

Guion de la actividad “CRISPR: ¿cómo gestionamos la revolución del futuro?”

Estos materiales didácticos son para uso docente y de investigación. Queda prohibida su comercialización o modificación.

Sesión 1 (2 h)

Se reparte a cada alumno la ficha que servirá para vertebrar todas las sesiones. Presentamos el contexto oralmente, por ejemplo leyéndolo –bien sea el profesor, bien sea un alumno– en voz alta.

1.1. Hace apenas dos años que salisteis de la carrera, y os encontráis trabajando en una empresa biotecnológica en Cataluña llamada GACT Biotech. Un buen día, os llegan noticias de que la junta directiva ha decidido empezar un nuevo proyecto basado en la modificación del genoma mediante una técnica nueva y revolucionaria, denominada CRISPR/Cas9. Esta tecnología parece tener el potencial de, por primera vez en la historia de la biología, permitirnos modificar el genoma humano con relativa facilidad, fiabilidad, y de manera económica.

Una vez leído el contexto, daremos 5 minutos a los alumnos para que respondan a una serie de preguntas que encontrarán al inicio de la ficha. Así extraeremos ideas previas sobre la tecnología CRISPR/Cas9. Una vez puestas en común estas ideas, se inicia la presentación de un PowerPoint (presentación “CRISPR”) que tratará la historia, el funcionamiento y las aplicaciones biotecnológicas de esta herramienta de edición genética. Una vez acabada la explicación, se continúa desarrollando el contexto.

1.2. Por lo que escucháis en la oficina, parece claro que el objetivo de la empresa es ofrecer un servicio que permita la modificación genética de embriones con CRISPR/Cas9, tanto para evitar enfermedades genéticas hereditarias como para escoger ciertas características físicas o cognitivas a deseo de los padres (lo que se conoce como “niños a la carta”). Cuando los rumores se confirman, unos cuantos decidís reuniros y reflexionar seriamente sobre las implicaciones éticas de esta aplicación biotecnológica. Algunos ponen sobre la mesa la posibilidad de abandonar la empresa, mientras otros parecen bastante decididos a seguir en el nuevo proyecto...

A continuación, se reparten las cartas conversacionales y una ficha por persona. Hay 6 tipos de ficha (véanse los Anexos), y cada una expone una solicitud de modificación genética que ha recibido la empresa para realizar terapia con la técnica CRISPR/Cas9. Tras un breve resumen del caso particular, cada ficha constará de una serie de preguntas (de nuevo, véanse los Anexos) que estimularán la reflexión alrededor de las implicaciones éticas del caso planteado.

Para ajustar el *timing* de esta última hora, sería recomendable utilizar un temporizador en línea. Primero, tendrán 10 minutos para leer la ficha y pensar individualmente. A continuación, los que hayan trabajado en la misma ficha formarán un solo grupo y pondrán en común durante 10 minutos sus puntos de vista. A continuación, se debatirá (30-40 minutos) en círculo y utilizando las cartas de debate. Si vamos bien de tiempo, cada grupo tendría que escoger un representante que explique brevemente su caso y haga una defensa de la posición ética del grupo, en el caso de que este haya llegado a un consenso.

El docente puede hacer uso de las siguientes preguntas para promover la fluidez del debate:

- ¿Qué técnicas existen para modificar genéticamente organismos?
- ¿Crees que la sociedad tiene miedo de estas nuevas técnicas? ¿Creéis que se debe a una falta de conocimiento?
- ¿Crees que solo la comunidad científica tendría que participar en este debate, o también la sociedad en general?
- ¿Crees que existen grupos de poder (empresas, gobiernos, etc.) que intentan controlar la manipulación genética? ¿Por qué?
- ¿Pensáis que sería más conveniente modificar el genoma de plantas y animales que el de los humanos? ¿Por qué?
- ¿Qué piensas de la manipulación genética de los alimentos?
- Si se llevan a cabo modificaciones del genoma humano con la intención de “mejorar” la especie, ¿esto quiere decir que la selección natural dejará de actuar sobre nosotros?
- Si se llevan a cabo modificaciones del genoma humano con la intención de “mejorar” la especie, ¿corremos el riesgo de alterar la variabilidad intraespecífica de alguna manera que pueda poner en peligro el futuro de la humanidad?
- Si se llegaran a crear humanos “perfectos” modificados genéticamente (con una capacidad intelectual extraordinaria, con muy poca tendencia a enfermar, etc.), ¿qué creéis que podría pasar? ¿Podría existir una discriminación entre estos individuos genéticamente modificados y el resto de humanos?

Sesión 2 (2 h)

Se inicia la sesión con la continuación del contexto. Cada grupo recibirá una muestra (en teoría de paciente; en la realidad, un pellet de células), de la que tendrá que extraer el ADN mediante un sencillo protocolo que deducirán, con un poco de ayuda, a partir del material y de los reactivos proporcionados. Para dar continuidad al contexto, las muestras de esta sesión harán referencia, cuando sea posible, a pacientes de las fichas de la sesión anterior.

2.1. A pesar de vuestras reservas éticas, decidís continuar en la empresa. Al cabo de unos meses, llegan a vuestro laboratorio muestras de tejido procedentes de los primeros embriones sometidos a terapia génica. Ahora, vuestro trabajo consiste en identificar las muestras y comprobar si el gen de interés ha sido modificado con éxito o si, por el contrario, hemos provocado mutaciones no deseadas. Tenéis todos los reactivos y material necesarios para llevar a cabo vuestra tarea. ¡A trabajar!

Una vez leído el fragmento anterior en voz alta, se realizará una exploración de ideas previas (5 minutos) preguntando a los alumnos como realizarían el proceso de comprobación de la identidad de las muestras. La lluvia de ideas tendría que finalizar con un esquema como el siguiente: extracción de ADN → validación de la extracción → amplificación de la región de interés por PCR → análisis de las secuencias. Una vez establecido que el primer paso es extraer el ADN de las muestras, pasamos al siguiente punto.

En la ficha dispondrán de un listado de reactivos y material disponibles. Una breve explicación acompañará este listado para facilitar la elaboración del protocolo. Tendrán 10 minutos para deducir cómo podrían extraer el ADN de las muestras, justificando sus decisiones. A continuación, durante 10 minutos, pondremos en común las propuestas a nivel de clase y consensuaremos un protocolo de extracción. Una vez los grupos hayan extraído el ADN genómico, contestarán a una serie de preguntas relacionadas con el protocolo de extracción.

A continuación, prepararemos las muestras por la electroforesis. Dejaremos corriendo el gel un mínimo de 20 minutos –a pesar de que podemos alargarlo en función de la dinámica de aula– y mientras tanto pasaremos una presentación PowerPoint (presentación

“Electroforesis”) con una breve descripción teórica del proceso. Para acabar, haremos un repaso de las actividades llevadas a cabo durante esta sesión y de las siguientes (repitiendo el esquema planteado al principio: extracción de ADN → validación de la extracción → amplificación de la región de interés por PCR → análisis de las secuencias).

También se pedirá el correo electrónico de un miembro de cada grupo para enviarles los resultados de la supuesta secuenciación del ADN genómico extraído durante la sesión. Es importante recordar que, para la siguiente sesión, cada grupo tendrá que llevar un ordenador portátil. Los geles se los llevarán los docentes en sus laboratorios para revelarlos.

Material necesario por la práctica de la Sesión 2*Extracción de ADN*

- Muestra → podemos obtener células de diferentes fuentes:
 - Células humanas: Con un rascador, rascad el interior de las mejillas o a lo largo de la superficie de la lengua. Introducid la punta del rascador con las células en la solución de lisis y agitar.
 - Células vegetales: fresa, plátano o kiwi previamente triturado. Con una pequeña cantidad es suficiente.
- Pipetas y puntas
- Tubos 1,5 ml
- Temporizador
- Solución de lisis con sales y detergentes
- Etanol frío (-20 °C)
- Solución de acetato de sodio (NaAc)
- H₂O
- Baño de agua
- Flotador

Electroforesis

- Muestra de ADN que hemos extraído en el paso anterior
- *Gel de agarosa 1% + colorante fluorescente SYBR green*
- Cubeto y fuente de electroforesis
- Solución tampón TBE
- Marcador peso molecular
- Colorante *Orange G 5x*

Preparación de los reactivos necesarios

- Solución de lisis (50 ml)
 - NaCl 0.1M = 0,292 g
 - SDS 10% = 5 ml
 - Tris HCl 1M pH 7,5 = 2,5 ml
- Solución NaAc (40 ml)
 - 9.84g NaAc en H₂O

Sesión 3 (2 h)

Al principio de la sesión recordaremos brevemente el trabajo hecho en las anteriores sesiones. Después, mediante una presentación PowerPoint (presentación “Secuenciación”) de unos 15 minutos, haremos una pequeña introducción a la bioinformática y en el mundo de la genómica. Una vez acabada la presentación, se leerá a nivel clase la contextualización y cada grupo recibirá los resultados de la secuenciación de sus genes de interés (véase anexo). Durante esta sesión los alumnos tendrán una primera experiencia con herramientas bioinformáticas sencillas (alinear las secuencias de nucleótidos, traducirlas a proteína e interpretar los resultados). Además, trabajarán diferentes tipos de mutaciones y como estas impactan sobre la pauta de lectura de un gen y, por lo tanto, de la resultante proteína.

3.1. *Por fin han llegado los resultados de la secuenciación de las extracciones de ADN genómico que enviasteis el otro día. Los archivos que os han llegado están en formato FASTA. Este formato se utiliza para representar secuencias de nucleótidos y de aminoácidos; veréis que el símbolo “>” se utiliza para indicar el nombre del gen o proteína. Cada grupo recibiréis tres secuencias, correspondientes a:*

1. *La secuencia completa de la proteína wild-type, es decir, la que encontramos más distribuida en la población.*
2. *El resultado de la secuenciación del gen de interés antes de la terapia CRISPR.*
3. *Esta misma secuencia pero después de la terapia.*

El director de la empresa os ha pasado una plantilla con tres preguntas, gritándoos desde el despacho “¡Quiero los resultados para ayer!”. Tendréis que trabajar con las secuencias (alinear las secuencias de nucleótidos, traducirlas a proteína, interpretar los resultados...) para contestarlas. Os iría muy bien utilizar dos recursos web muy sencillos que utilizan rutinariamente los biólogos moleculares. Uno es el software de alineamiento de secuencias (podéis alinear tanto nucleótidos como proteínas, para ver si dos secuencias su idénticas) que encontraréis en la página web de [MUSCLE](https://www.ebi.ac.uk/EMBL-BLAST/), y el otro el de traducción de nucleótidos a proteínas que encontraréis a [ExPASy](https://www.expasy.org/) (con esta herramienta <https://www.expasy.org/> podéis traducir a proteína la pauta de lectura de una secuencia de nucleótidos). Las tres preguntas son las siguientes:

- *¿Ha habido alguna modificación de la secuencia de nucleótidos del gen después de la terapia?*
- *En caso de que haya habido una modificación, ¿ha conseguido producir la proteína deseada, es decir, la wild-type?*
- *Por tanto, ¿ha funcionado la técnica de CRISPR? Justifica la respuesta, especificando, en caso de que no haya funcionado, qué ha pasado y cuál tendría que haber sido el resultado esperado.*

Se pueden consultar cuáles son los resultados esperados para cada caso en el solucionario de la Ficha de Trabajo. Como se verá, la mayoría de las intervenciones no han sido exitosas, produciendo mutaciones nuevas no deseadas. Este hecho se utiliza para continuar el contexto y leer una noticia (https://elpais.com/elpais/2019/12/30/ciencia/1577710962_002091.html) que pone de relieve las consecuencias de aplicar en humanos una tecnología de modificación genética antes de que sea segura.

3.2. *Una vez acabados los análisis, entregáis los resultados al director, un poco preocupados por las consecuencias legales y las repercusiones éticas que se puedan derivar de ello. El día siguiente, vuestro jefe parece estar “desaparecido en combate”, y no se habla de nada más a la oficina... La bomba no tarda mucho en explotar. Pasada una semana, alguien de la empresa filtra a la prensa el fracaso de la mayoría de las intervenciones. ¡Qué revuelo! Un compañero os comenta que esto se veía a venir y, cuando lo miráis desconcertados, os pasa una noticia reciente.*

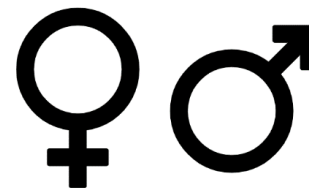
Una vez acabada la lectura se puede llevar a cabo un pequeño debate sobre la noticia y sus implicaciones éticas. Es importante, sin embargo, insistir en el hecho de que la tecnología CRISPR no es tan ineficaz como da a entender esta actividad, que van surgiendo versiones cada vez más precisas, y que es una herramienta absolutamente revolucionaria en el campo de la terapia génica. Eso sí, ¡hay que utilizarla correctamente!

Anexos

Caso 1 – Deficiencia visual

Manuel tiene 61 años y sufre una enfermedad hereditaria llamada amaurosis congénita de Leber (ACL). La enfermedad afecta a la retina, provocando una grave deficiencia visual que empieza en los primeros meses de vida y está causada normalmente por una mutación en el gen CEP290. La FDA ha autorizado las pruebas en niños y adultos afectados como tratamiento experimental que consisten en inyectar en los ojos de los pacientes (concretamente en las células de la retina) las herramientas CRISPR necesarias para solucionar la mutación. Manuel está muy entusiasmado con la idea de poder recuperar la visión y ha contactado con la empresa para someterse al tratamiento.

- Teniendo en cuenta las implicaciones éticas del caso, ¿consideras adecuada la edición del genoma solicitada? Expón los argumentos tanto a favor como en contra.
- ¿Creéis que la respuesta en este debate es únicamente de los científicos o también de la sociedad en general?
- Si se permitiera crear humanos “perfectos”, es decir, modificados genéticamente, ¿qué creéis que podría pasar? ¿Podría existir una discriminación entre estos individuos perfectos (genéticamente modificados) e individuos creados de forma natural?

**Caso 2 – Selección del sexo**

La familia Chiang-Su vive en una región de China donde la tradición -y la necesidad- dicta que los progenitores, cuando envejezcan, dependerán del hijo y la nuera, que los cuidarán hasta el final de sus vidas. Por tanto, las familias que solo tengan hijas quedarán sin protección cuando se hagan viejas, a no ser que puedan tener un hijo... La pareja, que ya tiene tres hijas, ha decidido ampliar la familia pero quieren estar seguros de que tendrán un niño. Así pues, ambos deciden de mutuo acuerdo recurrir a las técnicas de ingeniería genética para seleccionar el sexo de su próximo bebé.

- Teniendo en cuenta las implicaciones éticas del caso, ¿consideras adecuada la edición del genoma solicitada? Expón los argumentos tanto a favor como en contra.
- Creéis que la respuesta en este debate es únicamente de los científicos o también de la sociedad en general?
- Si se permitiera crear humanos “perfectos”, es decir, modificados genéticamente, ¿qué creéis que podría pasar? ¿Podría existir una discriminación entre estos individuos perfectos (genéticamente modificados) e individuos creados de forma natural?

Caso 3 – Psoriasis

Laia tiene 32 años y sufre de psoriasis, una enfermedad inflamatoria de la piel crónica y no contagiosa. Se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas rosadas-rojizas recubiertas de escamas blancas nacaradas, principalmente en los codos, las rodillas y la parte baja de la espalda y el cuero cabelludo. Actualmente hay muchos tratamientos que blanquean la psoriasis, es decir, que disminuyen o hacen desaparecer los síntomas aunque no la curan. Se ha descubierto que, en muchos casos, esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen CARD14, codificado por una proteína que juega un papel en el proceso inflamatorio. Para Laia, el hecho de sufrir esta enfermedad le supone un problema importante, también a nivel estético, y quiere encontrar una solución. Así pues, contacta con la empresa para pedir información sobre el posible tratamiento con CRISPR, muy convencida de haber encontrado la solución que tanto esperaba.

- Teniendo en cuenta las implicaciones éticas del caso, ¿consideras adecuada la edición del genoma solicitada? Expón los argumentos tanto a favor como en contra.
- ¿Creéis que la respuesta en este debate es únicamente de los científicos o también de la sociedad en general?
- Si se permitiera crear humanos “perfectos”, es decir, modificados genéticamente, ¿qué creéis que podría pasar? ¿Podría existir una discriminación entre estos individuos perfectos (genéticamente modificados) e individuos creados de forma natural?

Caso 4 – Color de los ojos

Ana y Jaime son una pareja con los ojos de color marrón oscuro, y sus padres, tíos y abuelos tienen todos un color de ojos que va del marrón casi negro a la avellana. El color de los ojos viene determinado por la cantidad de melanina que se acumula en el iris. Se conocen una serie de genes que se encargan de modular la producción, transporte y almacenamiento de este pigmento, entre los cuales destaca por su importancia el gen OCA2. Este gen también determina el color de la piel y de los cabellos, y mutaciones en su secuencia producen albinismo. Por tanto, Ana y Jaime saben que, con casi toda seguridad, los hijos que puedan tener heredarán su tonalidad de ojos. Jaime siempre había soñado romper con esta “tradición familiar”, y ahora parece que las nuevas herramientas de edición génica lo podrían hacer posible. Después de convencer a Ana, los dos acaban de visitar la empresa para informarse sobre sus posibilidades...

- Teniendo en cuenta las implicaciones éticas del caso, ¿consideras adecuada la edición del genoma solicitada? Expón los argumentos tanto a favor como en contra..
- ¿Creéis que la respuesta en este debate es únicamente de los científicos o también de la sociedad en general?
- Si se permitiera crear humanos “perfectos”, es decir, modificados genéticamente, ¿qué creéis que podría pasar? ¿Podría existir una discriminación entre estos individuos perfectos (genéticamente modificados) e individuos creados de forma natural?

Caso 5 – Inteligencia

María y Pablo son una pareja de neurólogos de gran prestigio. De hecho, ambos fueron diagnosticados de pequeños como niños con altas capacidades intelectuales (lo que hasta hace poco se llamaba “superdotados”). Pero parece que sus genes no se “mezclan” como a ellos les gustaría... Tienen un hijo de 14 años al que le cuesta mucho seguir el ritmo de la clase y apenas consigue pasar de curso a curso. Los padres, que son bastante elitistas, sufren porque no creen que tenga las capacidades mínimas para acabar una carrera universitaria. Así pues, María y Pablo analizan fríamente el asunto y deciden tener otro hijo (o hija), pero asegurándose de tener bajo control sus futuras capacidades cognitivas. Se han encontrado centenares de variantes genéticas claramente asociadas a la inteligencia, pero todavía no conocemos cuál es la relevancia biológica de estas variantes. Aun así, María y Pablo contactan con vuestra empresa totalmente convencidos de modificar el genoma de su futuro hijo.

- Teniendo en cuenta las implicaciones éticas del caso, ¿consideras adecuada la edición del genoma solicitada? Expón los argumentos tanto a favor como en contra.
- ¿Creéis que la respuesta en este debate es únicamente de los científicos o también de la sociedad en general?
- Si se permitiera crear humanos “perfectos”, es decir, modificados genéticamente, ¿qué creéis que podría pasar? ¿Podría existir una discriminación entre estos individuos perfectos (genéticamente modificados) e individuos creados de forma natural?

Caso 6 – Atrofia muscular

Alberto es un niño de un año al que le han diagnosticado atrofia muscular espinal (AME), que se manifiesta por la pérdida progresiva de la fuerza muscular. Esta enfermedad se produce a causa de mutaciones en el gen que codifica por la proteína SMN, necesaria por el correcto funcionamiento de las motoneuronas. El año pasado, la FDA aprobó un tratamiento en niños menores de dos años que consiste en introducir una copia funcional del gen SMN1 humano en las neuronas motoras. Una sola administración intravenosa del tratamiento da como resultado la expresión de la proteína SMN en las neuronas motoras de un niño, mejorando así el movimiento muscular, la función y la supervivencia del niño con AME. Los padres de Alberto no dudan en contactar con la empresa para informarse sobre el tratamiento.

- Teniendo en cuenta las implicaciones éticas del caso, ¿consideras adecuada la edición del genoma solicitada? Expón los argumentos tanto a favor como en contra.
- ¿Creéis que la respuesta en este debate es únicamente de los científicos o también de la sociedad en general?
- Si se permitiera crear humanos “perfectos”, es decir, modificados genéticamente, ¿qué creéis que podría pasar? ¿Podría existir una discriminación entre estos individuos perfectos (genéticamente modificados) e individuos creados de forma natural?

- Secuencias del Caso 1 – Deficiencia visual:

*La secuencia preterapia tiene una mutación que causa un codón stop a Cys998 (TGT<TGA). El codón mutado está subrayado en las secuencias de nucleótidos. La post-terapia tiene una inserción de 6 nucleótidos (en rojo) justo después del codón Cys998 que restablece la pauta de lectura pero añade dos codones de histidina.

>CEP290_proteína_wt

```
ATGCCACCTAATATAAACTGGAAAGAAATAATGAAAGTTGACCCAGATGACCTGCCCCGTCAAGAAGA
ACTGGCAGATAATTTATTGATTTCTTATCCAAGGTGGAAGTAAATGAGCTAAAAAGTGAAAAGCAAG
AAAAATGTGATACACCTTTTCAGAATTACTCAGTCACTAATGAAGATGAAAGCTCAAGAAGTGGAGCTG
GCTTTGGAAGAAGTAGAAAAAGCTGGAGAAGAACAAGCAAAATTTGAAAATCAATTA AAAA ACTAAAGT
AATGAAACTGGAAAATGAACTGGAGATGGCTCAGCAGTCTGCAGGTGGACGAGATACTCGGTTTTTAC
GTAATGAAATTTGCCAACTTGAAAAACAATTAGAACAAAAAGATAGAGAATTGGAGGACATGGAAAAG
GAGTTGGAGAAAAGAGAAGAAAGTTAATGAGCAATTGGCTCTTCGAAATGAGGAGGCAGAAAATGAAAA
CAGCAAATTAAGAAGAGAGAACAACGCTCTAAAGAAAAAGAAATGAACAACCTTTGTCAGGATATTATTG
ACTACCAGAAACAAATAGATTCACAGAAAGAAACACTTTTATCAAGAAGAGGGGAAGACAGTGACTAC
CGATCACAGTTGTCTAAAAAAAACATGAGCTTATCCAATATCTTGATGAAATTCAGACTTTAACAGA
AGCTAATGAGAAAATTGAAGTTCAGAATCAAGAAATGAGAAAAAATTTAGAAGAGTCTGTACAGGAAA
TGGAGAAGATGACTGATGAATATAATAGAATGAAAGCTATTGTGCATCAGACAGATAATGTAATAGAT
CAGTTAAAAAAGAAAACGATCATTATCAACTTCAAGTGCAGGAGCTTACAGATCTTCTGAAATCAAA
AAATGAAGAAGATGATCCAATTATGGTAGCTGTCAATGCAAAAGTAGAAGAATGGAAGCTAATTTTGT
CTTCTAAAGATGATGAAATTATTGAGTATCAGCAAATGTTACATAACCTAAGGGAGAAACTTAAGAAT
GCTCAGCTTGATGCTGATAAAAGTAATGTTATGGCTCTACAGCAGGGTATACAGGAACGAGACAGTCA
AATTAAGATGCTCACCGAACAAGTAGAACAATATACAAAAGAAATGGAAGAATACTTGTATTATTG
AAGATTTGAAAAATGAGCTCCAAAGAAACAAAGGTGCTTCAACCCTTTCTCAACAGACTCATATGAAA
ATTCAAGTCAACGTTAGACATTTTAAAAGAGAAAACATAAGAGGCTGAGAGAACAGCTGAAGTGGCTGA
GGCTGATGCTAGGGAAAAGGATAAAGAATTAGTTGAGGCTCTGAAGAGGTAAAGATTATGAATCGG
GAGTATATGGTTTAGAAGATGCTGTCGTTGAAATAAAGAATTGTAAAAACCAAATTAAAATAAGAGAT
CGAGAGATTGAAATATTAACAAAGGAAATCAATAAACTTGAATTGAAGATCAGTGATTTCTTGATGA
AAATGAGGCACTTAGAGAGCGTGTGGGCCTTGAACCAAAGACAATGATTGATTTAACTGAATTTAGAA
ATAGCAAACACTTAAAACAGCAGCAGTACAGAGCTGAAAACAGATTCTTTTGAAAGAGATTGAAAGT
CTAGAGGAAGAACGACTTGATCTGAAAAAAAATTCGTCAAATGGCTCAAGAAAGAGGAAAAAGAAG
TGCAACTTCAGGATTAACCACTGAGGACCTGAACCTAACTGAAAACATTTCTCAAGGAGATAGAATAA
GTGAAAGAAAATTGGATTTATTGAGCCTCAAAAATATGAGTGAAGCACAATCAAAGAATGAATTTCTT
TCAAGAGAACTAATTGAAAAAGAAAGAGATTTAGAAAGGAGTAGGACAGTGATAGCCAAATTTAGAA
TAAATTAAAAGAATTAGTTGAAGAAAATAAGCAACTTGAAGAAGGTATGAAAGAAATATTGCAAGCAA
TTAAGGAAATGCAGAAAGATCCTGATGTTAAAGGAGGAGAAACATCTCTAATTATCCCTAGCCTTGAA
AGACTAGTTAATGCTATAGAATCAAAGAATGCAGAAGGAATCTTTGATGCGAGTCTGCATTTGAAAGC
CCAAGTTGATCAGCTTACCGGAAGAAATGAAGAATTAAGACAGGAGCTCAGGGAATCTCGGAAAGAGG
CTATAAATTATTACAGCAGTTGGCAAAAGCTAATTTAAAGATAGACCATCTTGAAAAAGAACTAGT
CTTTTACGACAATCAGAAGGATCAAATGTTGTTTTTAAAGGAATTGACTTACCTGATGGGATAGCACC
ATCTAGTGCCAGTATCATTAATTCTCAGAATGAATATTTAATACATTTGTTACAGGAACTAGAAAATA
AAGAAAAAAGTTAAAGAATTTAGAAGATTCTCTGAAGATTACAACAGAAAATTTGCTGTAAATTCGT
CATCAACAAAGTTTGTGTATAAAGAATACCTAAGTGAAGAGGAGACCTGGAAAACAGAATCTAAAC
AATAAAAGAGGAAAAGAGAAAACCTTGAGGATCAAGTCCAACAAGATGCTATAAAAGTAAAAGAATATA
ATAATTTGCTCAATGCTCTTCAGATGGATTTCGGATGAAATGAAAAAATACTTGCAGAAAATAGTAGG
AAAATTACTGTTTTGCAAGTGAATGAAAAATCACTTATAAGGCAATATACAACCTTAGTAGAATTGGA
```

GCGACAACCTTAGAAAAGAAAATGAGAAGCAAAAGAATGAATTGTTGTCAATGGAGGCTGAAGTTTGTG
AAAAAATTGGGTGTTTGCAGGATTTAAGGAAATGGCCATTTTCAAGATTGCAGCTCTCCAAAAGTT
GTAGATAATAGTGTTTCTTTGTCTGAACTAGAACTGGCTAATAAACAGTACAATGAACTGACTGCTAA
GTACAGGGACATCTTGCAAAAAGATAATATGCTTGTTCAAAGAACAAGTAACTTGGAAACACCTGGAGT
GTGAAAACATCTCCTTAAAAGAACAAGTGGAGTCTATAAATAAAGAACTGGAGATTACCAAGGAAAAA
CTTCACACTATTGAACAAGCCTGGGAACAGGAACTAAATTAGGTAATGAATCTAGCATGGATAAGGC
AAAGAAATCAATAACCAACAGTGACATTGTTTCCATTTCAAAAAAATAACTATGCTGGAAATGAAGG
AATTAAATGAAAGGCAGCGGGCTGAACATTGTCAAAAAATGTATGAACACTTACGGACTTCGTTAAAG
CAAATGGAGGAACGTAATTTTGAATTGGAAACCAAATTTGCTGAGCTTACCAAATCAATTTGGATGC
ACAGAAGGTGGAACAGATGTTAAGAGATGAATTAGCTGATAGTGTGAGCAAGGCAGTAAGTGATGCTG
ATAGGCAACGGATTCTAGAATTAGAGAAGAATGAAATGGAACATAAAGTTGAAGTGTCAAACTGAGA
GAGATTTCTGATATTGCCAGAAGACAAGTTGAAATTTTGAATGCACAACAACAATCTAGGGACAAGGA
AGTAGAGTCCCTCAGAATGCAACTGCTAGACTATCAGGCACAGTCTGATGAAAAGTCGCTCATTGCCA
AGTTGCACCAACATAATGTCTCTCTTCAACTGAGTGAGGCTACTGCTCTTGGTAAGTTGGAGTCAATT
ACATCTAACTGCAGAAGATGGAGGCCTACAACCTGCGCTTAGAGCAGAACTTGATGAAAAGAACA
GGCTCTCTATTATGCTCGTTTGGAGGGAAGAAACAGAGCAAAACATCTGCGCCAAACAATTCAGTCTC
TACGACGACAGTTTAGTGAGCTTTACCCTTGGCACAACAGGAAAAGTTCTCCAAAACAATGATTCAA
CTACAAAATGACAACTTAAAGATAATGCAAGAAATGAAAAATTCTCAACAAGAACATAGAAATATGGA
GAACAAAACATTGGAGATGGAATTAAAATTAAAGGGCCTGGAAGAGTTAATAAGCACTTTAAAGGATA
CCAAAGGAGCCCAAAAGGTAATCAACTGGCATATGAAAATAGAAGAACTTCGTCTTCAAGAACTTAAA
CTAAATCGGGAATTAGTCAAGGATAAAGAAGAAATAAAAATTTTGAATAACATAATTTCTGAATATGA
ACGTACAATCAGCAGTCTTGAAGAAGAAATTTGTGCAACAGAACAGTTTCATGAAGAAAGACAAATGG
CCTGGGATCAAAGAGAAGTTGACCTGGAACGCCAACTAGACATTTTGGACGTCAGCAAAATGAAATA
CTAAATGCGGCACAAAAGTTTGAAGAAGCTACAGGATCAATCCCTGACCCTAGTTTGGCCCTTCCAAA
TCAACTTGAGATCGCTCTAAGGAAAATTAAAGGAGAACATTCGAATAATTCTAGAAACACGGGCAACTT
GCAAATCACTAGAAAGAGAACTAAAAGAGAAAGAAATCTGCTTTAAGGTTAGCAGAACAAAATATACTG
TCAAGAGACAAAGTAATCAATGAACTGAGGCTTCGATTGCCTGCCACTGCAGAAAGAGAAAAGCTCAT
AGCTGAGCTAGGCAGAAAGAGATGGAACCAAAATCTCACCACACATTGAAAATTGCTCATCAACCA
TTGCAACATGCAAGCAAGGTTAAATCAAAAAGAAGAAGTATTAAAGAAGTATCAACGCTTCTAGAA
AAAGCCAGAGAGGAGCAAAAGAGAAATTTGTGAAGAAACATGAGGAAGACCTTCATATTCTTCATCACAG
ATTAGAATACAGGCTGATAGTTCACTAAATAAATTCAAACAAACGGCTTGGGATTTAATGAAACAGT
CTCCCACTCCAGTTCTTACCAACAAGCATTTTATTCGTCTGGCTGAGATGGAACAGACAGTAGCAGAA
CAAGATGACTCTCTTCTCACTCTTGGTCAAATAAAGAAAGTATCACAAGATTTGGAGAGACAAAG
AGAAATCACTGAATTAAAAGTAAAAGAATTTGAAAATATCAAATTACAGCTTCAAGAAAACCATGAAG
ATGAAGTGAAAAAGTAAAAGCGGAAGTAGAGGATTTAAAGTATCTTCTGGACCAGTCACAAAAGGAG
TCACAGTGTTTAAAATCTGAACTTCAGGCTCAAAAAGAAGCAAATTCAAGAGCTCCAACAACTACAAT
GAGAAATCTAGTAGAACGGCTAAAGAGCCAATTAGCCTTGAAGGAGAAAACAGAAAGCACTTAGTC
GGGCATTTTGAAGCTCCGGGCAGAAATGACAGCAGCTGCTGAAGAACGTATTATTTCTGCAACTTCT
CAAAAAGAGGCCCATCTCAATGTTCAACAAATCGTTGATCGACATACTAGAGAGCTAAAGACACAAGT
TGAAGATTTAAATGAAAATCTTTTAAAATTGAAAGAAGCACTTAAAACAAGTAAAAACAGAGAAAAC
CACTAACTGATAATTTGAATGACTTAAATAATGAACTGCAAAAAGAAACAAAAAGCCTATAATAAATA
CTTAGAGAGAAAAGAGGAAATTGATCAAGAGAAATGATGAACTGAAAAGGCAAATTTAAAAGACTAACCAG
TGGATTACAGGGCAAACCCCTGACAGATAATAAACAAAGTCTAATTGAAGAACTCCAAGGAAAGTTA
AAAACTAGAGAACCAATTAGAGGGAAAGGTGGAGGAAGTAGACCTAAAACCTATGAAAGAAAAGAAT
GCTAAAGAAGAATTAATTAGGTGGGAAGAAGGTAAAAAGTGGCAAGCCAAAATAGAAGGAATTCGAAA
CAAGTTAAAAGAGAAAGAGGGGGAAGTCTTTACTTTAACAAAGCAGTTGAATACTTTGAAGGATCTTT
TTGCCAAAGCCGATAAAGAGAACTTACTTTGCAGAGGAACTAAAACAACTGGCATGACTGTTGAT
CAGGTTTTGGGAATACGAGCTTTGGAGTCAGAAAAAGAATTGGAAGAATTTAAAAGAGAAATCTTGA

CTTAGAAAATGATATATTGTATATGAGGGCCACCAAGCTCTTCCTCGAGATTCTGTTGTAGAAGATT
TACATTTACAAAATAGATACCTCCAAGAAAACTTCATGCTTTAGAAAAACAGTTTTCAAAGGATACA
TATTCTAAGCCTTCAATTTTCAGGAATAGAGTCAGATGATCATTGTGAGAGAGAACAGGAGCTTCAGAA
GGAAAACCTTGAAGTTGTCATCTGAAAATATTGAACTGAAATTTTCAGCTTGAACAAGCAAATAAAGATT
TGCCAAGATTAAAGAATCAAGTCAGAGATTTGAAGGAAATGTGTGAATTTCTTAAGAAAAGAAAAAGCA
GAAGTTCAGCGGAACTTGGCCATGTTAGAGGGTCTGGTAGAAGTGGAAAGACAATCCCAGAACTGGA
AAAAACCATTGGTTTAAATGAAAAAGTAGTTGAAAAAGTCCAGAGAGAAAAATGAACAGTTGAAAAAG
CATCAGGAATATTGACTAGTGAAAAAATGGCTAATATTGAGCAGGAAAAATGAAAAATTGAAGGCTGAA
TTAGAAAAACTTAAAGCTCATCTTGGGCATCAGTTGAGCATGCACTATGAATCCAAGACCAAAGGCAC
AGAAAAAATTATTGCTGAAAAATGAAAGGCTTCGTAAAGAACTTAAAAAGAACTGATGCTGCAGAGA
AATTACGGATAGCAAAGAATAATTTAGAGATATTAAATGAGAAGATGACAGTTCAACTAGAAGAGACT
GGTAAGAGATTGCAGTTTGCAGAAAGCAGAGGTCCACAGCTTGAAGGTGCTGACAGTAAGAGCTGGAA
ATCCATTGTGGTTACAAGAATGTATGAAACCAAGTTAAAAAGAAATTGGAACTGATATTGCCAAAAAAA
ATCAAAGCATTACTGACCTTAAACAGCTTGTAAAAGAAGCAACAGAGAGAGAACAAGTTAACAAA
TACAATGAAGACCTTGAACAACAGATTAAAGATTCTTAAACATGTTCTTGAAGGTGCTGAGACAGAGCA
AGGCCTTAAACGGGAGCTTCAAGTTCTTAGATTAGCTAATCATCAGCTGGATAAAGAGAAAGCAGAAT
TAATCCATCAGATAGAAGCTAACAAGGACCAAAGTGGAGCTGAAAGCACCATACCTGATGCTGATCAA
CTAAAGGAAAAAATAAAGATCTAGAGACACAGCTCAAAATGTCAGATCTAGAAAAGCAGCATTGTAA
GGAGGAAATAAAGAAGCTGAAAAAAGAACTGGAAAATTTTGTATCCTTCATTTTTTGAAGAAATTGAAG
ATCTTAAGTATAATTACAAGGAAGAAGTGAAGAAGAATATTCTCTTAGAAGAGAAGGTAAAAAACTT
TCAGAACAAATTGGGAGTTGAATTAAGTAGCCCTGTTGCTGCTTCTGAAGAGTTTGAAGATGAAGAAGA
AAGTCCTGTTAATTTCCCATTTAC

>CEP290_preterapia

ATGCCACCTAATATAAACTGGAAAGAAATAATGAAAGTTGACCCAGATGACCTGCCCCGTCAAGAAGA
ACTGGCAGATAATTTATTGATTTCTTATCCAAGGTGGAAGTAAATGAGCTAAAAAGTGAAGCAAG
AAAATGTGATACACCTTTTCAGAATTACTCAGTCACTAATGAAGATGAAAGCTCAAGAAGTGGAGCTG
GCTTTGGAAGAAGTAGAAAAAGCTGGAGAAGAACAAGCAAAATTTGAAAATCAATTAAGAACTAAAGT
AATGAACTGGAAAATGAACTGGAGATGGCTCAGCAGTCTGCAGGTGGACGAGATACTCGGTTTTTAC
GTAATGAAATTTGCCAACTTGAAAAACAATTAGAACAAAAAGATAGAGAATTGGAGGACATGGAAAAG
GAGTTGGAGAAAGAGAAGAAAGTTAATGAGCAATTGGCTCTTCGAAATGAGGAGGCAGAAAATGAAAA
CAGCAAATTAAGAAGAGAGAACAACAGTCTAAAGAAAAAGAAATGAACAACCTTTGTCAGGATATTATTG
ACTACCAGAAACAAATAGATTACAGAAAGAAACACTTTTATCAAGAAGAGGGGAAGACAGTGACTAC
CGATCACAGTTGTCTAAAAAAAACATGAGCTTATCCAATATCTTGATGAAATTCAGACTTTAACAGA
AGCTAATGAGAAAATTGAAGTTCAGAATCAAGAAATGAGAAAAAATTTAGAAGAGTCTGTACAGGAAA
TGGAGAAGATGACTGATGAATATAATAGAATGAAAGCTATTGTGCATCAGACAGATAATGTAATAGAT
CAGTTAAAAAAGAAAACGATCATTATCAACTTCAAGTGCAGGAGCTTACAGATCTTCTGAAATCAAA
AAATGAAGAAGATGATCCAATTATGGTAGCTGTCAATGCAAAAGTAGAAGAATGGAAGCTAATTTTGT
CTTCTAAAGATGATGAAATTATTGAGTATCAGCAAATGTTACATAACCTAAGGGAGAACTTAAGAAT
GCTCAGCTTGATGCTGATAAAAGTAATGTTATGGCTCTACAGCAGGGTATACAGGAACGAGACAGTCA
AATTAAGATGCTCACCGAACAAGTAGAACAATATACAAAAGAAATGGAAAAGAATACTTGTATTATTG
AAGATTTGAAAAATGAGCTCCAAAGAAACAAAGGTGCTTCAACCCTTTCTCAACAGACTCATATGAAA
ATTGAGTCAACGTTAGACATTTTAAAGAGAAAACTAAAGAGGCTGAGAGAACAGCTGAACTGGCTGA
GGCTGATGCTAGGGAAAAGGATAAAGAATTAGTTGAGGCTCTGAAGAGGTAAAGATTATGAATCGG
GAGTATATGGTTTGAAGATGCTGTCGTTGAAATAAAGAATTGTAAAAACCAATTAAATAAGAGAT
CGAGAGATTGAAATATTAACAAAGGAAATCAATAAACTTGAATTGAAGATCAGTGATTTCTTGTATGA
AAATGAGGCACTTAGAGAGCGTGTGGGCCTTGAACCAAAGACAATGATTGATTTAACTGAATTTAGAA
ATAGCAAACACTTAAACAGCAGCAGTACAGAGCTGAAAACCAGATTCTTTTGAAGAGATTGAAAGT

CTAGAGGAAGAACGACTTGATCTGAAAAAAAAAATTCGTCAAATGGCTCAAGAAAGAGGAAAAAGAAG
TGCAACTTCAGGATTAACCACTGAGGACCTGAACCTAACTGAAAACATTTCTCAAGGAGATAGAATAA
GTGAAAGAAAATTGGATTTATTGAGCCTCAAAAATATGAGTGAAGCACAATCAAAGAATGAATTTCTT
TCAAGAGAACTAATTGAAAAAGAAAGAGATTTAGAAAGGAGTAGGACAGTGATAGCCAAATTTTCAGAA
TAAATTTAAAAGAATTAGTTGAAGAAAATAAGCAACTTGAAGAAGGTATGAAAGAAATATTGCAAGCAA
TTAAGGAAATGCAGAAAGATCCTGATGTTAAAGGAGGAGAAACATCTCTAATTATCCCTAGCCTTGAA
AGACTAGTTAATGCTATAGAATCAAAGAATGCAGAAGGAATCTTTGATGCGAGTCTGCATTTGAAAGC
CCAAGTTGATCAGCTTACCGGAAGAAATGAAGAATTAAGACAGGAGCTCAGGGAATCTCGGAAAGAGG
CTATAAATTATTACAGCAGTTGGCAAAAGCTAATTTAAAGATAGACCATCTTGAAAAAGAACTAGT
CTTTTACGACAATCAGAAGGATCAAATGTTGTTTTTAAAGGAATTGACTTACCTGATGGGATAGCACC
ATCTAGTGCCAGTATCATTAATTCTCAGAATGAATATTTAATACATTTGTTACAGGAACTAGAAAATA
AAGAAAAAAGTTAAAGAATTTAGAAGATTCTCTTGAAGATTACAACAGAAAATTTGCTGTAAATTCGT
CATCAACAAAGTTTGTGTATAAAGAATACCTAAGTGAAGGAGACCTGGAAAACAGAATCTAAAC
AATAAAAGAGGAAAAGAGAAAACCTTGAGGATCAAGTCCAACAAGATGCTATAAAAGTAAAAGAATATA
ATAATTTGCTCAATGCTCTTCAGATGGATTCCGATGAAATGAAAAAATACTTGCAGAAAATAGTAGG
AAAAATTACTGTTTTGCAAGTGAATGAAAAATCACTTATAAGGCAATATACAACCTTAGTAGAATTGGA
GCGACAACCTTAGAAAAGAAAATGAGAAGCAAAAGAATGAATTTGTTGTCAATGGAGGCTGAAGTTTGTG
AAAAAATTGGGTGTTTGCAAAGATTTAAGGAAATGGCCATTTTCAAGATTGCAGCTCTCCAAAAGTT
GTAGATAATAGTGTTTCTTTGTCTGAAGTGAAGTGGCTAATAAACAGTACAATGAAGTGAAGTGAAGT
GTACAGGGACATCTTGCAAAAAGATAATATGCTTGTTCAAAGAACAAGTAACTTGGAAACACCTGGAGT
GAGAAAACATCTCCTTAAAGAACAAGTGGAGTCTATAAATAAAGAACTGGAGATTACCAAGGAAAAA
CTTCACACTATTGAACAAGCCTGGGAACAGGAACTAAATTAGGTAATGAATCTAGCATGGATAAGGC
AAAGAAATCAATAACCAACAGTGACATTGTTTCCATTTCAAAAAAATAACTATGCTGGAAATGAAGG
AATTAAATGAAAGGCAGCGGGCTGAACATTGTCAAAAAATGTATGAACACTTACGGACTTCGTTAAAG
CAAAATGGAGGAACGTAATTTTGAATTGGAAACCAATTTGCTGAGCTTACCAAAATCAATTTGGATGC
ACAGAAGGTGGAACAGATGTTAAGAGATGAATTAGCTGATAGTGTGAGCAAGGCAGTAAGTGATGCTG
ATAGGCAACGGATTCTAGAATTAGAGAAGAATGAAATGGAACATAAAGTTGAAGTGTCAAACTGAGA
GAGATTTCTGATATTGCCAGAAGACAAGTTGAAATTTTGAATGCACAACAACATCTAGGGACAAGGA
AGTAGAGTCCCTCAGAATGCAACTGCTAGACTATCAGGCACAGTCTGATGAAAAGTCGCTCATTGCCA
AGTTGCACCAACATAATGTCTCTCTTCAACTGAGTGAGGCTACTGCTCTTGTTAAGTTGGAGTCAATT
ACATCTAACTGCAGAAGATGGAGGCCTACAACCTGCGCTTAGAGCAGAACTTGATGAAAAAGAACA
GGCTCTCTATTATGCTCGTTTGGAGGGAAGAAACAGAGCAAAACATCTGCGCCAAACAATTCAGTCTC
TACGACGACAGTTTAGTGAGCTTTACCCTTGGCACAACAGGAAAAGTTCTCCAAAACAATGATTCAA
CTACAAAATGACAACTTAAGATAATGCAAGAAATGAAAAATTCTCAACAAGAACATAGAAATATGGA
GAACAAAACATTGGAGATGGAATTAAAATTAAAGGGCCTGGAAGAGTTAATAAGCACTTTAAAGGATA
CCAAAGGAGCCCAAAAGGTAATCAACTGGCATATGAAAATAGAAGAACTTCGTCTTCAAGAACTTAAA
CTAAATCGGGAATTAGTCAAGGATAAAGAAGAAATAAAATATTTGAATAACATAATTTCTGAATATGA
ACGTACAATCAGCAGTCTTGAAGAAGAAATTTGTGCAACAGAACAAGTTTCATGAAGAAAGACAAATGG
CCTGGGATCAAAGAGAAGTTGACCTGGAACGCCAACTAGACATTTTGGACCGTCAGCAAAATGAAATA
CTAAATGCGGCACAAAAGTTTGAAGAAGCTACAGGATCAATCCCTGACCCTAGTTTGGCCCTTCCAAA
TCAACTTGAGATCGCTCTAAGGAAAATTAAAGGAGAACATTCGAATAATTCTAGAAACACGGGCAACTT
GCAAATCACTAGAAGAGAACTAAAAGAGAAAGAATCTGCTTTAAGGTTAGCAGAACAAAATATACTG
TCAAGAGACAAAGTAATCAATGAAGTGGCTTCGATTGCCTGCCACTGCAGAAAGAGAAAAGCTCAT
AGCTGAGCTAGGCAGAAAAGAGATGGAACCAAAATCTCACCACACATTGAAAATTGCTCATCAACCA
TTGCAACATGCAAGCAAGGTTAAATCAAAAAGAAGAAGTATTAAAGAAGTATCAACGTCTTCTAGAA
AAAGCCAGAGAGGAGCAAAGAGAAATTGTGAAGAAACATGAGGAAGACCTTCATATTCTTCATCACAG
ATTAGAATACAGGCTGATAGTTCATAAATAAATTCAAAACAACGGCTTGGGATTTAATGAAACAGT
CTCCCACTCCAGTTCCTACCAACAAGCATTTTATTCGTCTGGCTGAGATGGAACAGACAGTAGCAGAA

CAAGATGACTCTCTTTCTCTACTCTTGGTCAAACCTAAAGAAAGTATCACAAGATTTGGAGAGACAAAG
AGAAATCACTGAATTTAAAAGTAAAAGAATTTGAAAATATCAAATTACAGCTTCAAGAAAACCATGAAG
ATGAAGTGAAGAAAGTAAAAGCGGAAGTAGAGGATTTAAAGTATCTTCTGGACCAGTCACAAAAGGAG
TCACAGTGTTTTAAATCTGAACTTCAGGCTCAAAAAGAAGCAAATTCAAGAGCTCCAACAACCTACAAT
GAGAAATCTAGTAGAACGGCTAAAAGAGCCAATTAGCCTTGAAGGAGAAAACACAGAAAGCACTTAGTC
GGGCACTTTTAGAACTCCGGGCAGAAATGACAGCAGCTGCTGAAGAACGTATTATTTCTGCAACTTCT
CAAAAAGAGGCCCATCTCAATGTTCAACAAATCGTTGATCGACATACTAGAGAGCTAAAGACACAAGT
TGAAGATTTAAATGAAAATCTTTTAAATTTGAAAGAAGCACTTAAACAAAGTAAAAACAGAGAAAACCT
CACTAACTGATAATTTGAATGACTTAAATAATGAACTGCAAAAGAAACAAAAAGCCTATAATAAAATA
CTTAGAGAGAAAAGAGGAAATTGATCAAGAGAATGATGAACTGAAAAGGCAAATTTAAAGACTAACCAG
TGGATTACAGGGCAAACCCCTGACAGATAATAAACAAAGTCTAATTGAAGAAGCTCCAAAGGAAAGTTA
AAAACTAGAGAACCAATTAGAGGGAAAGGTGGAGGAAGTAGACCTAAAACCTATGAAAGAAAAGAAT
GCTAAAGAAGAATTAATTAGGTGGGAAGAAGGTAAAAAGTGGCAAGCCAAAATAGAAGGAATTCGAAA
CAAGTTAAAAGAGAAAGAGGGGGAAGTCTTTACTTTAACAAAGCAGTTGAATACTTTGAAGGATCTTT
TTGCCAAAGCCGATAAAGAGAACTTACTTTGCAGAGGAACTAAAAACAAGTGGCATGACTGTTGAT
CAGGTTTTGGGAATACGAGCTTTGGAGTCAGAAAAAGAATTGGAAGAATTTAAAAAGAGAAATCTTGA
CTTAGAAAATGATATATTGTATATGAGGGCCACCAAGCTCTTCTCGAGATTCTGTTGTAGAAGATT
TACATTTACAAAATAGATACCTCCAAGAAAACTTCATGCTTTAGAAAAACAGTTTTCAAAGGATACA
TATTCTAAGCCTTCAATTTTCAAGGAATAGAGTCAGATGATCATTGTGTCAGAGAGAACAGGAGCTTCAGAA
GGAAAAGTTGAAGTTGTCATCTGAAAATATTGAACTGAAATTTTCAAGCTTGAACAAGCAAATAAAGATT
TGCCAAGATTAAAGAATCAAGTCAGAGATTTGAAGGAAATGTGTGAATTTCTTAAGAAAAGAAAAGCA
GAAGTTCAAGCGGAACTTTGGCCATGTTAGAGGGTCTGGTAGAAGTGGAAAGACAATCCAGAACTGGA
AAAAACCATTGGTTTTAATGAAAAAGTAGTTGAAAAAGTCCAGAGAGAAAATGAACAGTTGAAAAAG
CATCAGGAATATTGACTAGTGAAGAAATGGCTAATATTGAGCAGGAAAAATGAAAAATTGAAGGCTGAA
TTAGAAAACTTAAAGCTCATCTTGGGCATCAGTTGAGCATGCACTATGAATCCAAGACCAAAGGCAC
AGAAAAAATTATTGCTGAAAATGAAAGGCTTCGTAAAGAAGCTTAAAAAGAACTGATGCTGCAGAGA
AATTACGGATAGCAAAGAATAATTTAGAGATATTAAATGAGAAGATGACAGTTCAACTAGAAGAGACT
GGTAAGAGATTGCAGTTTGCAGAAAGCAGAGGTCCACAGCTTGAAGGTGCTGACAGTAAGAGCTGGAA
ATCCATTGTGGTTACAAGAATGTATGAAACCAAGTTAAAAAGAATTGGAACTGATATTGCCAAAAAAA
ATCAAAGCATTACTGACCTTAAACAGCTTGTAAGAAGCAACAGAGAGAGAACAAAAAGTTAACAAA
TACAATGAAGACCTTGAACAACAGATTAAAGATTCTTAAACATGTTCTTGAAGGTGCTGAGACAGAGCA
AGGCCTTAAACGGGAGCTTCAAGTTCTTAGATTAGCTAATCATCAGCTGGATAAAGAGAAAGCAGAAT
TAATCCATCAGATAGAAGCTAACAAAGGACCAAAGTGGAGCTGAAAGCACCATACCTGATGCTGATCAA
CTAAAGGAAAAAATAAAGATCTAGAGACACAGCTCAAAATGTCAGATCTAGAAAAGCAGCATTGAA
GGAGGAAATAAAGAAGCTGAAAAAGAACTGGAAAATTTTGATCCTTCATTTTTTTGAAGAAATTGAAG
ATCTTAAGTATAATTACAAGGAAGAAGTGAAGAAGAATATTCTCTTAGAAGAGAAGGTAAAAAACTT
TCAGAACAAATTGGGAGTTGAATTAAGCTAGCCCTGTTGCTGCTTCTGAAGAGTTTGAAGATGAAGAAGA
AAGTCCTGTTAATTTCCCATTTAC

>CEP290_posterapia

ATGCCACCTAATATAAACTGGAAAGAAATAATGAAAGTTGACCCAGATGACCTGCCCCGTCAAGAAGA
ACTGGCAGATAATTTATTGATTTCTTATCCAAGGTGGAAGTAAATGAGCTAAAAAGTGAAGGCAAG
AAAATGTGATACACCTTTTTCAGAACTTACTCAGTCACTAATGAAGATGAAAGCTCAAGAAGTGGAGCTG
GCTTTGGAAGAAGTAGAAAAAGCTGGAGAAGAACAAGCAAAATTTGAAAATCAATTTAAAACTAAAGT
AATGAACTGGAAAATGAACTGGAGATGGCTCAGCAGTCTGCAGGTGGACGAGATACTCGGTTTTTAC
GTAATGAAATTTGCCAACTTGAAAAACAATTAGAACAAAAAGATAGAGAATTGGAGGACATGGAAAAG
GAGTTGGAGAAAAGAGAAGAAAGTTAATGAGCAATTGGCTCTTCGAAATGAGGAGGCAGAAAATGAAA
CAGCAAATTAAGAAGAGAGAACAAACGTCTAAAGAAAAAGAATGAACAACCTTTGTCAGGATATTATTG

ACTACCAGAAACAAATAGATTACAGAAAGAAACACTTTTATCAAGAAGAGGGGAAGACAGTGACTAC
CGATCACAGTTGTCTAAAAAACTATGAGCTTATCCAATATCTTGATGAAATTCAGACTTTAACAGA
AGCTAATGAGAAAATTGAAGTTCAGAATCAAGAAATGAGAAAAAATTTAGAAGAGTCTGTACAGGAAA
TGGAGAAGATGACTGATGAATATAATAGAATGAAAGCTATTGTGCATCAGACAGATAATGTAATAGAT
CAGTTAAAAAAGAAAACGATCATTATCAACTTCAAGTGCAGGAGCTTACAGATCTTCTGAAATCAAA
AAATGAAGAAGATGATCCAATTATGGTAGCTGTCAATGCAAAAGTAGAAGAATGGAAGCTAATTTTGT
CTTCTAAAGATGATGAAATTATTGAGTATCAGCAAATGTTACATAACCTAAGGGAGAACTTAAGAAT
GCTCAGCTTGATGCTGATAAAAAGTAATGTTATGGCTCTACAGCAGGGTATACAGGAACGAGACAGTCA
AATTAAGATGCTCACCGAACAGTAGAACAATATACAAAAGAAATGGAAAAGAATACTTGTATTATTG
AAGATTTGAAAAATGAGCTCCAAAGAAACAAAGGTGCTTCAACCCTTTCTCAACAGACTCATATGAAA
ATTCAAGTCAACGTTAGACATTTTAAAAGAGAAAACTAAAGAGGCTGAGAGAACAGCTGAACTGGCTGA
GGCTGATGCTAGGGAAAAGGATAAAGAATTAGTTGAGGCTCTGAAGAGGTTAAAAGATTATGAATCGG
GAGTATATGGTTTAGAAGATGCTGTCGTTGAAATAAAGAATTGTAAAAACCAATTAATAAGAGAT
CGAGAGATTGAAATATTAACAAAGGAAATCAATAAACTTGAATTGAAGATCAGTGATTTCTTGATGA
AAATGAGGCACTTAGAGAGCGTGTGGGCCTTGAACCAAAGACAATGATTGATTTAACTGAATTTAGAA
ATAGCAAACACTTAAACAGCAGCAGTACAGAGCTGAAAACAGATTCTTTTGAAAGAGATTGAAAGT
CTAGAGGAAGAACGACTTGATCTGAAAAAAAATTCGTCAAATGGCTCAAGAAAGAGGAAAAAGAAG
TGCAACTTCAGGATTAACCACTGAGGACCTGAACCTAACTGAAAACATTTCTCAAGGAGATAGAATAA
GTGAAAGAAAATTGGATTTATTGAGCCTCAAAAATATGAGTGAAGCACAATCAAAGAATGAATTTCTT
TCAAGAGAACTAATTGAAAAAGAAAGAGATTTAGAAAGGAGTAGGACAGTGATAGCCAAATTTAGAA
TAAATTAAAAGAATTAGTTGAAGAAAATAAGCAACTTGAAGAAGGTATGAAAGAAATATTGCAAGCAA
TTAAGGAAATGCAGAAAGATCCTGATGTTAAAGGAGGAGAAACATCTCTAATTATCCCTAGCCTTGAA
AGACTAGTTAATGCTATAGAATCAAAGAATGCAGAAGGAATCTTTGATGCGAGTCTGCATTTGAAAGC
CCAAGTTGATCAGCTTACCGGAAGAAATGAAGAATTAAGACAGGAGCTCAGGGAATCTCGGAAAGAGG
CTATAAATTATTCACAGCAGTTGGCAAAAGCTAATTTAAAGATAGACCATCTTGAAAAAGAACTAGT
CTTTTACGACAATCAGAAGGATCAAATGTTGTTTTTAAAGGAATTGACTTACCTGATGGGATAGCACC
ATCTAGTGCCAGTATCATTAATTCTCAGAATGAATATTTAATACATTTGTTACAGGAACTAGAAAATA
AAGAAAAAAGTTAAAGAATTTAGAAGATTCTCTTGAAGATTACAACAGAAAATTTGCTGTAATTCGT
CATCAACAAAGTTTGTGTATAAAGAATACCTAAGTGAAGGAGACCTGGAAAACAGAATCTAAAC
AATAAAAGAGGAAAAGAGAAAACCTTGAGGATCAAGTCCAACAAGATGCTATAAAAGTAAAAGAATATA
ATAATTTGCTCAATGCTCTTCAGATGGATTTCGGATGAAATGAAAAAATACTTGCAAGAAATAGTAGG
AAAAATTACTGTTTTGCAAGTGAATGAAAAATCACTTATAAGGCAATATACAACCTTAGTAGAATTGGA
GCGACAACCTTAGAAAAGAAAATGAGAAGCAAAAGAATGAATTGTTGTCAATGGAGGCTGAAGTTTGTG
AAAAAATTGGGTGTTTGCAAAGATTTAAGGAAATGGCCATTTTCAAGATTGCAGCTCTCCAAAAGTT
GTAGATAATAGTGTTTCTTTGTCTGAACTAGAACTGGCTAATAAACAGTACAATGAACTGACTGCTAA
GTACAGGGACATCTTGCAAAAAGATAATATGCTTGTTCAAAGAACAAGTAACCTTGGAACACCTGGAGT
GTCACCACGAAAAACATCTCCTTAAAGAACAAGTGGAGTCTATAAATAAAGAACTGGAGATTACCAAG
GAAAAACTTCACACTATTGAACAAGCCTGGGAACAGGAACTAAATTAGGTAATGAATCTAGCATGGA
TAAGGCAAAGAAATCAATAACCAACAGTGACATTGTTTCCATTTCAAAAAAATAACTATGCTGGAAA
TGAAGGAATTAAATGAAAGGCAGCGGGCTGAACATTGTCAAAAAATGTATGAACACTTACGGACTTCG
TTAAAGCAAATGGAGGAACGTAATTTTGAATTGGAACCAAATTTGCTGAGCTTACCAAATCAATTT
GGATGCACAGAAGGTGGAACAGATGTTAAGAGATGAATTAGCTGATAGTGTGAGCAAGGCAGTAAGTG
ATGCTGATAGGCAACGGATTCTAGAATTAGAGAAGAATGAAATGGAACCTAAAAGTTGAAGTGTCAAAA
CTGAGAGAGATTTCTGATATTGCCAGAAGACAAGTTGAAATTTTGAATGCACAACAACAATCTAGGGA
CAAGGAAGTAGAGTCCCTCAGAATGCAACTGCTAGACTATCAGGCACAGTCTGATGAAAAGTCGCTCA
TTGCCAAGTTGCACCAACATAATGTCTCTCTTCAACTGAGTGAGGCTACTGCTCTTGGTAAGTTGGAG
TCAATTACATCTAACTGCAGAAGATGGAGGCCTACAACCTTGCCTTAGAGCAGAACTTGATGAAAA
AGAACAGGCTCTCTATTATGCTCGTTTGGAGGGAAGAAACAGAGCAAAACATCTGCGCCAAACAATTC

AGTCTCTACGACGACAGTTTGTAGTGGAGCTTTACCCTTGGCACAACAGGAAAAGTTCTCCAAAACAATG
ATTCAACTACAAAATGACAACTTAAGATAATGCAAGAAATGAAAAATTCTCAACAAGAACATAGAAA
TATGGAGAACAAAACATTGGAGATGGAATTTAAATTTAAAGGGCCTGGAAGAGTTAATAAGCACTTTAA
AGGATACCAAAGGAGCCCCAAAAGGTAATCAACTGGCATATGAAAATAGAAGAACTTCGTCTTCAAGAA
CTTAACTAAATCGGGAATTAGTCAAGGATAAAGAAGAAATAAAATATTTGAATAACATAATTTCTGA
ATATGAACGTACAATCAGCAGTCTTGAAGAAGAAATTGTGCAACAGAACAAAGTTTCATGAAGAAAGAC
AAATGGCCTGGGATCAAAGAGAAGTTGACCTGGAACGCCAACTAGACATTTTTGACCGTCAGCAAAAT
GAAATACTAAATGCGGCACAAAAGTTTGAAGAAGCTACAGGATCAATCCCTGACCCTAGTTTGCCCCCT
TCCAAATCAACTTGAGATCGCTCTAAGGAAAATTAAGGAGAACATTTCGAATAATTCTAGAAACACGGG
CAACTTGCAAATCACTAGAAGAGAACTAAAAGAGAAAGAAATCTGCTTTAAGGTTAGCAGAACAAAAT
ATACTGTCAAGAGACAAAGTAATCAATGAACTGAGGCTTCGATTGCCTGCCACTGCAGAAAGAGAAAA
GCTCATAGCTGAGCTAGGCAGAAAAGAGATGGAACCAAAATCTCACCACACATTGAAAATTGCTCATC
AAACCATTGCAAACATGCAAGCAAGGTTAAATCAAAAAGAAAGATTTAAAGAAGTATCAACGTCTT
CTAGAAAAAGCCAGAGAGGAGCAAGAGAAATTTGTGAAGAAACATGAGGAAGACCTTCATATTCTTCA
TCACAGATTAGAACTACAGGCTGATAGTTCACTAAATAAATTTCAAACAAACGGCTTGGGATTTAATGA
AACAGTCTCCCACTCCAGTTCTTACCAACAAGCATTTTATTCGTCTGGCTGAGATGGAACAGACAGTA
GCAGAACAAAGATGACTCTCTTTCTCCTCCTCTTGGTCAAACATAAGAAAGTATCACAAGATTTGGAGAG
ACAAAGAGAAATCACTGAATTTAAAGTAAAGAATTTGAAAATATCAAATTACAGCTTCAAGAAAACC
ATGAAGATGAAGTGAAAAAGTAAAGCGGAAGTAGAGGATTTAAAGTATCTTCTGGACCAGTCACAA
AAGGAGTCACAGTGTTTAAATCTGAACTTCAGGCTCAAAAAGAAGCAAATTTCAAGAGCTCCAACAAC
TACAATGAGAAATCTAGTAGAACGGCTAAAGAGCCAATTAGCCTTGAAGGAGAAACAACAGAAAGCAC
TTAGTCGGGCACCTTTTAGAACTCCGGGCAGAAATGACAGCAGCTGCTGAAGAACGTATTATTTCTGCA
ACTTCTCAAAAAGAGGCCCATCTCAATGTTCAACAAATCGTTGATCGACATACTAGAGAGCTAAAGAC
ACAAGTTGAAGATTTAAATGAAAATCTTTTAAATTTGAAAAGCACTTAAACAAGTAAAAACAGAG
AAAACCTCACTAACTGATAATTTGAATGACTTAAATAATGAACTGCAAAAAGAAACAAAAGCCTATAAT
AAAATACTTAGAGAGAAAGAGGAAATTGATCAAGAGAATGATGAACTGAAAAGGCAAATTTAAAGACT
AACCAGTGGATTACAGGGCAAACCCCTGACAGATAATAAACAAGTCTAATTGAAGAACTCCAAAGGA
AAGTTAAAAAACTAGAGAACCAATTAGAGGGAAAGGTGGAGGAAGTAGACCTAAAACCTATGAAAGAA
AAGAATGCTAAAGAAGAATTAATTAGGTGGGAAGAAGGTAAAAAGTGGCAAGCCAAAATAGAAGGAAT
TCGAAACAAGTTAAAGAGAGAAAGAGGGGGAAGTCTTTACTTTAACAAAGCAGTTGAATACTTTGAAGG
ATCTTTTTGCCAAAGCCGATAAAGAGAACTTACTTTGCAGAGGAACTAAAACAACCTGGCATGACT
GTTGATCAGGTTTTGGGAATACGAGCTTTGGAGTCAGAAAAAGAATTGGAAGAATTTAAAAAGAGAAA
TCTTGACTTAGAAAATGATATATTGTATATGAGGGCCACCAAGCTCTTCTCGAGATTCTGTTGTAG
AAGATTTACATTTACAAAATAGATACCTCCAAGAAAACTTCATGCTTTAGAAAAACAGTTTTTCAAAG
GATACATATTCTAAGCCTTCAATTTCAAGGAATAGAGTCAGATGATCATTGTCAGAGAGAACAGGAGCT
TCAGAAGGAAAACCTGAAGTTGTCATCTGAAAATATTGAACTGAAATTTAGCTTGAACAAGCAAATA
AAGATTTGCCAAGATTAAGAATCAAGTCAGAGATTTGAAGGAAATGTGTGAATTTCTTAAAGAAAGAA
AAAGCAGAAGTTCAGCGGAACTTGGCCATGTTAGAGGGTCTGGTAGAAGTGGAAAGACAATCCCAGA
ACTGGAAAAAACCATTTGGTTTAAATGAAAAAGTAGTTGAAAAAGTCCAGAGAGAAAATGAACAGTTGA
AAAAAGCATCAGGAATATTGACTAGTGAAAAAATGGCTAATATTGAGCAGGAAAATGAAAAATTGAAG
GCTGAATTAGAAAAACTTAAAGCTCATCTTGGGCATCAGTTGAGCATGCACTATGAATCCAAGACCAA
AGGCACAGAAAAAATTATTGCTGAAAATGAAAGGCTTCGTAAAGAACTTAAAAAGAACTGATGCTG
CAGAGAAATTACGGATAGCAAAGAATAATTTAGAGATATTAAATGAGAAGATGACAGTTCAACTAGAA
GAGACTGGTAAGAGATTGCAGTTTGCAGAAAGCAGAGGTCCACAGCTTGAAGGTGCTGACAGTAAGAG
CTGGAAATCCATTGTGGTTACAAGAATGTATGAAACCAAGTTAAAAGAATTGGAAACTGATATTGCCA
AAAAAATCAAAGCATTACTGACCTTAAACAGCTTGTAAGAAGCAACAGAGAGAGAACAAAAAGTT
AACAAATACAATGAAGACCTTGAACAACAGATTAAGATTCTTAAACATGTTCTGAAGGTGCTGAGAC
AGAGCAAGGCCTTAAACGGGAGCTTCAAGTTCTTAGATTAGCTAATCATCAGCTGGATAAAGAGAAAG

CAGAATTAATCCATCAGATAGAAGCTAACAAGGACCAAAGTGGAGCTGAAAGCACCATACCTGATGCT
GATCAACTAAAGGAAAAAATAAAAGATCTAGAGACACAGCTCAAATGTCAGATCTAGAAAAGCAGCA
TTTGAAGGAGGAAATAAAGAAGCTGAAAAAGAAGTGGAAAATTTTGATCCTTCATTTTTTTGAAGAAA
TTGAAGATCTTAAGTATAATTACAAGGAAGAAGTGAAGAAGAATATTCTCTTAGAAGAGAAGGTAAAA
AAACTTTTCAGAACAAATTGGGAGTTGAATTAACCTAGCCCTGTTGCTGCTTCTGAAGAGTTTGAAGATGA
AGAAGAAAGTCCTGTAAATTTCCCCATTTAC **TAA**

- Secuencias del Caso 3 – Psoriasis:

* La secuencia preterapia tiene una mutación no sinónima a p.Gly117Ser (marcado en rojo).
El codón mutado está subrayado en las secuencias de nucleótidos. La secuencia post-
terapia ha sustituido este codón por un codón STOP.

>CARD14_proteina_wt

ATGGGGGAAGTGTGCCGACAGGACTCCGCACTCACGGCACTGGACGAGGAGACACTGTGGGAGATGAT
GGAGAGCCACCGCCACAGGATCGTACGCTGCATCTGCCCCAGCCGCTCACCCCTACCTGCGCCAGG
CCAAGGTGCTGTGCCAGCTGGACGAGGAGGAGGTGCTGCACAGCCCCGGCTCACCAACAGCGCCATG
CGGGCCGGGCACTTGTGATTTGCTGAAGACTCGAGGGAAGAACGGGGCCATCGCCTTCCTGGAGAG
CCTGAAGTTCCACAACCCTGACGTCTACACCTGGTCCACGGGCTGCAGCCTGATGTTGACTTCAGTA
ACTTTAGCGGTCTCATGGAGACATCCAAGCTGACCGAGTGCCTGGCTGGGGCCATCGGCAGCCTGCAG
GAGGAGCTGAACCAGGAAAAGGGGCAGAAGGAGGTGCTGCTGCGGCGGTGCCAGCAGCTGCAGGAGCA
CCTGGGCCTGGCCGAGACCCGTGCCGAGGGCCTGCACCAGCTGGAGGCTGACCACAGCCGCATGAAGC
GTGAGGTTAGCGCACACTTCCATGAGGTGCTGAGGCTGAAGGACGAGATGCTCAGCCTCTCGCTGCAC
TATAGCAATGCGCTGCAGGAGAAGGAGCTGGCCGCTCACGCTGCCGAGCCTGCAGGAGGAGCTGTA
TCTACTGAAGCAGGAGCTGCAGCGAGCCAACATGGTTTCTCCTGTGAGCTGGAATTGCAAGAGCAGT
CCCTGAGGACAGCCAGCGACAGGAGTCCGGGGATGAGGAGCTGAACCGCTGAAGGAGGAGAATGAG
AAACTGCGCTCGCTGACTTTTACGCTGGCGGAGAAGGACATTCTGGAGCAGAGCCTGGACGAGGCGCG
GGGAGCCGACAGGAGCTGGTGGAGCGCATCCACTCGCTGCGGGAGCGGGCCGTGGCTGCCGAGAGGC
AGCGAGAGCAGTACTGGGAAGAGAAGGAACAGACCCTGCTGCAGTTCCAGAAGAGTAAGATGGCCTGC
CAACTCTACAGGGAGAAGGTGAATGCGCTGCAGGCCAGGTGTGCGAGCTGCAGAAGGAGCGAGACCA
GGCGTACTCCGCGAGGGACAGTGTCTCAGAGGGAGATTTCCAGAGCCTGGTGGAGAAGGACTCCCTCC
GCAGGCAGGTGTTGAGCTGACGGACCAGGTCTGCGAGCTGCGCACACAGCTTCGCCAGCTGCAGGCA
GAGCCTCCGGGTGTGCTCAAGCAGGAAGCCAGGACCAGGGAGCCCTGTCCACGGGAGAAGCAGCGGCT
GGTGCGGATGCATGCCATCTGCCCCAGAGACGACAGCGACTGCAGCCTCGTCAGCTCCACAGAGTCTC
AGCTCTTGTCGGACCTGAGTGCCACGTCCAGCCGCGAGCTGGTGGACAGCTTCCGCTCCAGCAGCCCC
GCGCCCCCAGCCAGCAGTCCCTGTACAAGCGGGTGGCCGAGGACTTCGGGGAAGAACCCTGGTCTTT
CAGCAGCTGCCTGGAGATCCCGGAGGGAGACCCGGGAGCCCTGCCGGGAGCTAAGGCAGGCGACCCAC
ACCTGGATTATGAGCTCCTAGACACGGCAGACCTTCCGCGAGCTGGAAAGCAGCCTGCAGCCAGTCTCC
CCTGGAAGGCTTGATGTCTCGGAGAGCGGCTCCTCATGCGGCGGAGGCCAGCCCGCAGGATCCTGAG
CCAGGTCACCATGCTGGCGTTCCAGGGGGATGCATTGCTGGAGCAGATCAGCGTCATCGGCGGGAACC
TCACGGGCATCTTCATCCACCGGGTCACCCCGGGCTCGGCGGCGGACCAGATGGCCTTGCGCCCGGGC
ACCCAGATTGTGATGGTTGATTACGAAGCCTCAGAGCCCTTGTTCAGGCAGTCTTGAGGACACGAC
CCTGGAGGAGGCCGTGGGGCTTCTCAGGAGGGTGGACGGCTTCTGCTGCCTGTCTGTGAAGGTCAACA
CGGACGGTTATAAGAGGCTACTCCAGGACCTGGAGGCCAAAGTGGCGACCTCGGGGGACTCATTCTAC
ATCCGGGTCAACCTGGCCATGGAGGGCAGGGCCAAAGGGGAGCTGCAGGTGCATTGCAACGAGGTCTT
GCAGGTCACCGACACCATGTTCCAGGGCTGCGGCTGCTGGCATGCCACCGCGTGAAGTCTTACACCA
TGAAGGATACTGCCGCGCACGGCACCATCCCCAACTACTCCAGG **TGA**

>CARD14_preterapia

ATG GGGGAACTGTGCCGAGGGACTCCGCACTCACGGCACTGGACGAGGAGACACTGTGGGAGATGAT
GGAGAGCCACCGCCACAGGATCGTACGCTGCATCTGCCCCAGCCGCTCACCCCCTACCTGCGCCAGG
CCAAGGTGCTGTGCCAGCTGGACGAGGAGGAGGTGCTGCACAGCCCCGGCTCACCAACAGCGCCATG
CGGGCCGGGCACTTGTGGATTTGCTGAAGACTCGAGGGGAAGAACGGGGCCATCGCCTTCCTGGAGAG
CCTGAAGTTCCACAACCCTGACGTCTACACCCTGGTCACCGGGCTGCAGCCTGATGTTGACTTCAGTA
ACTTTAGCAGTCTCATGGAGACATCCAAGCTGACCGAGTGCCTGGCTGGGGCCATCGGCAGCCTGCAG
GAGGAGCTGAACCAGGAAAAGGGGCAGAAGGAGGTGCTGCTGCGGCGGTGCCAGCAGCTGCAGGAGCA
CCTGGGCCTGGCCGAGACCCGTGCCGAGGGCCTGCACCAGCTGGAGGCTGACCACAGCCGCATGAAGC
GTGAGGTTAGCGCACACTTCCATGAGGTGCTGAGGCTGAAGGACGAGATGCTCAGCCTCTCGCTGCAC
TATAGCAATGCGCTGCAGGAGAAGGAGCTGGCCGCTCACGCTGCCGCAGCCTGCAGGAGGAGCTGTA
TCTACTGAAGCAGGAGCTGCAGCGAGCCAACATGGTTTCTCCTGTGAGCTGGAATTGCAAGAGCAGT
CCCTGAGGACAGCCAGCGACCAGGAGTCCGGGGATGAGGAGCTGAACCGCCTGAAGGAGGAGAATGAG
AAACTGCGCTCGCTGACTTTTCAGCCTGGCGGAGAAGGACATTTCTGGAGCAGAGCCTGGACGAGGCGCG
GGGGAGCCGACAGGAGCTGGTGGAGCGCATCCACTCGCTGCGGGAGCGGGCCGTGGCTGCCGAGAGGC
AGCGAGAGCAGTACTGGGAAGAGAAGGAACAGACCCTGCTGCAGTTCCAGAAGAGTAAGATGGCCTGC
CAACTCTACAGGGAGAAGGTGAATGCGCTGCAGGCCAGGTGTGCGAGCTGCAGAAGGAGCGAGACCA
GGCGTACTCCGCGAGGGACAGTGCTCAGAGGGAGATTTCCAGAGCCTGGTGGAGAAGGACTCCCTCC
GCAGGCAGGTGTTTCAGCTGACGGACCAGGTCTGCGAGCTGCGCACACAGCTTCGCCAGCTGCAGGCA
GAGCCTCCGGGTGTGCTCAAGCAGGAAGCCAGGACCAGGGAGCCCTGTCCACGGGAGAAGCAGCGGCT
GGTGCGGATGCATGCCATCTGCCCCAGAGACGACAGCGACTGCAGCCTCGTCAGCTCCACAGAGTCTC
AGCTCTTGTCGGACCTGAGTGCCACGTCCAGCCGCGAGCTGGTGGACAGCTTCCGCTCCAGCAGCCCC
GCGCCCCCAGCCAGCAGTCCCTGTACAAGCGGGTGGCCGAGGACTTCGGGGAAGAACCCTGGTCTTT
CAGCAGCTGCCTGGAGATCCCGGAGGGAGACCCGGGAGCCCTGCCGGGAGCTAAGGCAGGCGACCCAC
ACCTGGATTATGAGTCTCTAGACACGGCAGACCTTCCGCGAGCTGGAAAGCAGCCTGCAGCCAGTCTCC
CCTGGAAGGCTTGATGTCTCGGAGAGCGGCGTCTCATGCGGCGGAGGCCAGCCCGCAGGATCCTGAG
CCAGGTACCATGCTGGCGTTCCAGGGGGATGCATTGCTGGAGCAGATCAGCGTCATCGGCGGGAACC
TCACGGGCATCTTCATCCACCGGGTCACCCCGGGCTCGGCGGCGGACCAGATGGCCTTGCGCCCGGGC
ACCCAGATTGTGATGGTTGATTACGAAGCCTCAGAGCCCTTGTTCAGGCAGTCTTGAGGACACGAC
CCTGGAGGAGGCCGTGGGGCTTCTCAGGAGGGTGGACGGCTTCTGCTGCCTGTCTGTGAAGGTCAACA
CGGACGGTTATAAGAGGCTACTCCAGGACCTGGAGGCCAAAGTGGCGACCTCGGGGGACTCATTCTAC
ATCCGGGTCAACCTGGCCATGGAGGGCAGGGCCAAAGGGGAGCTGCAGGTGCATTGCAACGAGGTCTT
GCACGTCACCGACACCATGTTCCAGGGCTGCGGCTGCTGGCATGCCACCGCGTGAACCTTTACACCA
TGAAGGATACTGCCGCGCACGGCACCATCCCCAACTACTCCAGGTGA

>CARD14_postterapia

ATG GGGGAACTGTGCCGAGGGACTCCGCACTCACGGCACTGGACGAGGAGACACTGTGGGAGATGAT
GGAGAGCCACCGCCACAGGATCGTACGCTGCATCTGCCCCAGCCGCTCACCCCCTACCTGCGCCAGG
CCAAGGTGCTGTGCCAGCTGGACGAGGAGGAGGTGCTGCACAGCCCCGGCTCACCAACAGCGCCATG
CGGGCCGGGCACTTGTGGATTTGCTGAAGACTCGAGGGGAAGAACGGGGCCATCGCCTTCCTGGAGAG
CCTGAAGTTCCACAACCCTGACGTCTACACCCTGGTCACCGGGCTGCAGCCTGATGTTGACTTCAGTA
ACTTTAGCTGACTCATGGAGACATCCAAGCTGACCGAGTGCCTGGCTGGGGCCATCGGCAGCCTGCAG
GAGGAGCTGAACCAGGAAAAGGGGCAGAAGGAGGTGCTGCTGCGGCGGTGCCAGCAGCTGCAGGAGCA
CCTGGGCCTGGCCGAGACCCGTGCCGAGGGCCTGCACCAGCTGGAGGCTGACCACAGCCGCATGAAGC
GTGAGGTTAGCGCACACTTCCATGAGGTGCTGAGGCTGAAGGACGAGATGCTCAGCCTCTCGCTGCAC
TATAGCAATGCGCTGCAGGAGAAGGAGCTGGCCGCTCACGCTGCCGCAGCCTGCAGGAGGAGCTGTA
TCTACTGAAGCAGGAGCTGCAGCGAGCCAACATGGTTTCTCCTGTGAGCTGGAATTGCAAGAGCAGT

CCCTGAGGACAGCCAGCGACCAGGAGTCCGGGGATGAGGAGCTGAACCGCCTGAAGGAGGAGAATGAG
AAACTGCGCTCGCTGACTTTTCAGCCTGGCGGAGAAGGACATTCTGGAGCAGAGCCTGGACGAGGCGCG
GGGGAGCCGACAGGAGCTGGTGGAGCGCATCCACTCGCTGCGGGAGCGGGCCGTGGCTGCCGAGAGGC
AGCGAGAGCAGTACTGGGAAGAGAAGGAACAGACCCTGCTGCAGTTCCAGAAGAGTAAGATGGCCTGC
CAACTCTACAGGGAGAAGGTGAATGCGCTGCAGGCCAGGTGTGCGAGCTGCAGAAGGAGCGAGACCA
GGCGTACTCCGCGAGGGACAGTGCTCAGAGGGAGATTTCACAGAGCCTGGTGGAGAAGGACTCCCTCC
GCAGGCAGGTGTTTCAGCTGACGGACCAGGTCTGCGAGCTGCGCACACAGCTTCGCCAGCTGCAGGCA
GAGCCTCCGGGTGTGCTCAAGCAGGAAGCCAGGACCAGGGAGCCCTGTCCACGGGAGAAGCAGCGGCT
GGTGCGGATGCATGCCATCTGCCCCAGAGACGACAGCGACTGCAGCCTCGTCAGCTCCACAGAGTCTC
AGCTCTTGTCGGACCTGAGTGCCACGTCCAGCCGCGAGCTGGTGGACAGCTTCGCTCCAGCAGCCCC
GCGCCCCCAGCCAGCAGTCCCTGTACAAGCGGGTGGCCGAGGACTTCGGGGGAAGAACCCTGGTCTTT
CAGCAGCTGCCTGGAGATCCCGGAGGGAGACCCGGGAGCCCTGCCGGGAGCTAAGGCAGGCGACCCAC
ACCTGGATTATGAGCTCCTAGACACGGCAGACCTTCGCGAGCTGGAAAGCAGCCTGCAGCCAGTCTCC
CCTGGAAGGCTTGATGTCTCGGAGAGCGGCGTCTCATGCGGCGGAGGCCAGCCCGCAGGATCCTGAG
CCAGGTCACCATGCTGGCGTTCCAGGGGGATGCATTGCTGGAGCAGATCAGCGTCATCGGCGGGGAACC
TCACGGGCATCTTCATCCACCGGGTCACCCCGGGCTCGGCGGCGGACCAGATGGCCTTGCGCCCGGGC
ACCCAGATTGTGATGGTTGATTACGAAGCCTCAGAGCCCTTGTTCAAGGCAGTCTTGAGGACACGAC
CCTGGAGGAGGCCGTGGGGCTTCTCAGGAGGGTGGACGGCTTCTGCTGCCTGTCTGTGAAGGTCAACA
CGGACGGTTATAAGAGGCTACTCCAGGACCTGGAGGCCAAAGTGGCGACCTCGGGGGACTCATTCTAC
ATCCGGGTCAACCTGGCCATGGAGGGCAGGGCCAAAGGGGAGCTGCAGGTGCATTGCAACGAGGTCTT
GCACGTCACCGACACCATGTTCCAGGGCTGCGGCTGCTGGCATGCCACCGCGTGAAGTCTTACACCA
TGAAGGATACTGCCGCGCACGGCACCATCCCCAACTACTCCAGGTGA

- Secuencias del Caso 4 – Color de los ojos

* La secuencia preterapia tiene una mutación no sinónima a c.1865 T > C (p.Leu622Pro). El codón mutado está subrayado en las secuencias de nucleótidos. La secuencia post-terapia tiene una delección de 12 nucleótidos, incluyendo el codón afectado.

>OCA2_proteina_wt

ATGCATCTGGAGGGCAGAGACGGCAGGCGGTACCCCGGCGCGCCGGCGGTGGAGCTCCTGCAGACGTC
CGTGCCAGCGGACTCGCTGAACTTGTGGCCGGCAAGCGCAGGCTTCCTCGGGGAGCCGGTGGAGCTG
ACCCCTCGCACTCCTGCCCCAGGGGGGCTGCCGGGCAGAGCTCTTGGGCTCCTGCAGGCCAGGAGTTT
GCTTCATTCTCACAAAAGGGAGGTCTCACTCTTCTTTGCCCCAGATGTCCAGCTCCAGGTCTAAAGA
TTCTTGCTTTACAGAAAACACTCCTTTGCTGAGGAATTCTTACAGGAGAAAGGGTACGGTGCATAC
CTGTTTACCATCCAGAGTTCATCACTGCTGAAGAGTCTTGGAAGACAGCTCTGCTGACTGGGAGCGA
AGATACCTGCTAAGCAGGGAGGTGTCTGGTCTGTCTGCATCTGCCTCCTCCGAGAAGGGAGACCTTCT
GGACAGCCCGCACATCCGACTCCGTCTTTCCAAGCTGAGGCGCTGTGTGCACTGGCTGAAAGTCATGG
GCCTGTTTGCCTTTGTGGTGTGTGTTCTATTTTGTTCAGCCTATATCCGGATCAAGGAAAGCTCTGG
CAGCTGTTGGCCTTATCACCGCTGGAGAACTACTCCGTGAACCTTAGCAGCCACGTGGACTCCACGCT
GCTGCAGGTGGACCTGGCAGGGGCCCTAGTGGCCAGTGGGCGGAGTCGTCTGGGAGGGAAGAGCACA
TCGTGGTGGAGCTGACCCAGGCTGACGCTTTGGGCTCCAGGTGGCGGGCGGCCACAGCAGGTCACTCAC
AACTGGACGGTGTATTTAAATCCGAGGAGAAGCGAGCACTCAGTGATGAGCAGGACCTTTGAGGTACT
GACCAGAGAGACGGTGTCCATCAGCATCCGGGCCTCCCTGCAGCAGACCCAGGCTGTCCCTCTTTTGA
TGGCTCATCAGTACCTCCGCGGAAGTGTAGAAACCCAGGTGACCATCGCGACGGCCATCCTCGCGGGC
GTCTACGCGCTGATCATATTTGAGATCGTGACAGAACTCTGGCGGCCATGCTGGGTTCCTTGCAGC
ACTGGCAGCACTGGCTGTGATTGGCGATAGACCCAGCCTGACCCATGTGGTGGAGTGGATTGATTTTG

AGACGCTGGCCCTGCTGTTTGGCATGATGATCTTAGTAGCCATATTTTCAGAAACGGGATTTTTTCGAT
TATTGTGCTGTAAAGGCATACCGGCTCTCCCGGGGACGGGTGTGGGCCATGATCATCATGCTCTGTCT
CATCGCGGCCGTCTCTCTGCCTTCTTGGACAACGTACCACCATGCTCCTCTTCACGCCTGTGACCA
TAAGGTTGTGTGAGGTGCTCAACCTTGATCCAAGACAAGTCCTGATTGCAGAAGTGATCTTCACAAAC
ATTGGAGGAGCTGCCACTGCCATCGGGGACCCCTCCAAATGTCATTATTGTTTCCAACCAAGAGCTGAG
GAAGATGGGCCTGGACTTTGCCGGATTCACTGCACACATGTTTATTGGGATTTGCCTTGTTCTCCTGG
TCTGCTTTCCGCTCCTCAGACTCCTTTACTGGAACAGAAAGCTTTATAACAAGGAACCCAGTGAGATT
GTTGAACTGAAGCACGAGATTACGTCTGGCGCCTGACTGCTCAGCGCATCAGCCCGGCCAGCCGCGA
GGAGACAGCTGTGCGCCGCTGCTGCTGGGGAAGGTGCTGGCACTGGAGCACCTGCTCGCCCGGAGGC
TGCACACCTTCCACAGACAGATCTCACAGGAGGACAAAAATGGGAGACCAATATCCAAGAACTCCAA
AAAAAGCATAGGATATCTGACGGGATTCTGCTCGCCAAATGCCTGACAGTGTTGGGATTTGTTATCTT
CATGTTTTTCTCAATTTCGTTTGTCCCTGGCATTTCATCTTGATCTTGATGGATTGCTATTCTGGGTG
CCATCTGGTTGCTAATTTTAGCTGATATTTCATGATTTTGAGATAATTCTACACAGAGTGGAATGGGCA
ACCTTCTGTTTTTTGACGCGCTCTTTGTTCTGATGGAGGCATTGGCACATCTCCACTTAATAGAATA
TGTTGGAGAACAACTGCTTTGCTAATAAAGATGGTCCCAGAGGAGCAGCGCCTCATAGCCGCCATTG
TCCTGGTGGTGTGGGTCTCAGCCCTGGCGTCGTCCCTGATTGACAACATCCCGTTCACTGCTACCATG
ATTCCTGCTCCTGAACCTGAGCCACGACCCTGAGGTTGGCCTGCCCGCACCGCCGCTCATGTATGC
CCTGGCCTTCGGTGCTTGCTGGGAGGTAACGGGACACTGATTGGCGCGTCGGCAAACGTCGTGTGTG
CAGGGATTGCAGAACAGCATGGATATGGGTTCTCCTTCATGGAATTTTTCAGGCTGGGCTTCCCAATG
ATGGTTGTGTCTGCACTGTTGGGATGTGTTATCTCCTTGTGGCTCATGTGGTGGTGGGATGGAATTA

A

>OCA2_preterapia

ATGCATCTGGAGGGCAGAGACGGCAGGCGGTACCCCGGCGCGCCGGCGGTGGAGCTCCTGCAGACGTC
CGTGCCACGCGGACTCGCTGAACTTGTGGCCGGCAAGCGCAGGCTTCCTCGGGGAGCCGGTGGAGCTG
ACCCCTCGCACTCCTGCCCCAGGGGGGCTGCCGGGCAGAGCTCTTGGGCTCCTGCAGGCCAGGAGTTT
GCTTCATTTCCTCACAAAAGGGAGGTCTCACTCTTCTTTGCCCCAGATGTCCAGCTCCAGGTCTAAAGA
TTCTGCTTTACAGAAAACACTCCTTTGCTGAGGAATTCCTTACAGGAGAAAGGGTACGGTGCATAC
CTGTTTACCATCCAGAGTTCATCACTGCTGAAGAGTCTTGGGAAGACAGCTCTGCTGACTGGGAGCGA
AGATACCTGCTAAGCAGGGAGGTGTCTGGTCTGTCTGCATCTGCCTCCTCCGAGAAGGGAGACCTTCT
GGACAGCCCGCACATCCGACTCCGTCTTTCCAAGCTGAGGCGCTGTGTGCACTGGCTGAAAGTCATGG
GCCTGTTTGCCTTTGTGGTGCTGTGTTCTATTTTGTTCAGCCTATATCCGATCAAGGAAAGCTCTGG
CAGCTGTTGGCCTTATCACCGCTGGAGAACTACTCCGTGAACCTTAGCAGCCACGTGGACTCCACGCT
GCTGCAGGTGGACCTGGCAGGGGCCCTAGTGGCCAGTGGGCGAGTCGTCTGGGAGGGAAGAGCACA
TCGTGGTGGAGCTGACCCAGGCTGACGCTTTGGGCTCCAGGTGGCGGCGGCCACAGCAGGTCACTCAC
AACTGGACGGTGTATTTAAATCCGAGGAGAAGCGAGCACTCAGTGATGAGCAGGACCTTTGAGGTACT
GACCAGAGAGACGGTGTCCATCAGCATCCGGGCCTCCCTGCAGCAGACCCAGGCTGTCCCTCTTTTGA
TGGCTCATCAGTACCTCCGCGGAAGTGTAGAAACCCAGGTGACCATCGCGACGGCCATCCTCGCGGGC
GTCTACGCGCTGATCATATTTGAGATCGTGCACAGAACTCTGGCGGCCATGCTGGGTTCCCTTGCAGC
ACTGGCAGCACTGGCTGTGATTGGCGATAGACCCAGCCTGACCCATGTGGTGGAGTGGATTGATTTTG
AGACGCTGGCCCTGCTGTTTGGCATGATGATCTTAGTAGCCATATTTTCAGAAACGGGATTTTTTCGAT
TATTGTGCTGTAAAGGCATACCGGCTCTCCCGGGGACGGGTGTGGGCCATGATCATCATGCTCTGTCT
CATCGCGGCCGTCTCTCTGCCTTCTTGGACAACGTACCACCATGCTCCTCTTCACGCCTGTGACCA
TAAGGTTGTGTGAGGTGCTCAACCTTGATCCAAGACAAGTCCTGATTGCAGAAGTGATCTTCACAAAC
ATTGGAGGAGCTGCCACTGCCATCGGGGACCCCTCCAAATGTCATTATTGTTTCCAACCAAGAGCTGAG
GAAGATGGGCCTGGACTTTGCCGGATTCACTGCACACATGTTTATTGGGATTTGCCTTGTTCTCCTGG
TCTGCTTTCCGCTCCTCAGACTCCTTTACTGGAACAGAAAGCTTTATAACAAGGAACCCAGTGAGATT
GTTGAACTGAAGCACGAGATTACGTCTGGCGCCTGACTGCTCAGCGCATCAGCCCGGCCAGCCGCGA

GGAGACAGCTGTGCGCCGCTGCTGCTGGGGAAGGTGCTGGCACTGGAGCACCTGCTCGCCCGGAGGC
TGCACACCTTCCACAGACAGATCTCACAGGAGGACAAAAATTTGGGAGACCAATATCCAAGAACTCCAA
AAAAAGCATAGGATATCTGACGGGATTCCGCTCGCCAAATGCCTGACAGTGTTGGGATTTGTTATCTT
CATGTTTTTCTCAATTTCGTTTGTCCCTGGCATTTCATCTTGATCTTGGATGGATTGCTATTCTGGGTG
CCATCTGGTTGCTAATTTTAGCTGATATTCATGATTTTGGAGATAATTCTACACAGAGTGGAATGGGCA
ACCCCTTCTGTTTTTTCAGCGCTCTTTGTTCTGATGGAGGCATTGGCACATCTCCACTTAATAGAATA
TGTTGGAGAACAACTGCTTTGCTAATAAAGATGGTCCCAGAGGAGCAGCGCCTCATAGCCGCCATTG
TCCTGGTGGTGTGGGTCTCAGCCCTGGCGTCGTCCCTGATTGACAACATCCCGTTCACTGCTACCATG
ATTCCCGTGCTCCTGAACCTGAGCCACGACCCTGAGGTTGGCCTGCCCGCACCGCCGCTCATGTATGC
CCTGGCCTTCGGTGCTTGCTGGGAGGTAACGGGACACTGATTGGCGCTCGGCAAACGTCGTGTGTG
CAGGGATTGCAGAACAGCATGGATATGGGTTCCTTCATGGAATTTTTTCAGGCTGGGCTTCCCAATG
ATGTTGTGTCTGCACTGTTGGGATGTGTTATCTCCTTGTGGCTCATGTGGTGGTGGGATGGAATTA
A

>OCA2_posterapia

ATGCATCTGGAGGGCAGAGACGGCAGGCGGTACCCCGGCGCGCCGGCGGTGGAGCTCCTGCAGACGTC
CGTGCCAGCGGACTCGCTGAACTTGTGGCCGGCAAGCGCAGGCTTCCTCGGGGAGCCGGTGGAGCTG
ACCCCTCGCACTCCTGCCCCAGGGGGGCTGCCGGGAGAGCTCTTGGGCTCCTGCAGGCCAGGAGTTT
GCTTCATTCTCACAAAAGGGAGGTCTCACTCTTCTTTGCCCCAGATGTCCAGCTCCAGGTCTAAAGA
TTCTGCTTTACAGAAAACACTCCTTTGCTGAGGAATTCCTTACAGGAGAAAGGGTCACGGTGCATAC
CTGTTTACCATCCAGAGTTCATCACTGCTGAAGAGTCTTGGGAAGACAGCTCTGCTGACTGGGAGCGA
AGATACCTGCTAAGCAGGGAGGTGTCTGGTCTGTCTGCATCTGCCTCCTCCGAGAAGGGAGACCTTCT
GGACAGCCCGCACATCCGACTCCGTCTTTCCAAGCTGAGGCGCTGTGTGCAGTGGCTGAAAGTCATGG
GCCTGTTTGCCTTTGTGGTGTGTGTTCTATTTTGTTCAGCCTATATCCGGATCAAGGAAAGCTCTGG
CAGCTGTTGGCCTTATCACCGCTGGAGAACTACTCCGTGAACCTTAGCAGCCACGTGGACTCCACGCT
GCTGCAGGTGGACCTGGCAGGGGCCCTAGTGGCCAGTGGGCGAGTCGTCTGGGAGGGAAGAGCACA
TCGTGGTGGAGCTGACCCAGGCTGACGCTTTGGGCTCCAGGTGGCGGCGGCCACAGCAGGTCACTCAC
AACTGGACGGTGTATTTAAATCCGAGGAGAAGCGAGCACTCAGTGATGAGCAGGACCTTTGAGGTACT
GACCAGAGAGACGGTGTCCATCAGCATCCGGGCCTCCCTGCAGCAGACCCAGGCTGTCCCTCTTTTGA
TGGCTCATCAGTACCTCCGCGGAAGTGTAGAAACCCAGGTGACCATCGCGACGGCCATCCTCGCGGGC
GTCTACGCGCTGATCATATTTGAGATCGTGCACAGAACTCTGGCGGCCATGCTGGGTTCCTTGCAGC
ACTGGCAGCACTGGCTGTGATTGGCGATAGACCCAGCCTGACCCATGTGGTGGAGTGGATTGATTTTG
AGACGCTGGCCCTGCTGTTTGGCATGATGATCTTAGTAGCCATATTTTTCAGAAACGGGATTTTTCGAT
TATTGTGCTGTAAAGGCATACCGGCTCTCCCGGGGACGGGTGTGGGCCATGATCATCATGCTCTGTCT
CATCGCGGCCGTCCTCTCTGCCTTCTTGGACAACGTCACCACCATGCTCCTCTTCACGCCTGTGACCA
TAAGTTGTGTGAGGTGCTCAACCTTGATCCAAGACAAGTCCTGATTGCAGAAGTGATCTTCACAAAC
ATTGGAGGAGCTGCCACTGCCATCGGGGACCCCTCCAAATGTCATTATTGTTTCCAACCAAGAGCTGAG
GAAGATGGGCCTGGACTTTGCCGGATTCACTGCACACATGTTTATTGGGATTTGCCTTGTCTCTCTGG
TCTGCTTTCCGCTCCTCAGACTCCTTTACTGGAACAGAAAGCTTTATAACAAGGAACCCAGTGAGATT
GTTGAACTGAAGCACGAGATTACGTCTGGCGCCTGACTGCTCAGCGCATCAGCCCGGCCAGCCGCGA
GGAGACAGCTGTGCGCCGCTGCTGCTGGGGAAGGTGCTGGCACTGGAGCACCTGCTCGCCCGGAGGC
TGCACACCTTCCACAGACAGATCTCACAGGAGGACAAAAATTTGGGAGACCAATATCCAAGAACTCCAA
AAAAAGCATAGGATATCTGACGGGATTTGCCTGACAGTGTTGGGATTTGTTATCTTCATGTTTTTCTCT
CAATTCGTTTGTCCCTGGCATTTCATCTTGATCTTGGATGGATTGCTATTCTGGGTGCCATCTGGTTGC
TAATTTTGTAGCTGATATTCATGATTTTGGAGATAATTCTACACAGAGTGGAATGGGCAACCCCTTCTGTTT
TTTGCAGCGCTCTTTGTTCTGATGGAGGCATTGGCACATCTCCACTTAATAGAATATGTTGGAGAACA
AACTGCTTTGCTAATAAAGATGGTCCCAGAGGAGCAGCGCCTCATAGCCGCCATTGTCTGGTGGTGT
GGGTCTCAGCCCTGGCGTCGTCCCTGATTGACAACATCCCGTTCACTGCTACCATGATTTCCCGTGCTC

CTGAACCTGAGCCACGACCCTGAGGTTGGCCTGCCCCGACCGCCGCTCATGTATGCCCTGGCCTTCGG
TGCTTGCCTGGGAGGTAACGGGACACTGATTGGCGCGTCGGCAAACGTCGTGTGTGCAGGGATTGCAG
AACAGCATGGATATGGGTTCTCCTTCATGGAATTTTTTCAGGCTGGGCTTCCCAATGATGGTTGTGTCC
TGCACTGTTGGGATGTGTTATCTCCTTGTGGCTCATGTGGTGGTGGGATGGAAT **TAA**

- Secuencias del Caso 6 – Atrofia muscular

* La secuencia preterapia tiene una mutación no sinónima a Gln136Glu. El codón mutado está subrayado en las secuencias de nucleótidos. La secuencia post-terapia es igual que la wild-type. Por tanto, la intervención ha sido un éxito.

>SMN1_proteina_wt

ATGGCGATGAGCAGCGGCGGCAGTGGTGGCGGCGTCCCGGAGCAGGAGGATTCCGTGCTGTTCCGGCG
CGGCACAGGCCAGAGCGATGATTCTGACATTTGGGATGATACAGCACTGATAAAAGCATATGATAAAG
CTGTGGCTTCATTTAAGCATGCTCTAAAGAATGGTGACATTTGTGAACTTCGGGTAAACCAAAAACC
ACACCTAAAAGAAAACCTGCTAAGAAGAATAAAAGCCAAAAGAAGAATACTGCAGCTTCCTTACAACA
GTGGAAAGTTGGGGACAAATGTTCTGCCATTTGGTCAGAAGACGGTTGCATTTACCCAGCTACCATTG
CTTCAATTGATTTTAAGAGAGAAACCTGTGTTGTGGTTTACACTGGATATGGAAATAGAGAGGAGCAA
AATCTGTCCGATCTACTTTCCCAATCTGTGAAGTAGCTAATAATATAGAACAAAATGCTCAAGAGAA
TGAAAATGAAAGCCAAGTTTCAACAGATGAAAGTGAGAACTCCAGGTCTCCTGGAAATAAATCAGATA
ACATCAAGCCCCAATCTGCTCCATGGAACCTTTTTCTCCCTCCACCACCCCCCATGCCAGGGCCAAGA
CTGGGACCAGGAAAGCCAGGTCTAAAATTCAATGGCCCACCACCGCCACCACCACCACCACCCCA
CTTACTATCATGCTGGCTGCCTCCATTTCCCTTCTGGACCACCAATAATTCCCCCACCACCTCCCATAT
GTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCTTTGGGAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTAT
CATACTGGCTATTATATGGGTTTCAGACAAAATCAAAAAGAAGGAAGGTGCTCACATTCCTTAAAT **TA**
A

>SMN1_preterapia

ATGGCGATGAGCAGCGGCGGCAGTGGTGGCGGCGTCCCGGAGCAGGAGGATTCCGTGCTGTTCCGGCG
CGGCACAGGCCAGAGCGATGATTCTGACATTTGGGATGATACAGCACTGATAAAAGCATATGATAAAG
CTGTGGCTTCATTTAAGCATGCTCTAAAGAATGGTGACATTTGTGAACTTCGGGTAAACCAAAAACC
ACACCTAAAAGAAAACCTGCTAAGAAGAATAAAAGCCAAAAGAAGAATACTGCAGCTTCCTTACAACA
GTGGAAAGTTGGGGACAAATGTTCTGCCATTTGGTCAGAAGACGGTTGCATTTACCCAGCTACCATTG
CTTCAATTGATTTTAAGAGAGAAACCTGTGTTGTGGTTTACACTGGATATGGAAATAGAGAGGAGCAA
AATCTGTCCGATCTACTTTCCCAATCTGTGAAGTAGCTAATAATATAGAACAAAATGCTCAAGAGAA
TGAAAATGAAAGCCAAGTTTCAACAGATGAAAGTGAGAACTCCAGGTCTCCTGGAAATAAATCAGATA
ACATCAAGCCCCAATCTGCTCCATGGAACCTTTTTCTCCCTCCACCACCCCCCATGCCAGGGCCAAGA
CTGGGACCAGGAAAGCCAGGTCTAAAATTCAATGGCCCACCACCGCCACCACCACCACCACCCCA
CTTACTATCATGCTGGCTGCCTCCATTTCCCTTCTGGACCACCAATAATTCCCCCACCACCTCCCATAT
GTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCTTTGGGAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTAT
CATACTGGCTATTATATGGGTTTCAGACAAAATCAAAAAGAAGGAAGGTGCTCACATTCCTTAAAT **TA**
A

>SMN1_postterapia

ATGGCGATGAGCAGCGGCGGCAGTGGTGGCGGCGTCCCGGAGCAGGAGGATTCCGTGCTGTTCCGGCG
CGGCACAGGCCAGAGCGATGATTCTGACATTTGGGATGATACAGCACTGATAAAAGCATATGATAAAG
CTGTGGCTTCATTTAAGCATGCTCTAAAGAATGGTGACATTTGTGAACTTCGGGTAAACCAAAAACC
ACACCTAAAAGAAAACCTGCTAAGAAGAATAAAAGCCAAAAGAAGAATACTGCAGCTTCCTTACAACA
GTGGAAAGTTGGGGACAAATGTTCTGCCATTTGGTCAGAAGACGGTTGCATTTACCCAGCTACCATTG
CTTCAATTGATTTTAAGAGAGAAACCTGTGTTGTGGTTTACACTGGATATGGAAATAGAGAGGAGCAA
AATCTGTCCGATCTACTTTCCCAATCTGTGAAGTAGCTAATAATATAGAACAAAATGCTCAAGAGAA

TGAAAATGAAAGCCAAGTTTCAACAGATGAAAGTGAGAACTCCAGGTCTCCTGGAAATAAATCAGATA
ACATCAAGCCCAAATCTGCTCCATGGAACTCTTTTCTCCCTCCACCACCCCATGCCAGGGCCAAGA
CTGGGACCAGGAAAGCCAGGTCTAAAATTCAATGGCCCACCACCGCCACCGCCACCACCACCCCA
CTTACTATCATGCTGGCTGCCTCCATTTCTTCTGGACCACCAATAATTCCCCACCACCTCCCATAT
GTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCTTTGGGAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTAT
CATACTGGCTATTATATGGGTTTCAGACAAAATCAAAAAGAAGGAAGGTGCTCACATTCCTTAAATTA

A