc	ctctggcatc	2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
45	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaaaa	cctgaacagt	atccaggtga	tgcggggcga	gatgaaccag	2940
	attcagctcg	tggagggcca	gccactcgcc	aggaggccac	gggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
50	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatTTTTT	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3188

55 <210> 23
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

EP 1 352 061 B9

<400> 23

atggccagag cccgcccgcc gccgcccgcg tcgcccgcgc cggggcttct gccgctgctc 60
 cctccgctgc tgctgctgcc gctgctgctg ctgcccgcgc gctgcccggc gctggaagag 120
 5 acccccatgg acacaaaatg ggtaacatct gaggttggct ggacatctca tccagaaagt 180
 ggggtgggaag aggtgagtg gctacgatgag gccatgaatc ccatccgcac ataccaggtg 240
 tgtaatgtgc gcgagtcaag ccagaacaac tggcttcgca cggggttcat ctggcggcgg 300
 gatgtgcagc ggggtctact ggagctcaag tctactgtgc gtgactgcaa cagcatcccc 360
 aacatccccg gctcctgcaa ggagaccttc aacctctctt actacgaggc tgacagcgat 420
 10 gtggcctcag cctcctcccc cttctggatg gagaacctct acgtgaaagt ggacaccatt 480
 gcacccgatg agagcttctc gcggctggat gccggccgtg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540
 tttggggcac tttccaaggc tggcttctac ctggccttcc aggaccaggg cgcctgcatg 600
 tcgctcatct ccgtgcgcg cttctacaag aagtgtgcat ccaccaccgc ccacctcgca 660
 cctctccccg agacctcac tggggcggag cccacctcgc tggctattgc tctctggacc 720
 tgcattccca acgcccgtga ggtgtcgggt ccaactcaagc tctactgcaa cggcgatggg 780
 15 gagggtgag tgctctgtgg tgctctgcacc tgtgccaccg gccatgagcc agctgccaaag 840
 gaggctccagt gccgcccctg tccccctggg agctacaagg cgaagcaggg agagggggccc 900
 tcacctccat gtccccccaa cagccgtacc aacctccccg ccgccagcat ctgcacctgc 960
 cacaataact tctacctgac agactcggac ctctgggaca gtgctgtac caccgtgcca 1020
 tctccatccc gagggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacct cactgatcct cagctgggat 1080
 gagccccggg acctgggtgt ccgggatgac ctctctgtaca atgtcatctg caagaagtgc 1140
 20 catggggctg gaggggcctc agcctgctca cgctgtgatg acaacgtgga gtttgtgcct 1200
 cggcagctgg gcctgtcggg gcccccgggtc cacaccagcc atctgctggc ccacacgcgc 1260
 tacaccttg aggtgcaggc ggtcaacggt gtctcgggca agagccctct gccgcctcgt 1320
 tatgcggccc tgaatatcac cacaaaccag gctgccccgt ctgaagtgcc cacactaacg 1380
 ctgcacagca gctcaggcag cagcctcacc ctatctggg cacccccaga gcggcccaca 1440
 ggagtcattc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcgagggcat gcctccaca 1500
 25 gtgaccagcc agatgaactc cgtgcagctg gacgggcttc ggcctgacgc ccgctatgtg 1560
 gtccaggctc gtgcccgcac agtagctggc tatgggcagt acagccgccc tgccgagttt 1620
 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggagcagct tccccctatc 1680
 gtgggctccg ctacagctgg gcttgtcttc gtggtggctg tcgtggctcat cgctatcgtc 1740
 tgctcaggga agcagcgaca cggctctgat tcggagtaca cggagaagct gcagcagtac 1800
 attgctcctg gaatgaaggt ttatatgtac ccttttacct acgaggacce taatgaggtc 1860
 30 gttcgggagt ttgccaagga gatcgacgtg tcctgcgtca agatcgagga ggtgatcggg 1920
 gctggggaat ttggggaagt gtgccgtggt cgactgaaac agcctggccg ccgagaggtg 1980
 tttgtggcca tcaagacgct gaaggtgggc tacaccgaga ggcagcggcg ggacttecta 2040
 agcagggcct ccatcatggg tcagtttgat caccccaata taatccggct cgagggcgtg 2100
 gtcacaaaaa gtcggccagt tatgatcttc actgagttca tggaaaactg cgcctggac 2160
 35 tccttctctc ggctcaacga tgggcagttc acggtcatcc agctgggtggg catggtgcgg 2220
 ggcattgctg ccggcatgaa gtacctgtcc gagatgaact atgtgcaccg cgacctggct 2280
 gctcgcaaca ccttgtcaa cagcaacctg gtctgcaaag tctcagactt tggcctctcc 2340
 cgcttctctg aggatgacct ctccgatcct acctacacca gtteccctggg cgggaagatc 2400
 cccatccgct ggactgcccc agaggccata gcctatcgga agttcacttc tgctagtgat 2460
 gtctggagct acggaattgt catgtgggag gtcattgagct atggagagcg accctactgg 2520
 40 gacatgagca accaggatgt catcaatgcc gtggagcagg attaccggct gccaccacc 2580
 atggactgct ccacagcact gcaccagctc atgctggact gctgggtgcg ggaccggaac 2640
 ctgaggccca aattctccca gattgtcaat acctgggaca agctcatccg caatgctgcc 2700
 agcctcaagg tcattgccag cgctcagttt ggcattgtac agccccctct ggaccgcacg 2760

 45
 gtcccagatt acacaacctt cagcagagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
 cggtaacaag agagcttctg cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggg gggccagatg 2880
 acggcagaag acctgctccg tattggggtc acctgggccc gccaccagaa gaagatcctg 2940
 agcagtatcc aggacatgcy gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

<210> 24

<211> 2964

<212> DNA

<213> Homo sapiens

55

<400> 24

EP 1 352 061 B9

atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tctgtggccg cagctttgga agagaccctg 60
 ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
 5 tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtg ggtcccacgg 240
 cggggcgccg tccacgtgta cgccaagctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
 cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcg 360
 gacacggcca cggccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
 gtggccggcg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480
 gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
 10 caggggtgct gcatggccct gctatccctg cacctcttct acaaaaagtg cgcccagctg 600
 actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccggtggc 660
 ggtagctgcg tgggtgatgc cgtccccgcc cctggcccca gccccagcct ctactgccc 720
 gaggatggcc agtggggcga acagccggtc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
 gcagctgagg ggaacaccaa gtgcccaggc tgtgcccagg gcacctcaa gccctgtca 840
 ggagaagggg cctgcccagc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
 15 gtctgccagt gccgcgtcgg ggaacttccgg gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960
 accaccccct ctctggctcc gcggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
 ctggaatgga gtgccccctt ggagctctgg gcccagagag acctcaccta cgcctccgc 1080
 tgccgggagt gccgaccgg aggtcctctg gcgcccctgc ggggagacct gacttttgac 1140
 cccggccccc gggaccctgg ggagccctgg gtgggtggct gagggctacg tccggacttc 1200
 20 acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ccttagccac ccttagccac ggggcccgtc 1260
 ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtac ctctgcagt gtctgacatc 1320
 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcacc 1380
 agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga gggctccagc 1440
 agcgtgcggg tctgaagac gtcagaaaac cgggcagagc tgccggggct gaagcgggga 1500
 gccagctacc tggtgacggg acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcgccag 1560
 25 gaacatcaa gccagaccca actggtatgag acgcagggct ggcgggagca gctggccctg 1620
 attgccggca cggcagtcgt ggggtgggtc ctggtcctgg tggctattgt ggtcgcagt 1680
 ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
 tatctcatcg gacatggtac taaggtctac atcgaccct tcacttatga agaccctaat 1800
 gaggctgtga ggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
 attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgccg tcaaggcccc aggggaagaag 1920
 30 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
 tttctgagc agccctccat catggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgctggag 2040
 ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
 ctggactcct tctgcccgt aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
 ctgcccggca tgcctcggg catgcccgtac cttgcccaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
 35 ctttcccgat tctgaggga gaactcttcc gatcccacct acacgagctc cctgggagga 2340
 aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgc 2400
 agtgatgctt ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccc 2460
 tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgcc 2520
 ccgcccagac actgtcccac ctccctccac cagctcatg tggactgttg gcagaaagac 2580
 40 cggaatgccc gggcccgtt cccccagggt gtcagcgcgc tggacaagat gatccggaac 2640
 cccgccagcc tcaaaatcgt ggcccgggag aatggcgggg cctcacacc tctcctggac 2700
 cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtggcg agtggcttcg ggccatcaaa 2760
 atgggaagat acgaagccc tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggtcagc 2820
 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
 atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
 45 ggaggaccgg ccccgcagta ctga 2964

<210> 25

<211> 1041

<212> DNA

50 <213> Homo sapiens

<300>

<302> ephrin-B1

<310> NM004429

55 <400> 25

EP 1 352 061 B9

atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
 5 gacatcatct gccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactaaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagtctctg accccaacgt gttggtcacc 300
 tgcfaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagt cagccccaac 360
 tacatgggccc tggagtcca gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 10 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gaggggccca 660
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 ttgcgcccctg tcgggtcccg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 15 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc a gagccccggc 1020
 aacatctact acaaggctctg a 1041

<210> 26
 <211> 1002
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <400> 26

atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120
 30 aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 atttgcccca aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420
 35 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagtctt gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 agacgtccag aactagaagc tggtaaaat ggaagaagt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaadc caggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720
 atcatcatca cgctgggtgg cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 40 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc aactggcca cacccaagcg cagcggcaac 840
 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
 atgccccgc agagcccggc gaacatttac tacaaggctc ga 1002

<210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 27

55

EP 1 352 061 B9

atggggcccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
 gt.tttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggCGaataag 120
 aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
 5 ctcctgcccc gggccccggc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
 ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
 cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
 agccctaate tctggggcca cgagtccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
 tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgctt aaccagaggc 480
 atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
 10 gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
 gagaacctgc caggtgaccc caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccccctg 660
 cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggetggcgct gctcttgctg 720
 ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggcca gctctcggag 780
 agtcgccacc ctggctcctgg ctccctcggg aggggaggggt ctctgggcct ggggggtgga 840
 ggtgggatgg gacctcggga ggtgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
 15 gggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggta ctatgggcat 960
 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacateta ctacaaggta 1020
 tga 1023

20 <210> 28
 <211> 3399
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> telomerase reverse transcriptase
 <310> AF015950

30 <400> 28

atgcccgcgc cccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
 gtgctgccgc tggccacggt cgtgcccgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
 cgcggggacc cggcggcttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctgggtgtg cgtgccctgg 180
 35 gacgcacggc cccccccgc cccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
 gtggcccag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaacgtgct ggccttcggc 300
 ttgcgcgctgc tggacggggc ccgcgggggg cccccgagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggctg ggggctgctg 420
 ctgcccgcgc tgggcgacga cgtgctgggt cacctgctgg cacgctgcgc gctctttgtg 480
 ctgggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgcggccgc cgctgtacca gctcggcct 540
 gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcaaa 600
 40 cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccc tgcccaagag gccaggcgt 720
 ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gtggggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
 aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
 gaagccacct ctttggaggg tgcgctctct ggcacgcgc actcccacc atccgtgggc 900
 45 cggcagacc acgcgggccc cccatccaca tcgcggccac cacgtccctg ggacagcct 960
 tgtccccgg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
 ctgcccct ccttctact cagctctctg aggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
 gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgc 1140
 cgctgccc agcgtactg gcaaatgcgg cccctgttc tggagctgct tgggaaccac 1200
 gcgagtgcc cctacgggggt gctcctcaag aogcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
 50 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
 gaggacacag acccccgtgc ctgggtgcag ctgctcggc agcacagcag cccctggcag 1380
 gtgtacggct tcgtgcgggc ctcctgcgc cggctgggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
 aggcacaacg aacgcgctt cctcaggaac accaagaagt tcatctcct ggggaagcat 1500
 gccaaagctct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggctg 1560
 55 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
 ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtcttcc 1680
 ttttatgtca cggagaccac gtttcaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

EP 1 352 061 B9

tggagcaagt tgcaaagcat tggaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgCGGGag 1800
 ctgtcGgaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaaGCC tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 5 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggCG cggcgcctcg gcctcctggg cgcctctgtg 2040
 ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcacctcg tgctgCGTgt gCGGGccag 2100
 gacccgcccG ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgCGta cgacaccatc 2160
 ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcGCC agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
 10 gtgCGtcggT atgcccgtggT ccagaaggcc gccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggtcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgcccgtc gtcatcGagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttCGa cgtcttCGta cgttctatgt gccaccacgc cgtgCGcatc 2460
 agggGcaagt cctacgtCCA gtGCCagggg atcccGcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgCagcc tgtgctacgg cGacatggag aacaagctgt ttgCGgggat tCGGCGggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggT ggatgatttc ttgttggTga cacctcacct caccacgCG 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggT gtccctgagT atggctgCGt ggtgaacttg 2700
 cggaaGacag tggTgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttGtt 2760
 cagatgcccG cccacggcct attcccctgg tCGggcctGc tGctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtGcaga tCGactactc cagctatgCC cggacctcca tcagagccag tctcacctc 2880
 aaccgCGgct tcaaggctgg gaggaacatg cgtCGcaaac tcttggggT ctgCGgctg 2940
 20 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggt gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tccctcctgct gcaggcgtac aggtttcagc catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca ttttctctGc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgCaggga tGtCGctggg gGccaaggGc 3180
 gCGcCGggc ctctgcccctc cGaggccgTg cagTggctgT gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgTgt cacctacgTg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 25 acgCagctga gtcGgaagct cccgGGgacg acgctGactg ccctggaggc cGcagccaac 3360
 cCGGcactGc cctcagactc caagaccatc ctGgactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

<400> 29

40 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgatc caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt 180
 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
 45 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggctctag taggaaataa atgtgatttg 360
 ccttctagaa cagttagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

50 <210> 30
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> mdr-1
 <310> AF016535

<400> 30

atggatcttg aaggggaccg caatggagga gcaagaaga agaacttttt taaactgaac 60
 5 aataaaagtg aaaaagataa gaaggaaaag aaaccaactg tcagtgtatt ttcaatgttt 120
 cgctattcaa attggcttga caagtgtgat atgggtggtg gaactttggc tgccatcadc 180
 catggggctg gacttcctct catgatgctg gtgtttggag aatgacaga tatctttgca 240
 aatgcaggaa atttagaaga tctgatgtca aacatcacta atagaagtga tatcaatgat 300
 acagggttct tcatgaatct ggagggaagac atgaccaggc atgcctatta ttacagtgga 360
 10 attgggtgctg ggggtgctggt tgctgcttac attcagggtt cattttggtg cctggcagct 420
 ggaagacaaa tacacaaaat tagaaaacag ttttttctag ctataatgcg acaggagata 480
 ggctgggttg atgtgcacga tggtagggag cttaacaccg gacttacaga tgatgtctcc 540
 aagattaatg aaggaattgg tgacaaaatt ggaatgttct ttcagtcaat ggcaacatct 600
 ttcactgggt ttatagtagg atttacacgt ggttggaaag taacccttgt gattttggcc 660
 atcagtctcg ttcttggact gtcagctgct gtctgggcaa agatactatc ttcatttact 720
 15 gataaagaac tcttagcgtg tgcaaaagct ggagcagtag ctgaagaggc cttggcagca 780
 attagaactg tgattgcatt tggaggacaa aagaaagaac ttgaaaggta caacaaaaat 840
 ttagaagaag ctaaaagaat tgggataaag aaagctatta cagccaatat ttctataggc 900
 gctgctttcc tgctgatcta tgcatcttat gctctggcct tctgggatgg gaccaccttg 960
 gtctctcag gggaatattc tattggacaa gtaactcactg tattttctgt ataattggg 1020
 gcttttagtg ttggacaggc atctccaagc attgaagcat ttgcaaatgc aagaggagca 1080
 20 gcttatgaaa tcttcaagat aattgataat aagccaagta ttgacagcta ttcgaagagt 1140
 gggcacaaaac cagataatat taagggaaat ttggaattca gaaatgttca cttcagttac 1200
 ccatctcga aagaagttaa gatcttgaag ggtctgaacc tgaaggtgca gagtgggcag 1260
 acggtggccc tggttgga aagtggtggt gggaagagca caacagtcca gctgatgagc 1320
 aggtctctatg accccacaga ggggatggtc agtgttgatg gacaggatat taggaccata 1380
 aatgtaaggt ttctacggga aatcatttggg tgggtgagtc aggaacctgt attgtttgcc 1440
 25 accacgatag ctgaaaacat tcgctatggc cgtgaaaatg tcaccatgga tgagattgag 1500
 aaagctgtca aggaagccaa tgccatagac tttatcatga aactgcctca taaatttgac 1560
 accctgggtg gagagagagg ggcccagttg agtgggtggc agaagcagag gatcgccatt 1620
 gcacgtgccc tggttcgcaa ccccaagatc ctcttgcctg atgaggccac gtcagccttg 1680
 gacacagaaa gcgaagcagt ggttcaggta gctctggata aggccagaaa aggtcggacc 1740
 accattgtga tagctcatcg tttgtctaca gttcgtaatg ctgacgtcat cgtctgtctc 1800
 30 gatgatggag tcatgttggg gaaaggaaat catgatgaac tcatgaaaga gaaaggcatt 1860
 tacttcaaac ttgtcacaat gcagacagca ggaaatgaag ttgaattaga aaatgcagct 1920
 gatgaatcca aaagtgaat tgatgccttg gaaatgtctt caaatgattc aagatccagt 1980
 ctaataagaa aaagatcaac tcgtaggagt gtccgtggat cacaagccca agacagaaag 2040
 cttagtacca aagaggctct ggtgaaaagt atacctccag tttccttttg gaggattatg 2100
 35 aagctaaatt taactgaatg gccttatttt gttgttggg tattttgtgc cattataaac 2160
 ggagggcctgc aaccagcatt tgcaataata ttttcaaaga ttataggggt ttttacaaga 2220
 attgatgata ctgaaaacaa acgacagaat agtaacttgt tttcactatt gtttctagcc 2280
 ctggaatta tttcttttat tacatttttc cttcagggtt tcacatttgg caaagctgga 2340
 gagatcctca ccaagcggct ccgatacatg gttttccgat ccatgctcag acaggatgtg 2400
 agttgggttg atgaccctaa aaacaccact ggagcattga ctaccaggct cgccaatgat 2460
 40 gctgtcaag ttaaaggggc tataggttcc aggccttctg taattacca gaattatgca 2520
 aatcttggga caggaataat tatatcttcc atctatggtt ggcaactaac actgttactc 2580
 ttagcaattg tacccatcat tgcaatagca ggagtgttg aaatgaaaat tttgtctgga 2640
 caagcactga aagataagaa agaactagaa ggtgctggga agatcgctac tgaagcaata 2700
 gaaaacttcc gaaccgttgt ttctttgact caggagcaga agtttgaaca tatgtatgct 2760
 cagagtttgc aggtaccata cagaaactct ttgaggaaag cacacatctt tggaaattaca 2820
 45 ttttccctca cccaggcaat gatgtatttt tcctatgctg gatgtttccg gtttggagcc 2880
 tacttgggtg cacataaaact catgagcttt gaggatgttc tghtagtatt ttcagctgtt 2940
 gtctttggtg ccatggccgt ggggcaagtc agttcatttc ctctgacta tgccaagcc 3000
 aaaatatcag cagccacat catcatgatc attgaaaaaa cccctttgat tgacagctac 3060
 agcacggaag gcctaattgcc gaacacattg gaaggaaatg tcacatttgg tgaagtgtgta 3120
 50 ttcaactatc ccacccgacc ggacatccca gtgcttcagg gactgagcct ggaggtgaag 3180
 aagggccaga cgctggctct ggtgggcagc agtggctgtg ggaagagcac agtggctccag 3240
 ctctgggagc ggttctacga ccccttggca gggaaagtgc tgcttgatgg caaagaaata 3300
 aagcagactga atgttcagtg gctccgagca cacctgggca tcgtgtccca ggagcccatc 3360
 ctggttgact gcagcattgc tgagaacatt gcctatggag acaacagccg ggtgggtgtca 3420
 caggaagaga ttgtgagggc agcaaaagag gccaacatag atgccttcat cgtgactctg 3480
 55 cctaataaat atagcactaa agtaggagac aaaggaaact agctctctgg tggccagaaa 3540
 caacgcattg ccatagctcg tgcccttgtt agacagctc atattttgct tttggatgaa 3600
 gccacgtcag ctctggatag agaaagtga aaggtgttcc aagaagccct ggacaaagcc 3660
 agagaaggcc gcacctgcat tgtgattgct caccgctgt ccaccatcca gaatgcagac 3720

EP 1 352 061 B9

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
 gcacagaaaag gcattctatctt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
 <211> 1318
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
 <310> XM009232

15 <400> 31

atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
 tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
 ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgctgctgt ggaagaagg agaagagctg 180
 gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
 20 actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
 ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
 gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgcca 480
 aaggatgacc gccacctccg tggtgtggtc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
 tcccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaaccgag 600
 25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccc cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
 ggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagacttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
 atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggtg 780
 agaggctgtg caaccgcctc aatgtgccaa catgccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
 aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
 cagtaccgca gtggggctgc tctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
 30 ctgctaataga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaac ctgaaatccc 1020
 cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
 cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140
 ctatgaaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260
 35 tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> Bak
 <310> U16811

50 <400> 32

atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
 tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
 50 taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga ccagagatg 180
 gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
 atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtcc agaccatgtt gcagcacctg 300
 cageccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
 agtggcatca attggggcgg tgtggtggtt ctctgggct tggctaccg tctggcccta 420
 55 cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgctt cgtggctgac 480
 ttcattgctg atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
 ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctggtgg ttctgggtgt ggttctgtgt 600
 ggccagtttg tggtaggaag attcttcaaa tcatga 636

EP 1 352 061 B9

<210> 33
 <211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

10

<400> 33

```

atggacgggt cgggggagca gcccagaggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
15 gaggcaccgg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgcccgtg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
20 ctccctctct actttgggac gccacagtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579
    
```

25

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

<400> 34

```

35 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccgg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgcccgtg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
40 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
ctcctcaagc ctccctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
45 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657
    
```

45

<210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50

<300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

55

<400> 35

EP 1 352 061 B9

5 atggacgggt ccggggagca gccagagggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
 gttgtcggcc ttttctactt tgccagcaaa ctgggtgctca aggccctgtg caccaaggtg 240
 ccggaactga tcagaacctat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgtttg 300
 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

10 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> Bax epsolin
 <310> AF007826

20 <400> 36

25 atggacgggt ccggggagca gccagagggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcctcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtgcaccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgcccga actga 495

30 <210> 37
 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> bcl-w
 <310> U59747

40 <400> 37

45 atggcgacc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 aagctgaggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggaggggcc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcy ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgcacc 180
 ttctctgatc tggcggttca gctgcatgtg accccagget cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360
 caagtgcagg agtggatggc ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatactg aggacagtgc tgaccggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

55 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>

EP 1 352 061 B9

<302> HIF-alpha

<310> U22431

<400> 38

5

atggagggcg cggcgggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac tcgataaaggc ctctgtgatg 180
aggcttacca tcagctatct gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggta tttggatatt 240
10 gaagtgcaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggttttggt 300
atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatacatg 360
ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

15

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt gggataaaga aaccacctat gacctgcttg 660
gtgctgattt gtgaaccat tectcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatag aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
20 gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttagggcgcct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gacaaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaatgtgtc 1080
cttaaacccg ttgaatcttc agatataaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
25 gaagatacaa gtaggctctt tgacaaaact aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcacccaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgtctg ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
30 aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttccgatg gaagcactag acaaagtcca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagtgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaacctatt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atgcttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtccctcaaag cacagttaca 1800
35 gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaaat attgatgtca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980
gataactcaa gtcggacagc ctaccacaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaactgt ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttccctgag aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaatgctca gagaaagcga 2160
40 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaaagaca attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgatgtg 2400
gaag-taatg ctccatataca aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
45 gctttggatc aagttaactg a 2481

45

<210> 39

<211> 481

<212> DNA

50

<213> Homo sapiens

<300>

<302> ID1

<310> X77956

55

<400> 39

EP 1 352 061 B9

5
 atgaaagtcg ccagtggcag caccgccacc gccgcccggg gccccagctg cgcgctgaag 60
 gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggagag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
 gtaaactgtc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctggtgcc 240
 accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
 atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
 gggctgcccg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
 gaggcggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttggtgc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
 a 481

10
 <210> 40
 <211> 110
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID2B
 <310> M96843
 20
 <400> 40

25
 tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ygaaaaacag cctggtggac caccgcctgg 60
 gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

<210> 41
 <211> 486
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID4
 <310> Y07958
 35
 <400> 41

40
 atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
 ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag caccggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
 gcggcggcgg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcggccg aggcggcggc cgacgagccg 180
 gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgcc 240
 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt taccgactac 300
 atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggcc tgcagggca gccaccaccg 360
 cccgcgcccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgcctc 420
 45 actgcgctca acaccgaccc ggccggcggc gtsaacaagc agggcgacag catctctgtgc 480
 cgctga 486

50
 <210> 42
 <211> 462
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> IGF1
 <310> NM000618
 55
 <400> 42

EP 1 352 061 B9

5 atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcctg 60
 aagggtgaaga tgcacacccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
 accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtgat 180
 gctcttcagt tctgtgtgtg agacaggggc ttttatttca acaagcccac aggggtatggc 240
 tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt cgggagctgt 300
 gatctaagga ggctggagat gtattgctga cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
 gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

10 <210> 43
 <211> 591
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PDGFA
 <310> NM002607

20 <400> 43

atgaggacct tggcttgctt gctgctctc ggctgctgat acctgccc a tgttctggcc 60

25 gaggaagccg agatcccccg cgagggtgac gagaggctgg cccgcagtc gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggcccctg 240
 cccatctcga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 30 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgctgctcgc 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591

35 <210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

45 <400> 44

atggccaagc ctgaccacgc taccagtgaa gtctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 50 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acctcctgaa gagtgaccat 180
 cctgctgtgg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattgggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggaactgggag ggtggctctg atgagcagag actgagcgtc 300
 gacagtggct acatcattcc tctgectgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctccgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 55 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tctctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911

EP 1 352 061 B9

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

5 <302> PDGFRB
<310> XM003790

<400> 45

10
15
20
25
atgcggcttc cgggtgcat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
ctcctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
gagcttgctc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccgggtg 180
gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
accacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
ccagatccca ccgtgggctt cctccctaag gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
cacgagaaga aaggggacgt tgcaactgct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
gtgcagactg tgggccgcca gggtgagaac atcacccctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgaaagaaa gtggggcggct ggtggagccg 780
gtgactgact tcctcttggg tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900
caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gtccttggga 960
gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
gaggcctacc caccgcccac tgcctgtggg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
agcgtggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
ctgacactgg ttccgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

30
35
40
gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgctg 1260
gagctaagtg agageccacc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
atgcccagc cgaacatcat ctggctctgc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
ctgcccgcca cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtgggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
gatcggccac tgtcgggtcg ctgcacgctg cgcaacgctg tgggccagga cacgcaggag 1560
gtcatcgtgg tgccacactc cttgcccttt aaggtggtgg tgatctcagc catcctggcc 1620
ctgggtgggtc tcaccatcat ctecccttat atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgcccgg ggaccagctt 1800
gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggagg cacggttcat 1860
ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

45 <210> 46
<211> 1176
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

50 <302> TGFbeta1
<310> NM000660

<400> 45

55

EP 1 352 061 B9

atgccgcccc cccgggctgcg gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgcctg gcccgccggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcggg agcgcacatcga ggccatcccgc ggccagatcc tgtccaagct gccgctcgcc 180
 5 agccccccga gccaggggga ggtgcccggc ggccccgtgc ccgaggccgt gctcgccccg 240
 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccggc gtgctaattg tggaaccaca caacgaaatc 350
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 10 cgatacctca scaaccggct gctggcacc agcgaactgc cagagtgggt atcttttgac 600
 gtcaccggag ttgtgcccga gtgggtgagc cgtggagggg aaattgaggg ctcttcgctt 660
 agcgcaccat gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc atctatggca tgaaccggcc tctcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgtgga gagggcccag catctgaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgcgtgag gcagctgtac 900
 15 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tccggccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcggcgg ccgctgctg cggtgccgag 1080
 gcgctggagc cgctgcccac cgtgtactac gtggccgcca agcccaaggt ggagcagctg 1140
 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

20
 <210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25
 <300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

30
 <400> 47

atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcate tggtcacggg cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 35 cgcgggcaga tcttgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcttgagccc 180
 gaggaagtcc ccccggagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggagggcggc cgcttgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggaggttt acaaaataga catgccgccc ttcttccctt ccgaaaatgc catccccgcc 360

40 actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcgtt tgcagaacct aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 acccagcgtc acatcgacag caaagtgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 45 aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatcca 720
 aataaaaagt aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
 agtgggtgat agaaaactat aaagtccact aggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
 ctctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtgaaat ggatacacga acccaaaggg 1020
 50 tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcaggttcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttgctgc 1140
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaac acccaagatt 1200
 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

55
 <210> 48
 <211> 1239
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

EP 1 352 061 B9

<300>
 <302> TGFbeta3
 <310> XM007417

5 <400> 48

```

atgaagatgc  acctgcaaag  ggctctgggtg  gtcctggccc  tgctgaactt  tgccacggtc  60
agcctctctc  tgtccacttg  caccaccttg  gacttcggcc  acatcaagaa  gaagaggggtg  120
gaagccatta  ggggacagat  cttgagcaag  ctcagggtca  ccagccccc  tgagccaacg  180
10  gtgatgacct  acgtccccta  tcaggctctg  gccctttaca  acagcaccgg  ggagctgctg  240
gaggagatgc  atggggagag  ggaggaaggc  tgcacccagg  aaaacaccga  gtcggaatac  300
tatgccaaaag  aaatccataa  attcgacatg  atccaggggc  tggcggagca  caacgaactg  360
gctgtctgcc  ctaaaggaat  tacctccaag  gttttccgct  tcaatgtgtc  ctcagtggag  420
aaaaatagaa  ccaacctatt  ccgagcagaa  ttccgggtct  tgcgggtgcc  caaccccgagc  480
15  tctaagcggg  atgagcagag  gatcgagctc  ttccagatcc  ttcggccaga  tgagcacatt  540
gccaaacagc  gctatatcgg  tggcaagaat  ctgcccacac  ggggactgac  cgagtggctg  600
tcctttgatg  tcaactgacac  tgtgctgag  tggctgttga  gaagagagtc  caacttaggt  660
ctagaaaatca  gcattcactg  tccatgtcac  acctttcagc  ccaatggaga  taccctggaa  720
aacattcacg  aggtgatgga  aatcaaatc  aaaggcgtgg  acaatgagga  tgaccatggc  780
cgtggagatc  tggggcgctc  caagaagcag  aaggatcacc  acaaccctca  tctaactctc  840
20  atgatgattc  cccacacccg  gctcgacaac  ccgggcccagg  ggggtcagag  gaagaagcgg  900
gctttggaca  ccaattactg  cttccgcaac  ttggaggaga  actgctgtgt  gcgccccctc  960
tacattgact  tccgacagga  tctgggctgg  aagtgggtcc  atgaacctaa  gggctactat  1020
gccaacttct  gctcaggccc  ttgcccatac  ctccgcagtg  cagacacaac  ccacagcagc  1080
gtgctgggac  tgtacaacac  tctgaacctt  gaagcatctg  cctcgccttg  ctgcgtgccc  1140
caggacctgg  agcccctgac  catcctgtac  tatgtggga  ggaccccaa  agtggagcag  1200
25  ctctccaaca  tgggtggtgaa  gtcttgtaaa  tgtagctga  1239
    
```

30 <210> 49
 <211> 1704
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TGFbetaR2
 <310> XM003094

<400> 49

```

40  atgggtcggg  ggctgctcag  gggcctgtgg  ccgctgcaca  tcgtcctgtg  gacgcgtatc  60
    gccagcacga  tcccaccgca  cgttcagaag  teggtaata  acgacatgat  agtcactgac  120
    
```

45

50

55

EP 1 352 061 B9

5 aacaacgggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
 tgcattatga aggaaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
 gatgagtgca atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
 ttgctagtca tatttcaagt gacagggcatc agcctcctgc caccactggg agtggccata 540
 tetgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gttaaccggc agcagaagct gaggttcaacc 600
 10 tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gaggttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggt gggaaaggct gctttgctga ggtctataag 780
 gccaagctga agcagaacac ttcagagcag ttgagacag tggcagtaa gatcttctcc 840
 tatgaggagt atgctctctg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcggg agacggagtt ggggaaacaa 960
 15 tactggctga tcaccgctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
 gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200
 tccctgcgct tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcagggtggga 1260
 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttggg gaatgttgag 1320
 20 tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
 tghtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
 caccctctgt tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500
 cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtg 1560
 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
 25 ctggagcctc tggacaggct ctccggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
 ggctcccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TCFbeta3
 <310> XM001924

<400> 50

40 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
 agtcccaaga gagtgcactt tcctatcccg caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
 tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttctact 300
 aagccccctg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaaggctc aagcatgaag 360
 45 gaaccaaate caatttctcc accaatttct catggtctgg acaccctaac cgtgatgggc 420
 attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttgty gtacatctat 480
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540
 aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgcttgctc cagcagcagc 600
 acggcctag 609

50 <210> 51
 <211> 3633
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> EGFR
 <310> X00588

<400> 51

atgcgaccct ccgggacggc cggggcagcg ctcttggcgc tgctggctgc gctctgcccg 60
 5 gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagt tgccaaggca cgagtaacaa gctcacgcag 120
 ttgggcactt ttgaagatca tttctcagc ctccagagga tgttcaataa ctgtgaggtg 180
 gtccttggga atttggaat tacctatgtg cagaggaatt atgatcttc cttcttaaag 240
 accatccagg aggtggctgg ttatgtctc attgccctca acacagtgga gccaattcct 300
 ttggaaaacc tgcagatcat cagaggaat atgtactacg aaaattccta tgccttagca 360
 10 gtcttatcta actatgatgc aaataaaacc ggactgaagg agctgcccac gagaaattta 420
 caggaaatcc tgcattggcg cgtgcggttc agcaacaacc ctgcccctgt caacgtggag 480
 agcatccagt ggcgggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc 540
 cagaaccacc tgggcagctg ccaaaagtgt gatccaagct gtcccaatgg gagctgctgc 600
 ggtgcaggag agggagaactg ccagaaactc acaaaaatca tctgtgccca gcagtgtcc 660
 gggcgcctgc gtggcaagtc cccagtgac tgctgccaca accagtgtgc tgcaggctgc 720
 15 acaggccccc gggagagcga ctgctgggtc tgccgcaaat tccgagacga agccacgtgc 780
 aaggacacct gccccccact catgctctac accccacca cgtaccagat ggatgtgaac 840
 cccgagggca aatacagctt tggtgccacc tgcgtgaaga agtgtcccgc taattatgtg 900
 gtgacagatc acggctcgtg cgtccgagcc tgtggggccg acagctatga gatggaggaa 960
 gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttggc gcaaagtgtg taacggaata 1020
 ggtattgggtg aatttaaaga ctactctcc ataaatgcta cgaatattaa acacttcaaa 1080
 20 aactgcacct ccattcagtg cgatctccac atcctgcccg tggcatttag gggtagctcc 1140
 ttcacacata ctctctctct ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa 1200
 atcacagggt ttttgcgtgat tcaggcttgg cctgaaaaca ggacggacct ccatgccttt 1260
 gagaacctag aatcatatcg cggcaggacc aagcaacatg gtcagttttc tcttgcagtc 1320
 gtcagcctga acataacatc cttgggatta cgctccctca aggagataag tgatggagat 1380
 25 gtgataattt caggaaacaa aaatttgtgc tatgcaata caataaaactg gaaaaaactg 1440
 tttgggacct ccggtcagaa aacaaaaatt atagcaaca gaggtgaaaa cagctgcaag 1500
 gccacaggcc aggtctgcca tgccttgtgc tccccgagg gctgctgggg cccggagccc 1560
 agggactgcg tctcttggcg gaatgtcagc cgaggcaggg aatgctgga caagtgcaag 1620
 ctcttggagg gtgagccaag ggagtttgtg gagaactctg agtgcataca gtgccacca 1680
 gagtgccctg ctccaggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740
 30 cagtgtgccc actacattga cggccccac tgcgtcaaga cctgcccggc aggagtcatg 1800
 ggagaaaaca acacctggt ctggaagtac ccagagcgg gccatgtgtg ccactgtgc 1860
 catccaaact gcactcagg atgcactggg cagagctctg aaggctgtcc aacgaatggg 1920
 cctaagatcc cgtccatcgc cactgggatg gtgggggccc tctcttgtc gctggtggtg 1980
 gccctgggga tggcctctt catgcaagg cggcacatcg ttcggaagcg cacgctgagg 2040
 aggctgctgc aggagagggg gcttgtggag cctcttacac ccagtggaga agctcccaac 2100
 35 caagctctct tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaagt gctgggctcc 2160
 ggtgcttctg gcacgggtga taagggaact tccatcccag aaggtagaaa agttaaatt 2220
 cccgtgcta tcaaggaat aagagaagca agatctccg aagccaacaa ggaatcctc 2280
 gatgaagcct acgtgatggc cagcgtggac aacccccag tgtgccgct gctgggcatc 2340
 tgcctcacct ccaccgtgca actcatcagc cagctcatgc ccttcggctg cctcctggac 2400
 tatgtccggg aacacaaaga caatattggc tcccagtagc tgctcaactg gtgtgtgcag 2460
 40 atcgaaaagg gcatgaacta cttggaggac cgtcgttgg tgcaccgca cctggcagcc 2520
 aggaacgtac tggtgaaaac accgcagcat gtcaagatca cagattttgg gctggccaaa 2580
 ctgctgggtg cggagagaaa agaataccat gcagaaggag gcaaaagtgc tatcaagtgg 2640
 atggcatgg aatcaatttt acacagaatc tatacccacc agagtgatgt ctggagctac 2700
 ggggtgaccg tttgggagtt gatgaccttt ggatccaagc catatgacgg aatccctgcc 2760
 45 agcgagatct cctccatcct ggagaaagga gaacgcctcc ctcagccacc catatgtacc 2820
 atcgatgtct acatgatcat ggtcaagtgc tggatgatag acgcagatag tcgccccaaag 2880
 ttcctgtagt tgatcatcga attctccaaa atggcccag acccccagcg ctacctgtc 2940
 attcaggggg atgaaagaat gcatttgcca agtcctacag actccaactt ctaccgtgcc 3000
 ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatgccc acgagtacct catcccacag 3060
 cagggtctct tcagcagccc ctccacgta cggactcccc tctgagctc tctgagctca 3120
 50 accagcaaca attccaccgt ggcttgcat gatagaaatg ggctgcaaag ctgtccctc 3180
 aaggaagaca gcttcttgca gcgatacagc tcagacccca caggcgcctt gactgaggac 3240
 agcatagacg acacctctct cccagtgcct gaatacataa accagtccgt tcccaaaagg 3300
 cccgctggct ctgtgcagaa tctgtctat cacaatcagc ctctgaacce cgcgccagc 3360
 agagaccac actaccagga cccccacagc actgcagtgg gcaaccccga gtatctcaac 3420
 actgtccagc ccacctgtgt caacagcaca ttcgacagcc ctgcccactg ggcccagaaa 3480
 55 ggcagccacc aaattagcct ggacaacct gactaccagc aggacttctt tcccaaggaa 3540
 gccaaagcaa atggcatctt taagggtctc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc 3600
 gcgccacaaa gcagtgaatt tattggagca tga 3633

EP 1 352 061 B9

<210> 52
 <211> 3768
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> ERBB2
 <310> NM004448

10

<400> 52

atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctcctcgc ccctcttgcc ccccgagacc 60
 gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120
 acccactgg acatgctccg ccacctctac cagggtgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
 15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
 cagggctacg tgcctcatcg tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300
 atgtgtcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
 gacccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
 20 ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
 ctcaactga tagacaccaa ccgctctcgg gcccgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
 ggcctcccgc gctggggaga gagtctcaga gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt 660
 ccgggtggct gtgcccgcgt caaggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtgc 720
 gctgcccggc gcacgggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggctacct acaacacaga cacgtttgag 840
 25 tccatgccc aatcccaggg ccggtataca ttccggcca gctgtgtgac tgccctgtccc 900
 tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcgc tctgccccct gcacaaccaa 960
 gagggtgacg cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
 gtgtctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgcctac 1080
 atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
 tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
 30 gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
 gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacaccacc tctgcttctg gcacacgggtg 1440
 ccctgggacc agctctttcg gaaccgcgac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
 35 gaggacgagt agtggggcga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
 tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tcttccgggg ccaggagtgc 1620
 gtggaggaat gccgagtaact gcaggggctc cccaggagat atgtgaatgc caggcactgt 1680
 ttgcccgtgc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
 gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800
 cccagcgggt tgaaacctga cctctcctac atgcccactt ggaagtttcc agatgaggag 1860
 40 ggcgctgccc agccttgccc catcaactgc accactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
 ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctgtctctg ggtggttggc 1980
 attctgctgg tctgtgtctt ggggggtggtc tttgggattc tcatcaagcg acggcagcag 2040
 aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
 acacctagcg gagcagatgc caaccagggc cagatgcgga tctgaaaga gacggagctg 2160
 aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
 45 cctgatgggg agaatgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgagggg aaacacatcc 2280
 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctggtgt gggctcccc 2340
 tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
 atgcctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc ggggacgctt gggctcccag 2460
 gacctgctga actgggtgat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
 50 ctctgacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtccca ccatgtcaaa 2580
 attacagact tggggtggc tgggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
 gggggcaagg tggccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gccgttcacc 2700
 caccagatg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
 aaaccttac atgggatccc agcccgggag atcccctgacc tggctggaaa gggggagcgg 2820
 ctgccccagc ccccactctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgtggatg 2880
 55 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
 agggaccccc agcgtcttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000
 gacagcact tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

EP 1 352 061 B9

5 gaggagatc tggtagccca gcagggttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcgggtg ggacctgaca 3180
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccagggtct cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctggctccg atgtatttga tggtagacct ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
 ctccccacac atgacccag ccctctacag cggtagagtg aggacccac agtaccctctg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tgcccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
 cgacctgctg gtgcccactct ggaaagggcc aagactctct ccccagggaa gaatggggtc 3540
 10 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgct gtggagaacc ccgagtactt gacacccag 3600
 ggaggagctg cccctcagcc ccaccctct cctgcctca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accagagccc accagagcgg ggggtccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacctgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53

25 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg ctcccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgcttg gcgtatctat ataagtgtca ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggacca ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcagct agacatcaag 240
 30 cataatcggc cgcgcagaga ctgctgggca gagggcaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300
 tctgggggat gctggggccc aggccctggt cagtgcttgt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggagggtgct gtgtgacca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccat 420
 gagggccgaat gcttctctct ccacccggaa tgccaaccca tggagggcac tggccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgcccatt ttcgagatgg gccccactgt 540
 gtgcagagct gccccctagg agtcctaggt gccaaagggcc caatctacaa gtaccagatg 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgcccagag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aacactggtg ctgatcggca aaacccatct gacaatggct 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtat tcatgatgc tgggcggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggc gccggattca gaataaazag gctatgaggc gatacttggg acgggggtgag 840
 agcatagagc ctctggacce cagtgagaag gctaacaag tcttggccag aatcttcaaa 900
 gagacagagc taaggaagct taaagtgtct ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 40 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgctg ggactatgcc cagggctcatc tctgcagctt 1140
 gtcactcaat atttgctctt gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200
 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgcccgaa acgtgctact caagtcaccc 1320
 45 agtcagggtc aggtggcaga ttttgggtgt gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctatata gtgaggcaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaataca cacaccagag tgatgtctgg agctatggtg tgacagtttg ggagttgatg 1500
 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aagggggagc ggttggcaca gccccagatc tgacaaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttggg tgattgatga gaacattcgc ccaacctta aagaactagc caatgagttc 1680
 50 accaggatgg cccgagacce accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggcctgga 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccatggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860
 aactgggct ccgcccctag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 55 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaactt tggggttctt 1986
 ccttag

<210> 54
 <211> 1437

EP 1 352 061 B9

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54

10 atgatgtacc tggagaagaa acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
 gtgaaatctc caaacatgtt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
 gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattgat ggctctggag 180
 tgtatacatt acaggaaatt cacccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
 tgggaactga tgaccttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaatccct 300
 15 gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
 atgggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420
 gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
 gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
 gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcagge cttcaacatc 600
 ccacctcccc tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
 20 agccctcctc ctgacctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
 tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
 gctcctgtgg cacaggggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
 ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
 gacccaccg tgtttgcccc agaaccgagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960
 25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacia gaatacctga atccagtggg ggagaaccct 1020
 tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
 gcattccaatg gtccacccaa sgccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
 acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
 gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
 agcacccttc agcaccacga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ctataaacag 1320
 30 aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
 aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaataactgt ggtgtaa 1437

<210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF10
<310> NM4004465

<400> 55

45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
 tgctgctgct ttttgttgc gttcttggg tcttccgtcc ctgtcaectg ccaagccctt 120
 ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180
 tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
 aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
 50 ttgcccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
 gatggtctaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
 tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
 aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
<212> DNA

EP 1 352 061 B9

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF11

5 <310> XM008660

<400> 56

```

10 aatggcgggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agccccggggg 60
   cagccggggcg gtgtcggcgc agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt cccctttgcca 120
   gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc ggggggcggc ccgcgcgggc 180
   ggaccgcggc cgggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
   tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
   cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
15 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtctgc cgcatttcac 420
   agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
   tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggcctggaca aggagggcca 540
   ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
   cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
20 cagtccccct gccccctga                                     679

```

<210> 57

<211> 732

<212> DNA

25 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF12

<310> NM021032

30

<400> 57

```

35 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
   agcgaccgag tgtcggcctc caagcgcgcg tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
   tgcgagaggg acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
   ccggtgagggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaaggtt attcagccag 240
   cagggatact tccctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaaa ggacgaaaac 300
   agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
   gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
40 ttcactccag aatgcaaatt caaggaetct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
   tcccaactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540
   ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
   aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
   gggcgttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
45 gattcaacat ag                                     732

```

<210> 58

<211> 738

<212> DNA

50 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF13

<310> XM010269

55

<400> 58

EP 1 352 061 B9

atggcggcgg ctatcgccag ctcgctcadc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 5 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcate aatgatatac 480

10 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 15 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 <310> NM003868

25 <400> 59

atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg ctctctcctcg 60
 30 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctgggccaa 120
 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccggaatcc tggagtttat cagccctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac cctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 35 gaaaactcgt acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca cccccggagg gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctcaactttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

40 <210> 60
 <211> 551
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

50 <400> 60

55

EP 1 352 061 B9

atgggagccg cccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaaactc aggggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtagct gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatcccgcg agtaccaact ctacagcagg 180
 5 accagtgggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcacatc ccgccaccgc cgaggacggc 240
 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctgggtc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcc gaaccagcgc gaggcccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 10 ggccagctgc ccttcccaa ccacgcccag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacacc gccggacca ggcacacg cggccccagc ccctcacgta g 651

<210> 61

<211> 624

15 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF18

20 <310> AF075292

<400> 61

atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttctctgct gctgtgcttc 60
 25 caggtacagg tgctggttgc cgaggagaac gtggacttcc gcattccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 accagtgggg aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cgggaattct cctgtgcatg aaccgcaaag scaagctcgt ggggaagccc 360
 30 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcate gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggcccgcg 480
 aagggcccc aagccccggg gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctacccccag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggcccc cacaccctgc ctag 624

35 <210> 62

<211> 651

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40 <300>

<302> FGF19

<310> AF110400

45 <400> 62

atgcgagcgg ggtggtgsgt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgc ccttcgcctt ctccgacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 50 cccatccgcc tgcggcactt gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttccctg 180
 cgcattccgt ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttcgctg 240
 gagatcaagg cagtcgctcc gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 ctctgcatgg gcgcccagcg caagatgcag gggctgcttc agtactcggg ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccggctt ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggcttctt 480
 ccaactctctc atttcctgcc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 55 ggccacttgg aatctgacat gttctctctc cccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600
 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

EP 1 352 061 B9

<210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<400> 63

```

    atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
    ggggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
    10 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
    ctcagtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
    gccatggaca ccgacgggct ttatatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgctc 300
    ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
    aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
    15 ggccagaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468
    
```

15

<210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

25

<400> 64

```

    atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggctt gggccagcag 60
    gtgggttcgc atttcttgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120
    30 aggagcgcgg cggagcggag cgcccgcggc gggccggggg ctgcgagct ggcgcacctg 180
    cacggcatcc tgcgccgccg gcagctctat tgcgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
    cccgacggca gcgtgcaggg caccggcgag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
    atcagtgctg cagtgggact ggtcagttat agaggtgtgg acagtggctc ctatcttggg 360
    atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta ctccgaatg catctttagg 420
    35 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
    actggccgca ggtatcttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
    tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
    ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636
    
```

35

<210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40

<300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

45

<400> 65

50

55

EP 1 352 061 B9

atggactcgg acgagaccgg gtccgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggc 60
 cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggcctaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180
 5 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaagctctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300
 ttcctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgtc tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
 10 ctggccccc agccccccga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
 cagggccgaa gccccagcta cgcttctcta 630

<210> 66

<211> 513

15 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF22

20 <310> XM009271

<400> 66

atgcgcggcc gcctgtggct gggcctggcc tggetgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 25 gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgcgctg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcggccgc 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgctg tggatcatca agcagtgctc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300
 ggcgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcatcgaa 360
 30 gagaacggcc acaacaccta cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 ctggcgcgctg acaggagggg ggggccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

<210> 67

35 <211> 621

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

40 <302> FGF4

<310> NM002007

<400> 67

atgtcggggc ccgggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggctctgct ggccttgctg 60
 45 gcgcccctgg cgggccgagg gggcgcggcc gcaccactg caccacaagg cacgctggag 120
 gccagcctgg agcgcgcgct ggagagcctg gtggcgetct cgttggcgcg cctgcccggg 180
 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcggcg gcgactacct gctgggcatc 240
 aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggtt tccacctcca ggcgctcccc 300
 50 gacggccgca tcggcggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttccgg gtggccagcc ggttcttctg ggccatgagc 420
 agcaagggca agctctatgg ctgcacctc ttaccgatg agtgacggt caaggagatt 480
 ctccctccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccacat gaaggtcacc 600
 55 cacttctctc ccaggctgtg a 621

<210> 68

EP 1 352 061 B9

<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> FGF6
<310> MM020996

10 <400> 68

```
atgtccccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60
ctagtggggca tgggtggtgcc ctccgcctgca ggcacccctg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgagggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180
gggggtgaact gggaaaagtgg ctatcttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
15 aacgtgggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttggagtga gaagtgccct ctctcgttgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
20 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597
```

25 <210> 69
<212> 150
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <300>
<302> FGF7
<310> XM007559

<400> 69

```
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
35 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150
```

40 <210> 70
<211> 628
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> FGF9
<310> XM007105

<400> 70

50

55

EP 1 352 061 B9

gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtg caggatgceg taccgtttgg 60
 gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggttttggtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
 cgaagcaggg gggctccccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
 5 tctcagggcg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
 tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtgga ctctacctcg ggatgaatga 360
 gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aacccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
 cgaagaaaac tggataata cgtactcadc aaacctatat aagcacgtgg aacttggag 480
 gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
 10 gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccyacaag tacctgaact 600
 gtataaggat attctaagcc aaagtga 628

<210> 71

<311> 2469

15 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

20 <310> NM00604

<400> 71

atgtggagct ggaagtgcct cctcttctgg gctstgctgg tcacagccac actctgcacc 60
 gctaggcctgt ccccgacctt gccctgaacaa gcccagcccc ggggagcccc tgtggaagtg 120
 gagtccctccc tggctcccacc cggcgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gccggacgat 180
 gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
 atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccc cagactccgg cctctatgct 300
 tgcgtaacca gcagccccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
 30 gctctccccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaaaga 420
 acagataaca ccaaaccaaa ccgatgccc gtagctccat attggacatc cccagaaaag 480
 atggaaaaga aattgcattgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttaa atgcccttcc 540
 agtggagacc caaacccacc actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaat caaacctgac 600
 cacagaattg gaggctacaa ggtccgcttat gccacctgga gcatcataat gactctgtg 660
 gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
 35 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tccccctacc ggcccatcct gcaagcaggg 780
 ttgcccgcc acaaacagct ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840
 agtgaccgcg agccgcacat ccagtggtca aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
 ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
 aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gctcctttg aggacgcag ggagtatac 1020
 tgcttggcgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
 40 gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccccgtt acctggagat catcatctat 1140
 tgcacagggg ccttccctcat ctctgcatg gtggggctcg tcatcgtcta caagatgaag 1200
 agtggtagca agaagagtga ctccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
 atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
 gttcttctgg ttcggccatc acggctctcc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380
 45 tctgagtagt agcttcccga agacctctgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
 ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg caggtggtgt tggcagaggc tatcgggctg 1500
 gacaaggaca aacccaaccg tgtgacaaa gtggctgtga agatgttga gtcggacgca 1560
 acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
 cataagaata tcatcaacct gctgggggccc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 1680
 gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg gagtacctgc aggcccggag gccccaggg 1740
 50 ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctctc caaggacctg 1800
 gtgtcctgcg cctaccaggt ggcccagggc atggagtatc tggcctcaa gaagtgcata 1860
 caccgagacc tggcagccag gaatgtctg gtgcagagg acaatgtgat gaagatgaca 1920
 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
 cgactgctg tgaagtggat ggcaccgcag gcattatttg accggatcta caccaccag 2040
 55 agtgatgtgt ggtcttctgg ggtgctctg tgggagatct tcactctggg cggctcccc 2100

EP 1 352 061 B9

5 tacccegggtg tgccctgtgga ggaacttttc aagctgctga aggaggggtca ccgcatggac 2160
 aagcccagta actgcaccaa cgagctgtac atgatgatgc gggactgctg gcatgcagtg 2220
 ccctcacaga gacccacctt caagcagctg gtggaagacc tggaccgcat cgtggccttg 2280
 acctccaacc aggagtacct ggacctgtcc atgccccctgg accagtactc ccccagcttt 2340
 cccgacaccc ggagctctac gtgctctca ggggaggatt ccgtcttctc tcatgagcgg 2400
 ctgcccaggg agccctgcct gccccgacac ccagcccagc ttgccaatgg cggactcaaa 2460
 cgccgctga 2469

10 <210> 72
 <211> 2409
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGFR4
 <310> XM003910

20 <400> 72

atgcccgtgc tgctggccct gttgggggtc ctgctgagtg tgccctgggccc tccagtcttg 60
 tccctggagg cctctgagga agtggagctt gagecctgcc tggctcccag cctggagcag 120
 caagagcagg agctgacagc agcccctggg cagcctgtgc ggctgtgctg tgggcgggct 180
 gagcgtgggtg gccactggta caaggagggc agtcgcctgg cacctgctgg ccgtgtacgg 240
 25 ggctggaggg gccgcctaga gatgcccagc ttccctacctg aggatgctgg ccgctacctc 300
 tgcctggcac gaggtcccat gatcgtccctg cagaatctca ccttgattac aggtgactcc 360
 ttgacctcca gcaacgatga tgaggacccc aagtcccata gggacctctc gaataggcac 420
 agttaccccc agcaagcacc ctactggaca cccccccagc gcatggagaa gaaactgcat 480
 gcagtacctg cggggaacac cgtcaagtc cgtgtcccag ctgcaggcaa ccccacgccc 540
 accatccgct ggcttaaggga tggacaggcc ttccatgggg agaaccgcat tggaggcat 600
 30 cggctgcgcc atcagcactg gagtctctgt atggagagcg tgggtgccctc ggaccgcggc 660
 acatacacct gcctggtaga gaacgctgtg ggcagcatcc gttataacta cctgctagat 720
 gtgctggagc ggtccccgca ccggcccctc ctgcaggccg ggctcccggc caacaccaca 780
 gccgtgggtg gcagcgcagt ggagctgctg tgcaagggtg acagcgatgc ccagccccac 840
 atccagtgcc tgaagcacat cgtcatcaac ggcagcagct tcggagccga cgggttcccc 900
 35 tatgtgcaag tcctaagac tgcagacat aatagctcag aggtggaggt cctgtacctg 960
 cggaacgtg cagccgagga cgcaggcgag tacacctgcc tcgcaggcaa ttccatcggc 1020
 ctctctacc agtctgcctg gctcacgggt ctgccagagg aggacccccac atggaccgca 1080
 gcagcgcctg aggccaggta tacggacatc atcctgtacg cgtcgggctc cctggccttg 1140
 gctgtgctcc tgctgctggc caggctgtat cgagggcagg cgtcccacgg ccggcaccctc 1200
 cgcccgcctg ccactgtgca gaagctctcc cgttccccctc tggcccgcaca gttctccctg 1260
 40 gagtcaggct ctcccgcaaa gtcaagctca tccctggtag gaggcgtgcy tctctctctc 1320
 agcggccccg ccttgcctgc cggcctcgtg agtctagatc tacctctcga cccactatgg 1380
 gagtcccccc gggacaggct ggtgcttggg aagcccctag gcgagggctg ctttggccag 1440
 gtagtacgtg cagaggcctt tggcatggac cctgcccggc ctgaccaagc cagcactgtg 1500
 gccgtcaaga tgctcaaaga caacgcctct gacaaggacc tggccgacct ggtctcggag 1560
 atggaggtga tgaagctgat cggccgacac aagaacatca tcaacctgct tgggtgctgc 1620
 45 acccaggaag ggccccctgta cgtgatcgtg gagtgcgccg ccaagggaaa cctgcccggg 1680
 ttccctgcggg cccggcgccc cccaggcccc gacctcagcc ccgacggtcc tcggagcagt 1740
 gaggggcccg tctctctccc agtctgggtc ccttgcgct accaggtggc ccgaggcag 1800
 cagtatctgg agtccccgaa gtgtatccac cgggacctgg ctgcccgcaa tgtgctgggtg 1860
 actgaggaca atgtgatgaa gatgtctgac tttgggctgg cccgcggcgt ccaccacatt 1920
 50 gactactata agaaaaccag caacggccgc ctgctgtgta agtggatggc gcccgaggcc 1980
 ttgtttgacc ggggtgtacac acaccagagt gacgtgtggt cttttgggat cctgctatgg 2040
 gagatcttca ccctcggggg ctccccgtat cctggcatcc cgggtggagga gctgtctctg 2100
 ctgctgcggg agggacatcg gatggaccga cccccacact gccccccaga gctgtacggg 2160
 ctgatgcgtg agtgcgtgca cgcagcgcct tcccagaggc ctacctcaa gcagctgggt 2220
 gaggcgctgg acaaggtcct getggccgtc tctgaggagt acctcgacct ccgctgacc 2280
 55 ttccggacct attccccctc tgggtggggac gccagcagca cctgctctc cagcgattct 2340
 gtcttcagcc acgaccccc gccattggga tccagctcct tccccctcgg gtctgggggtg 2400
 cagacatga 2409

EP 1 352 061 B9

<210> 73
 <212> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73

```

atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtgaa agccaacctg 60
cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
ttagcatcc agaactacac ggagaagtgt ggctggtacc actcgatgga ggcggtgctc 180
aggccctccc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggagggt gccctatgag 240
gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctacttccct 360
ggccccggcc taggcgggga caccatttt gacgcagatg agccctggac ctctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttccctg gtggcagtgc atgagctggg ccacgcctg 480
gggctggagc actccagcaa cccaatgcc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540
gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagaccggtc agccacagcc taccagcct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggcccgc cggcctccc cagccaccac ccccagggtg gaagccagag 720
cggcccccaa agccgggccc cccagtcag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggccccaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840
gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccattcg ggcacttctg gcgtgggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
caagaccggtc gctttgtctt ctccaagggt gaccgctact ggctcttctg agaagcgaac 1020
ctggagcccgg gctaccacaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccactctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320
cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccgacgt ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
ggggcggaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccgggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgct tectgggcct cacctacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcgcaa ggggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
caggagtggg tctga 1695
    
```

40

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74

55

EP 1 352 061 B9

atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctacctc caccgactga cccagaatg 180
 5 tcagtgtctgc gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcatthaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaaagttag gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 10 gatgtggata taaccattat ttttgcattc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccttggac caggaattgg aggagatacc 660

ctttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 15 tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacetaat 840
 gatgatttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc agggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gttctgtttc 1080
 20 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacaggtgga tggatggata cccaatgcaa 1140
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa tccccctca tggatattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 25 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 tatccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggtgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
 30 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75
 <211> 1818
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT4MMP
 40 <310> AB021225

<400> 75

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atgcggcgcc gcgcagcccc gggacccggc ccgcccggcc cagggcccgg actctcggcg 60
 ctgccgctgc tgccgctgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggaccgg cgggggctgc 120
 gccgcgcccg aaccgcgscg gcgcgcccag gacctcagcc tgggagtggg gtggctaagc 180
 5 aggttcgggtt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
 ctgtctaagg ccatcacagc catgcagcag ttggtggcc tggaggccac cggcatcctg 300
 gacgaggcca cctggccct gatgaaaacc ccacgctgct cctgccaga cctccctgtc 360
 ctgaccagc ctgcgaggag acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaac 420
 ctgtcgtgga gggctcggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacgggtgct 480
 gcactcatgt actacgccct caaggtctgg agcgacattg cggccctgaa cttccacgag 540
 10 gtggcgggca gcaccgcccga catccagatc gacttctcca aggccgacca taacgacggc 600
 tacccttcg acgcccggcg gcaccgtgcc cagccttct tccccggcca ccaccacacc 660
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctcctc ggatgcccac 720
 gggatggacc tgtttgagc ggtgtgccac gactttggcc acgccattgg gtaagccat 780
 gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgctg 840
 cgctacgggc tcccctacga ggacaagggt cgctctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
 15 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgccggagcc cccagacaac 960
 cggctccagc ccccggcccga gaaggacgtg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
 gtggcccaga tccggggtga agctttcttc tcaaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080
 cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcccgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
 20 ttctttaaag gagacaggtg ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatacccg 1260
 cgccccgtct ccgacttcag cctcccgcct ggcggcatcg acgctgcctt ctccctgggccc 1320
 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
 aggacatgg accccggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt ccccagcacg 1440
 ctggacgacg ccatgcgctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500
 25 tggaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccgg 1560
 gactggctgg tgtgtggaga ctcacaggcc gatggatctg tggtgcggg cgtggacgcg 1620
 gcagagggggc cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcggg ggacggttac 1680
 gaggctctgt catgcacctc tggggcatcc tetccccggg gggcccaggg cccactggtg 1740
 gctgccacca tgctgctgct gctgcccga ctgtcaccag gcgcccctgt gacagcggcc 1800

30 caggccctga cgctatga 1818

- <210> 76
- <211> 1938
- 35 <212> DNA
- <213> Homo sapiens

- <300>
- <302> MT5MMP
- 40 <310> AB021227

- <400> 76

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atgccgagga gccggggcgg ccgcgcccgc ccggggccgc cgcgcgcccc gccgcccggc 60
 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
 cccgcgctct gctgcctccc gggcgcccgc cgggcccggc cggcggcggc gggggcaggg 180
 5 aaccgggcag cgggtggcgg ggcggtggcg cgggcccggc aggcggaggc gcccttcgcc 240
 gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgctccct atgactcacg ggcattctgcg 300
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420
 gtccctgac acccccactt aagccgtagg ccgagaaaca agcgtatgc cctgactgga 480
 cagaagtggg ggcaaaaaa catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 10 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600
 ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
 atgatctttt ttgcttctgg tttccatggc gacagctccc cttttgatgg agaaggggga 720
 ttccctggccc atgcctactt ccctggcccc gggattggag gagacaccca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtaggt 840
 15 gtgcatgagc tgggcccagc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900
 gcgcccctct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccaccccct 1020
 acactccccg tccgcaggat ccactacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
 cccccctggc cgcacctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
 gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
 20 tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg ttttaaggagg tgacgggtga gcctgggtac 1380
 ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaaac ctgtgggcaa gacctacttt tcaaaaggcg agcggtagct gcgctacagc 1500
 gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560
 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
 25 ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgcg 1680
 aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
 cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
 aacgccgtgg ccgtggctat cccctgcac cgtgccctct gcattctggt gctgggtctac 1860
 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
 30 gtccaggaat ggggtgtga 1938

<210> 77
 <211> 1689
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT6MMP
 40 <310> AJ27137

<400> 77

45 atgcccgtgc ggctccggct tctggcgtg ctgcttctgc tgctggcacc gccgcgcgcg 60
 gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
 tacctgccc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
 gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgcccggaga ccggccgcac ggaccaggg 240

50

55

EP 1 352 061 B9

acagtggcca ccatgcgtaa gccccgctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
 5 acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgccccgtc 420
 ctcatgagct atgccctgat ggccctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgagggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccgcacac ctcctcgact ttgcccgcgc cttcccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gtgggggggc accctagccc atgccttctt cctgggggag 600
 caccatctct ccggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgcca cgccctgggc 720
 10 ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 gaccctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 cccccggcct cgcccacaca cagccccatc ttcccctccc ctgatcgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgagssgaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
 cgctccagc cctccggaca gctgggtgtcc ccgcgaccgg cacggctgca ccgcttctgg 1080
 15 gaggggctgc ccgcccagggt gagggtggtg caggccgcct atgctcggca ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tctttagcgg gccccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
 ggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
 tcgtggccac agaaccggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagtactg gcgctacgac 1320
 gaggcggcgg cgcgcccgga cccccggctac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
 20 gcccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc ccccaggccc 1560
 cccaaagcga cccccgtgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgctc ctcttgcccc tgctgggtggg gggctgtagcc 1680
 tcccgctga 1689

25
 <210> 78
 <212> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30
 <300>
 <302> MTMMP
 <310> X90925

35 <400> 78

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atgtctcccg ccccaagacc ctcccgttgt ctctgtctcc ccttgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgcc cctcgggctc ggccc aaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgagggcg ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcaaggaag cgctacgcca tccagggctc caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgcect atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tetgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
 ctggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaaccct cggccatcat ggcaccctt 780
 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttctctga taaacccaaa aacccacact atgggccc aa catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgccc at tggccagttc 1080
 ttggcggggc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatctgtc 1140
 ttcttcaaa gagacaagca ttgggtgttt gatgagcgt ccttggaaac ccttaccctc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtg cctaccgaca agattgatgc tgcctctctc 1260
 tggatgccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccc gagggctatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggct 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctgggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 <310> XM003647

<400> 79

atggccgccc ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat ctctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcggc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaaa 360
 acaggggtgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatc atgtaatcta ctcattccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gatataataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagtgc ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtg cgccaagtaa aagcacaagt gcgctcgc aa taatgaatgg aggcaaacca 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468

EP 1 352 061 B9

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF2
<310> NM002006

<400> 80

```

10  atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccc aggatggcgg cagcggcgcc 60
    ttcccgcccc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
    ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
    aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
15  cgttacctgg ctatgaaggga agatggaaga ttactggctt ctaaattgtgt tacggatgag 300
    tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
    accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
    cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

```

<210> 81
<211> 756
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF23
<310> NM020638

<400> 81

```

30  atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
    gtcctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgatc 120
    cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
35  gtggatggcg caccccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
    ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
    aacatttttg gatcacacta tttcgacccg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
    gaaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcaact tcctggtcag tctgggcccg 420
    gcgaagagag ccttctctgcc aggcatgaac ccacccccgt actcccagtt cctgtcccgg 480
40  aggaacgaga tccccctaat tcaactcaac acccccatac cacggcggca cacccggagc 540
    gccgaggacg actcggagcg ggaccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
    ccggcccccg cctcctgttc acaggagctc ccgagcggcg aggacaacag cccgatggcc 660
    agtgacccat taggggtggt caggggcggg cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc 720
    ccggaaggct gccgccccct cgcceaagttc atctag 756

```

<210> 82
<211> 720
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF3
<310> NM005247

<400> 82

EP 1 352 061 B9

atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc cgggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgcgscg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggctcccc ggcgcccga gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcaccgc 180
 5 agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 gtggaggtgg gcatgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagagcggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgcgc agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggctgt accggacggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gcggcagcc cagcgcggag agactgtggt acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 10 cgcgtgctgg accacagggg ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccctggta agggggtcca gccccgacgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgactag 720

15 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

<400> 83

25 atgagcttgt ccttctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcttgggct 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaagg caaccggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttcttc ttctgectcc 180
 tcttcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 30 tggagccccg cggggcggcg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 ctgcagatct acccggatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatg gtaggaatac gaggagtttt cagcaacaaa 420
 tttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcggga gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 35 ggggtgcagcc cccgggttaa acceccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccctttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaaa 780

40 tacagactca agtttcgctt tggataa

807

<210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 45 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

50 <400> 84

55

EP 1 352 061 B9

atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggg cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtccctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcatac acgccatggc agaggacggc 240
 5 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 aacggcaaa gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg cgggccccgc 480
 aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgg 540
 10 ggccaccaca ccaccgagca gagcctcgcg ttcgagttcc tcaactacc gcccttcacg 600
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85

<211> 2466

15 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR2

20 <310> NM000141

<400> 85

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt taaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcaactgggg 240
 cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cagcctaga 300
 30 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagt tgcgtgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 35 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatgaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccagc 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 40 acgtgcttgg cgggtaatte tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcactct gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcage agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa 1260
 cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc 1320
 aacacccgc tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 45 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaaagaaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatggtgaaa 1560

50

55

EP 1 352 061 B9

```

gatgatgcc  cagagaaaga  cctttctgat  ctggtgtcag  agatggagat  gatgaagatg  1620
attgggaaac  acaagaatat  cataaatctt  ctggagcct  gcacacagga  tgggcctctc  1680
tatgtcatag  ttgagtatgc  ctctaaaggc  aacctccgag  aatacctccg  agcccggagg  1740
5  ccacccggga  tggagtactc  ctatgacatt  aaccgtgttc  ctgaggagca  gatgaccttc  1800
aaggacttgg  tgtcatgcac  ctaccagctg  gccagaggca  tggagtactt  ggcttcccaa  1860
aaatgtattc  atcgagattt  agcagccaga  aatgttttgg  taacagaaaa  caatgtgatg  1920
aaaatagcag  actttggact  cgccagagat  atcaacaata  tagactatta  caaaaagacc  1980
accaatgggc  ggcttccagt  caagtggatg  gctccagaag  ccctgtttga  tagagtatac  2040
actcatcaga  gtgatgtctg  gtccttcggg  gtgttaatgt  gggagatctt  cactttaggg  2100
10  ggctcgccct  acccagggat  tcccgtggag  gaacttttta  agctgctgaa  ggaaggacac  2160
agaatggata  agccagccaa  ctgcaccaac  gaactgtaca  tgatgatgag  ggactgttgg  2220
catgcagtgc  cctcccagag  accaacgttc  aagcagttgg  tagaagactt  ggatcgaatt  2280
ctcactctca  caaccaatga  ggaatacttg  gacctcagcc  aacctctcga  acagtattca  2340
cctagttacc  ctgacacaag  aagttcttgt  tcttcaggag  atgattctgt  tttttctcca  2400
15  gaccccatgc  cttacgaacc  atgccttccc  cagtatccac  acataaacgg  cagtgttaaa  2460
acatga  2466

```

```

20  <210> 86
    <211> 2421
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> FGFR3
25  <310> NM000142

    <400> 86

```

30

35

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

```

atggggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtsgccg tggccatcgt ggccggcgcc 60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
ccagagcccg gccagcagga gcagtgggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
tgtcccccg cccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggccaagga tggcacaggg 240
5 ctggtgcccc cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
cacgaggact ccggggccta cagctgcccg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
ttcagtgctg gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
gctgaggaca cagggtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccga gcggatggac 480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgctgcc agccgctggc 540
10 aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agtcccgcg cgagcaccgc 600
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
tcggaccgcg gcaactacac ctgctgctg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
tacacgctgg acgtgctgga gcctccccg caccggccca tctgcaggc ggggctgccg 780
gccaacccga cggcggctgc gggcagcagc gtggagtcc actgcaaggt gtacagtcag 840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac tgggaggtga acggcagcaa ggtgggcccg 900
15 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcggcg ctaacaccac cgacaaggag 960
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttagggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgctggc tgggtgctgct gccagccgag 1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
gtgggcttct tctgttcat cctggtgggt gcggtgtga cgctctgccg cctgcgcagc 1200
20 ccccccaaga aaggcctggg cccccccacc gtgcacaaga tctcccgtt tctcccgtt 1260
cgacaaggtg cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac 1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
gccgaccca aatgggagct gtctcgggccc cggctgaccc tgggcaagcc ccttggggag 1440
ggctgcttcg gccagggtgt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
25 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag 1680
gctaacctgc gggagtctt gcgggcgcgg cggccccgg gcctggacta ctcttcgac 1740
acctgcaagc cggccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag 1800
gtggcccggg gcatggagta cttgccctcc cagaagtgca tccacagggg cctggctgcc 1860
30 cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
atggcgctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgacgt ctggtcctt 2040

```

```

35 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg ggggctccc cgtaccccgg catccctgtg 2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca 2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgccctccca gagggccacc 2220
ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
ctggacctgt cggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac ccccagctcc 2340
40 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgccccggc cccaccagc 2400
agtgggggct cgcggacgtg a
2421

```

```

<210> 87
<211> 2102
45 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> HGF
50 <310> E08541

<400> 87

```

55

EP 1 352 061 B9

atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaac caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttccccct caatagcatg tcaagtggag 240
 5 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac atttgaact 300
 gcatcattgg taaaaggacgc agctacaagg gaacagtatc taccactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagtctc atgataccac acgaacacag ctttttgccct tcgagctatc 420
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catabagaat 500
 10 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcacc agacaccaca ccggcacaaa tctctgcctg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattggg caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatggtg ctatactctt gaccctcaca cccgctggga gtactgtgca atcaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg tctctttgga aacaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 15 gttgggattc tcagtatcct cagcagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgaagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcacctgg tgrtttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 gggaaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccc aaatccagat gatgatgctc 1260
 20 atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaattttaga ccatcccgtg atatcttgtg 1380
 caaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaac ataggatgga 1440
 tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
 gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 25 ttggaaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacaggtt ctcaatgttt 1620
 ccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttggt agtacgatg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 30 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
 ttggtgtcat tgttctggtt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
 ca 2102

35 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

45 <400> 88

atgaaggcgc tgagcccggg gcgcggtgctg tactagggcgg tgtgctgctc gtcggaaacgc 60
 agtctggcca tcgcccgggg ccgaggggaag ggcctggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggatcccgg agtcccgaga 180
 ggcactcagc tttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcagacctg 240
 50 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccattccag 300
 acagccgagc tcaactccgga actttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

55 <210> 89
 <211> 743
 <212> DNA
 <313> Homo sapiens

EP 1 352 061 B9

<300>
 <302> IGF2
 <310> NM000612

5 <400> 89

```

-----
atggggaatcc caatgggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgcctcg 60
tgctgcattg ctgcttaccg ccccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
10 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggtctc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtacc gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgcgaccccc tccgaccgtg 300
cttccggaca acttccccag ataccccgtg ggcaagtctt tccaatatga caccctggaag 360
cagtccaccc agcgcctgcg caggggcctg cctgcccctc tgcgtgcccc ccgggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcgctcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
15 ctacccaccc aagaccccgc ccacgggggc gcccccccag agatggccag caatcggag 540
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccatcaggtt ccatccccga aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
tctcctgacc cagtccccgt gcccccctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcgggct gaggaagcac agc 743
    
```

20 <210> 90
 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> IGF2R
 <310> NM000876

30 <400> 90

```

atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctggggcccg cgcgccccg ccgcccgcag 60
cgctctctgc tctgtctgca gctgctgctg ctcgtegetg ccccggggtc cacgcaggcc 120
35 caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
agtgtgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatc attcagtggg tgactctgtt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagttagctg tgaccagcaa 360
ggcaciaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttctctg gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaatgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
40 tgcaagaaag acatatttaa agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgatc aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttgttagag acatagacac actacgagac 660
ccaggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggcactgccg cctgcctggt aagaggacac 720
caggcgtttg atgttgcca gcccccggac ggactgaagc tgggtgcgca ggacaggctt 780
45 gtcctgagtt acgtgagggg agagggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840
    
```

50

55

EP 1 352 061 B9

gcggtgacta ttacatttgt ttgcccgtcg gagcggagag agggcaccat tcccaaactc 900
 acagctaaat ccaactgccc ctatgaaatt gagtggatta ctgagtatgc ctgccacaga 960
 gattacctgg aaagtaaaac ttgttctctg agcggcgagc agcaggatgt ctccatagac 1020
 5 ctcacaccac ttgcccagag cggaggttca tcctatattt cagatggaaa agaataattg 1080
 ttttatttga atgtctgtgg agaaactgaa atacagttct gtaataaaaa acaagctgca 1140
 gtttgccaag tgaaaaagag cgatacctct caagtcaaag cagcaggaag ataccacaat 1200
 cagaccctcc gatattcgga tggagacctc accttgatat attttggagg tgatgaatgc 1260
 agctcagggt ttcagcggat gagcgtcata aactttgagt gcaataaaac cgcaggtaac 1320
 10 gatgggaaag gaactcctgt atccacaggg gaggttgact gcacctactt cttcacatgg 1380
 gacacggaat acgectgtgt taaggagaag gaagacctcc tctgcggtgc caccgacggg 1440
 aagaagcgt atgacctgtc cgcgctggte cgccatgca aaccagagca gaattgggaa 1500
 gctgtggatg gcagtcagac ggaacacag agaaagcatt ttttcattaa ttttgtcac 1560
 agagtgtctg aggaaggcaa ggcacgaggg tgtcccagg acgcggcagt gtgtgcagt 1620
 gataaaaaatg gaagtaaaaa tctgggaaaa ttattttctt cttccatgaa agagaaagga 1680
 15 aacattcaac tctcttattc agatggtgat gatgtggctc atggcaagaa aattaaaact 1740
 aaratcacac ttgtatgcaa gccagggtgat ctggaaagtg caccagtgtt gagaacttct 1800
 ggggaaggcg gttgctttta tgagtttgag tggcgcacag ctgcgccctg tgtgctgtct 1860
 aagacagaag gggagaactg cacggctctt gactcccagg cagggttttc ttttgactta 1920
 tcacctctca caaagaaaaa tggtgccat aaagtgaga caaagaagta tgacttttat 1980
 ataaaatgtgt gtggcccggg gctgtgagc cctgtcagc cagactcagg agcctgccag 2040
 20 gtggcaaaaa gtgatgagaa gacttggaae ttgggtctga gtaatgcaaa gctttcatat 2100
 tatgatggga tgatccaact gaactacaga ggcggcacac cctataacaa tgaaagacac 2160
 acaccgagag ctacgctcat caccttctct tgtgatcgag acgcgggagt gggcttccct 2220
 gaatatcagg aagaggataa ctccacctac aacttccggg ggtacaccag ctatgcctgc 2280
 ccggaggagc cctcgaatg cgtagtgacc gaccctcca cgtggagca gtacgacctc 2340
 tccagtctgg caaaaactga aggtggcctt ggaggaaact ggtatgccc ggacaactca 2400
 25 ggggaacatg tcacgtggag gaaatactac attaactgtt gtcggcctct gaatccagt 2460
 ccgggctgca accgatatgc atcggcttgc cagatgaagt atgaaaaaga tcagggctcc 2520
 ttcactgaag tggtttccat cagtaacttg ggaatggcaa agaccggccc ggtggttgag 2580
 gacagcggca gcctccttct ggaatacgtg aatgggtcgg cctgcaccac cagcagatggc 2640
 agacagacca catataccac gaggatccat ctctgtctgt ccaggggcag gctgaacagc 2700
 30 caccatctct tttctctcaa ctgggagtgt gtggctcagt tctgtggaa cacagaggct 2760
 gcctgtccca ttcagacaac cagcgataca gaccaggctt gctctataag ggatcccaac 2820
 agtggatttg tgtttaatct taatccgcta aacagttcgc aaggatataa cgtctctggc 2880
 attgggaaga tttttatggt taatgtctgc ggcacaatgc ctgtctgtgg gaccatcctg 2940
 ggaaaacctg cttctggctg tgaggcagaa acccaactc aagagctcaa gaattggaa 3000
 ccagcaaggc cagtcggaat tgagaaaagc ctccagctgt ccacagaggg cttcatcact 3060
 35 ctgacctaca aagggcctct ctctgccaag ggtaccgct atgcttttat cgtccgctt 3120
 gtttgcaatg atgatgttta ctcagggccc ctcaaattcc tgcatcaaga tatcgactct 3180
 gggcaaggga tccgaaacac ttaacttgag tttgaaaccg cgttggcctg gttccttct 3240
 ccagtggact gccagtcac cgacctggct ggaaatgagt acgacctgac tggcctaagc 3300
 acagtcagga aaccttggac ggctgttgac acctctgtcg atgggagaaa gaggacttct 3360
 tatttgagcg tttgcaatcc tctcccttac atctctggat gccagggcag cgcagtgggg 3420
 40 tcttgcttag tgtcagaagg caatagctgg aatctgggtg tgggtcagat gagtcccaaa 3480
 gccgcggcga atggatcttt gagcatcatg tatgtcaacg gtgacaagtg tgggaaccag 3540
 cgcttctcca ccaggatcac gtttgagtgt gctcagatat cgggctcacc agcatctcag 3600
 cttcaggatg gttgtgagta cgtgtttatc tggagaactg tggaaagcctg tcccgttgtc 3660
 agagtggaaag gggacaactg tgaggtgaaa gacccaaggc atggcaactt gtatgacctg 3720
 aagcccctgg gcctcaacga caccatcgtg agcgtggcg aatacaacta ttacttccgg 3780
 45 gtctgtggga agctttcctc agacgtctgc cccacaagtg acaagtcca ggtggtctcc 3840
 tcatgtcagg aaaagcggga accgcaggga tttcacaag tggcaggtct cctgactcag 3900
 aagctaactt atgaaaatgg cttgttaaaa atgaacttca cgggggggga cacttgccat 3960
 aaggtttatc agcgtccac agccatcttc ttctactgtg accgcggcac ccagcggcca 4020
 gtatttctaa aggagacttc agattgttcc tacttgtttg agtggcgaac gcagtatgcc 4080
 50 tgcccactt tcgatctgac tgaatgttca ttcaaagatg gggctggcaa ctctctcgac 4140
 ctctcgtccc tgtcaaggta cagtgacaac tgggaagcca tcaactggac gggggaccgg 4200
 gagcactacc tcatcaatgt ctgcaagtct ctggccccgc aggtggcac tgagccgtgc 4260
 cctccagaag cagccgcgtg tctgctgggt ggctccaagc ccgtgaacct cggcagggta 4320
 agggacggac ctcagtggag agatggcata atgtctctga aatcgttga tggcgactta 4380
 55 tgtccagatg ggattcggaa aaagtcaacc accatccgat tcacctgcag cgagagccaa 4440
 gtgaactcca ggccatggt catcagcgc gtggaggact gtgagtacac ctttgcctgg 4500
 cccacagcca cagcctgtcc catgaagagc aacgagcatg atgactgcca ggtcaccac 4560

EP 1 352 061 B9

ccaagcacag gacacctggt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaagggggt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttctgtg gcaggcctga ggccgggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggjaatgy aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctccccttat tcatcgcact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata ttgtcagcc actaaatccc 5100
 10 atgcacgcag tgcctgtcc tgcggagcc gctgtgtgca aagtccctat tgatggtccc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcatcgcgt ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
 agcagagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagtgagg 5400
 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctectctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 15 tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tctgcagtcg ggccagaaca aggaggctgt aaggacggag gagtcctgtc gctctcaggc 5580
 accaaggggg catccttctg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 gtcccctgtg tcttcccctt catattcaat gggaaagact acgaggagtg catcatagag 5760
 20 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcgactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagtgtgtct cctccaaaag aagtggagt gcaaatctgt ccagaatcag 6000
 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctgggtccc ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgctct 6120
 25 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtagc tccaggtcct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagctgttg tcacgtactc caaaggttat 6240
 ccgtgtgggtg gaaataagac cgcattcctcc gtgatagaat tgacctgtac aaagcgggtg 6300
 ggcagacctg cattcaagag gtctgatatc gacagctgca ctactactt cagctgggac 6360
 tcccgggctg cctgcgccc gtacccctcag gaagctcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420
 aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
 30 tctggggaca tgaggaccaaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540
 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccaacgat 6600
 cagcacttca gtcgaaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctt aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagtctagt 6780
 35 cacgagactg cctgcgccc gtaccccttc tcttggtaaa cctcagccgt ggtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacggg agatgcacaa ggggctgtca 6900
 gaacggagcc aggcagtcgg cgcgggtgctc agcctgtctc tgggtggcgt cacctgtctc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag agggggaaa cagtataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaatact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
 gagagagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcttccacgg 7140
 40 cagggaaag aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agcctcagc 7200
 tccctgcatt gggatgacca ggacagttag gataggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagttagaaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaagggcagg 7380
 aaagggaggt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 45 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91
 <211> 4104
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> IGF1R
 <310> NM000875
 55
 <400> 91

EP 1 352 061 B9

atgaagtctg gctccggagg agggccccg acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

gccgcgctct cgctctggcc gacgagtgga gaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc 120
 aacgactatc agcagctgaa gcgcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac 180
 atcctgctca tctccaaggg cgaggactac cgcagctacc gcttcccca gctcacggtc 240
 5 attaccgagt acttgtctgt gttccgagtg gctggcctcg agagcctcgg agacctcttc 300
 cccaacctca cggtcacccg ggcttgaaa ctcttctaca actacgccct ggtcatcttc 360
 gagatgacca atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tcggggggcc 420
 atcaggattg agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtcctctgatc 480
 ctggatgctg tgtccaataa ctacattgtg ggaataagc ccccaaagga atgtggggac 540
 10 ctgtgtccag ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccaccat caacaatgag 600
 tacaactacc gctgctggac cacaaaccgc tgccagaaaa tgtgcccag cagctgtggg 660
 aagcggsgct gacccagaaa caatgagtg tgccacccc agtgcctggg agtgcctcgc 720
 gtcgctgaca acgacacggc ctgtgtagct tggcccccct actactatgc cgggtgtctgt 780
 gtgcctgcct gccgcctcaa cacctacagg ttgtagggct ggcgctgtgt ggaccgtgac 840
 ttctgcgcca acatcctcag cgcagagagc agcagctccg aggggtttgt gatccacgac 900
 15 ggcgagtgca tgcaggagtg cccctcgggc ttcacccgca acggcagcca gagcatgtac 960
 tgcacccctt gtgaaggtcc ttgccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaagacc 1020
 attgattctg ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccatcttcaa gggcaatttg 1080
 ctcattaaca tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt caggggctc 1140
 atcgagtgag tgcacggcta cgtgaagatc gcctattctc atgcctcggc ctctctgtcc 1200
 20 ttcttaaaaa accttcgctt cctcctagga gaggagcagc tagaagggaa ttactccttc 1260
 tacgtcctcg acaaccagaa ctgtcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc 1320
 atcaaagcag ggaaaaatgta ctttgccttc aatcccaaat tatgtgttcc cgaattttac 1380
 cgcctggagg aagtgcacgg gactaaaggg cgccaaagca aaggggacat aaacaccagg 1440
 aacaacgggg agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcaacct caccaccagc 1500
 tcgaagaate gcatcatcat aacctggcac cggtaaccgg cccctgacta cagggatctc 1560
 atcagcttca ccgtttacta caaggaagca cctttaaaga atgtcacaga gtatgatggg 1620
 25 caggatgcct ggggctccaa cagctggaac atgggtggagc tggacctccc gcccaacaag 1680
 gacgtggagc ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgccttttac 1740
 gtcaaggctg tgacctcac catggtggag aacgaccata tccgtggggc caagagtgag 1800
 atcttgtaca ttcgcaccaa tgcttcagtt ccttccattc ccttggagct tctttcaga 1860
 tcgaactcct ctctcagtt aatcgtgaag tggaaacctc cctctctgcc caacggcaac 1920
 30 ctgagtactt acattgtgag ctggcagcgg cagcctcagg acggctacct ttaccggcac 1980
 aattactgct ccaaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt 2040
 gaggaggtca cagagaacct caagactgag gtgtgtgggt gggagaaagg gccttgetgc 2100
 gectgcccc aactgagc cgagaagcag gccgagaagg aggaggctga ataccgcaa 2160
 gtctttgaga atttctctgca caactccatc ttctgcccc gacctgaaa gaagcggaga 2220
 gatgtcatgc aagtggccaa caccacctg tccagccgaa gcaggaacac cagggccga 2280
 35 gacacctaca acatcaccga cccggaagag ctggagacag agtacccttt cttgagagc 2340
 agagtggata acaaggagag aactgtcatt tctaacctc ggcctttcac attgtaccgc 2400
 atcgatatcc acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc 2460
 gtctttgcaa ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttctggggc agtgacctgg 2520
 gagccaaggc ctgaaaactc catcttttta aagtggccgg aacctgagaa tcccaatgga 2580
 ttgattctaa tgtatgaaat aaaatcagga tcacaagttg aggatcagcg agaattgtgt 2640
 40 tccagacagg aatacaggaa gtatggaggg gccaaagctaa accggctaaa cccggggaac 2700
 tacacagccc ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2760
 ttcttctatg tccaggccaa aacaggatat gaaaacttca tccatctgat catcgctctg 2820
 cccgtcgtg tctgtttgat cgtgggaggg ttggtgatta tgctgtacgt ctccataga 2880
 aagagaaata acagcaggct ggggaatgga gtgtgtatg cctctgtgaa cccggagtac 2940
 45 ttcagcgtg ctgatgtgta cgttctctgat gagtgggagg tggctcggga gaagatcacc 3000
 atgagccggg aacttgggca ggggtcgttt gggatggtct atgaaggagt tgccaagggt 3060
 gtggtgaaag atgaacctga aaccagagt gccattaaa cagtgaacga ggcgcaagc 3120
 atgctgagga ggattgagtt tctcaacgaa cctctgtgta tgaaggagt caattgtcac 3180
 catgtgtgct gattgctggg tgtggtgtcc caaggccagc caaactgggt catcatggaa 3240
 ctgatgacac ggggcatctt caaaagtat ctcgggtctc tgaggccaga aatggagaat 3300
 50 aatccagtcc tagacctcc aagcctgagc aagatgattc agatggccgg agagattgca 3360
 gacggcatgg catacctcaa cgccaataag ttctgccaca gagacctgc tgcccggaat 3420
 tgcattgtag ccgaagattt cacagtcaaa atcggagatt ttggtatgac gcgagatata 3480
 tatgagacag actattaccg gaaaggaggc aaaggctgc tgcccgtgct ctggatgtct 3540
 cctgactccc tcaaggatgg agtcttcacc acttactcgg acgtctggct cctcggggtc 3600
 gtctctggg agatgcccac actggccagc cagcctacc agggcttgtc caacgagcaa 3660
 55 gtccttcgct tcgtcatgga gggcggcctt ctggacaagc cagacaactg tcttgacatg 3720
 ctgtttgaac tgatgcgcat gtgctggcag tataacccca agatgaggcc ttccttctg 3780

EP 1 352 061 B9

5 gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gaggcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgtcc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctctccg cgccagcttc 4020
 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

10 <210> 92
 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92

20 atgaatcgct gctggggcgt cttcctgtct ctctgctgct acctgcgctt ggtcagcggc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgata tccaacgcct gctgcacgga gaccccggag aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgacccgctc ccaactctga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 25 aggagcctgg gtccccgac cattgctgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgctc atagaccgca ccaacgcca ctctctggtg 360
 tggccgacct gtgtggaggt gcagcgtgc tccsgctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccgg gsggttccca ggagcagcga 600
 30 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gactccgccc gccccccaag 660
 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttggg 720
 gcctag 726

35 <210> 93
 <212> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atggaggcgg cggtcgctgc tccgcgtccc eggctgctcc tctctgtgct ggcggcggcg 60
 gcgccggcgg cggcggcgct gctccccggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 5 gataggcctg ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tgcacctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 10 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720
 tcgtggttcc gtgaggcaga gatattatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat gtactttgga ctcagctctg gttggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaaca gatacacagt tactgtggaa 900
 15 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcgggtctg cccatcttca catggagatt 960
 gttggtacct aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

20 cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacccatc agttgaagaa 1320
 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
 25 tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440
 gctaggctta cagcattgcy gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500
 atcaaaaatgt aa 1512

30 <210> 94
 <211> 4044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> Fik1
 <310> AF035121

<400> 94

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atgcagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggetct gcgtggagac cggggccgcc 60
 tctgtggggt tgcctagtgt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcataca aaaagacata 120
 cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
 tggctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggagggtgac tgagtgcagc 240
 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
 tacaagtgct tctaccggga aactgacttg gcctcggta tttatgtcta tgttcaagat 360
 tacagatctc ctttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cactactgag 420
 aacaaaaaca aaactgtggt gatcccatgt ctcggtcca tttcaaatct caacgtgtca 480
 cttctgtgca gataccaga aaagagattt gtccctgatg gtaacagaat ttccctgggac 540
 agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggctctctgt 600
 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagttgt cgtttaggg 660
 tataggattt atgatgctgt tctgagtcct tctcatggaa ttgaactatc tgttggagaa 720
 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
 gaataccctt ctctgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag 840
 tctgggagtg agatgaagaa atctttgagc accttaacta tagatggtgt aaccgggagt 900
 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960
 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttgaa gtggcatgga atctctggtg 1020
 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttggtta cccaccccca 1080
 gaaataaaat ggtataaaaa tggaaatccc cttgagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140
 gattactgga cgattatgga agtgagtgaa agagacagag gaaattacac tgtctcctt 1200
 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccc 1260
 ccccagattg gtgagaaatc tctaattctt cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
 caaacgctga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtattgg 1380
 cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgac aaaccatac 1440
 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccagggag gaaataaaat tgaagttaat 1500
 aaaaatcaat ttgctcta tgaagaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560
 gcggcaaatg tgtcagctt gtacaaatgt gaagcgtca acaaagtcgg gagaggagag 1620
 agggatgct ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680
 cccactgagc aggagagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740
 ctcacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgccaca 1800
 cctgtttgca agaacttgg tactctttgg aattgaaatg ccaccatgtt ctctaatagc 1860
 acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcacct tgcaggacca aggagactat 1920
 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtcag gcagctcaca 1980
 gtcctagagc gtgtggcacc cacgatcaca ggaacctgg agaatcagac gacaagtatt 2040
 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100
 tttaaagata atgagacct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160
 aacctacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
 agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaagggtc ccaggaaaag 2280
 acgaacttgg aatcattat tctagtaggc acggcgggtg ttgccatgtt cttctggcta 2340
 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400
 tacttgtcca ccgtcatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
 gggcgtgggt cctttggcca agtgattgaa gcagatgctt ttggaattga caagacagca 2580

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattggtc accatctcaa tgtgggcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccaactcatg tgattgtgga attctgcaa 2760
 10 tttggaaacc tgteccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaaggggacac gattccgtca agggaaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtccctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttccctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 15 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120
 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatatttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aatgtacca gaccatgctg 3420
 20 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgccctacctc acctgcttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 25 ggtatggctt tgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgagggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 cagattcccc agcctgactc gggg 4044

25 <210> 95
 <222> 4017
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> Flt1
 <310> AF063657

35 <400> 95

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atggtcagct actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggcacccag 120
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 5 tggctcttgc ctgaaatggg gagtaaggaa agcgaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatactta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgcccgggt 480
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 10 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 ctcacacatc gacaaacca tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 15 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcaactgtgaa acatcgaaaa 1020
 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgccggaagt tgtatgggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 20 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaagc tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcacc gtttccagac 1320
 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggtatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaagggtgt 1440
 gacttttggt ccaataatga agagtccttt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

25

30

35

40

45

50

55

agaattgaga gcatacactca ggcgatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560
 accttgggtt tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620
 5 gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgccaaa tgggtttcat 1680
 gtttaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttaac 1740
 aagttcttat acagagacgt tacttggatt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800
 cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaac 1860
 cttaccatca tgaatgttcc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920
 gtatacacag ggggaagaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcaggaagca 1980
 10 ccatacctcc tgcgaaacct cagtgatcac acagtggcca tcagcagttc caccacttta 2040
 gactgtcatg ctaatggtgt ccccagacct cagatcactt ggtttaaaaa caaccacaaa 2100
 atacaacaag agcctggaat tatttttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160
 gtcacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220
 gaaagtccag catacctcac tgttcaagga acctcggaca agtctaactt ggagctgatc 2280
 actctaactc gcacctgtgt ggctgcgact ctcttctggc tcctattaac cctctttatc 2340
 15 cgaaaaatga aaaggtcttc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400
 ccagatgaag ttcttttggg tgagcagtggt gaggcgctcc cttatgatgc cagcaagtgg 2460
 gagtttgccc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttggaaaa 2520
 gtggttcaag catcagcatt tggcattaaag aaatcaccta cgtgccggac tgtggctgtg 2580
 aaaaatgctga aagagggggc cacggccagc gagtacaaaag ctctgatgac tgagctaaaa 2640
 atcttgaccc acattgsgca ccacttgaac gtggttaacc tgctgggagc ctgaccaaac 2700
 20 caaggagggc ctctgatggt gattgttgaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760
 ctcaagagca aacgtgactt attttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820
 aagaaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880
 accagcagcg aaagccttgc gagctccggc ttccaggaag ataaaagtct gaggatggtc 2940
 gaggaagagg aggatctctga cggtttctac aaggagccca tcaactatgga agatctgatc 3000
 25 tcttacagtt ttcaagtggc cagaggcatg gagtctctgt ctccagaaa gtgcattcat 3060
 cgggaccttg cagcgagaaa cactctttaa tctgagaaca acgtggtgaa gatttgtgat 3120
 cttggccttg cccgggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga 3180
 cttcctctga aatggatggc tcttgaatct atctttgaca aaatctacag caccaagagc 3240
 gacgtgtggt cttacggagt attgctgtgg gaaatcttct ccttaggtgg gtctccatc 3300
 ccaggagtac aaatggatga ggacttttgc agtcgcctga gggaaaggcat gaggatgaga 3360
 30 gctcctgagt actctactcc tgaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420
 ccaaaagaaa ggccaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480
 aatgtacaac aggatggtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt 3540
 gggtttacat actcaactcc tgccttctct gaggacttct tcaaggaaaag tatttcagct 3600
 ccgaagttta atccaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgcttt caagttcatg 3660
 agcctggaaa gaatcaaac ctttgaagaa cttttaccga atgccacctc catgtttgat 3720
 35 gactaccagg gcgacagcag cactctgttg gcctctcca tgctgaagcg cttcacctgg 3780
 actgacagca aacccaaggc ctgcgtcaag attgacttga gagtaaccag taaaagtaag 3840
 gagtcggggc tgtctgatgt cagcaggccc agtttctgcc attccagctg tgggcacgtc 3900
 agcgaaggca agcgcaggtt cacctacgac cagctgagc tggaaaggaa aatcgcgtgc 3960
 tgctccccgc cccagacta caactcgggtg gtctgtact ccacccacc catctag 4017

40 <210> 96
 <211> 3897
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> Flt4
 <310> XM003852

50 <400> 96

55

EP 1 352 061 B9

atgcagcggg gcgcccgcct gtgcctgcga ctgtggctct gcctgggact cctggacggc 60
ctggtgagtg gctactccat gacccccccg accttgaaca tcacggagga gtcacacgtc 120
atcgacaccg gtgacagcct gtccatctcc tgcaggggac agcaccacct cgagtgggct 180
5 tggccaggag ctcaggaggc gccagccacc ggagacaagg acagcgagga cacgggggtg 240
gtgcgagact gcgagggcac agacgccagg ccctactgea aggtgttct gctgcacgag 300
gtacatgcca acgacacagg cagctacgtc tgctactaca agtacatcaa ggcacgcac 360
gagggcacca cggccgccag ctccctacgtg ttcgtgagag actttgagca gccattcacc 420
aacaagcctg acacgctctt ggtcaacagg aaggacgcca tgtgggtgcc ctgtctggtg 480

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

tccatccccg gectcaatgt cacgctgctg tgcgaaagct cgggtgctgtg gccagacggg 540
 caggaggtgg tgtgggatga ccggcggggc atgctcgtgt ccacgccact gctgcacgat 600
 gccctgtacc tgcagtgcga gaccacctgg ggagaccagg acttcctttc caacccttc 660
 5 ctggtgcaca tcacaggcaa cgagctctat gacatccagc tgttgcccag gaagtcgctg 720
 gagctgctgg taggggagaa gctggctctg aactgcaccg tgtgggctga gtttaactca 780
 ggtgtcacct ttgactggga ctaccacagg aagcaggcag agcggggtaa gtgggtgcc 840
 gagcgacgct cccagcagac ccacacagaa ctctccagca tcttgaccat ccacaacgct 900
 agccagcacg acctgggctc gtatgtgtgc aaggccaaca acggcatcca gcgatttcgg 960
 gagagcaccg aggtcatgt gcatgaaaaa cccttcacga gcgtcgagt gctcaaagga 1020
 10 cccatcctgg aggccacggc aggagacgag ctggtgaagc tgcccgtgaa gctggcagcg 1080
 tccccccgc cggagtcca gtggtacaag gatggaaagg cactgtccgg gcgccacagt 1140
 ccacatgccc tgggtgctcaa ggaggtgaca gaggccagca caggcaccta caccctcgcc 1200
 ctgtggaact ccgctgctgg cctgaggcgc aacatcagcc tggagctggt ggtgaatgtg 1260
 cccccccaga tacatgagaa ggaggcctcc tccccagca tctactcgcg tcacagccgc 1320
 caggccctca cctgcacggc ctacggggtg cccctgcctc tcagcatcca gtggcactgg 1380
 15 cggccctgga caccctgcaa gatgtttgcc cagcgtagtc tccggcggcg gcagcagcaa 1440
 gacctcatgc cacagtgcg tgactggagg gcggtgacc cgaggatgc cctgaacccc 1500
 atcgagagcc tggacacctg gaccgagttt gtggagggaa agaataagac tgtgagcaag 1560
 ctggtgatcc agaatgcaaa cgtgtctgcc atgtacaagt gtgtggtctc caacaaggtg 1620
 ggccaggatg agcggctcat ctacttctat gtgaccacca tccccgacgg ctccaccatc 1680
 20 gaatccaagc catccgagga gctactagag ggccagccgg tgctcctgag ctgccaagcc 1740
 gacagctaca agtacgagca tctgcgctgg taccgcctca acctgtccac gctgcacgat 1800
 ggcacacggg acccgcctct gctcgactgc aagaacgtgc atctgttcgc caccctctct 1860
 gccgcacagc tggaggaggt ggcacctggg ggcgcacag ccacgctcag cctgagatcc 1920
 ccccgctcg cgcccagca cgaggggccac tatgtgtgcg aagtgcgaaga ccggcgcagc 1980
 catgacaagc actgccacaa gaagtacctg tcgggtgcagg ccttggaaagc cctcggctc 2040
 25 acgcagaact tgaccgacct cctggtgaac gtgagcgact cgtggagat gcagtgcctg 2100
 gtggccggag cgcacgcgcc cagcatcgtg tggtaaaaag acgagaggct gctggaggaa 2160
 aagtctggag tcgactggc ggactccaac cagaagctga gcatccagcg cgtgcgcgag 2220
 gaggatgctg gacgtatct gtgcagcgtg tgcaacgcca agggtgcgt caactcctc 2280
 gccagctgg ccgtggaagg ctccgaggtt aagggcagca tggagatcgt gatccttctc 2340
 ggtaccggcg tcatcgctgt ctctctctgg gtctctctcc tctcatctt ctgtaacatg 2400
 30 aggaggcccg cccacgcaga catcaagacg ggctacctgt ccatcatcat ggaccccggg 2460
 gagggtgcctc tggaggagca atgcgaatac ctgtcctacg atgccagcca gtgggaatc 2520
 ccccagagagc ggctgcacct ggggagagtg ctcggtacg gcgccttcgg gaagggtgtg 2580
 gaagcctccg ctttcggcat ccacaagggc agcagctgtg acaccgtggc cgtgaaaatg 2640
 ctgaaagagc gcgccacggc cagcagcagc cgcgcctga tgtcggagct caagatcctc 2700
 attcacatgc gcaaccacct caacgtggtt aacctcctcg gggcgtgcac caagcccgag 2760
 35 ggccccctca tgggtatcgt ggagtctgc aagtacggca acctctcaa ctctctgcgc 2820
 gccaaagcggg acgccttcag cccctgcgcg gagaagtctc ccgagcagcg cggacgctc 2880
 cgcgccatgg tggagctcgc caggctggat cggaggcggc cggggagcag cgacagggct 2940
 ctcttcgctg ggttctcgaa gaccgagggc ggagcgaggc gggcttctcc agaccaagaa 3000
 gctgaggacc tgtggctgag cccgctgacc atggaagatc ttgtctgcta cagcttccag 3060
 40 gtggccagag ggatggagtt cctggcttcc cgaaagtga tccacagaga cctggctgct 3120
 cggaacatlc tgctgtcgga aagcgacgtg gtgaagatct gtgactttgg ccttgcccgg 3180
 gacatctaca aagaccccga ctacgtccgc aagggcagtg cccggctgcc cctgaagtgg 3240
 atggcccttg aaagcatctt cgacaaggtg tacaccacgc agagtgcgt gtggctctt 3300
 ggggtgcttc tctgggagat ctctctctct ggggcctccc cgtacctgg ggtgcagatc 3360
 aatgaggagt tctgccagcg gctgagagac ggcaaaagga tgaggggccc ggagctggcc 3420
 45 actcccgcca tacgcccgat catgctgaac tgctggtccg gagaccccaa ggcgagacct 3480
 gcattctcgg agctgggtga gatcctgggg gacctgctcc agggcagggg cctgcaagag 3540
 gaagaggagg tctgcatggc cccgcgcagc tctcagagct cagaagaggg cagcttctcg 3600
 caggtgtcca ccatggccct acacatcgcc caggctgacg ctgaggacag cccgccaagc 3660
 ctgcagcggc acagcctggc cgccaggtat tacaactggg tgtccttcc cgggtgcctg 3720
 gccagagggg ctgagacccg tggttcctcc aggatgaaga catttgagga attccccatg 3780
 50 accccaacga cctacaaagg ctctgtggac aaccagacag acagtgggat ggtgctggcc 3840
 tcggaggagt ttgagcagat agagagcagg catagacaag aaagcggctt caggtag 3897

<210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
 <302> KDR
 <310> AF063658

5 <400> 97

	atggagagca	agggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggetct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgccctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaatga	cactggagcc	300
	tacaagtget	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcct	tctcatggaa	ttgaaactatc	tgttggagaa	720
	aagccttgct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
20	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccgag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	ccctgcgaagt	accttgggta	cccaccccc	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tggaaataccc	cttgagtcct	atcacacaat	taaagcgggg	1140
25	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcctt	1200
	accaatcccc	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggctc	ctctgggtgt	gtatgtcccc	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	ccctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	ctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	ctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttctggaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
30	aaaaatcaat	ttgctcraat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtacctt	tgttatccaa	1560
	gcggaacaat	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggtea	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	aggatgatct	cctcccacgt	gaccaggggt	ccctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
35	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaaatg	ccaccatggt	ctctaataagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggctag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaccttg	agaatcagag	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	cttggaatc	ccctccaca	tgacatgtgg	2100
	tttaagata	atgagacctt	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
40	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaaggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtggc	acggcgggta	ttgccatggt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
45	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatggtg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	getctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtggctaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttgaaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
50	aaaggggac	gattccgtca	agggaaaagc	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtggccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccttca	gtgatgtaga	agaagagaa	gactcctgaag	atctgtataa	ggacttctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttate	ggagaagaac	3120
	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
55	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtggtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

EP 1 352 061 B9

5 ttaggtgctt ctccatattc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccgt tagaagaacc agaagtataa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 10 ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

25 <400> 98

atgcacagct tccctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgc tcacagcttc 60
 ccagcagactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaaata cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
 30 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
 gtcctcactg agggaaaacc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattgaaaat 360
 tacacgccag atttgccaaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaaagc cttccaactc 420
 tggagtaatg tcacacctc gacattcacc aaggctcttg aggtcaagc agacatcatg 480
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
 35 cttgctcatg cttttcaacc aggccagggt attgaggggg atgctcattt tgatgaagat 600
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgtgctggc tcatgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccttagctac 720
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatac 780
 gagctttccc aaaatcctgt ccagccccatc ggcccacaaa ccccaaaaagc gtgtgacagt 840
 aagtaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 40 tctacatgc gcacaaatcc cttctaccgg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtgc 1020
 cggtttttca aagggataaa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacggatac 1080
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggtat 1200
 45 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
 ggaattggcc acaaagtga tgcagtttcc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaat tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

50 <210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

<400> 99

aaagaaggta agggcagtga gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

5
10
15
20
25
30

```

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagtcc ttgggttggg 240
ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggatgat cgcaagccca ggtgtggagt 300
tcctgacggt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacct 360
tacatacagg atttgtgaatt atacaccaga tttgccaaaga gatgctgttg attctgccat 420
tgagaaagct ctgaaagtct gggaaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
tgatggccca ggacacagtt tggetcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattctt 660
cgttgctgct catgaacttg gccactcctt ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagtccgccc tttegcaaga 780
tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaacccct 840
ggtgcccaca aaatctgttc ctctggggtc tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
ttggcgaaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg ctttttggcc 1020
ctctctcca tcataatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
aggcatccat accctgggtt ttccctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
tagccagtc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatt 1380
acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctata 1500
attattcatt taatgtatta tgagccaaaa tggctaattt ttccctgcat ttctgtgact 1560
gaagaagatg agccttcag atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatattt gggcctgttc 1740
ctt
1743

```

35
<210> 100
<211> 1467
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40
<300>
<302> MMP11
<310> XM009873

45
<400> 100

50

55

EP 1 352 061 B9

atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgccgga egcccaccac 120
 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagcccggca 180
 5 cctgcccctg ccacgcagga agcccccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccc acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggtatg gagcgatgtg 420
 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggcctgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 aggtactggc atggggacga cctgcccgtt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540
 10 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcgggggatg accagggcac agacctgctg caggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 tggccccctg tcacctccag gacccccagc ctggggcccc aggctgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgccccg ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgtg 900
 15 gtctccacca tccgaggcga gctcttttct tcaaaagcgg gctttgtgtg gcgctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccgg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgcc 1020
 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtctctggcc ccgcacccct caccgagctg 1140
 20 ggcctgggtga ggttcccggg ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcagggg ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
 25 gtgaaggatga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggtgctg 1440
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

<210> 101
 <211> 1653
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP12
 35 <310> XM006272

<400> 101

40

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atgaagtttc ttctaataact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatitgggtg agagatactt agaaaaattt 120
 tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
 5 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
 agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc ttccaagta 420
 tggagttaatg ttacccccct gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattctg 480
 gtgggtctttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
 ctageccatg cttctggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
 10 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
 15 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt ccccacctac 960
 aaatatgttg acatcaacac atttctgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtec 1020
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaattta 1200
 atttcttctt tatggccaac cttgccatct ggcatggaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
 20 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa tttaaagacca 1320
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
 gatgcagctg tttttaacc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
 tggaggatg atgaaaggag acagatgatg gaccctgggt atcccaact gattaccaag 1500
 aactccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
 25 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102
 <211> 1416
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 102

atgcatccag gggctcctggc tgccttctc tctttgagct ggactcattg tggggcctg 60
 ccccttccca gtgggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgcagag 120
 cgctacctga gatcatacta ccatcctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180
 gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agagggtgact 240
 40 ggcaaacttg acgataaac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttctctgat 300
 gtgggtgaa acaatgtttt ccctcgaact cttaaattggt ccaaaatgaa tttaacctac 360
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
 gccttcaaag tttggctcga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
 gctgacatca tgatctctt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
 ccctctggcc tgctggctca tgcttttct cctgggcca aattatggagg agatgcccat 600

45

50

55

EP 1 352 061 B9

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttgtt tcttgttgc 660
 gccatgatg tgggcccactc cttaggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcttgatga cgatgtacaa 780
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaca tccaaaaaacg 840
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaaca 900
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080
 gacattctgg aaggttatcc caaaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
 10 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctgtt ctcaggaaac 1200
 caggtctgga gatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tcccaggaat tggtgataaa gtatgctg cctatgagaa aaatggttat 1320
 atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattgtt 1380
 cgcgctcatgc cagcaaatcc ctttttggg tghtaa 1416

15 <210> 103
 <211> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> MMP14
 <310> NM004995

25 <400> 103

30 atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgtctcc ccttgtctac gctcggcacc 60
 gcgctcgcc cctcggctc gscccaagc agcagctca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggacctt cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccategctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgagggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tccaaggaag cgttacgcca tccagggctc caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcaactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagt ccacaccact gcgctccgc 480
 35 gaggcgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacatggga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
 ctgggcccag ccttggggct cgagcatcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccttt 780
 taccagtgga tggacacgga gaattttgt ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 40 tcccggcctt ctgttctga taaaccctt aacccaccc atgggcccct catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccct tggccagctc 1080
 tggcggggcc tgectgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatctgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgagggct ccctggaacc tggctacccc 1200
 45 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgcctctctc 1260
 tggatgcccc atggaagac ctacttcttc cgtggaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca agtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggctcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
 50 gccctgaggg actggatggg ctgcccctcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggct 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtctc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

55 <210> 104
 <211> 2010
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

EP 1 352 061 B9

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5 <400> 104

```

atgggcagcg acccgagcgc gcccgacgg ccgggctgga cgggcagcct cctcggcgac 60
cgggaggagg cggcgcggcc gcgactgctg ccgctgctcc tggtgcttct gggctgcctg 120
ggccttggcg tagcggccga agacgcggag gtccatgccg agaactggct gcggctttat 180
ggctacctgc ctcagcccag ccgccatatg tccaccatgc gttccgcca gatcttggcc 240
tcggcccttg cagagatgca gcgcttctac gggatcccag tcaccgggtg gctcgacgaa 300
gagaccaagg agtggatgaa gcggccccgc tgtggggtgc cagaccagt cggggtacga 360
gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaag cgctacgcc tcaccggggag gaagtggaac 420
aaccaccatc tgaccttag catccagaac tacacggaga agttgggctg gtaccactcg 480
atggaggcgg tgcaccaggc ctcccgctg tgggagcagg ccacgcccc ggtcttccag 540
gaggtgccct atgaggacat ccggctgcgg cgacagaagg aggccgacat catggtactc 600
tttgcctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgtttgatg gcaccgggtg ctttctggcc 660
cacgcctatt tccctggccc cggcctaggc ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
tggaccttct ccagcactga cctgcatgga aacaacctct tcctggtggc agtgcattgag 780
ctgggccaag cgctggggct ggagcactcc agcaacccca atgccatcat ggcgccgttc 840
taccagtggg aggacgttga caacttcaag ctgcccagg acgatctccg tggcatccag 900
cagctctacg gtaccccaga cggtcagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
ccacggcggc caggccggcc tgaccacgg ccgccccggc ctccccagcc accaccccc 1020
ggtaggaagc cagagcggcc cccaazagcc gggccccag tccagcccc agccacagag 1080
cggcccgacc agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggcctatgctt 1140
cscggggaga tgttcgtgt caaggccgc tggttctggc gagtccggca caaccgcgtc 1200
ctggacaact atccccatgcc catcggggc tcttggcgtg gtctgcccgg tgacatcagt 1260
gctgcctacg agcgcacaaga cggtcgcttt gtcttttca aaggtagccg ctactggctc 1320
tttcgagaag cgaacctgga gcccgctac ccacagccgc tgaccagcta tggcctgggc 1380
atccccatg accgcattga cacggccatc tggtagggagc ccacaggcca caccttcttc 1440
ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga cctgggtac 1500
cccaagccca tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaaggggc ctctctgagc 1560
aatgacgcag cctacacctt ctctacaag ggcaccaa atctggaaatt cgacaatgag 1620
cgctgcggga tggagcccgg ctacccccaa tccatcctgc gggacttcat gggctgcccag 1680
gagcacgtgg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggccgcccct caacccccac 1740
gggggtgcag agccccgggc ggacagcgca gagggcgacg tgggggatgg ggatggggac 1800
tttggggccg gggcacaaca ggacgggggc agccgcgtgg tggtagcagat ggaggagggtg 1860
gcacggacgg tgaacgtggt gatggtgctg gtgccactgc tgctgctgct ctgcgtcctg 1920
ggcctcacct acgcgctggt gcagatgcag cgcaagggtg cgccacgtgt cctgctttac 1980
tgcaagcgtc cgctgcagga gtgggtctga 2010
    
```

40 <210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

50 <400> 105

55

atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tegtgcacatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 ttcaatgtgg aggtttgggt acaaaaagtac ggctacctc caccgactga ccccagaatg 180
 5 tcaagtgtgc gctctgcaga gaccatgcag tctgccttag ctgcatgca gcagttctat 240
 ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcgggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaagtag gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgccttga tgtgtggcag 480
 10 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcactc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 15 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgatttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctatctctc cggctgacc aaggaaaaat 960
 20 gacaggccaa aacctctctg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattctc gtcgtgagat gtttgtttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacaggggtg tggatggata cccaatgcaa 1140
 attacttact tctggcgggg cttgcctctt agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa tccccctca tggatattgat 1320
 25 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagt aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 aaaggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtac 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 30 actgtgaaag ccatagctat tgcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

35 <210> 106
 <211> 1550
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> MMP17
 <310> NM004141

<400> 106

45

50

55

EP 1 352 061 B9

atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcacccctgg acgaggccac cctggccctg 60
 atgaaaaacc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccaggc tcgcaggaga 120
 cgccaggctc cagccccac caagtggaac aagaggaaacc tgctcgtggag ggtccggacg 180
 5 tccccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgctg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggtctgga gcgacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcgggag caccgccgac 300
 atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
 ggcaccgtgg cccacgcctt ctccccggc caccaccaca ccgccgggga caccacttt 420
 gacgatgacg aggctggac ctcccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccat ggtgaccgc atgtggccgc tgcacactcc 540
 10 atcatgcggc cgtactacca gggcccggg ggtgaccgc tgcgctacgg gctccccctac 500
 gaggacaagg tgcgctctg gcagctgtac ggtgtgctgg agtctgtgtc tccccggcg 660
 cagccccagg agcctcccc gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgccggaccg gcacctggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
 15 gtggacgccg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
 agcctccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggacat ggacccccggc 1140
 taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtccccagca cgctggacga cgccatgctc 1200
 20 tggctcgacg gtgectccta ctctctccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
 gagctggagg tggcaccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggaag cggcagaggg gccccgcgcc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggccca gcccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 25 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107
 <211> 1983
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> MMP2
 <310> NM004530
 35 <400> 107

40

45

50

55

atggaggcgc taatggcccc gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
 ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc cgcgcgccc tcatcaagtt ccccggcgat 120
 gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
 5 cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
 tttggactgc cccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360
 aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacce agagacagtg 420
 gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgaccccact gcggttttct 480
 cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga agcaggcgat 540
 10 ggatacccc ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaagtg 660
 gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttccccct cttgttcaat 720
 ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctgggtgctcc 780
 accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtccccatga agccctgttc 840
 accatgggag gcaacgctga zggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
 15 tccatgaca gctgcaccac tgagggccc acggatggct accgctggg cggcaccact 960
 gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccttg agaccgcat gtccactgtt 1020
 ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc tccccctca ctttcttggg caacaaatc 1080
 gagagctgca ccagcgcctg ccgcagtgac ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
 tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
 gcagcccacg agtttgcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
 20 atggcaccca tttacacct caccaagaac ttccgctctgt cccaggatga catcaagggc 1320
 attcaggtag cctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cacccccaca 1380
 ctggggcctg tcaactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
 atccgtggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccactg 1500
 gacaagccca tggggcccct gctggtggcc acatctctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
 gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
 25 tggatctact cagccagcac cctggagcga gggatcccca agccactgac cagcctggga 1680
 ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaa caagaagaca 1740
 tacatctctg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
 gtggacctgc agggcgccgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
 30 gagaaccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
 tga 1983

35 <210> 108
 <211> 1434
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> MMP2
 <310> XM006271

45 <300>
 <302> MMP3
 <310> XM006271

<400> 108

50 atgaagagtc ttccaatcct actggtgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
 gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
 tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

55

EP 1 352 061 B9

5
 10
 15
 20

```

gttaaaaaaa tccgagaaat gcagaagttc cttggattgg aggtgacggg gaagctggac 240
tccgacactc tggaggtgat gcgcaagccc aggtgtggag ttcctgacgt tggtcacttc 300
agaacctttc ctggcatccc gaagtggagg aaaaccacc ttacatacag gatttgtgaat 360
tatacaccag atttgccaaa agatgctgtt gattctgctg ttgagaaagc tctgaaagtc 420
tgggaagagg tgactccact cacattctcc aggtgtgatg aaggagaggc tgatataatg 480
atctcttttg cagttagaga acatggagac ttttaccctt ttgatggacc tggaaatgtt 540
ttggcccatg cctatgcccc tyggccaggg ataatggag atgcccactt tgatgatgat 600
gaacaatgga caaaggatac aacagggacc aatttatctc tcgttgctgc tcatgaaatt 660
ggccactccc tgggtctctt tcactcagc aacctgaag ctttgatgta ccactctat 720
cactcactca cagacctgac tcggttccgc ctgctcaag atgatataaa tggcattcag 780
tccctctatg gacctcccc tgactccctt gagaccccc ttggtaccac ggaacctgtc 840
cctccagaac ctgggacgcc agccaactgt gatcctgctt tgcctttga tgctgtcagc 900
actctgaggg gagaaatcct gatctttaa gacaggcact tttggcgcaa atccctcagg 960
aagcttgaac ctgaattgca tttgatctct tcattttggc catctcttcc ttcaggcgtg 1020
gatgccgcat atgaagtac tagcaaggac ctggtttca tttttaaagg aaatcaattc 1080
tgggccatca gaggaaatga ggtacgagct ggatacccaa gaggcatcca caccctaggt 1140
ttccctccaa ccgtgaggaa aatcgatgca gccatttctg ataaggaaaa gaacaaaaca 1200
tatttctttg tagaggacaa atactggaga tttgatgaga agagaaatc catggagcca 1260
ggctttccca agcaaatagc tgaagacttt ccagggatg actcaaagat tgatgctgtt 1320
tttgaagaat ttgggttctt ttatttcttt actggatctt cacagttgga gtttgacca 1380
aatgcaaaga aagtgacaca cactttgaag agtaacagct ggcttaattg ttga 1434
  
```

25
 <210> 109
 <211> 1404
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30
 <300>
 <302> MMP8
 <310> NM002424

<400> 109

35
 40
 45
 50
 55

```

atgttctccc tgaagacgct tccatttctg ctcttactcc atgtgcagat ttccaaggcc 60
tttccctgtat cttctaaaga gaaaaataca aaaactgttc aggactacct ggaaaagttc 120
taccaattac caagcaacca gtatcagctt acaaggaga atggcactaa tgtgatcgtt 180
gaaaagctta aagaaatgca gcgatttttt gggttgaatg tgacggggaa gccaaatgag 240
gaaactctgg acatgatgaa aaagcctcgc tgtggagtgc ctgacagtgg tggttttatg 300
ttaaccccag gaaaccccaa gtgggaacgc actaacttga cctacaggat tcgaaactat 360
accccacagc tgtcagaggc tgaggtagaa agagctatca aggatgcctt tgaactctgg 420
agtgttgcat cacctctcat cttcaccagg atctcacagg gagaggcaga tatcaacatt 480
gctttttacc aaagagatca cggtgacaat tctccatttg atggaccaa tggaaatctt 540
gctcatgctt ttcagccagg ccaaggattt ggaggagatg ctcattttga tgccgaagaa 600
acatggacca acacctcgc aaattacaac ttgttcttg ttgctgctca tgaatttggc 660
cattcttttg ggctcgtca ctctctgac cctggtgctt tgatgtatcc caactatgct 720
ttcagggaaa ccagcaacta ctcaactcct caagatgaca tcgatggcat tcaggccatc 780
tatggacttt caagcaacc tatccaacct actggaccaa gcacacccaa accctgtgac 840
cccagtttga catttgatgc taccaccaca ctccgtggag aaatactttt cttaaagac 900
aggctactct ggagaaggca tcctcagcta caaagatcg aaatgaattt tatttctcta 960
ttctggccat ccttccaac tggatatacag gctgcttatg aagattttga cagagacctc 1020
attttcttat ttaaaggcaa ccaatactgg gctctgagtg gctatgatat tctgcaaggt 1080
tatcccaagg atatatcaa ctatggcttc cccagcagcg tccaagcaat tgacgcagct 1140
gttttctaca gaagtaaac atacttctt gtaaagacc aattctggag atatgataac 1200
caaagacaat tcatggagcc aggttatccc aaaagcatat caggtgcctt tccaggaata 1260
gagagtaaag ttgatgcagt ttccagcaa gaacatttct tccatgtctt cagtggacca 1320
agatattacg catttgatct tattgctcag agagttacca gagttgcaag aggcaataaa 1380
tggcttaact gtagatatgg ctga 1404
  
```

<210> 110
 <211> 2124

EP 1 352 061 B9

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP9
<310> XM009491

<400> 110

5
10
15
20
25
30
35
40

```

atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctccctgggtg tgggctgctg ctttgctgcc 60
cccagacagc gccagtccac ccttggtgctc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120
gacagggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatgggtt aacctcgggt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgctg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240
cccagagaccg gtgagctgga tagcgcacag ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaacctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcgggtgat tgacgacgcc 420
tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgccgc tcacctcac tcgctgttac 480
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcgg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggccccgg cattcagggg 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgtcgt ggttccaact 660
cggtttgaa acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccc tcatcttcca gggccgctcc 720
tactctgcct gcaccaccga cggtcgctcc gacggcttgc cctggtgca taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggcttc tgccccagcg agagactcta caccacggag 840
ggcaatgctg atgggaaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggctc ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg ctctctgccc acccgagctg actcgacggg gatggggggc 1020
aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttcactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgct ctaccacctc gaacttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gttgttctt cgtggcggcg 1200
catgagatcg gccacgcgct gggcttagat cttctctcag tgcgagagge gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttcaactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatcccg 1320
cacctctatg gtccctgccc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380
cccacggctc ccccagcggc ctgccccacc ggacccccca ctgtccacc ctcagagcgc 1440
cccacagctg gccccacagg tccccctca gctggccccca caggtcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccaactactgt gcctttgagt cgggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgcgagatg tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
cgaattcttg agggcagggg gagccggccg cagggcccc tcttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc cccgcaagct ggactcggctc tttgaggagc ggctctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acagggcgcg cggtgctggg cccgagggct 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg gccaggtga ccggggccct ccggagtggc 1860
agggggaaga tgctgctgtt cagcgggcgg cgctctgga ggttcgacgt gaaggcgcag 1920
atggtggatc cccggagcgc cagcagagtg gaccggatgt tccccgggt gcctttggac 1980
acgcacgacg tcttccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccgagtgga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

```

<210> 111
<211> 2019
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC alpha
<310> NM002737

<400> 111

55

EP 1 352 061 B9

atggctgacg ttttcccggy caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60
 gcccgcaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaattcatc 120
 gcgcgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctggggggtt 180
 5 gggaaacaag gcttccagtg ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgccatgaa 240
 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgcggat aagggacccg aactgatga cccaggagc 300
 aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360
 ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

 10 aagcaatgcg tcatcaatgt ccccagcctc tgcggaatgg atcacactga gaagaggggg 480
 cggatttacc taaaggctga ggttgcctgat gaaaagctcc atgtcacagt acgagatgca 540
 aaaaatctaa tccctatgga tccaaacggg ctttcagatc cttatgtgaa gctgaaactt 600
 attcctgata ccaagaatga aagcaagcaa aaaacccaaa ccatccgctc cacactaaat 660
 15 ccgcagtgga atgagtcctt tacattcaaa ttgaaacctt cagacaaaga ccgacgactg 720
 tctgtagaaa tctgggactg ggatcgaaca acaaggaatg acttcatggg atcccttctc 780
 tttggagtgt cggagctgat gaagatgccc gccagtggat ggtacaagtt gcttaaccaa 840
 gaagaagggt agtactacaa cgtacccatt ccggaagggg acgaggaagg aaacatggaa 900
 ctcaggcaga aattcgagaa agccaaactt ggccctgctg gcaacaaagt catcagtccc 960
 tctgaagaca ggaaacaacc ttccaacaac cttgaccgag tgaaactcac ggacttcaat 1020
 20 ttccctcatg tgttgggaaa ggggagtgtt ggaaagggtg tgcttgccga caggaagggc 1080
 acagaagaac tgtatgcaat caaaatcctg aagaaggatg tggatgattc ggatgatgac 1140
 gtggagtgca ccatggtaga aaagcgagtc ttggccctgc ttgacaaacc cccgttcttg 1200
 acgcagctgc actcctgctt ccagacagtg gatcggctgt acttcgctat ggaatatgtc 1260
 aacgggtggg acctcatgta ccacattcag caagtaggaa aatttaagga accacaagca 1320
 gtattctatg cggcagagat ttccatcggg ttgttctttc ttcataaaaag aggaatcatt 1380
 25 tataggatc tgaagttaga taacgtcatg ttggattcag aaggacatat caaaatgct 1440
 gactttggga tgtgcaagga acacatgatg gatggagtca cgaccaggac cttctgtggg 1500
 actccagatt atatcgcccc agagataatc gcttatcagc cgtatggaa atctgtggac 1560
 tgggtgggct atggcgctct gttgtatgaa atgcttgccg ggcagcctcc atttgatgg 1620
 gaagatgaag acgagctatt tcagttctatc atggagcaca acgtttctta tccaaaatcc 1680
 30 ttgtccaagg aggctgtttc tatctgcaaa ggactgatga ccaaaccacc agccaagcgg 1740
 ctgggctgtg ggcctgaggg ggagagggac gtgagagagc atgccttctt cgggagatc 1800
 gactgggaaa aactggagaa cagggagatc cagccaccat tcaagcccaa agtgtgtggc 1860
 aaaggagcag agaactttga caagttcttc acacgaggac agcccgctct aacaccacct 1920
 gatcagctgg ttattgctaa catagaccag tctgatcttg aagggctctc gtatgtcaac 1980
 ccccagtttg tgcaccccat cttacagagt gcagtatga 2019

35 <210> 112
 <211> 2022
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> PKC beta
 <310> X07109

45 <400> 112

50

55

EP 1 352 061 B9

atggctgacc cggctgcggg gccgccgccc agcgagggcg aggagagcac cgtgcgcttc 60
 gcccgcгааg gcgccctccg gcagaаgаac gtgcatgagg tcaagaacca caaatccacc 120
 gcccgcctct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctggggcttc 180
 5 gggaaгсagг gattccagtg ccaagtttgc tgctttgtgg tgcacaagcg gtgccatgaa 240
 tttgtcacat tctcctgccc tggcgctgac aagggtccag cctccgatga cccccgcagc 300
 aaacacaagt ttaagatcca cacgtactcc agccccacgt tttgtgacca ctgtgggtca 360
 ctgctgfatg gactcatcca ccaggggatg aaatgtgaca cctgcatgat gaatgtgcac 420
 aagcgctgсg tgatgaatgt tcccagcctg tgtggcacgg accacacgga gcgccgcggc 480
 cgcatctaca tccaggccca catcgacagg gacgtcctca ttgtcctcgt aagagatgct 540
 10 aaaaaccttg tacctatgga cccaatggc ctgtcagatc cctacgtaaa actgaaactg 600
 attcccgatc ccaaaagtga gagcaaacag aagacaaaa ccatcaaatg ctccctcaac 660
 cctgagtgga atgagacatt tagatttcag ctgaaagaat cggacaaaga cagaagactg 720
 tcagtagaga tttgggattg ggatttgacc agcaggaatg acttcatggg atctttgtcc 780
 tttgggattt ctgaacttca gaaggccagt gttgatggct ggtttaagtt actgagccag 840
 15 gaggaaгсg agtacttcaa tgtcctgtg ccaccagaag gaagtгagгc caatgaaгa 900
 ctgсggcaga aatttgagag ggccaagatc agtcagggaa ccaagggtccc ggaagaaaag 960
 acgaccaaca ctgtctccaa atttgacaac aatggcaaca gagaccggat gaaactgacc 1020
 gattttaact tcctaatggт gctggggaaa ggcagctttg gcaaggтcat gctttcagaa 1080
 cgaaaaggca cagatgagct ctatgctgtg aagatcctga agaaggacgt tgtgatccaa 1140
 gatgatgacg tggagtgсac tatggtggag aagcgggtgt tggccctgcc tgggaaгсcг 1200
 20 cccttctcга cccagctcca ctctgcttc cagaccatgg accgcctgta ctttgtgatg 1260
 gagtacgtga atgggggсga cctcatgtat cacatccagc aagtcggccg gttcaaggag 1320
 ccccatgctg tattttacgc tgcagaaatt gccatcгgtc tgttcttctt acagagtaag 1380

25 ggcatacttt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tсgattctga gggacacatc 1440
 aagattgсcг attttgсcat gtgtaaggaa aacatctggg atggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaaг 1560
 tccgtggatt ggtgggсatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaaгггг aggatgaaга tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
 30 cccaagtcta tgtccaaggа agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatec agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 acacctcccг accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcга aggatttttc 1980
 35 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113
 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PKC delta
 <310> NM006254

<400> 113

50

55

EP 1 352 061 B9

atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggcccag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgcccgt aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggaaagt gacgttcgat 180
 gccccacatct atcagggggcg cgtcatccag attctgtctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 5 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 ttccctggagg acgtggattg caaacaatctaatgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
 tttatcggca ccttcttttg gcaaccacc ttctgttctg tgtgcaaga ctttgtctgg 540
 10 ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatatcc 660
 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
 tgtgaagagt gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaagggtggc caacctctgc 840
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccgc 900
 15 agatcagact cagcctcctc agagcctggt gggatatac agggtttctga gaagaagacc 960
 ggagtgtctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcatc ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
 gggaaagggtc tgcttggaga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctcctgat cgacgacgac gtggagtga ccatggttga gaagcgggtg 1200
 20 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aaccgggggg acctgatgta ccacatccag 1260
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctgccc acccctgact atatgcccc tgagatccta 1560
 25 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggctct tctgtacgag 1620
 atgctcattg gccagtcccc ctccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
 cgtgtggaca gccacatta tcccgcctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaaggggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttgga gccacccttc 1860
 30 aggcccaaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagt cctgaacgag 1920
 aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gaggacctcc tggaagattg a 2031

35 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> PKC eta
 <310> NM006255

45 <400> 114

50

55

EP 1 352 061 B9

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
 gggctgcagc ccaccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180
 5 cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
 cacctcgagt tggccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
 accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgcct cggacacctt cgagggttgg 360
 gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gagtttctact 420
 gaagctactc tccagagaga ccggatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggtc 480
 atgcgaaggg gagtccacca gatcaatgga cacaagtcca tggccacgta tctgaggcag 540
 10 cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acaggggtat 600
 cagtgccaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
 tgracttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcatcac 780
 tgtggctcac tgctctgggg aataatgcca caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
 aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcgggtgaa 900
 15 cttgccaaaga ccttggcagg gatgggtctc caaccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
 ctcttcca gatcgacct aagacgacag gaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
 atgggggta atcttcca ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtggtg 1080
 gggaaagggg gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctac 1140
 gctgtgaagg tgcgaagaa ggacgtgatt ctgctgggat atgatgtgga atgcaccatg 1200
 accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccgc aatcaccctt tctcactca gttgttctgc 1260
 20 tctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gctgaggagt ttgtgaatgg ggtgacttg 1320
 atgttccaca tccagaagtc tctcgttttt gatgaagcac gagctcgtt ctatgtgca 1380
 gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
 ctggacaatg tctgttggga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
 aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
 25 gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactggtg ggcaatgggc 1620
 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
 ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
 acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aaccaccaca tgcgcttggg cagcctgact 1800
 cagggagggc agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
 ctgaaccatc gccaaataga accgccttct agaccagaa tcaaataccg agaagatgct 1920
 30 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgagggg 1980
 catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
 caaccatag 2049

35 <210> 115
 <211> 948
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> PKC epsilon
 <310> XM002370

<400> 115

45 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggcttt aaagaaggac 60
 gtcatecttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
 gcacggaaa acccgtacct taccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180
 50 tttttcgtca tgggaatatgt aatgggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccg 240
 aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
 gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggttctt gaatgggtg 420
 acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

55

EP 1 352 061 B9

5 gagtatggcc cctccgtgga ctgggtgggccc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgaggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagctctg gctcagcaag gaggtgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccgggaag agccggtact cacccttctg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgccctga 948

10
 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15
 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20
 <400> 116

atgtcccaca cggctcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagt agagaagcc 240
 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccattctacc tagagggtgc 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
 30 aagtgcata actgcaaac ctctggtcat aagaagtgc ataaactcgt cacaattgaa 540
 tgtggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgcca tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgacctg cacagacagt aattccatat aatcctcaa gtcatgagag tttggatcaa 660
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagt gcaaagctt atccagtcta 720
 ggtcttcagg attttgatt gctccgggt ataggaagag gaagttagc caaagtactg 780
 ttggttcgat taaaaaaaa acatcgtatt tatgcaatga aagtgtgaa aaaagagctt 840
 35 gtaaatgat atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgt tgagcaggca 900
 tccaatcat ctttccttgt tgggctgcat tcttgcctc agacagaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagc acaaagaaaa 1020
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgaaggaag gattacggcc aggagatata 1200
 40 accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgtctctg aaattttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggtctct ggagtgtca tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttattttgga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
 45 atggagcaaa aacaggtggt acctccctt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactcaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

50
 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55
 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

5 atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaagge gatccttattg aagtggctctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtctttaa 240
 tgtgaagggg gtggctcgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttcctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 10 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtcgt ttattggctg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaacctg acaagathtt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggtctgc agtgcacaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tgggagagag 720
 15 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatggctcaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaaca tarccactc atgagggtag tgcagctctgt caaacacacg 960
 aagagggaaa gcagcacagt catgaaaaga ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattacct ctttcagaat 1080
 20 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 gtaaaaactt cagctttaat tccaatggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc ctccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgctc tcaccagtgg cgctgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccacg ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttc 1380
 cacagagata tctctgtgag ttttctcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttctcagat gaagtactgg ctcttggaaca gtttggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatctc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatctggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 30 aggttgccag agcacataac gaagtcttta atactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
 cttcatctta aaaatctcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttcctcaggt gaaactctgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtcttctc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 aacaagggct acaatcgtct tctagacatg tggctctgtg gggctcatcat ctatgtaagc 2040
 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 35 gctttcatgt atccaccaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttate 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctaca aggactatca gacctgtta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 gagcgtaca tcacccatga aagtgtgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 40 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggg gagcgtgtca gcatcctatg a 2451

40

<210> 118

<211> 2673

<212> DNA

45

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC nu

<310> NM005813

50

<400> 118

55

 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtectaaga cgggactctc tgcccgactc 120
 tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180
 5 tcaatttctac tgcaaatggg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaaac 360
 attttgacgc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagatctgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaaga ctcctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

10
 caaggactga aatgtgaagg ctgtggatta aattaccata aacgatgtgc cttcaagatt 600
 ccaaataact gtagtggagt aagaaagaga cgtctgtcaa atgtatcttt accaggacc 660
 ggctctcag ttccaagacc cctacagcct gaatatgtag cccttcccag tgaagagtca 720
 15 catgtccacc aggaaccaag taagagaatt ccttcttggg gtggtcgccc aatctggatg 780
 gaaaagatgg taatgtgcag agtgaaggtt ccacacacat ttgctgttca ctcttacacc 840
 cgtcccacga tatgtcagta ctgcaagcgg ttactgaaag gcctctttcg ccaaggaatg 900
 cagtgtaaag attgcaaatt caactgccat aaacgctgtg catcaaaagt accaagagac 960
 tgcttggag aggttacttt caatggagaa ccttccagtc tgggaacaga tacagatata 1020
 20 ccaatggata ttgacaataa tgacataaat agttagta gtcggtgtt ggatgacaca 1080
 gaagagccat cccccaga agataagatg tcttcttggg atccatctga tctcgatgtg 1140
 gaaagagatg aagaagcctg taaaacaatc agtccatcaa caagcaataa tattccgcta 1200
 atgagggttg tacaatccat caagcacaca aagaggaaga gcagcacaat ggtgaaggaa 1260
 ggggtggatgg tccattacac cagcagggat aacctgagaa agaggcatta ttggagactt 1320
 gacagcaaat gtctaacatt atttcagaat gaatctggat caaagtatta taaggaaatt 1380
 25 ccactttcag aaattctcgg catatcttca ccacgagatt tcacaaaact ttcaaaaggc 1440
 agcaatccac actgttttga aatcattact gatactatgg tatactctgt tggtagaaca 1500
 aatggggaca gctctcataa tctctgttctt gctgccactg gagttggact tgatgtagca 1560
 cagagctggg aaaaagcaat tcgccaagcc ctcatgcctg ttactcctca agcaagtgtt 1620
 tgcactttctc cagggcaagg gaaagatcac aaagatttgt ctacaagtat ctctgtatct 1680
 aattgtcaga ttcaggagaa tggggatctc agtactgttt accagatctt tgcagatgag 1740
 30 gtgcttgggt caggccagct tggcatcgtt tatggaggaa aacatagaaa gactgggagg 1800
 gatgtggcta ttaagtaat tgataagatg agattcccca caaaacaaga aagtcaactc 1860
 cgtaattgaag tggctatttt acagaatttg caccatcctg ggattgtaaa cctggaatgt 1920
 atgtttgaaa ccccgagaac agtctttgta gtaatggaaa agctgcatgg agatagtgtg 1980
 gaaatgattc tatccagtga gaaaagctcg cttccagaac gaattactaa atccatggtc 2040
 acacagatac ttgttgcttt gaggaatctg catcttaaga atattgtgca ctgtgattta 2100
 35 aagccagaaa atgtgctgct tgcacacagca gagccatttc ctcaaggtaaa gctgtgtgac 2160
 tttggatattg cagcactcat tgggtgaaaag tcattcagga gatctgtgggt aggaactcca 2220
 gcatacttag cccctgaagt tctccggacc aaaggttaca accgttccct agatagtgtg 2280
 tcagtgggag ttatcatctc tgtgagcctc agtggcacat ttccttttaa tgaggatgaa 2340
 gatataaatg accaaatcca aaatgctgca tttatgtacc caccaaatcc atggagagaa 2400
 atttctgggtg aagcaattga tctgataaac aatctgcttc aagtgaagat gagaaaacgt 2460
 40 tacagtgttg acaaatctct tagtcatccc tggctacagg actatcagac ttggcttgac 2520
 cttagagaat ttgaaactcg cattggagaa cgttacatta cacatgaaag tgatgatgct 2580
 cgctgggaaa tacatgcata cacacataac ctgtatacc caaagcactt cattatggct 2640
 cctaattccag atgatatgga agaagatcct taa 2673

45 <210> 119
 <211> 2121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> PKC tau
 <310> NM006257

55 <400> 119

EP 1 352 061 B9

atgtcgccat ttcttcggat tggcttgtcc aactttgact gcgggtcctg ccagtcttgt 60
 cagggcgagg ctgttaaccc ttactgtgct gtgctcgtca aagagtatgt cgaatcagag 120
 aacgggcaga tgtatatcca gaaaaagcct accatgtacc caccctggga cagcactttt 180
 gatgcccata tcaacaaggg aagagtcatt cagatcattg tgaaaggcaa aaacgtggac 240
 5 ctcatctctg aaaccaccgt ggagctctac tgcgtggctg agaggtgcag gaagaacaac 300
 gggaaagacag aaatatgggt agagctgaaa cctcaaggcc gaatgctaataaat gaatgcaaga 360
 tactttcttg aaatgagtga cacaaaggac atgaatgaat ttgagacgga aggttctttt 420
 gctttgcata agcgcggggg tgccatcaag caggcaaagg tccaccacgt caagtgccac 480
 gagttcactg ccaccttctt cccacagccc acattttgct ctgtctgcca cgagtttgtc 540
 10 tggggcctga acaaacaggg ctaccagtgc cgacaatgca atgcagcaat tcacaagaag 600
 tgtattgata aagttatagc aaagtgcaca ggatcagcta tcaatagccg agaaaccatg 660
 ttccacaagg agagattcaa aattgacatg ccacacagat ttaaagtcta caattacaag 720
 agccccacct tctgtgaaca ctgtgggacc ctgtctgtgg gactggcacg gcaaggactc 780
 aagtgtgatg catgtggcat gaatgtgcat catagatgcc agacaaagggt ggccaacctt 840
 15
 tgtggcataa accagaagct aatggctgaa gcgctggcca tgattgagag cactcaacag 900
 gctcgtcgtc taagagatac tgaacagatc ttcagagaag gtccggttga aattgggtctc 960
 ccatgctcca tcaaaaatga agcaaggccg ccatgtttac cgacaccggg aaaaagagag 1020
 20 cctcagggca tttcctggga gtctccgttg gatgaggtgg ataaaatgtg ccatcttcca 1080
 gaacctgaac tgaacaaaga aagaccatct ctgcagatta aactaaaaat tgaggatttt 1140
 atcttgcaca aaatgttggg gaaaggaagt ttggcaagg tcttctctggc agaattcaag 1200
 aaaaccaatc aatttttcgc aataaaggcc ttaaaagaaag atgtggtctt gatggacgat 1260
 gatgttgagt gcacgatggg agagaagaga gtcttcttcc ttggcctggga gcatccgttt 1320
 ctgacgcaca tgttttgtac attccagacc aaggaaaacc tcttttttgt gatggagtac 1380
 25 ctcaacggag gggacttaat gtaccacatc caaagctgcc acaagttega cctttccaga 1440
 gcgacgtttt atgctgctga aatcattctt ggtctgcagt tcttctcattc caaaggaata 1500
 gtctacaggg acctgaagct agataacatc ctgcttagaca aagatggaca tatcaagatc 1560
 gcggattttg gaatgtgcaa ggagaacatg ttaggagatg ccaagacgaa taccttctgt 1620
 gggacacctg actacatcgc cccagagatc ttgctgggtc agaaatacaa ccaactctgtg 1680
 30 gactggtggt ccttcggggg tctcctttat gaaatgctga ttggtcagtc gcctttccac 1740
 gggcaggatg aggaggagct ctccactcc atccgcatgg acaatccctt ttaccacgg 1800
 tggctggaga aggaagcaaa ggaccttctg gtgaagctct tctgtcggaga acctgagaag 1860
 aggctgggag tgaggggaga catccgccag caccctttgt ttcgggagat caactgggag 1920
 gaacttgaac ggaaggagat tgaccaccgg ttccggccga aagtgaaatc accatttgac 1980
 tgcagcaatt tgcacaaaga attcctaaac gagaagcccc ggctgtcatt tgccgacaga 2040
 35 gcaactgatc acagcatgga ccagaatatg ttcaggaact tttccttcat gaacccccggg 2100
 atggagcggc tgatatcctg a 2121

<210> 120
 <211> 1779
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PKC zeta
 45 <310> NM2744

<400> 120

50

55

EP 1 352 061 B9

atgccagca ggaccgaccc caagatggaa gggagcggcg gccgcgtccg cctcaaggcg 60
 cattacgggg gggacatctt catcaccagc gtggacgccg ccacgacctt cgaggagctc 120
 tgtgaggaag tgagagacat gtgtcgtctg caccagcagc acccgctcac cctcaagtgg 180
 5 gtggacagcg aaggtgaccc ttgcacgggtg tcctcccaga tggagctgga agaggctttc 240
 cgectggccc gtcagtgcag ggatgaaggc ctcatcattc atgttttccc gagcaccctt 300
 gagcagcctg gcctgccatg tccgggagaa gacaaatcta tctaccgccc gggagccaga 360
 agatggagga agctgtaccg tgccaacggc cacctcttcc aagccaagcg ctttaacagg 420
 agagcgtact gcggtcagtg cagcgagagg atatggggcc tcgcgaggca aggctacagg 480
 tgcatacaact gcaaactgct ggtccataag cgctgccacg gcctcgtccc gctgacctgc 540
 10 aggaagcata tggattctgt catgccttcc caagagcctc cagtagacga caagaacgag 600
 gacgccgacc ttccctccga ggagacagat ggaattgctt acatttcttc atcccgggag 660
 catgacagca ttaaagacga ctccggaggac ctaagccag ttatcgatgg gatggatgga 720
 atcaaaatct ctcaagggct tgggtgcag gactttgacc taatcagagt catcgggcgc 780
 gggagctacg ccaaggttct cctgggtcgg ttgaagaaga atgaccaaat ttacgcctag 840
 aaagtgggta agaaagagct ggtgcatgat gacgaggata ttgactgggt acagacagag 900
 15 aagcacgtgt ttgagcaggc atccagcaac cccttcttgg tcggattaca ctctgcttc 960
 cagacgacaa gtcggttgtt cctggtcatt gagtacgtca acggcgggga cctgatgttc 1020
 cacatgcaga ggcagaggaa gctccctgag gagcacgcca ggttctacgc ggccgagatc 1080
 tgcategccc tcaacttctt gcacgagagg gggatcatct acagggacct gaagctggac 1140
 aacgtcctcc tggatgcgga cgggcacatc aagctcacag actacggcat gtgcaaggaa 1200
 20 ggcctggggc ctgggtgacac aacgagcact ttctgcgaa ccccgaatta catcgccccc 1260
 gaaatcctgc ggggagagga gtacgggttc agcgtggact ggtgggcgct gggagtcctc 1320
 atgtttgaga tgatggccgg gcgctccccg ttcgacatca tcaccgacaa cccggacatg 1380
 aacacagagg actacctttt ccaagtgatc ctggagaagc ccatccggat cccccggttc 1440
 ctgtccgtca aagcctccca tgttttaaaa ggatttttaa ataaggacc ccaagagagg 1500
 ctccgctgcc ggccacagac tggattttct gacatcaagt cccacgcgtt ctccgcagc 1560
 25 atagactggg acttgctgga gaagaagcag gcgctccctc cattccagcc acagatcaca 1620
 gacgactacg gtctggacaa ctttgacaca cagttcacca gcgagcccgt gcagctgacc 1680

30 ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
 atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

35 <210> 121
 <211> 576
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> VEGF
 <310> NM003376

<400> 121

45 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgcc t gctgctcta cctccaccat 60
 gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
 gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
 atcttccagg agtacctga tgagatcgag tacatcttea agccatcctg tgtgcccctg 240
 atgcatgctg ggggtgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagctc 300
 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
 50 agcttccctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
 aatccctgtg ggccctgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
 tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
 gaacgtactt gcagactgtga caagccgagg cgggtga 576

55 <210> 122
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

EP 1 352 061 B9

<300>
 <302> VEGF B
 <310> NM003377

5 <400> 122

```

    atgagccctc tgctccgcgc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgccag 60
    gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
    gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gagggtggtg tgcccctgac tgtggagctc 180
    atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
    tgctgcacct acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
    atcctcatga tccggatccc gagcagtcag ctgggggaga tgtcccctgga agaacacagc 360
    cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcctgta agccagacag ggctgccact 420
    ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
    tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccagcc cctctgcccc cgctgcacc 540
    agcaccacca gcgcctgac ccccggacct gccgccgcc ctgccgacgc cgcagcttcc 600
    tccgttgcca agggcggggc ttag                                     624
    
```

20 <210> 123
 <211> 1260
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> VEGP C
 <310> NM005429

<400> 123

```

    atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgctcccg 60
    ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120
    gccgagcccg acgcgggcca ggcacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180
    
```

```

    cggctctgtg ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
    tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
    tcaaggacag aagagactat aaaatttgcg gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
    agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcattgccac gggaggtgtg tatagatgtg 420
    gggaaggagt ttggagtgcg gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
    agatgtgggg gtgtctgcaa tagtgagggg ctgcagtgca tgaacaccag cacgagctac 540
    ctgagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccca accagtaaca 600
    atcagttttg ccaatcacac ttccctgccg tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660
    gttcattcca ttatttagac ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
    aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
    gatthttatg tttcctcggg tgcaggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
    ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgcagtgctg tctgcagagc ggggcttcgg 900
    cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
    aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020
    tgtgtatgta aaagaacctg ccccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
    gaatgtacag aaagtccaca gaaatgctt taaaaggaa agaagtcca ccaccaaca 1140
    tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg ctgtgtgagc aggatthtca 1200
    tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260
    
```

55 <210> 124
 <212> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>

EP 1 352 061 B9

<302> VEGF D
<310> AJ000135

<400> 124

5
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatggt gtacgtccag 60
 ctgggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggctgct tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggctgaggg tcaaaagttt taccagratg 240
 10 gactctcgct cagcatccca tcggctcact aggtttgcgg caactttcta tgacattgaa 300
 acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggaggtgg ccagtgagct ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 acctcgtaca tttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
 15 ttagtgcctg ttaaagtgtc caatcataca ggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600
 catccataact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaagttaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgcaa agaaagtctg 900
 20 gagacctgct gccagaagca caagctatct caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgcccccttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaacag catgtgcaa gcattgccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg ccccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

<210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> E2F
 <310> M96577

<400> 125

35
 atggccttgg ccggggcccc tgcggggcggc ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60
 gggggccggcg cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120
 40
 gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccggg cccctgcgac 180
 cctgacctgc tgetcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacaccag tgcgcccggg 240
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
 ctggccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 45 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttctctg 420
 gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgaactga actgggctgc cgaggtgctg 480
 aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacalc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
 gccaaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgtcggc 600
 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcccctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgcctgg cctacgtgac gtgtcaggac ctctcgtagca ttgcagacctc tgcagagcag 780
 50 atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttctt gtgccctgag 900
 gagaccgtag gtggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac tctcaggagg 960
 gagaacaggg ccactgactc tgcccacata gtgtcaccac caccatcadc tccccctca 1020
 tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
 cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
 55 gactcgtctc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctcctctga ggagttcatc 1200
 agcctttccc caccaccaga ggccctcgac taccactctg gcctcagagga gggcgagggc 1260
 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gaectcacc ccttgattt ctga 1314

EP 1 352 061 B9

<210> 126
 <211> 166
 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus

5

<300>
 <302> EBER-1
 <310> Jo2078

10

<400> 126

```

ggacctacgc tgcacctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
tttctgccgt ctccgggtcaa gtaccagctg gtcgtccgca tgtttt 166
  
```

15

<210> 127
 <211> 172
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

20

<300>
 <302> EBER-2
 <310> J02078

25

<400> 127

```

ggacagccgt tgcacctagt gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccgaggtca agtcccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca ttgcaagtc 120
aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172
  
```

30

<210> 128
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

35

<300>
 <302> NS2
 <310> AJ238799

40

<400> 128

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggtct gatactcttg 60
accttgtcac cgcactataa gctgttcttc gctaggtctca tatggtgggt acaatatatt 120
atcaccaggg ccgaggcaca ctgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
cgcgatgccg tcatectctc cacgtgcgcg atccaccag agctaactct taccatcacc 240
aaaatcttgc tcgccatact cggctccactc atggtgctcc aggctgggat aaccaaagtg 300
ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctgggtgc gaaggttgc 360
gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
tatgaccatc tcaccccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccctct ccgcccgcag ggggagggag 600
atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651
  
```

55

<210> 129
 <211> 161

EP 1 352 061 B9

<212> DNA
<213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS4A
<310> AJ235799

<400> 129

5
10
gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgcctggaaa gccggccatc attcccgaca 120
gggaaagtcc taccggggag ttcgatgaga tggaaagagt c 161

15
<210> 130
<211> 783
<212> DNA
<213> Hepatitis C virus

20
<300>
<302> NS4B
<310> AJ238799

<400> 130

25
30
35
gcctcacacc tcccttacat cgaacagggg atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
atacaatatt tagcaggcct gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
gcattcacag cctctatcac cagcccgctc accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
ctggggggat ggggtggcgc ccaacttget cctcccageg ctgcttctgc ttctgtaggc 360
gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgt tgtggatatt 420
ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggt catgagcggc 480
gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcggc 540
ctagtctctg gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
acgcactatg tgctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
tgc 783

40
<210> 131
<211> 1341
<212> DNA
<213> Hepatitis C virus

45
<300>
<302> NS5A
<310> AJ238799

50
<400> 131

55

EP 1 352 061 B9

tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tccccttctt ctcatgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagtctg gcggggcgac ggcacatgac aaaccacctg cccatgtgga 180
 5 gcacagatca cgggacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacgggccc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 gttacgcggg tgggggattt ccaactacgt acggcatga ccactgacaa cgtaaaagtgc 420
 ccgtgtcagg tcccgcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgc gtgacacagg 480
 tacgtccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 10 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgctca ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgctggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtac cgtccggcg 900
 15 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgtatc ccatatgggc acgccggat 960
 tacaaccctc cactgttaga gtccctggaag gacccggact acgtccctcc agtgggtacac 1020
 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggcccc cccataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagacctc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 20 tccgacgac gcgacgcggg atccgacggt gagtctgact cctccatgcc ccccttgag 1260
 ggggagccgg gggatccccg tctcagcgac gggctctggt ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

25 <210> 132
 <211> 1772
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

30 <300>
 <302> NS5B
 <310> AJ238799

<400> 132

35 tcgatgtcct acacatggac aggcgcctc atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccataca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggc ctatgctaca 120
 acatctcgcg gcgcaagcct gcggcagaag aaggctacct ttgacagact gcaggctcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 40 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaaagg cgtccggaac ctatccagca aggcctgtaa ccacatccgc 360
 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacacca ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctgctg ccaaccagag aaggggggccc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggctctc 540
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 45 gtcgagttcc tgggtgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660
 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 caatgttgtg acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgccgc 840
 gcgagcggtg tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgagg agacgacctt 960
 50 gtcgcttact gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020
 gaggctatga ctagatactc tgccccccct ggggaccgcg ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgctc ctccaatgtg tcagtcgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta ccccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260
 55 gcaaggatga tcctgatgac tcatttcttc tccatcttc tagctcagga acaactgaa 1320
 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcatttctac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg tacgcacctt gcgagctgg 1500

EP 1 352 061 B9

5 agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc agggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcggtgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccgc tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

10 <210> 133
 <211> 1892
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

15 <300>
 <302> NS3
 <310> AJ238799

<400> 133

20 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcatc atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcagg gggaggctcc agtggctctcc accgcaacac 120
 aatctttcct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtggtggac tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttccct gacaccatgc acctgcccga 300
 gctcggacct ttacttggtc acgagcctg ccgatgtcat tccggtgccg cggcggggcg 360
 25 acagcagggg gagcctactc tccccaggg ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 gtccactgct ctgccccctg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcacc 480
 gaggggttgc gaaggcggtg gactctgtac ccgtcagctc tatggaaacc actatgcccgt 540
 ccccggctct cacggacaac tcgtccccctc cggccgtacc gcagacatcc caggctggccc 600
 atctacacgc cctacttggc agcggcaaga gcactaaggc gccggctgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgtc ctgaaccctg ccgtcggcgc caccctaggc ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggc atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtctct tgcgcagcgt ggttgcctcg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtagtg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatccg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctcg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggctaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cctctttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcatttcc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gcccggaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 acccgacctt caccatlgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgcagc 1380
 40 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcggctc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgccegt ctgcccaggc catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctcacc 1620
 acatagacgc ccatctcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 45 tgtggaagtg tctcatacgg ctaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaa tacatcatgg 1860
 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

50 <210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

EP 1 352 061 B9

<400> 134

atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttacc ttcagctgct cctatttaac 60

5
 10
 15
 cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgac ttctggacaa gttttcaa atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagcca gaaccaggc tctttactcc tgaagaatc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttcagcc agctccctta ggaatgacag cagtgcagc 600
 20
 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

20
 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25
 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

30
 35
 atggtcacct cggttgaca gctcgccttg ttcgctctgg gcatttgtgt ggctgcgtgc 60
 caggcccttg agaacagcac gtcccgcctg agtgcagacc cgcccgtggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccatt ttaatgactg cccagatccc cacactcagt tctgcttcca tggaacctgc 180
 aggtttcttg tgcaggagga caagccagca tgtgctgccc attctgggta cgtcggtgca 240
 cgctgtgagc atgcggacct cctggccctg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tggtagtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccaggctccg aaaacactgt gagtgggtgcc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgccctcct gaagggaaaga accgcttgcct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

40
 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45
 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

50
 <400> 136

55

EP 1 352 061 B9

atgagcccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaagtcc cgcggaccgc gctgcccatt ggagccagt ccctctgtgc cgtggtcctc 120
 5 tgttggctct acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacgc agaaagagat cgtgcagggg 180
 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgca ccctgcccatt ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcgggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 10 tttgtcatgc gatgcaatct cctccttttg tcaagtgaat aactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tgggccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttgggtg ccaatcaaac agtgetgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
 aagtcttgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgcctgt ccacaggact ttttctgggtg 840
 15 agcgcagctc tgggtctctg tgaagagggt gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

20 ttccatgcca tgcccagga atttctccaa ctctggatc ttcataaaat cgggtgactg 1020
 agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactcage ccacttctca g 1071

<210> 137
 <211> 744
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF14
 <310> NM004115

30 <400> 137

atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 35 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tggtagatat ctctccaaa gtgcgcacct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca ggttatatg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcacc cgtggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaaa 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 40 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgg ccatgtaccg agaaccacct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtga cggcaagtga aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 45 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 138
 <211> 1503
 <212> DNA
 50 <213> Human immunodeficiency virus

<300>
 <302> gag (HIV)
 <310> NC001802

55 <400> 138

EP 1 352 061 B9

atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
 ttaagccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcagggag 120
 ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttgaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
 ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
 acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
 gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
 caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
 gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
 ccacaagatt taaacacat gctaaacaca gtgggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcattgca 660
 gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
 agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
 atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
 agcattctgg acataagaca aggaccaaa gaaccctta gagactatgt agaccgggtc 900
 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaacc 960
 ttgttggtcc aaaatgcgaa ccagattgt aagactattt taaaagcatt gggaccagcg 1020
 gctacactag aagaaatgat gacagcatgt cagggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
 agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
 ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca atgtggcaa agaagggcac 1200
 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggctgtt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
 caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
 tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctggggg agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgacc ctcgtcacia 1500
 taa 1503

<210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

<300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

<400> 139

atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaatagggg agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
 ctggagccgg ccctggaggg cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg ttttactctc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 agggaccccc ccattggaact gcagccccct gtctccccct agcagctctga gtgcaacccc 480
 gttggtgctc tgcaggagct ggtgggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcaatgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcttgg atggtctctc aaaccggggc 780
 ccaggtgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 agtgcctccc tgggctcccc gsgtgccctg ggcctgctt gctgcccgtg cctcagtgag 900
 ctctctgag agcaggccct tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggcctgag 960
 ggactctgcc agtgcctggg ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtgggtgag gctgcccgcc gtgcccctga gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

EP 1 352 061 B9

<210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus
 5
 <300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023
 10
 <400> 140

 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaaagcacc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtacca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaaagttg tttcataaca 120
 15 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

 <210> 141
 <211> 22
 20 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 25 ist

 <400> 141

 30 ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

 <210> 142
 <211> 24
 <212> RNA
 35 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-
 40 1-Sequenz ist

 <400> 142

 ucuuaacuuu uuuucgagau ggguu 24
 45
 <210> 143
 <211> 22
 <222> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 50
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
 ist
 55
 <400> 143

 uauagguucc aggcuuugcu ua 22

EP 1 352 061 B9

<210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
5
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR 1-Gens ist
10
<400> 144

ccagagaagg cgcaccugc au 22

15
<210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
20
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist
25
<400> 145

augcaggugc ggccuucucu ggc u 24

30
<210> 146
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
35
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz ist
40
<400> 146

ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

45
<210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
50
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die komplementär zur MD3-1-Sequenz ist
55
<400> 147

uaacuucuuu ucgagauggg u 21

<210> 148
<211> 22

EP 1 352 061 B9

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

5 <400> 152

uacagcaagc cuggaaccua uagc

24

10 <210> 153

<211> 22

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

15 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

20 <400> 153

acaggaugag gaucguuucg ca

22

25 <210> 154

<211> 22

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

30 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

35 <400> 154

ugcgaaacga uccucauccu gu

22

40 <210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

45 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

50 <400> 155

gaugaggauc guuucgcaug a

21

55 <210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR

EP 1 352 061 B9

der Neomycin-Sequenz ist

<400> 156

5 **augcgaaaacg auccucaucc u** 21

<210> 157

<211> 24

10 **<212> RNA**

<213> Künstliche Sequenz

<220>

15 **<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist**

<400> 157

20 **acaggauagag gaucguuucg caug** 24

<210> 158

<211> 24

25 **<212> RNA**

<213> Künstliche Sequenz

<220>

30 **<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist**

<400> 158

35 **ugcgaaaacga uccucauccu gucu** 24

<210> 159

<211> 24

40 **<212> RNA**

<213> Künstliche Sequenz

<220>

45 **<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist**

<400> 159

gaaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

<210> 160

<211> 24

50 **<212> RNA**

<213> Künstliche Sequenz

<220>

55 **<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur Proteinkinase C-Sequenz ist**

EP 1 352 061 B9

<400> 160

cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa

24

5

<210> 161

<211> 22

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

10

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

15

<400> 161

gcagcggugu gaggcggaga ag

22

20

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

25

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30

<400> 162

aagucgugcu gcuucaugug g

21

35

<210> 163

<211> 23

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

40

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163

45

aagucgugcu gcuucaugug guc

23

50

<210> 164

<211> 20

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

55

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 164

EP 1 352 061 B9

	ccacaugaag cagcacgacu	20
5	<210> 165 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
10	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
15	<400> 155 agucgugcug cuucaugugg uc	22
20	<210> 166 <211> 20 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
25	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
30	<400> 166 agucgugcug cuucaugugg	20
35	<210> 167 <211> 24 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
40	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
45	<400> 167 ccacaugaag cagcacgacu ucuu	24
50	<210> 168 <211> 21 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
55	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen EGFR-Sequenz ist	
	<400> 168 aacaccgcag caugucaaga u	21

EP 1 352 061 B9

<210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
5
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
10
<400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21
15
<210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
20
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen EGFR-Sequenz ist
25
<400> 170
aaguuaaaau ucccgucgcu au 22
30
<210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
35
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
40
<400> 171
ugauagcgcac gggaauuuuu ac 22
45
<210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
50
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen EGFR-Sequenz ist
55
<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa 22
<210> 173
<211> 24

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

<400> 173

uugggacagc uuggaucaca cuuu

24

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

wobei die dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) aufweist und wobei die dsRNA I an einem das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthaltenden Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist, wobei das Zielgen das MDR1-Gen ist oder eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist, wobei jedes Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und jedes Diagnostizierverfahren, welches am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen wird, ausgenommen ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Überhang aus 1 oder 2 Nukleotiden gebildet ist.

3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als dsRNA I/II **[Streichung(en)]** ein aus **[Streichung(en)]** jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) der Sequenzen SQ141 - 173 kombiniertes dsRNA-Konstrukt verwendet wird.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen exprimiert

wird.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
13. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das Virus oder Viroid ein tierpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 10 14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 15 15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 16 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.
- 20 18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
- 30 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.
- 35 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 40 23. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 45 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 50 27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird. **[Streichung(en)]**
- 55 28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
29. Verfahren nach Anspruch 27 oder 28, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

EP 1 352 061 B9

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 bis 29, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 5 31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 10 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in einer Pufferlösung aufgenommen ist.
34. Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Herstellung eines Medikaments, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zu einem Zielgen in einer Zelle ist, wobei die dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) aufweist und wobei die dsRNA I an einem das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthaltenden Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist, wobei das Zielgen das MDR1-Gen ist oder eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
- 15 20 35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei der Überhang aus 1 oder 2 Nukleotiden gebildet ist.
36. Verwendung nach Anspruch 34 oder 35, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 34 oder 35 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) zur Herstellung des Medikaments verwendet wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
- 25 37. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 36, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
- 30 38. Verwendung nach Anspruch 36 oder 37, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
- 35 39. Verwendung nach Anspruch 36 oder 37, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
- 40 40. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 39, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.
- 45 41. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 40, wobei als dsRNA I/II [**Streichung(en)**] ein aus [**Streichung(en)**] jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) der Sequenzen SQ141 - 173 kombiniertes dsRNA-Konstrukt verwendet wird.
- 50 42. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 41, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
43. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 42, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen exprimiert wird.
44. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 43, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
- 55 45. Verwendung nach Anspruch 44, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
46. Verwendung nach Anspruch 44, wobei das Virus oder Viroid ein tierpathogenes Virus oder Viroid ist.

EP 1 352 061 B9

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 46, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 48. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 47, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
49. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 48, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.
- 10 50. Verwendung nach Anspruch 49, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.
- 15 51. Verwendung nach Anspruch 49 oder 50, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 20 52. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 51, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
- 25 53. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 51, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.
54. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 51, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.
- 30 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 51, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 35 56. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 51, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
57. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 51, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.
- 40 58. Verwendung nach einem der Ansprüche 49 bis 51, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 45 59. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 58, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 59, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird. **[Streichung(en)]**
- 50 61. Verwendung nach Anspruch 60, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
62. Verwendung nach Anspruch 60 oder 61, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 55 63. Verwendung nach einem der Ansprüche 60 bis 62, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
64. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 63, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
65. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 64, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche

Zelle ist.

- 5 66. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 65, wobei das Medikament dazu geeignet ist, die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, zu verabreichen.
67. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 66, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in einer Pufferlösung aufgenommen ist.
- 10 68. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 bis 67, wobei das Medikament dazu geeignet ist, die dsRNA I/II oral, inhalativ oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral [**Streichung(en)**] oder intraperitoneal zu verabreichen.
- 15 69. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist, wobei die dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) aufweist und wobei die dsRNA I an einem das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthaltenden Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist, wobei das Zielgen das MDR1-Gen ist oder eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
- 20 70. Medikament nach Anspruch 69, wobei der Überhang aus 1 oder 2 Nukleotiden gebildet ist.
- 25 71. Medikament nach Anspruch 69 oder 70, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 69 oder 70 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
- 30 72. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 71, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
- 35 73. Medikament nach Anspruch 71 oder 72, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
- 40 74. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 73, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.
- 45 75. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 74, wobei als dsRNA [**Streichung(en)**] ein aus [**Streichung(en)**] jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) der Sequenzen SQ141 - 173 kombiniertes dsRNA-Konstrukt verwendet wird.
76. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 75, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 50 77. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 76, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen exprimierbar ist.
78. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 77, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
79. Medikament nach Anspruch 78, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 55 80. Medikament nach Anspruch 78, wobei das Virus oder Viroid ein tierpathogenes Virus oder Viroid ist.
81. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 80, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate

substituiert sind.

- 5
82. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 81, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10
83. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 82, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15
84. Medikament nach Anspruch 83, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet ist.
- 20
85. Medikament nach Anspruch 83 oder 84, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25
86. Medikament nach einem der Ansprüche 83 bis 85, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
- 30
87. Medikament nach einem der Ansprüche 83 bis 85, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.
- 35
88. Medikament nach einem der Ansprüche 83 bis 85, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 40
89. Medikament nach einem der Ansprüche 83 bis 85, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 45
90. Medikament nach einem der Ansprüche 83 bis 85, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 50
91. Medikament nach einem der Ansprüche 83 bis 85, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 55
92. Medikament nach einem der Ansprüche 83 bis 85, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
93. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 92, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
94. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 93, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist **[Streichung(en)]**.
95. Medikament nach Anspruch 94, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
96. Medikament nach Anspruch 94 oder 95, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
97. Medikament nach einem der Ansprüche 94 bis 96, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
98. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 97, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
99. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 98, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

100. Medikament nach einem der Ansprüche 71, 72 oder 74 bis 99, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

101. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 100, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 101, wobei die dsRNA in einer Pufferlösung aufgenommen ist.

103. Medikament nach einem der Ansprüche 69 bis 102, wobei die dsRNA oral, inhalativ oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intractumoral oder intraperitoneal verabreichbar ist.

Claims

1. Method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps:

Introduction of at least one double-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) in a quantity sufficient to inhibit expression of the target gene,
 wherein dsRNA I exhibits a double-stranded structure made up from a maximum of 49 successive nucleotide pairs, and wherein one strand (as1) or at least one segment of said one strand (as1) of the double-stranded structure is complementary to the target gene,
 wherein the dsRNA I exhibits an overhang consisting of 1 to 4 nucleotides at the 3'-end of said one strand (as1) and wherein the dsRNA I is blunt ended at an end (E1, E2) containing the 5'-end of said one strand (as1),
 wherein the target gene is the MDR1 gene or exhibits one of the sequences SQ001 to SQ140,
 and wherein any method for the surgical or therapeutic treatment of a human or animal body, and any diagnostic method which is performed on the human or animal body, is excluded.

2. Method in accordance with claim 1, wherein the overhang is made up from 1 or 2 nucleotides.

3. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein at least one further double-stranded ribonucleic acid (dsRNA II) having a configuration according to the dsRNA I as defined in the preceding claims, is introduced into the cell, wherein said one strand (as1) or at least one segment of said one strand (as1) of dsRNA I is complementary to a first region (B1) of the target gene, and wherein another strand (as2) or at least one segment of the other strand (as2) of dsRNA II is complementary to a second region (B2) of the target gene.

4. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein dsRNA I and/or dsRNA II exhibit/s a length of fewer than 25, preferably 19 to 23 successive nucleotide pairs.

5. Method in accordance with claim 3 or 4, wherein the first (B1) and the second region (B2) overlap segmentally or adjoin each other.

6. Method in accordance with claim 3 or 4, wherein the first (B1) and the second region (B2) are separated from each other.

7. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the target gene is selected from the following group: oncogene, cytokine gene, Id protein gene, prion gene; genes of angiogenesis-inducing molecules, of adhesion molecules, and of cell-surface receptors; genes of proteins involved in metastatic and/or invasive processes; genes of proteinases as well as of molecules that regulate apoptosis and the cell cycle.

8. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein a dsRNA construct being combined of antisense-(as1/2) and sense sequences (ss1/2) of the sequences SQ141-173 belonging together each are used as the dsRNA I/II.

9. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein expression is inhibited according to the principle of RNA interference.

10. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the target gene is expressed in pathogenic organisms.

11. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the target gene is a component of a virus or viroid.
12. Method in accordance with claim 11, wherein the virus is a human pathogenic virus or viroid.
- 5 13. Method in accordance with claim 11, wherein the virus or viroid is a virus or viroid that is pathogenic in animals.
14. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein unpaired nucleotides are substituted by nucleoside thiophosphates.
- 10 15. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein at least one end (E1, E2) of dsRNA I/II is modified in order to counter degradation in the cell or dissociation in the individual strands.
16. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the cohesion of the double-stranded structure effected by the complementary nucleotide pairs is increased by at least one chemical linkage.
- 15 17. Method in accordance with claim 16, wherein the chemical linkage is formed either by a covalent or ionic bond, a hydrogen bond, hydrophobic interactions, preferably by means of van der Waals or stacking interactions, or by means of metal-ion coordination.
- 20 18. Method in accordance with claims 16 or 17, wherein the chemical linkage is formed in the vicinity of said one end (E1, E2).
19. Method in accordance with any one of claims 16 to 18, wherein the chemical linkage is created by one or several linkage groups, wherein the linkage groups are preferably poly-(oxyphosphinico-oxy-1,3-propanediol) and/or oligoethyleneglycol chains.
- 25 20. Method in accordance with any one of claims 16 to 18, wherein the chemical linkage is formed by using branched nucleotide analogs instead of nucleotides.
- 30 21. Method in accordance with any one of claims 16 to 18, wherein the chemical linkage is formed by purine analogs.
22. Method in accordance with any one of claims 16 to 18, wherein the chemical linkage is formed by azabenzene units.
- 35 23. Method in accordance with any one of claims 16 to 18, wherein at least one of the following groups is used in creating the chemical linkage: methylene blue; bifunctional groups, preferably bis-(2-chlorethyl)-amine; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamine; 4-thiouracil; psoralen.
- 40 24. Method in accordance with any one of claims 16 to 18, wherein the chemical linkage is formed by thiophosphoryl groups that are attached in the vicinity of the ends (E1, E2) of the double-stranded region.
25. Method in accordance with any one of claims 16 to 18, wherein the chemical linkage is generated by triple helix bonds that are present in the vicinity of the ends (E1, E2).
- 45 26. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the dsRNA I/II is enclosed in micellar structures, most advantageously in liposomes.
27. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the dsRNA I/II is bound to, associated with, or enclosed by at least one viral coat protein that stems from a virus, is derived from it, or is synthetically generated.
- 50 28. Method in accordance with claim 27, wherein the coat protein is derived from polyomavirus.
29. Method in accordance with claim 27 or 28, wherein the coat protein contains Virus Protein 1 (VP1) and/or Virus Protein 2 (VP2) of the polyomavirus.
- 55 30. Method in accordance with any one of claims 27 to 29, wherein at the formation of a capsid or capsid-like structure from the coat protein, the one side is turned toward the inside of the capsid or capsid-like structure.
31. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the one strand (as1, as2) of dsRNA I/II is

complementary to the primary or processed RNA transcript of the target gene.

32. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the cell is a vertebrate cell or a human cell.
- 5 33. Method in accordance with any one of the preceding claims, wherein the dsRNA I/II is taken up in a buffer solution for application.
- 10 34. Use of a double-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) for the manufacture of a medicament, wherein dsRNA I exhibits a double-stranded structure made up from a maximum of 49 successive nucleotide pairs, and wherein one strand (as1) or at least one segment of said one strand (as1) of the double-stranded structure is complementary to the target gene, wherein the dsRNA I exhibits an overhang consisting of 1 to 4 nucleotides at the 3'-end of said one strand (as1) and wherein the dsRNA I is blunt ended at an end (E2) containing the 5'-end of said one strand (as1), wherein the target gene is the MDR1 gene or exhibits one of the sequences SQ001 to SQ140.
- 15 35. Use in accordance with claim 34, wherein the overhang is made up from 1 or 2 nucleotides.
- 20 36. Use in accordance with claim 34 or 35, wherein at least one further double-stranded ribonucleic acid (dsRNA II) having a configuration according to dsRNA I as defined in claim 34 or 35, is used for the manufacture of the medicament, wherein said one strand (as1) or at least one segment of said one strand (as1) of the dsRNA I is complementary to a first region (B1) of the sense strand of the target gene, and wherein another strand (as2) or at least one segment of the other strand (as2) of dsRNA II is complementary to a second region (B2) of the target gene.
- 25 37. Use in accordance with any one of claims 34 to 36, wherein the dsRNA I and/or dsRNA II exhibit/s a length of fewer than 25, preferably 19 to 23, successive nucleotide pairs.
- 30 38. Use in accordance with claim 36 or 37, wherein the first (B1) and the second region (B2) overlap segmentally or adjoin each other.
- 35 39. Use in accordance with claim 36 or 37, wherein the first (B1) and the second region (B2) are separated from each other.
- 40 40. Use in accordance with any one of claims 34 to 39, wherein the target gene is selected from the following group: oncogene, cytokine gene, Id protein gene, prion gene; genes of angiogenesis-inducing molecules, of adhesion molecules, and of cell-surface receptors; genes of proteins involved in metastatic and/or invasive processes; genes of proteinases as well as of molecules that regulate apoptosis and the cell cycle.
- 45 41. Use in accordance with any one of claims 34 to 40, wherein a dsRNA construct being combined of antisense-(as1/2) and sense sequences (ssl/2) of the sequences SQ141-173 belonging together each are used as the dsRNA I/II.
- 50 42. Use in accordance with any one of claims 34 to 41, wherein expression is inhibited according to the principle of RNA interference.
43. Use in accordance with any one of claims 34 to 42, wherein the target gene is expressed in pathogenic organisms.
44. Use in accordance with any one of claims 34 to 43, wherein the target gene is a component of a virus or viroid.
- 45 45. Use in accordance with claim 44, wherein the virus is a human pathogenic virus or viroid.
46. Use in accordance with claim 44, wherein the virus or viroid is a virus or viroid that is pathogenic in animals.
- 50 47. Use in accordance with any one of claims 34 to 46, wherein unpaired nucleotides are substituted by nucleoside thiophosphates.
48. Use in accordance with any one of claims 34 to 47, wherein at least one end (E1, E2) of the dsRNA is modified in order to counter degradation in the cell or dissociation in the individual strands.
- 55 49. Use in accordance with any one of claims 34 to 48, wherein the cohesion of the double-stranded structure effected by the complementary nucleotide pairs is increased by at least one chemical linkage.

EP 1 352 061 B9

50. Use in accordance with claim 49, wherein the chemical linkage is formed either by a covalent or ionic bond, a hydrogen bond, hydrophobic interactions, preferably by means of van der Waals or stacking interactions, or by means of metal-ion coordination.
- 5 51. Use in accordance with claim 49 or 50, wherein the chemical linkage is formed in the vicinity of said one end (E1, E2).
52. Use in accordance with any one of claims 49 to 51, wherein the chemical linkage is created by one or several linkage groups, wherein the linkage groups are preferably poly-(oxyphosphinico-oxy-1,3-propanediol) and/or oligoethyleneglycol chains.
- 10 53. Use in accordance with any one of claims 49 to 51, wherein the chemical linkage is formed by using branched nucleotide analogs instead of nucleotides.
54. Use in accordance with any one of claims 49 to 51, wherein the chemical linkage is formed by purine analogs.
- 15 55. Use in accordance with any one of claims 49 to 51, wherein the chemical linkage is formed by azabenzene units.
56. Use in accordance with any one of claims 49 to 51, wherein at least one of the following groups is used in creating the chemical linkage: methylene blue; bifunctional groups, preferably bis-(2-chlorethyl)-amine; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamine; 4-thiouracil; psoralen.
- 20 57. Use in accordance with any one of claims 49 to 51, wherein the chemical linkage is formed by thiophosphoryl groups that are attached in the vicinity of the ends (E1, E2) of the double-stranded region.
- 25 58. Use in accordance with any one of claims 49 to 51, wherein the chemical linkage is generated by triple helix bonds that are present in the vicinity of the ends (E1, E2).
59. Use in accordance with any one of claims 34 to 58, wherein the dsRNA I/II is enclosed in micellar structures, most advantageously in liposomes.
- 30 60. Use in accordance with any one of claims 34 to 59, wherein the dsRNA I/II is bound to, associated with, or enclosed by at least one viral coat protein that stems from a virus, is derived from it, or is synthetically generated.
61. Use in accordance with claim 60, wherein the coat protein is derived from polyomavirus.
- 35 62. Use in accordance with claims 60 or 61, wherein the coat protein contains Virus Protein 1 (VP1) and/or Virus Protein 2 (VP2) of the polyomavirus.
63. Use in accordance with any one of claims 60 to 62, wherein at the formation of a capsid or capsid-like structure from the coat protein, the one side is turned toward the inside of the capsid or capsid-like structure.
- 40 64. Use in accordance with any one of claims 34 to 63, wherein the one strand (as1, as2) of dsRNA I/II is complementary to the primary or processed RNA transcript of the target gene.
- 45 65. Use in accordance with any one of claims 34 to 64, wherein the cell is a vertebrate cell or a human cell.
66. Use in accordance with any one of claims 34 to 65, wherein the medicament is suitable for the delivery of a dose of at most 5 mg per kg body weight per day of dsRNA I/II to a mammal, preferably a human.
- 50 67. Use in accordance with any one of claims 34 to 66, wherein the dsRNA I/II is taken up in a buffer solution for application.
68. Use in accordance with any one of claims 34 to 67, wherein the medicament is suitable for application of dsRNA I/II orally, by inhalation, or by injection or infusion intravenously, intratumorally, or intraperitoneally.
- 55 69. Medicament for inhibiting the expression of a target gene in a cell, containing a double-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) in a dosage sufficient to inhibit the expression of the target gene, wherein dsRNA I exhibits a double-stranded structure made up from a maximum of 49 successive nucleotide pairs, and wherein one strand (as1) or at least one segment of said one strand (as1) of the double-stranded structure is

complementary to the target gene,
 wherein the dsRNA I exhibits an overhang consisting of 1 to 4 nucleotides at the 3'-end of said one strand (as1)
 and wherein the dsRNA I is blunt ended at an end (E2) containing the 5'-end of said one strand (as1), wherein the
 target gene is the MDR1 gene or exhibits one of the sequences SQ001 to SQ140.

- 5
- 70.** Medicament in accordance with claim 69, wherein the overhang is made up from 1 or 2 nucleotides.
- 71.** Medicament in accordance with any one of claims 69 or 70 containing at least one further double-stranded ribonucleic
 acid (dsRNA II) having a configuration according to the dsRNA I as defined in claims 69 or 70, wherein said one
 10 strand (as1) or at least one segment of said one strand (as1) of dsRNA I is complementary to a first region (31) of
 the target gene, and wherein another strand (as2) or at least one segment of the other strand (as2) of dsRNA II is
 complementary to a second region (B2) of the target gene.
- 72.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 71, wherein the dsRNA I and/or dsRNA II exhibit/s a length
 15 of fewer than 25, preferably in 19 to 23, successive nucleotide pairs.
- 73.** Medicament in accordance with claim 71 or 72, wherein the first (B1) and the second region (B2) overlap segmentally
 or adjoin each other.
- 74.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 73, wherein the target gene is selected from the following
 20 group: oncogene, cytokine gene, Id protein gene, prion gene; genes of angiogenesis-inducing molecules, of adhesion
 molecules, and of cell-surface receptors; genes of proteins involved in metastatic and/or invasive processes; genes
 of proteinases as well as of molecules that regulate apoptosis and the cell cycle.
- 75.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 74, wherein a dsRNA construct being combined of anti-
 25 sense-(as1/2) and sense sequences (ss1/2) of the sequences SQ141-173 belonging together each are used as the
 dsRNA.
- 76.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 75, wherein expression is inhibited according to the principle
 30 of RNA interference.
- 77.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 76, wherein the target gene can be expressed in pathogenic
 organisms.
- 78.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 77, wherein the target gene is a component of a virus or viroid.
 35
- 79.** Medicament in accordance with claim 78, wherein the virus is a human pathogenic virus or viroid.
- 80.** Medicament in accordance with claim 78, wherein the virus or viroid is a virus or viroid that is pathogenic in animals.
 40
- 81.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 80, wherein unpaired nucleotides are substituted by nucl-
 eoside thiophosphates.
- 82.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 81, wherein at least one end (E1, E2) of the dsRNA is
 45 modified in order to counter degradation in the cell or dissociation in the individual strands.
- 83.** Medicament in accordance with any one of claims 69 to 82, wherein the cohesion of the double-stranded structure
 effected by the complementary nucleotide pairs is increased by at least one chemical linkage.
- 84.** Medicament in accordance with claim 83, wherein the chemical linkage is formed either by a covalent or ionic bond,
 50 a hydrogen bond, hydrophobic interactions, preferably by means of van der Waals or stacking interactions, or by
 means of metal-ion coordination.
- 85.** Medicament in accordance with claim 83 or 84, wherein the chemical linkage is formed in the vicinity of said one
 55 end (E1, E2).
- 86.** Medicament in accordance with any one of claims 83 to 85, wherein the chemical linkage is created by one or
 several linkage groups, wherein the linkage groups are preferably poly-(oxyphosphinico-oxy-1,3-propandiol) and/or

oligoethyleneglycol chains.

- 5
87. Medicament in accordance with any one of claims 83 to 85, wherein the chemical linkage is formed by using branched nucleotide analogs instead of nucleotides.
88. Medicament in accordance with any one of claims 83 to 85, wherein the chemical linkage is formed by purine analogs.
89. Medicament in accordance with any one of claims 83 to 85, wherein the chemical linkage is formed by azabenzene units.
- 10
90. Medicament in accordance with any one of claims 83 to 85, wherein at least one of the following groups is used in creating the chemical linkage: methylene blue; bifunctional groups, preferably bis-(2-chlorethyl)-amine; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamine; 4-thiouracil; psoralen.
- 15
91. Medicament in accordance with any one of claims 83 to 85, wherein the chemical linkage is formed by thiophosphoryl groups that are attached in the vicinity of the ends (E1, E2) of the double-stranded region.
92. Medicament in accordance with any one of claims 83 to 85, wherein the chemical linkage is generated by triple helix bonds that are present in the vicinity of the ends (E1, E2).
- 20
93. Medicament in accordance with any one of claims 69 to 92, wherein the dsRNA I/II is enclosed in micellar structures, most advantageously in liposomes.
94. Medicament in accordance with any one of claims 69 to 93, wherein the dsRNA I is bound to, associated with, or enclosed by at least one viral coat protein that stems from a virus, is derived from it, or is synthetically generated.
- 25
95. Medicament in accordance with claim 94, wherein the coat protein is derived from polyomavirus.
96. Medicament in accordance with claims 94 or 95, wherein the coat protein contains Virus Protein 1 (VP1) and/or Virus Protein 2 (VP2) of the polyomavirus.
- 30
97. Medicament in accordance with any one of claims 94 to 96, wherein at the formation of a capsid or capsid-like structure from the coat protein, the one side is turned toward the inside of the capsid or capsid-like structure.
- 35
98. Medicament in accordance with any one of claims 69 to 97, wherein the one strand (as1, as2) of dsRNA I is complementary to the primary or processed RNA transcript of the target gene.
99. Medicament in accordance with any one of claims 69 to 98, wherein the cell is a vertebrate cell or a human cell.
- 40
100. Medicament in accordance with any one of claims 71, 72 or 74 to 99, wherein the first (B1) and the second region (B2) are separated from each other.
101. Medicament in accordance with any one of claims 69 to 100, wherein a maximum amount of 5 mg of the dsRNA is contained in each dosing unit.
- 45
102. Medicament in accordance with any one of claims 69 to 101, wherein the dsRNA is taken up in a buffer solution.
103. Medicament in accordance with any one of claims 69 to 102, wherein the dsRNA is suitable to be administered orally, by inhalation, or by injection or infusion intravenously, intratumorally, or intraperitoneally.
- 50

Revendications

- 55
1. Procédé d'inhibition de l'expression d'un gène cible dans une cellule, comportant les étapes suivantes :
- introduction d'au moins un acide ribonucléique double brin (ARNdb I) dans une quantité suffisante pour inhiber l'expression du gène cible,
l'ARNdb I possédant une structure double brin formée d'au plus 49 paires de nucléotides successives, et un

EP 1 352 061 B9

- brin (as1) ou au moins un segment d'un brin (as1) de la structure double brin étant complémentaire du gène cible, l'ARNdb I présentant une extension formée de 1 à 4 nucléotides au niveau de l'extrémité 3' d'un brin (as1) et l'ARNdb I étant formé de façon lisse au niveau d'une extrémité (E1, E2) contenant l'extrémité 5' d'un brin (as1), le gène cible étant le gène MDR1 ou présentant une des séquences SQ001 à SQ140,
- 5 chaque procédé de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal et chaque procédé de diagnostic qui est entrepris sur le corps humain ou animal étant exclu.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'extension est formée de 1 ou 2 nucléotides.
 - 10 3. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel au moins un autre acide ribonucléique double brin (ARNdb II) réalisé de façon correspondante à l'ARNdb I selon l'une des revendications précédentes, est introduit dans la cellule, où un brin (as1) ou au moins un segment d'un brin (as1) de l'ARNdb I est complémentaire d'une première zone (B1) du gène cible, et où un autre brin (as2) ou au moins un segment de l'autre brin (as2) de l'ARNdb II est complémentaire d'une seconde zone (B2) du gène cible.
 - 15 4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'ARNdb I et/ou l'ARNdb II présente(nt) une longueur de moins de 25, de préférence de 19 à 23, paires de nucléotides successives.
 - 20 5. Procédé selon la revendication 3 ou 4, dans lequel la première (B1) et la seconde (B2) zones se chevauchent par segments ou sont contiguës.
 - 25 6. Procédé selon la revendication 3 ou 4, dans lequel la première (B1) et la seconde (B2) zones sont distantes l'une de l'autre.
 - 30 7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le gène cible est sélectionné parmi le groupe suivant : oncogène, gène de cytokine, gène d'Id-protéine, gène de prion, gènes de molécules induisant l'angiogénèse, de molécules d'adhésion et de récepteurs de surfaces cellulaires, gènes de protéines qui participent à des processus métastasants et/ou invasifs, gènes de protéinases et de molécules régulant l'apoptose et le cycle cellulaire.
 - 35 8. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel on utilise en tant qu'ARNdb I/II un construct d'ARNdb combiné à partir des séquences antisens (as1/2) et sens (ss1/2) respectivement correspondantes des séquences SQ141 - 173.
 - 40 9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'expression est inhibée selon le principe de l'interférence ARN.
 - 45 10. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le gène cible est exprimé dans des organismes pathogènes.
 - 50 11. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le gène cible est un constituant d'un virus ou d'un viroïde.
 12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel le virus est un virus ou un viroïde pathogène humain.
 13. Procédé selon la revendication 11, dans lequel le virus ou le viroïde est un virus ou un viroïde pathogène animal.
 14. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel des nucléotides non appariés sont substitués par des thiophosphates de nucléoside,
 - 55 15. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel au moins une extrémité (E1, E2) de l'ARNdb I/II est modifiée pour contrer une dégradation dans la cellule ou une dissociation dans les simples brins.
 16. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la cohérence de la structure double brin, générée par les paires de nucléotides complémentaires, est augmentée par au moins une liaison chimique.
 17. Procédé selon la revendication 16, dans lequel la liaison chimique est formée par une liaison covalente ou ionique, une liaison par pont d'hydrogène, des interactions hydrophobes, de préférence des forces de Van der Waals ou

des interactions d'empilage, ou par coordination ion-métal.

- 5
18. Procédé selon la revendication 16 ou 17, dans lequel la liaison chimique est formée à proximité d'une extrémité (E1, E2).
19. Procédé selon l'une des revendications 16 à 18, dans lequel la liaison chimique est formée au moyen d'un ou de plusieurs groupes de liaison, les groupes de liaison étant de préférence des chaînes poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propanediol) et/ou oligoéthylèneglycol.
- 10
20. Procédé selon l'une des revendications 16 à 18, dans lequel la liaison chimique est formée par des analogues de nucléotides ramifiés utilisés à la place des nucléotides.
21. Procédé selon l'une des revendications 16 à 18, dans lequel la liaison chimique est formée par des analogues de purine.
- 15
22. Procédé selon l'une des revendications 16 à 18, dans lequel la liaison chimique est formée par des unités d'aza-benzène.
23. Procédé selon l'une des revendications 16 à 18, dans lequel, pour réaliser la liaison chimique on utilise au moins un des groupes suivants : du bleu de méthylène ; des groupes bifonctionnels, de préférence de la bis-(2-chloroéthyl)-amine ; de la N-acétyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamine ; du 4-thiouracile ; du psoralène.
- 20
24. Procédé selon l'une des revendications 16 à 18, dans lequel la liaison chimique est formée par des groupes thiophosphoryle fixés à proximité des extrémités (E1, E2) de la zone double brin.
- 25
25. Procédé selon l'une des revendications 16 à 18, dans lequel la liaison chimique est réalisée par des liaisons à triple hélice se trouvant à proximité des extrémités (E1, E2).
26. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'ARNdb I/II est enfermé dans des structures micellaires, de façon avantageuse dans des liposomes.
- 30
27. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'ARNdb I/II est lié, associé à ou entouré d'au moins une protéine d'enveloppe virale provenant d'un virus, en dérivant ou étant fabriquée par voie de synthèse.
- 35
28. Procédé selon la revendication 27, dans lequel la protéine d'enveloppe est dérivée du polyomavirus.
29. Procédé selon la revendication 27 ou 28, dans lequel la protéine d'enveloppe contient la protéine virale 1 (VP1) et/ou la protéine virale 2 (VP2) du polyomavirus.
- 40
30. Procédé selon l'une des revendications 27 à 29, dans lequel, lors de la formation d'une capsidie ou d'un produit de type capsidie à partir de la protéine d'enveloppe, un côté est orienté vers l'intérieur de la capsidie ou du produit de type capsidie.
- 45
31. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel un brin (as1, as2) de l'ARNdb I/II est complémentaire du transcript d'ARN primaire ou traité du gène cible,
32. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la cellule est une cellule de vertébré ou une cellule humaine.
- 50
33. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'ARNdb L'II est placé, pour l'application, dans une solution tampon.
- 55
34. Utilisation d'un acide ribonucléique double brin (ARNdb I) pour fabriquer un médicament, où l'ARNdb I possède une structure double brin formée d'au plus 49 paires de nucléotides successives, et où un brin (as1) ou au moins un segment d'un brin (as1) de la structure double brin est complémentaire d'un gène cible dans une cellule, l'ARNdb I présentant une extension formée de 1 à 4 nucléotides au niveau de l'extrémité 3' d'un brin (as1) et l'ARNdb I étant formé de façon lisse au niveau d'une extrémité (E1, E2) contenant l'extrémité 5' d'un brin (as1), le gène

EP 1 352 061 B9

cible étant le gène MDR1 ou présentant une des séquences SQ001 à SQ140.

35. Utilisation selon la revendication 34, dans laquelle l'extension est formée de 1 ou 2 nucléotides.
- 5 36. Utilisation selon la revendication 34 ou 35, dans laquelle on utilise pour fabriquer le médicament, au moins un autre acide ribonucléique double brin (ARNdb II) réalisé de façon correspondante à l'ARNdb 1 selon l'une des revendications 34 ou 35,
un brin (as1) ou au moins un segment d'un brin (as1) de l'ARN'db I étant complémentaire à une première zone (B1) du brin sens du gène cible, et
10 un autre brin (as2) ou au moins un segment de l'autre brin (as2) de l'ARNdb II étant complémentaire d'une seconde zone (B2) du gène cible.
37. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 36, dans laquelle l'ARNdb I et/ou l'ARNdb II présente(nt) une longueur de moins de 25, de préférence de 19 à 23, paires de nucléotides successives.
- 15 38. Utilisation selon la revendication 36 ou 37, dans laquelle la première (B1) et la seconde (B2) zones se chevauchent par segments ou sont contiguës.
39. Utilisation selon la revendication 36 ou 37, dans laquelle la première (B1) et la seconde (B2) zones sont distantes l'une de l'autre.
- 20 40. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 39, dans laquelle le gène cible est sélectionné parmi le groupe suivant : oncogène, gène de cytokine, gène d'Id-protéine, gène de prion, gènes de molécules induisant l'angiogénèse, de molécules d'adhésion et de récepteurs de surfaces cellulaires, gènes de protéines qui participent à des processus métastasants et/ou invasifs, gènes de protéinases et molécules régulant l'apoptose et le cycle cellulaire.
- 25 41. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 40, dans laquelle on utilise en tant qu'ARNdb I/II un construct d'ARNdb combiné à partir de séquences antisens (as 1/2) et sens (ss1/2) respectivement correspondantes des séquences SQ141 - 173.
- 30 42. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 41, dans laquelle l'expression est inhibée selon le principe de l'interférence ARN.
43. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 42, dans laquelle le gène cible est exprimé dans des organismes pathogènes.
- 35 44. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 43, dans laquelle le gène cible est un constituant d'un virus ou d'un viroïde.
- 40 45. Utilisation selon la revendication 44, dans laquelle le virus est un virus ou un viroïde pathogène humain.
46. Utilisation selon la revendication 44, dans laquelle le virus ou le viroïde est un virus ou un viroïde pathogène animal.
47. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 46, dans laquelle des nucléotides non appariés sont substitués par des thiophosphates de nucléosides.
- 45 48. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 47, dans laquelle au moins une extrémité (E1, E2) de l'ARNdb est modifiée pour contrer une dégradation dans la cellule ou une dissociation dans les simples brins.
- 50 49. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 48, dans laquelle la cohérence de la structure double brin, générée par les paires de nucléotides complémentaires, est augmentée par au moins une liaison chimique,
- 50 50. Utilisation selon la revendication 49, dans laquelle la liaison chimique est formée par une liaison covalente ou ionique, une liaison par pont d'hydrogène, des interactions hydrophobes, de préférence des forces de Van der Waals ou des interactions d'empilage, ou par coordination ion-métal.
- 55 51. Utilisation selon la revendication 49 ou 50, dans laquelle la liaison chimique est formée à proximité d'une extrémité (E1, E2),

EP 1 352 061 B9

52. Utilisation selon l'une des revendications 49 à 51, dans laquelle la liaison chimique est formée au moyen d'un ou de plusieurs groupes de liaison, les groupes de liaison étant de préférence des chaînes poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propanediol) et/ou oligoéthylèneglycol.
- 5 53. Utilisation selon l'une des revendications 49 à 51, dans laquelle la liaison chimique est formée par des analogues de nucléotides ramifiés utilisés à la place des nucléotides.
54. Utilisation selon l'une des revendications 49 à 51, dans laquelle la liaison chimique est formée par des analogues de purine.
- 10 55. Utilisation selon l'une des revendications 49 à 51, dans laquelle la liaison chimique est formée par des unités d'azabenzène.
56. Utilisation selon l'une des revendications 49 à 51, dans laquelle, pour réaliser la liaison chimique, on utilise au moins un des groupes suivants : du bleu de méthylène ; des groupes bifonctionnels, de préférence de la bis-(2-chloroéthyl)-amine ; de la N-acétyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamine ; du 4-thiouracile ; du psoralène.
- 15 57. Utilisation selon l'une des revendications 49 à 51, dans laquelle la liaison chimique est formée par des groupes thiophospheryle fixés à proximité des extrémités (E1, E2) de la zone double brin.
- 20 58. Utilisation selon l'une des revendications 49 à 51, dans laquelle la liaison chimique est réalisée par des liaisons à triple hélice se trouvant à proximité des extrémités (E1, E2).
59. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 58, dans laquelle l'ARNdb I/II est enfermé dans des structures micellaires, de façon avantageuse dans des liposomes.
- 25 60. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 59, dans laquelle l'ARNdb I/II est lié, associé à ou entouré d'au moins une protéine d'enveloppe virale provenant d'un virus, en dérivant ou étant fabriquée par voie de synthèse.
- 30 61. Utilisation selon la revendication 60, dans laquelle la protéine d'enveloppe est dérivée du polyomavirus.
62. Utilisation selon la revendication 60 ou 61, dans laquelle la protéine d'enveloppe contient la protéine virale 1 (VP1) et/ou la protéine virale 2 (VP2) du polyomavirus.
- 35 63. Utilisation selon l'une des revendications 60 à 62, dans laquelle, lors de la formation d'une capsidite ou d'un produit de type capsidite à partir de la protéine d'enveloppe, un côté est orienté vers l'intérieur de la capsidite ou du produit de type capsidite.
- 40 64. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 63, dans laquelle un brin (as1, as2) de l'ARNdb I/II est complémentaire du transcript d'ARN primaire ou traité du gène cible.
65. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 64, dans laquelle la cellule est une cellule de vertébré ou une cellule humaine.
- 45 66. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 65, dans laquelle le médicament est approprié pour administrer l'ARNdb I/II à un mammifère, de préférence un homme, dans une quantité au plus égale à 5 mg par kg de masse corporelle et par jour.
- 50 67. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 66, dans laquelle l'ARNdb I/II est placé, pour l'application, dans une solution tampon,
68. Utilisation selon l'une des revendications 34 à 67, dans laquelle le médicament est approprié pour administrer l'ARNdb I/II par voie orale, par inhalation, ou au moyen d'une injection ou d'une perfusion par voie intraveineuse, intratumorale ou intrapéritonéale.
- 55 69. Médicament destiné à inhiber l'expression d'un gène cible dans une cellule, contenant un acide ribonucléique double brin (ARNdb I) dans une quantité suffisante pour inhiber l'expression du gène cible, l'ARNdb I possédant une structure double brin formée par au plus 49 paires de nucléotides successives,

EP 1 352 061 B9

un brin (as1) ou au moins un segment d'un brin (as1) de la structure double brin étant complémentaire du gène cible, l'ARNdb I présentant une extension formée de 1 à 4 nucléotides au niveau de l'extrémité 3' d'un brin (as1) et l'ARNdb 1 étant formé de façon lisse au niveau d'une extrémité (E1, E2) contenant l'extrémité 5' d'un brin (as1), le gène cible étant le gène MDR1 ou présentant une des séquences SQ001 à SQ140.

- 5
70. Médicament selon la revendication 69, dans lequel l'extension est formée de 1 ou 2 nucléotides.
- 10
71. Médicament selon l'une des revendications 69 ou 70, contenant au moins un autre acide ribonucléique double brin (ARNdb II) réalisé de façon correspondante à l'ARNdb I selon l'une des revendications 69 ou 70, un brin (as1) ou au moins un segment d'un brin (as1) de l'ARNdb I étant complémentaire d'une première zone (B1) du gène cible, et un autre brin (as2) ou au moins un segment de l'autre brin (as2) de l'ARNdb II étant complémentaire d'une seconde zone (B2) du gène cible.
- 15
72. Médicament selon l'une des revendications 69 à 71, dans lequel l'ARNdb I et/ou l'ARNdb II présente(nt) une longueur de moins de 25, de préférence de 19 à 23, paires de nucléotides successives.
- 20
73. Médicament selon l'une des revendications 71 ou 72, dans lequel la première (B1) et la seconde (B2) zones se chevauchent par segments ou sont contiguës.
- 25
74. Médicament selon l'une des revendications 69 à 73, dans lequel le gène cible est sélectionné parmi le groupe suivant : oncogène, gène de cytokine, gène d'Id-protéine, gène de prion, gènes de molécules induisant l'angiogénèse, de molécules d'adhésion et de récepteurs de surfaces cellulaires, gènes de protéines qui participent à des processus métastasants et/ou invasifs, gènes de protéinases et molécules régulant l'apoptose et le cycle cellulaire.
- 30
75. Médicament selon l'une des revendications 69 à 74, dans lequel on utilise en tant qu'ARNdb un construct d'ARNdb combiné à partir des séquences antisens (as1/2) et sens (ss1/2) respectivement correspondantes des séquences SQ141-173.
- 35
76. Médicament selon l'une des revendications 69 à 75, dans lequel l'expression est inhibée selon le principe de l'interférence ARN.
- 40
77. Médicament selon l'une des revendications 69 à 76, dans lequel le gène cible peut être exprimé dans des organismes pathogènes.
- 45
78. Médicament selon l'une des revendications 69 à 77, dans lequel le gène cible est un constituant d'un virus ou d'un viroïde.
- 50
79. Médicament selon la revendication 78, dans lequel le virus est un virus ou un viroïde pathogène humain.
80. Médicament selon la revendication 78, dans lequel le virus ou le viroïde est un virus ou un viroïde pathogène animal.
81. Médicament selon l'une des revendications 69 à 80, dans lequel des nucléotides non appariés sont substitués par des thiophosphates de nucléosides,
- 55
82. Médicament selon l'une des revendications 69 à 81, dans lequel au moins une extrémité (E1, E2) de l'ARNdb est modifiée pour contrer une dégradation dans la cellule ou une dissociation dans les simples brins.
83. Médicament selon l'une des revendications 69 à 82, dans lequel la cohérence de la structure double brin, générée par les paires de nucléotides complémentaires, est augmentée par au moins une liaison chimique.
84. Médicament selon la revendication 83, dans lequel la liaison chimique est formée par une liaison covalente ou ionique, une liaison par pont d'hydrogène, des interactions hydrophobes, de préférence des forces de Van der Waals ou des interactions d'empilage, ou par coordination ion-métal.
85. Médicament selon la revendication 83 ou 84, dans lequel la liaison chimique est formée à proximité d'une extrémité (E1, E2),
86. Médicament selon l'une des revendications 83 à 85, dans lequel la liaison chimique est formée au moyen d'un ou

EP 1 352 061 B9

de plusieurs groupes de liaison, les groupes de liaison étant de préférence des chaînes poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propanediol) et/ou oligoéthylèneglycol.

- 5 87. Médicament selon l'une des revendications 83 à 85, dans lequel la liaison chimique est formée par des analogues de nucléotides ramifiés utilisés à la place des nucléotides.
88. Médicament selon l'une des revendications 83 à 85, dans lequel la liaison chimique est formée par des analogues de purine.
- 10 89. Médicament selon l'une des revendications 83 à 85, dans lequel la liaison chimique est formée par des unités d'azabenzène.
90. Médicament selon l'une des revendications 83 à 85, dans lequel, pour réaliser la liaison chimique, on utilise au moins un des groupes suivants : du bleu de méthylène ; des groupes bifonctionnels, de préférence de la bis-(2-chloroéthyl)-amine ; de la N-acétyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamine ; du 4-thiouracile ; du psoralène.
- 15 91. Médicament selon l'une des revendications 83 à 85, dans lequel la liaison chimique est formée par des groupes thiophosphotyle fixés à proximité des extrémités (E1, E2) de la zone double brin.
- 20 92. Médicament selon l'une des revendications 83 à 85, dans lequel la liaison chimique est réalisée par des liaisons à triple hélice se trouvant à proximité des extrémités (E1, E2).
93. Médicament selon l'une des revendications 69 à 92, dans lequel l'ARNdb I/II est enfermé dans des structures micellaires, de façon avantageuse dans des liposomes.
- 25 94. Médicament selon l'une des revendications 69 à 93, dans lequel l'ARNdb I est lié, associé à ou entouré de au moins une protéine d'enveloppe virale provenant d'un virus, en dérivant ou étant fabriquée par voie de synthèse.
95. Médicament selon la revendication 94, dans lequel la protéine d'enveloppe est dérivée d'un polyomavirus.
- 30 96. Médicament selon la revendication 94 ou 95, dans lequel la protéine d'enveloppe contient la protéine virale 1 (VP1) et/ou la protéine virale 2 (VP2) du polyomavirus.
97. Médicament selon l'une des revendications 94 à 96, dans lequel, lors de la formation d'une capsidie ou d'un produit de type capsidie à partir de la protéine d'enveloppe, un côté est orienté vers l'intérieur de la capsidie ou du produit de type capsidie.
- 35 98. Médicament selon l'une des revendications 69 à 97, dans lequel un brin (as1, as2) de l'ARNdb I est complémentaire du transcript d'ARN primaire ou traité du gène cible.
- 40 99. Médicament selon l'une des revendications 69 à 98, dans lequel la cellule est une cellule de vertébré ou une cellule humaine.
100. Médicament selon l'une des revendications 71, 72 ou 74 à 99, dans lequel la première (B1) et la seconde (B2) zones sont distantes l'une de l'autre.
- 45 101. Médicament selon l'une des revendications 69 à 100, dans lequel l'ARNdb est contenu dans une quantité au plus égale à 5 mg par dose administrable.
- 50 102. Médicament selon l'une des revendications 69 à 101, dans lequel l'ARNdb est placé dans une solution tampon.
103. Médicament selon l'une des revendications 69 à 102, dans lequel l'ARNdb peut être administré par voie orale, par inhalation, ou au moyen d'une injection ou d'une perfusion par voie intraveineuse, intratumorale ou intrapéritonéale.
- 55

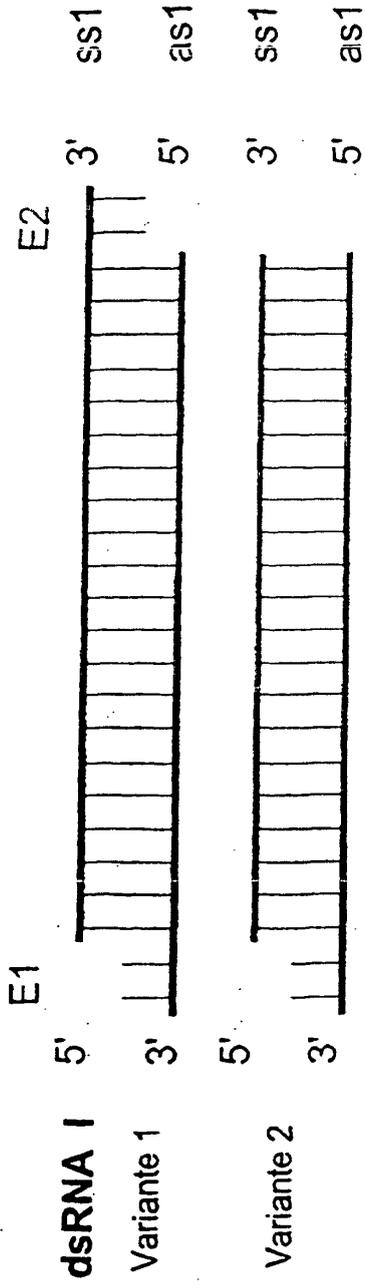


Fig. 1a

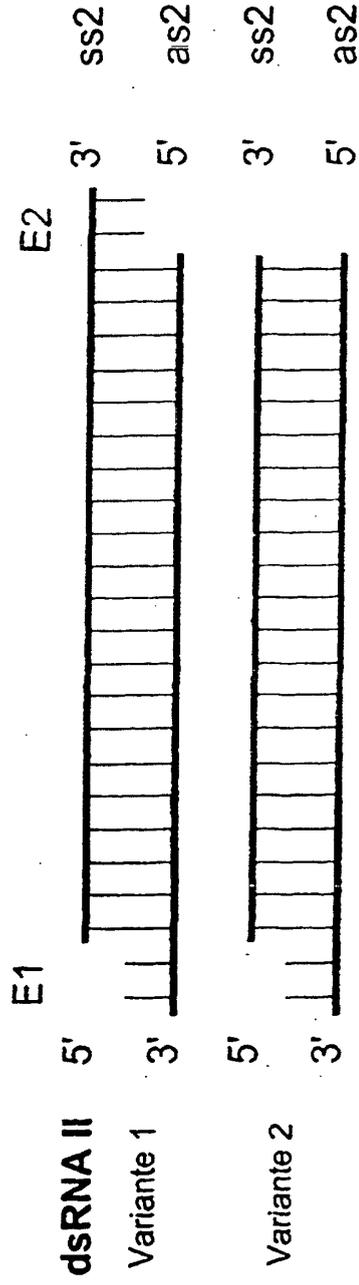


Fig. 1b

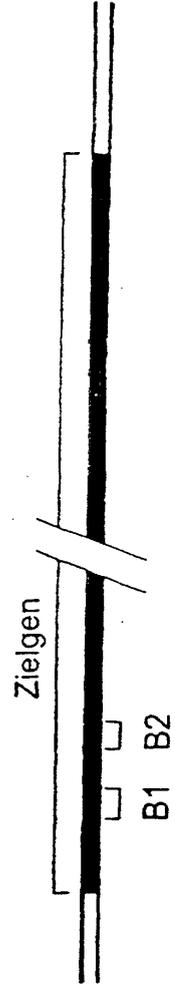


Fig. 2

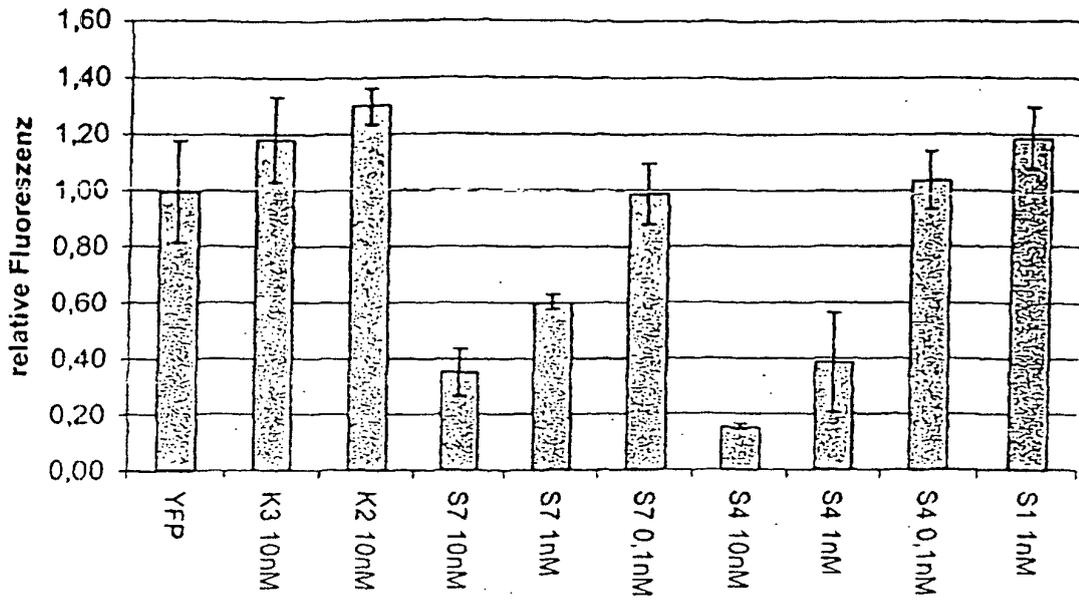


Fig. 3

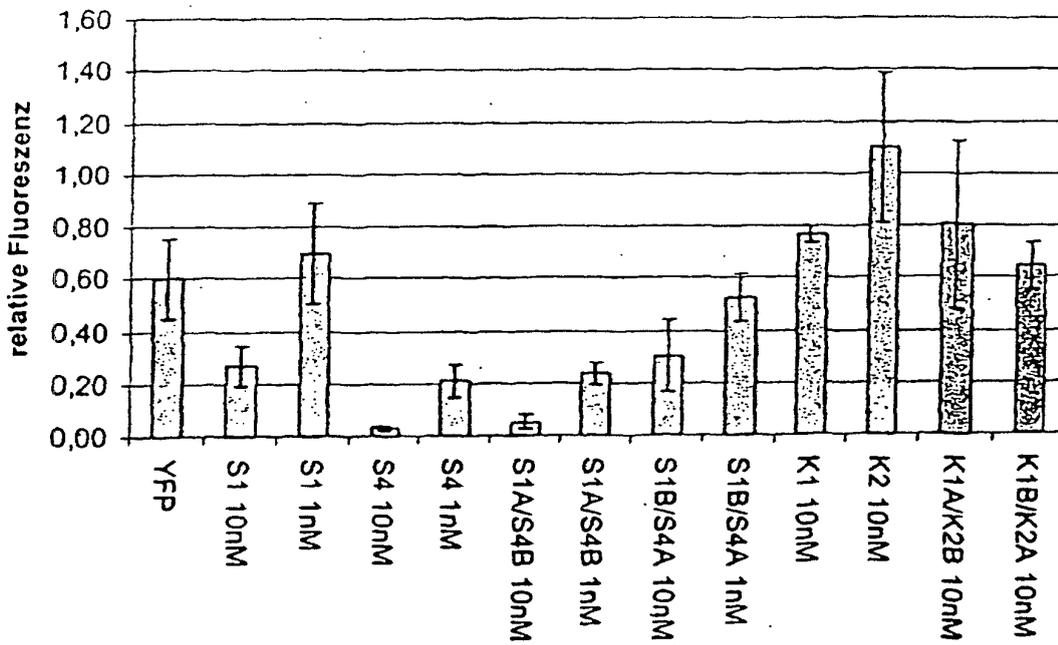


Fig. 4

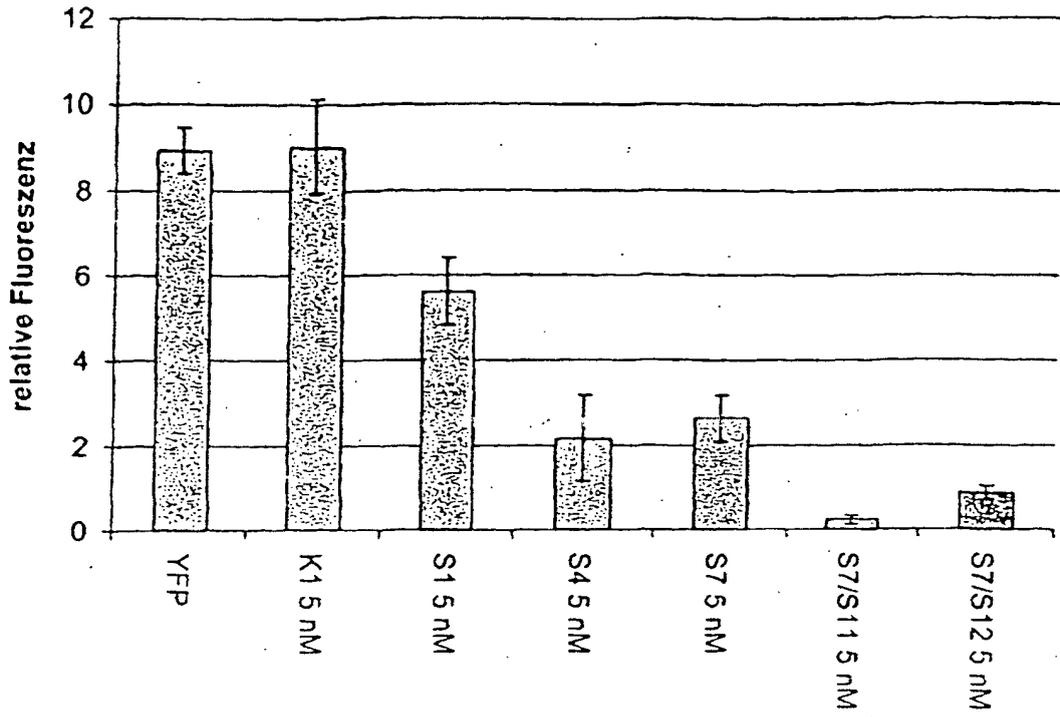


Fig. 5

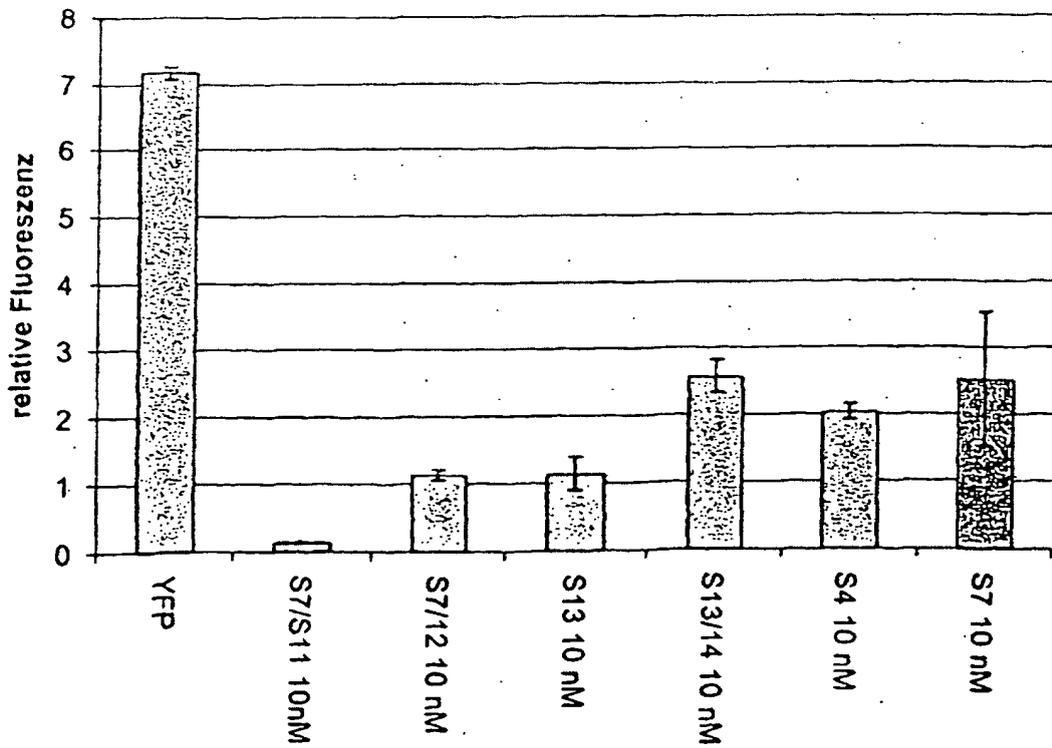


Fig. 6

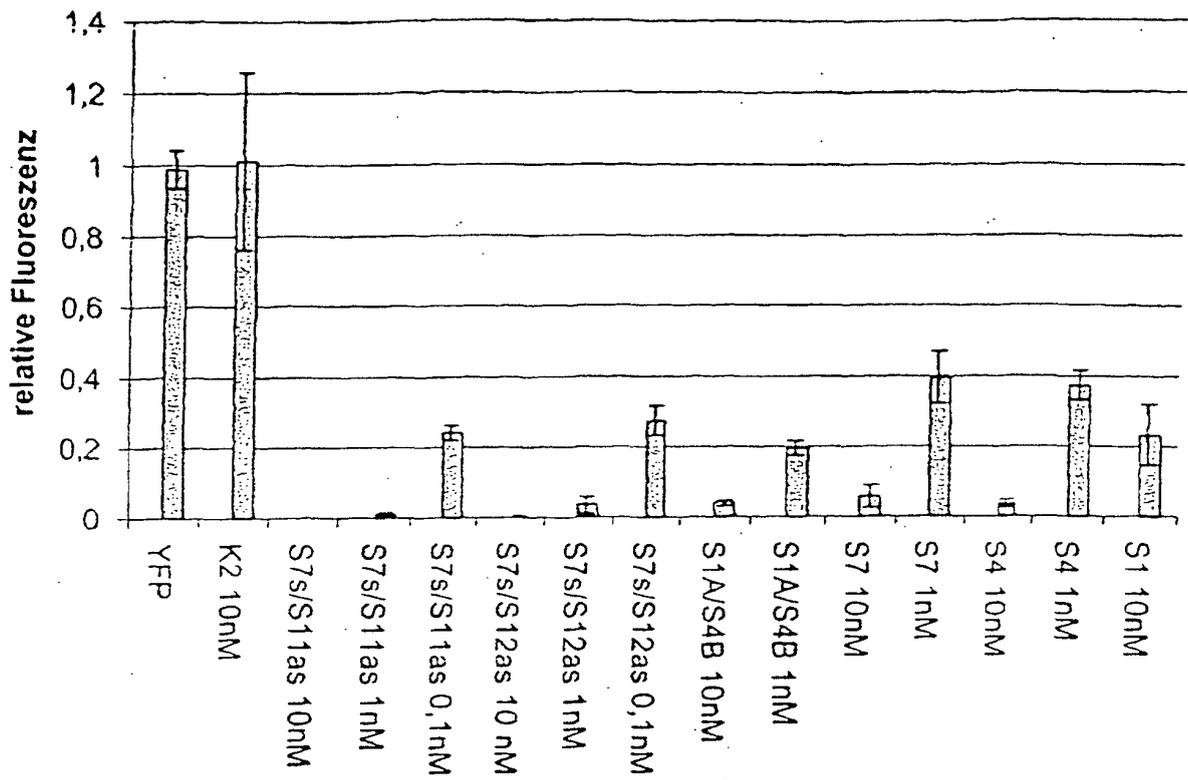


Fig. 7

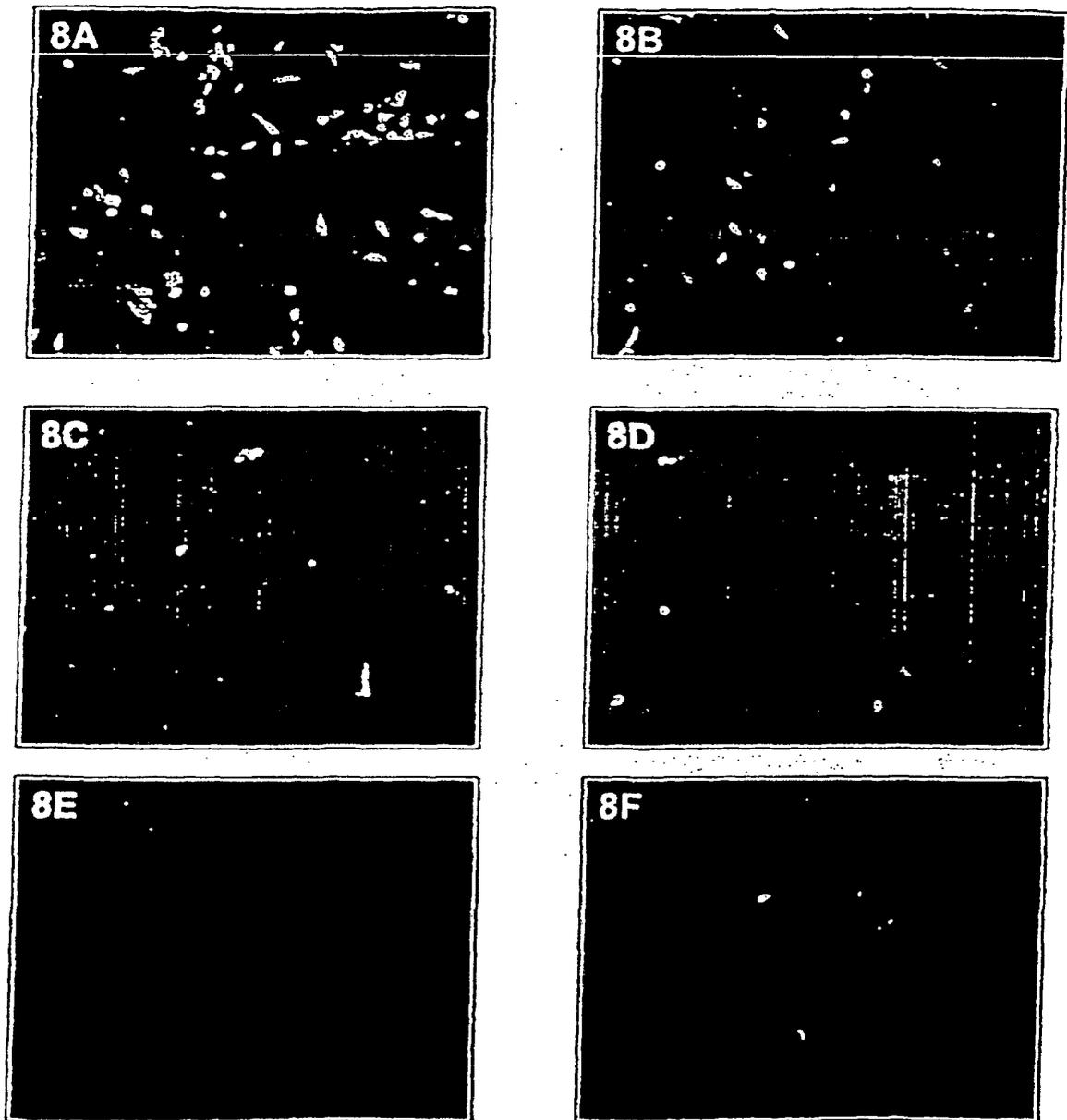


Fig. 8

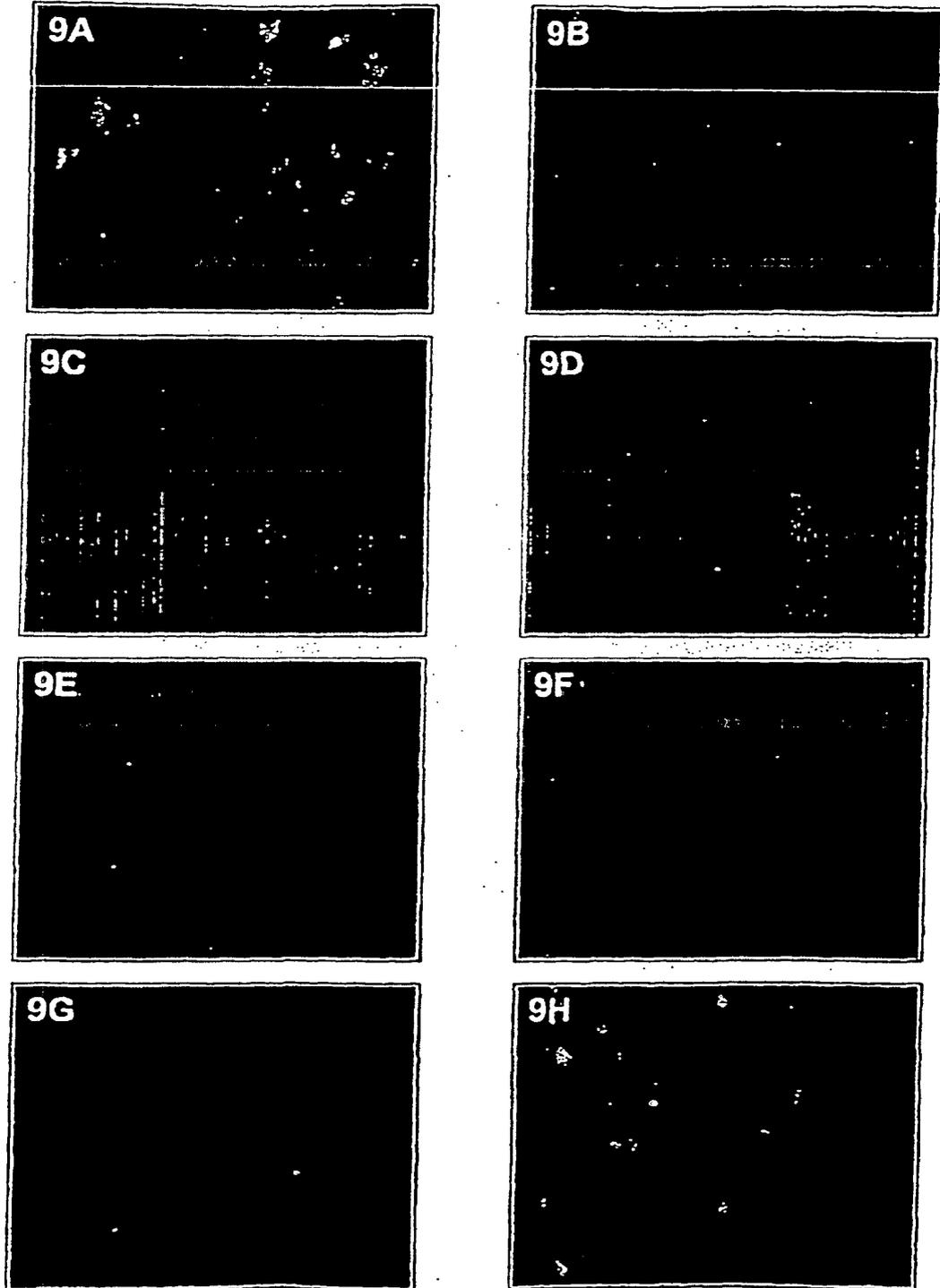


Fig. 9

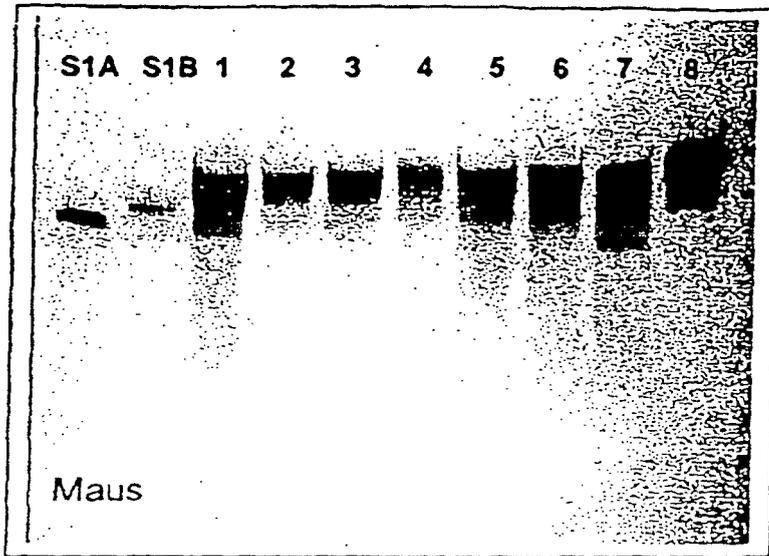


Fig. 10

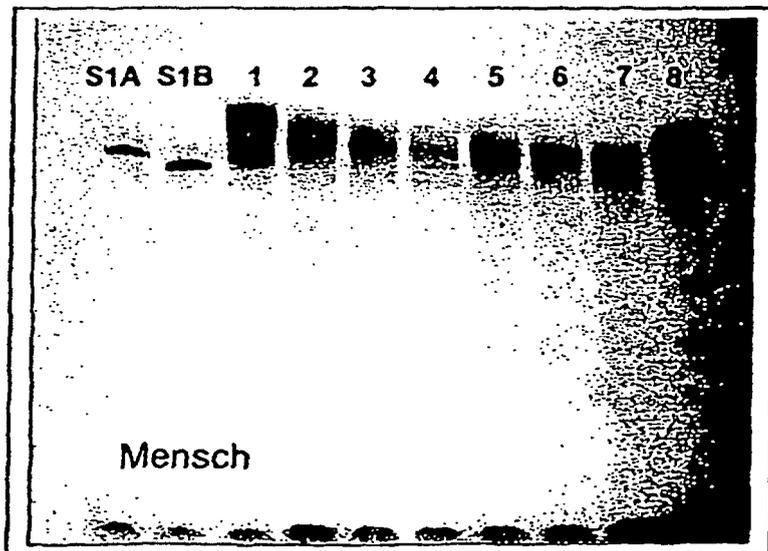


Fig. 11

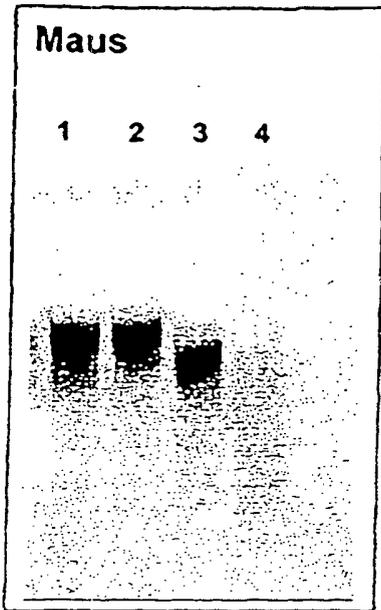


Fig. 12

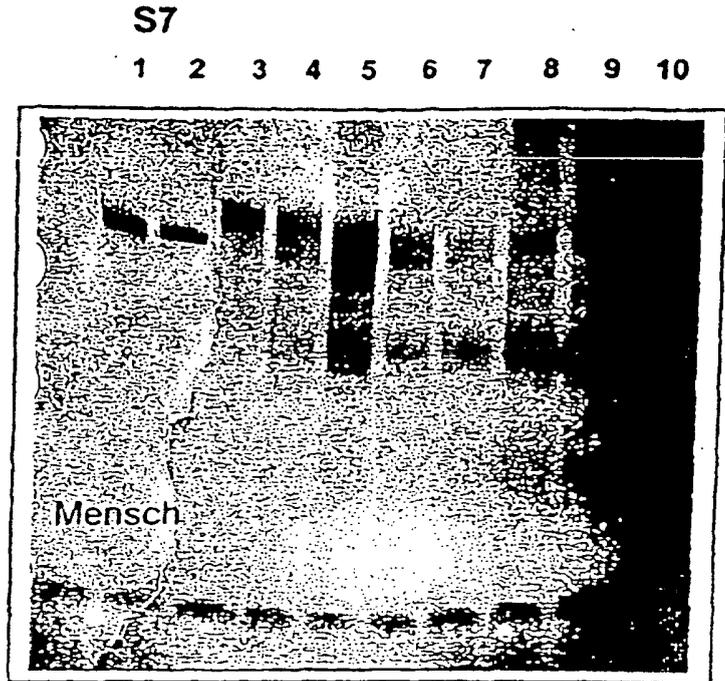


Fig. 13

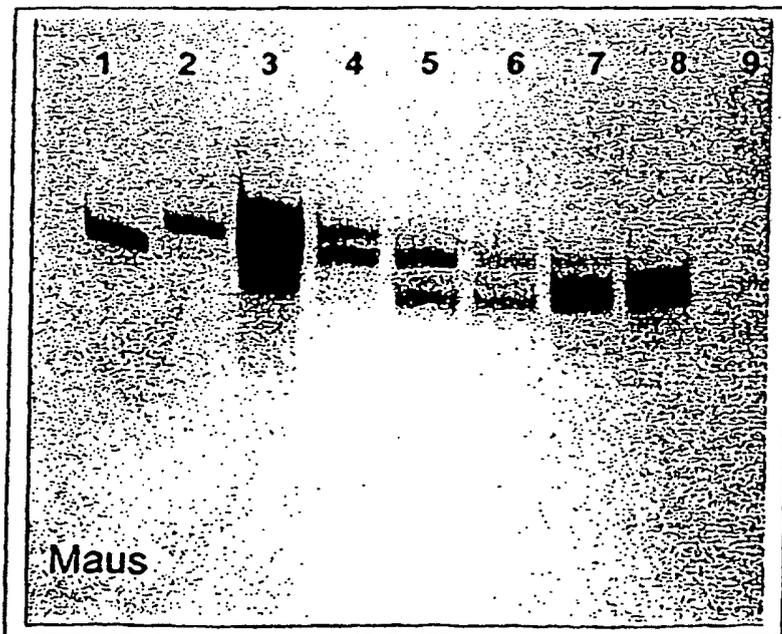


Fig. 14

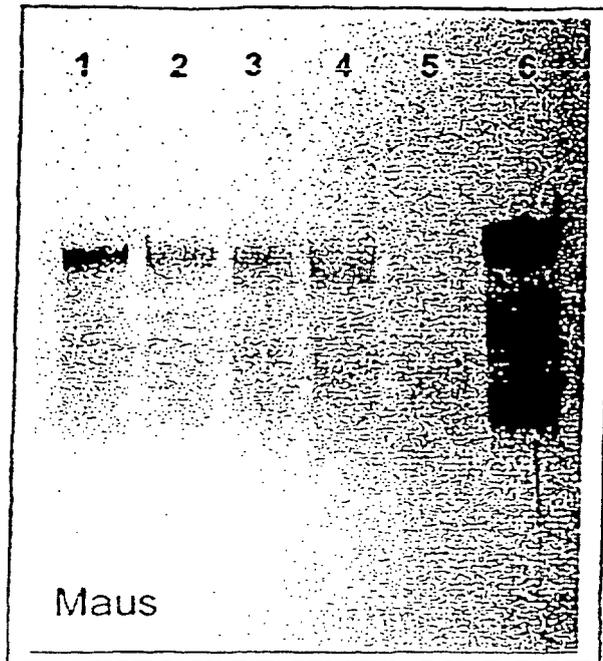


Fig. 15

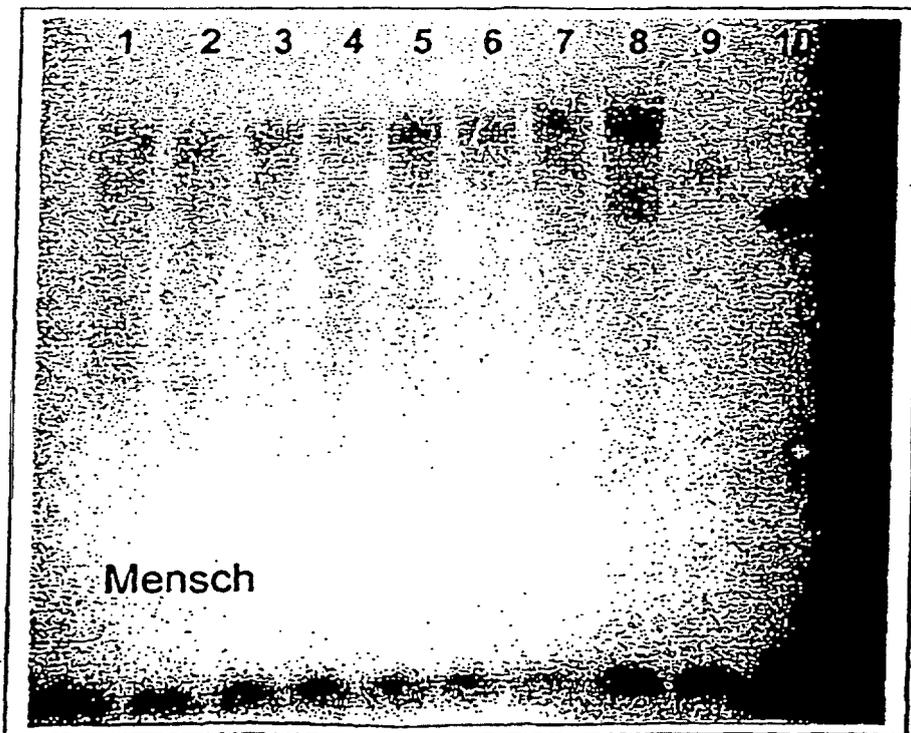


Fig. 16

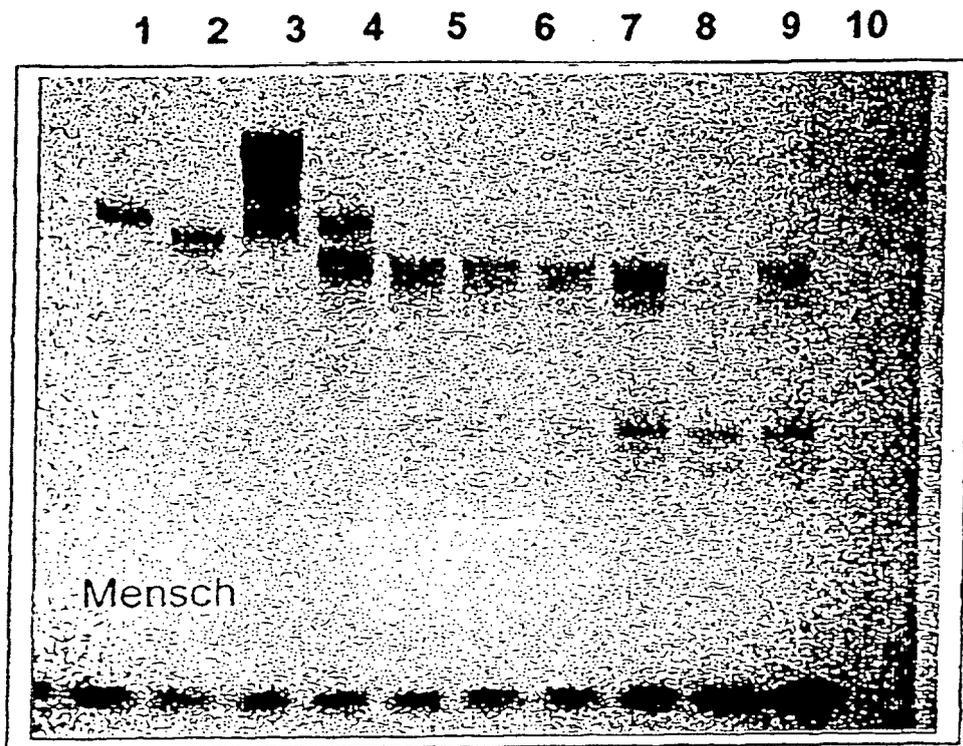


Fig. 17

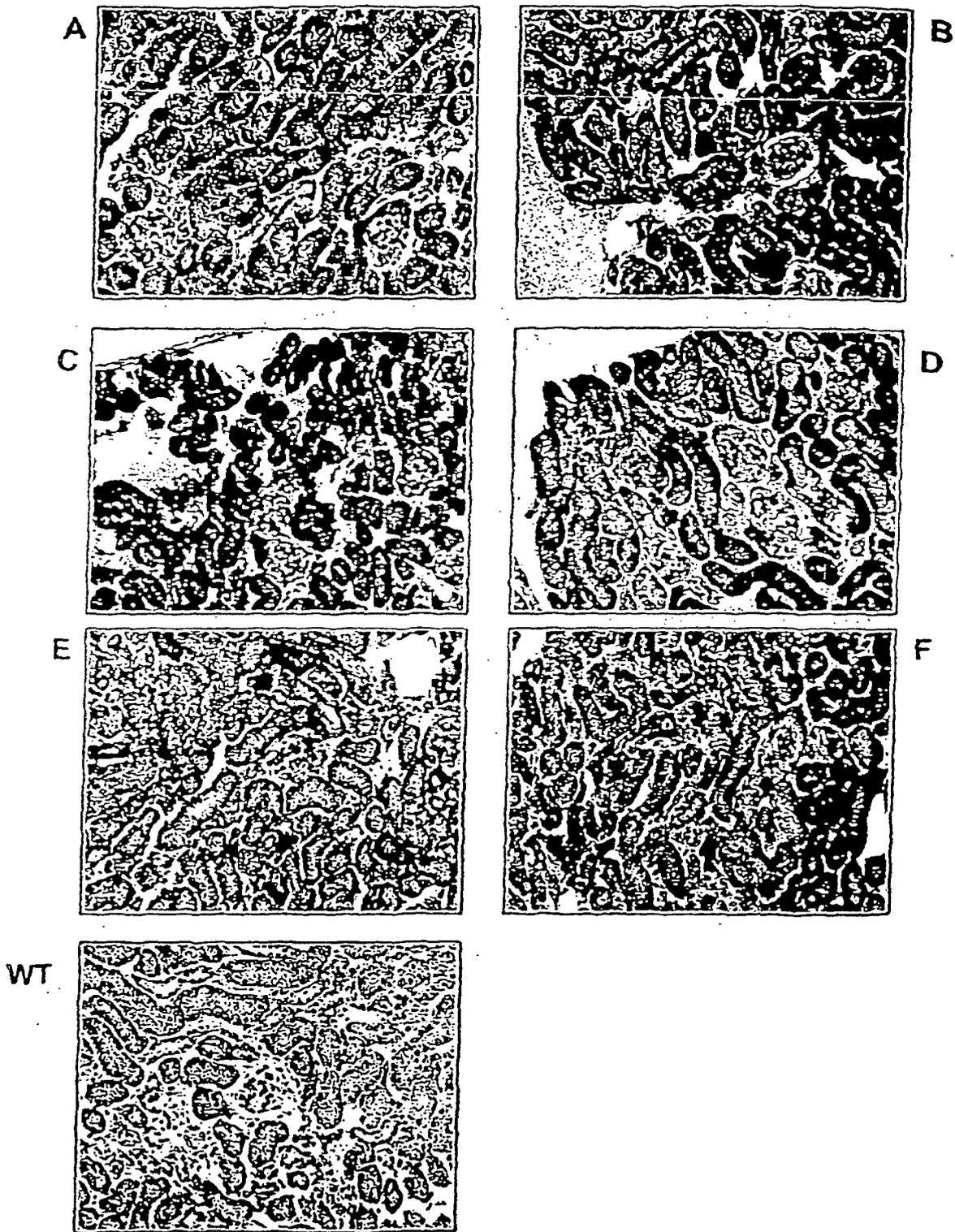


Fig. 18

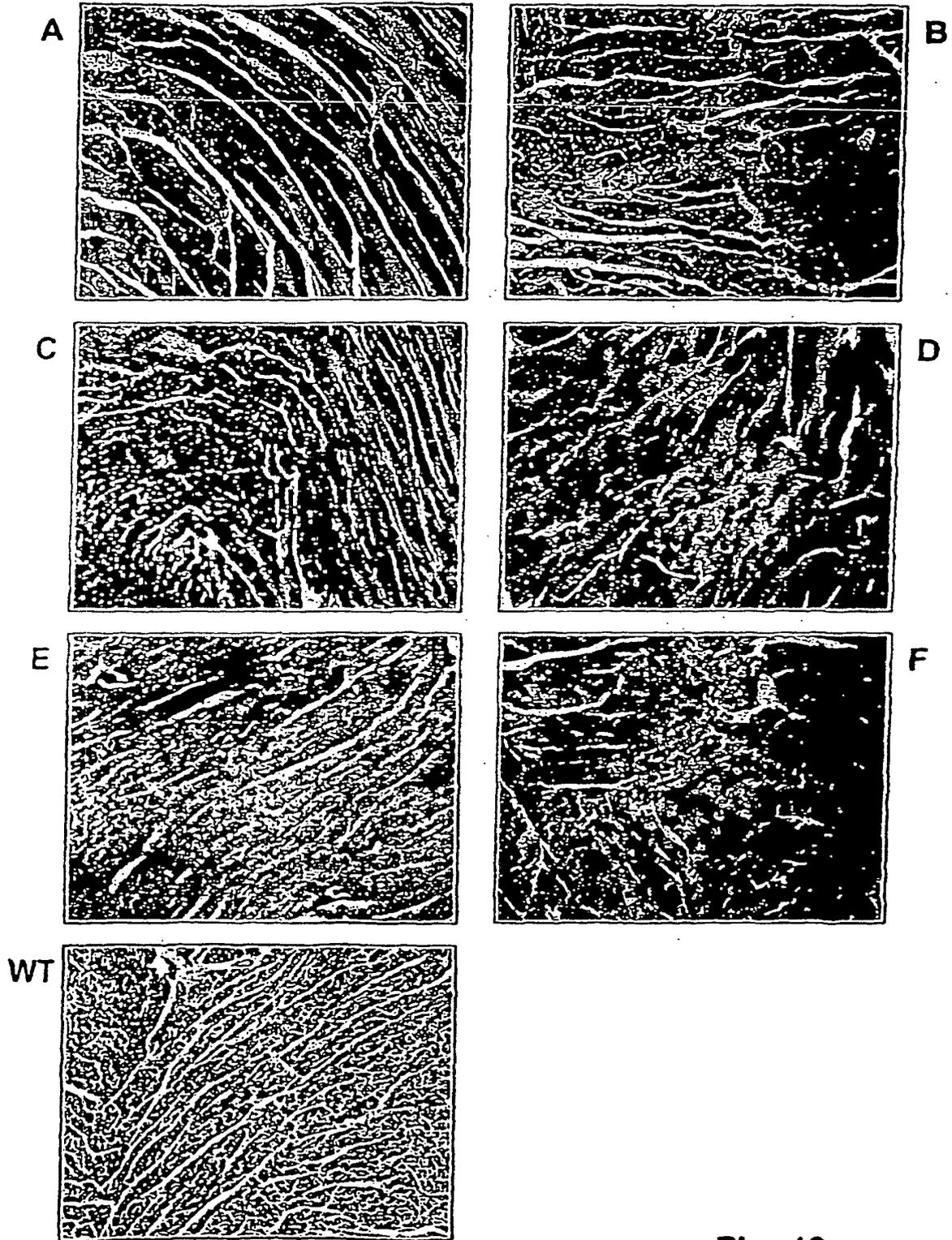


Fig. 19

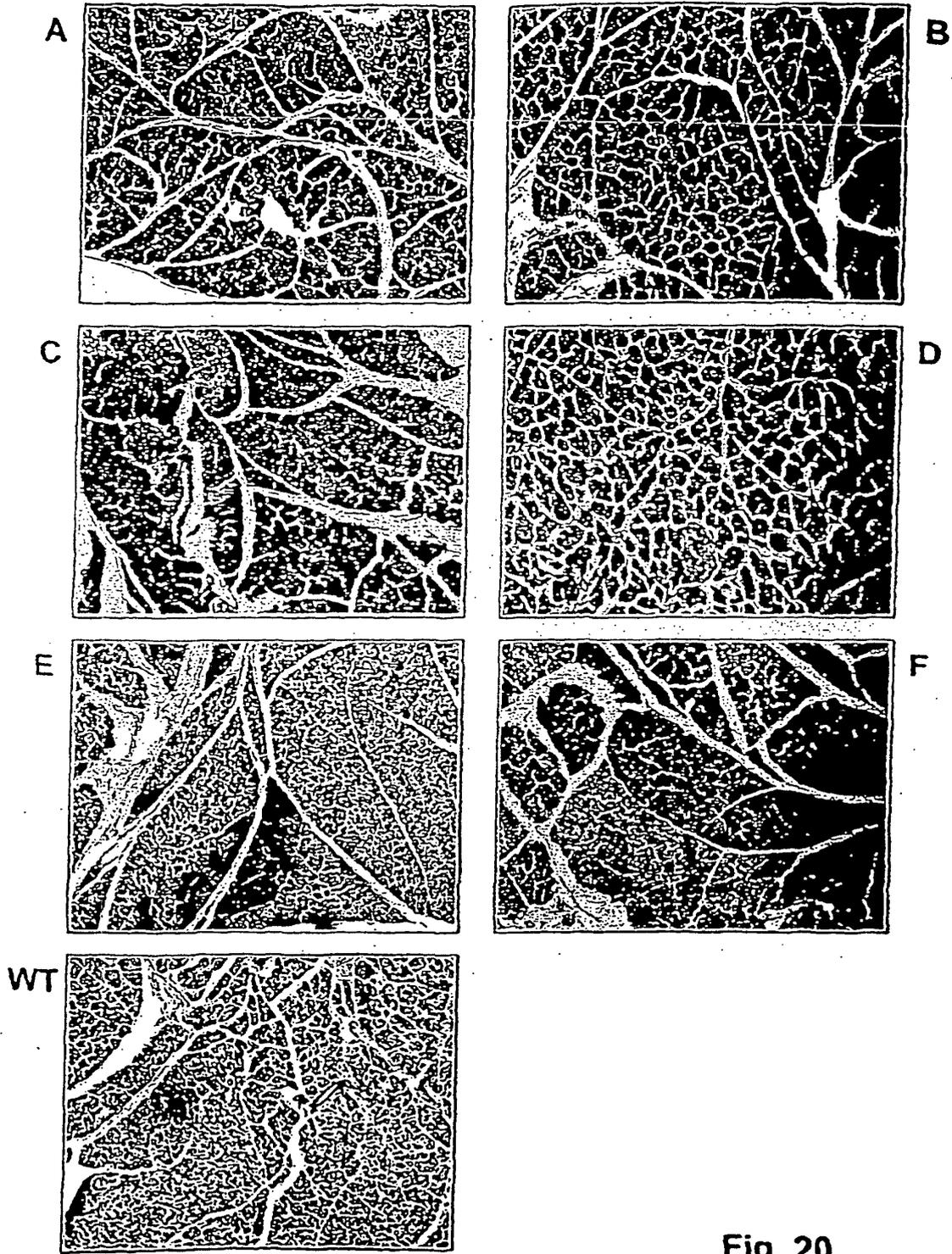


Fig. 20

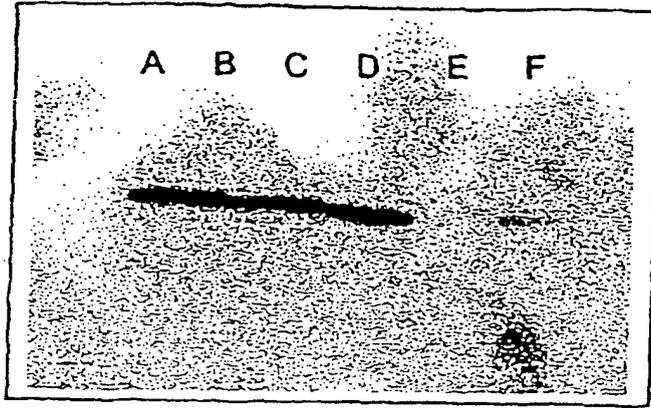


Fig. 21

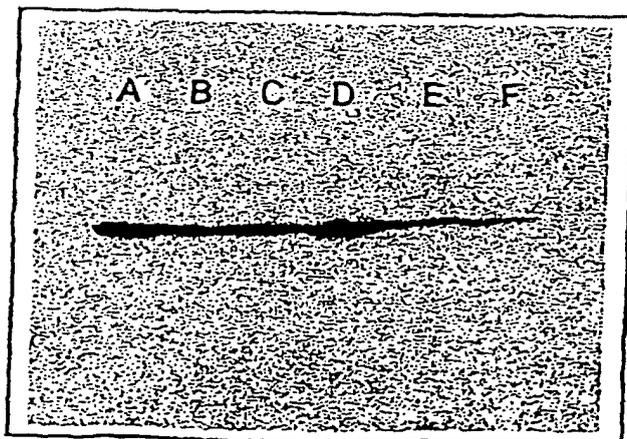


Fig. 22

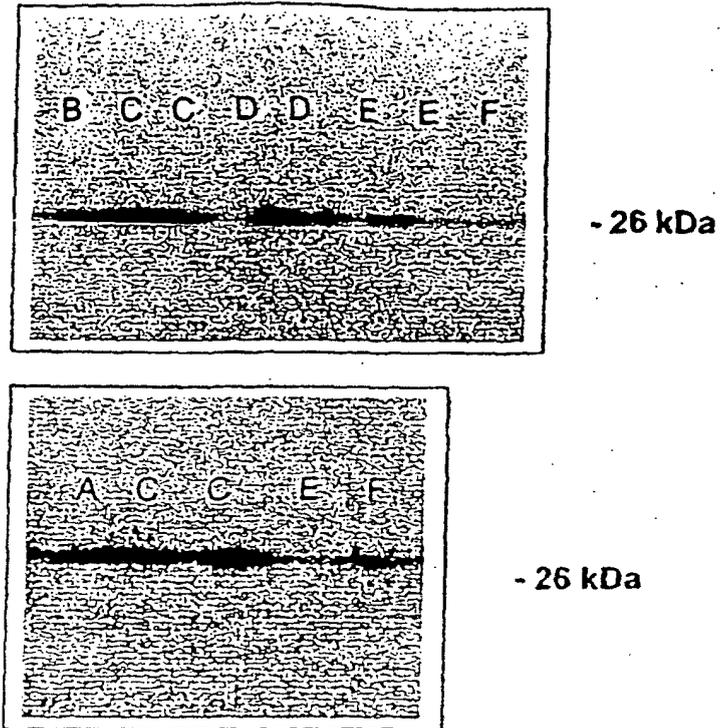


Fig. 23

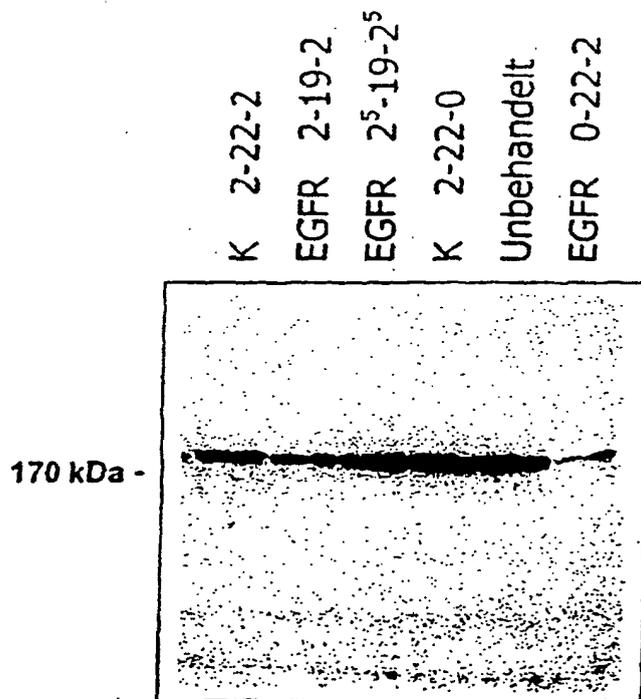


Fig. 24

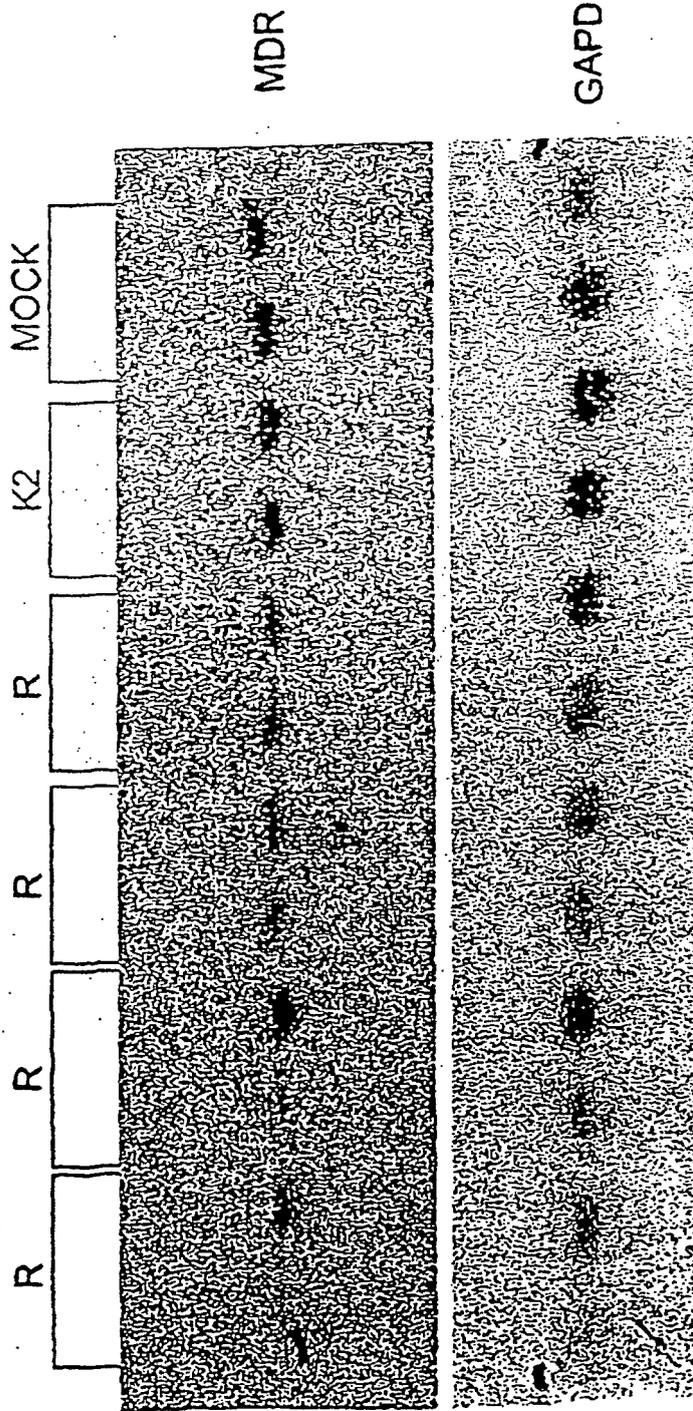


Fig. 25a

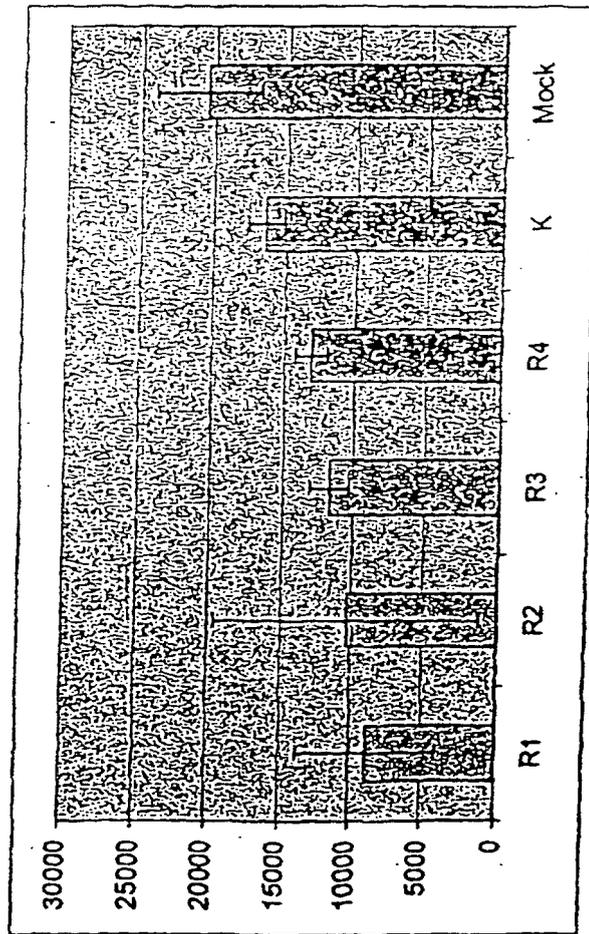


Fig. 25b

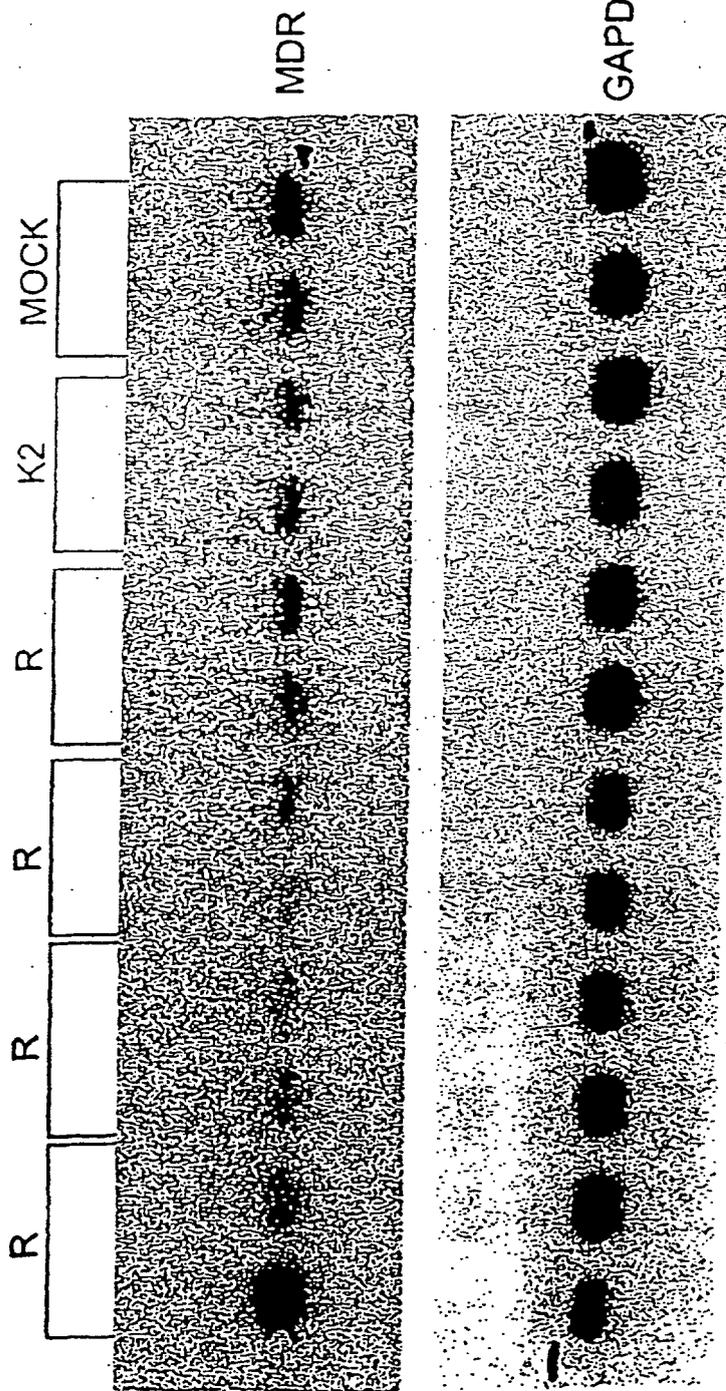


Fig. 26a

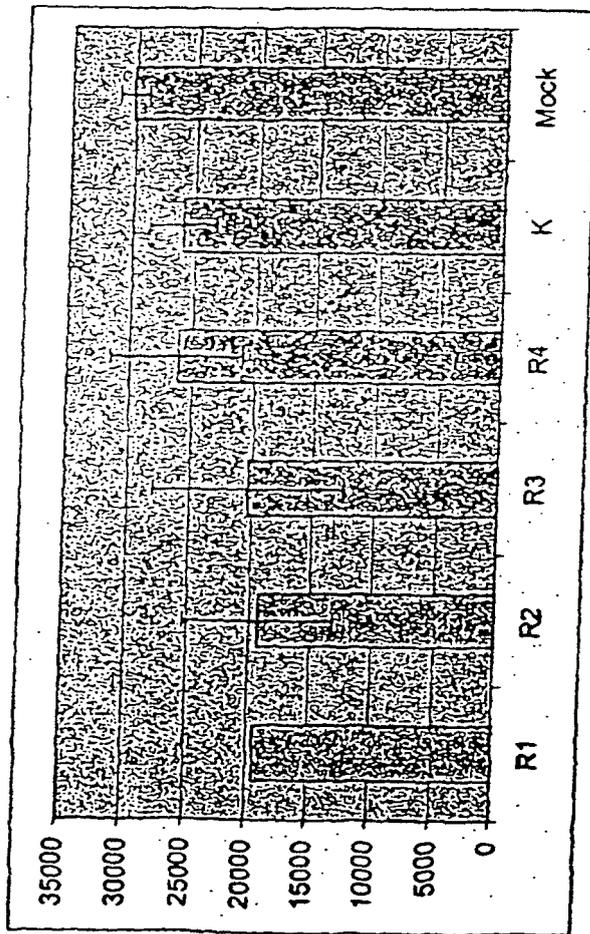


Fig. 26b

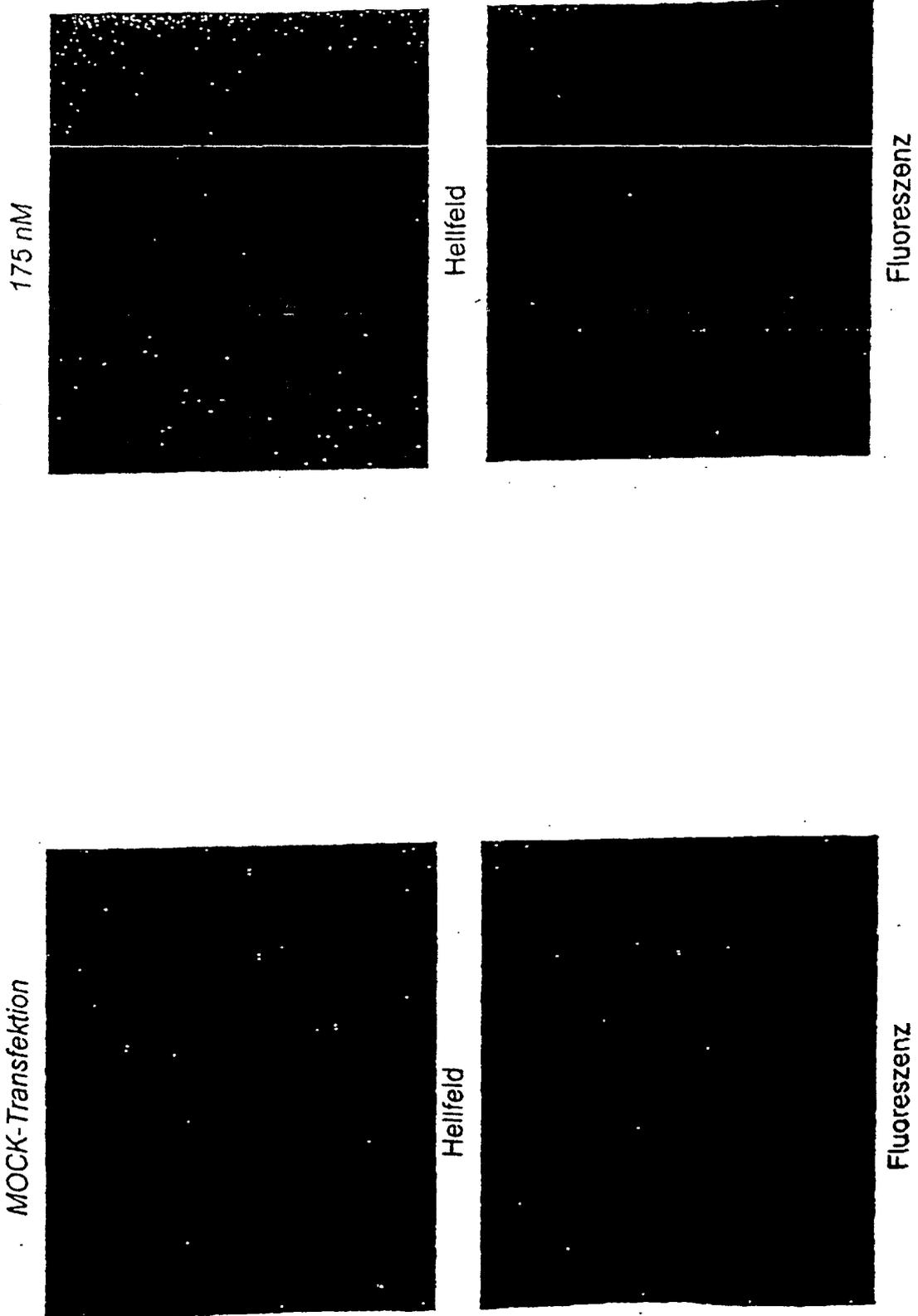


Fig. 27