

## Guió de l'activitat "CRISPR: com gestionem la revolució del futur?"

**Aquests materials didàctics són per a ús docent i d'investigació.  
Queda prohibida la seva comercialització o modificació.**

### Sessió 1 (2h)

Es reparteix a cada alumne la fitxa que servirà per vertebrar totes les sessions. Presentem el context oralment, per exemple llegint-lo –bé sigui el professor, bé sigui un alumne– en veu alta.

*1.1. Fa tot just dos anys que vas sortir de la carrera, i us trobeu treballant en una empresa biotecnològica a Catalunya anomenada GACT Biotech. Un bon dia, us arriben notícies de que la junta directiva ha decidit començar un nou projecte basat en la modificació del genoma mitjançant una tècnica nova i revolucionària, anomenada CRISPR/Cas9. Aquesta tecnologia sembla tenir el potencial de, per primer cop a la història de la biologia, permetre'ns modificar el genoma humà amb relativa facilitat, fiabilitat, i de manera econòmica.*

Un cop llegit el context, donarem 5 minuts als alumnes per a que responguin una sèrie de preguntes que trobaran a l'inici de la fitxa. Així extraurem idees prèvies sobre la tecnologia CRISPR/Cas9. Un cop posades en comú aquestes idees, s'inicia la presentació d'un PowerPoint (presentació "CRISPR") que tractarà la història, el funcionament i les aplicacions biotecnològiques d'aquesta eina d'edició genètica. Un cop acabada l'explicació, es continua desenvolupant el context.

*1.2. Pel que sentiu a l'oficina, sembla clar que l'objectiu de l'empresa és oferir un servei que permeti la modificació genètica d'embrions amb CRISPR/Cas9, tant per evitar malalties genètiques hereditàries com per escollir certes característiques físiques o cognitives a desig dels pares (el que es coneix com "nens a la carta"). Quan els rumors es confirmen, uns quants decidiu reunir-vos i reflexionar seriosament sobre les implicacions ètiques d'aquesta aplicació biotecnològica. Alguns posen sobre la taula la possibilitat d'abandonar l'empresa, mentre d'altres semblen força decidits a seguir en el nou projecte...*

A continuació, es reparteixen les cartes conversacionals i una fitxa per persona. Hi ha 6 tipus de fitxa (veure Annexos), i cadascuna exposa una sol·licitud de modificació genètica que ha rebut l'empresa per a realitzar teràpia amb la tècnica CRISPR/Cas9. Després d'un breu resum del cas particular, cada fitxa constarà d'una sèrie de preguntes (de nou, veure Annexos) que estimularan la reflexió al voltant de les implicacions ètiques del cas plantejat.

Per ajustar el *timing* d'aquesta última hora, seria recomanable utilitzar un temporitzador online. Primer, tindran 10 minuts per llegir la fitxa i pensar-hi individualment. Tot seguit, els que hagin treballat en la mateixa fitxa formaran un sol grup i posaran en comú durant 10 minuts els seus punts de vista. A continuació, es farà un debat (30-40 minuts) en rotllana i utilitzant les cartes de debat. Si anem bé de temps, cada grup hauria d'escollir un representant que expliqui breument el seu cas i faci una defensa de la posició ètica del grup, en el cas de que aquest hagi arribat a un consens.

El docent pot fer ús de les següents preguntes per promoure la fluïdesa del debat:

- Quines tècniques existeixen per modificar genèticament organismes?
- Creus que la societat té por d'aquestes noves tècniques? Creieu que es deu a una falta de coneixement?
- Creus que només la comunitat científica hauria de participar en aquest debat, o també la societat en general?
- Creus que existeixen grups de poder (empreses, governs, etc.) que intenten controlar la manipulació genètica? Per què?
- Penseu que seria més convenient modificar el genoma de plantes i animals que el dels humans? Per què?
- Què penses de la manipulació genètica dels aliments?
- Si es duen a terme modificacions del genoma humà amb la intenció de “millorar” l'espècie, això vol dir que la selecció natural deixarà d'actuar sobre nosaltres?
- Si es duen a terme modificacions del genoma humà amb la intenció de “millorar” l'espècie, correm el risc d'alterar la variabilitat intraespecífica d'alguna manera que pugui posar en perill el futur de la humanitat?
- Si s'arribessin a crear humans “perfectes” modificats genèticament (amb una capacitat intel·lectual extraordinària, amb molt poca tendència a emmalaltir, etc.), què creieu que podria passar? Podria existir una discriminació entre aquests individus genèticament modificats i la resta d'humans?

## Sessió 2 (2h)

S'inicia la sessió amb la continuació del context. Cada grup rebrà una mostra (en teoria de pacient; a la realitat, un *pellet* de cèl·lules), de la qual haurà d'extreure l'ADN mitjançant un senzill protocol que deduiran, amb una mica d'ajuda, a partir del material i dels reactius proporcionats. Per tal de donar continuïtat al context, les mostres d'aquesta sessió faran referència, quan sigui possible, a pacients de les fitxes de la sessió anterior.

*2.1. Tot i les vostres reserves ètiques, decidiu continuar a l'empresa. Al cap d'uns mesos, arriben al vostre laboratori mostres de teixit provinents dels primers embrions sotmesos a teràpia gènica. Ara, la vostra feina consisteix en identificar les mostres i comprovar si el gen d'interès ha estat modificat amb èxit o si, per contra, hem provocat mutacions no desitjades. Teniu tots els reactius i material necessaris per dur a terme la vostra tasca. Anem per feina!*

Un cop llegit el fragment anterior en veu alta, es farà una exploració d'idees prèvies (5 minuts) preguntant als alumnes com realitzarien el procés de comprovació de la identitat de les mostres. La pluja d'idees hauria de finalitzar amb un esquema com el següent: extracció d'ADN → validació de l'extracció → amplificació de la regió d'interès per PCR → anàlisi de les seqüències. Un cop establert que el primer pas és extreure l'ADN de les mostres, passem al següent punt.

A la fitxa disposaran d'un llistat de reactius i material disponibles. Una breu explicació acompanyarà aquest llistat per tal de facilitar l'elaboració del protocol. Tindran 10 minuts per deduir com podrien extreure l'ADN de les mostres, justificant les seves decisions. A continuació, durant 10 minuts, posarem en comú les propostes a nivell de classe i consensuarem un protocol d'extracció. Un cop els grups hagin extret l'ADN genòmic, contestaran una sèrie de preguntes relacionades amb el protocol d'extracció.

A continuació, prepararem les mostres per l'electroforesi. Deixarem corrent el gel un mínim de 20 minuts –tot i que podem allargar-ho en funció de la dinàmica d'aula– i mentrestant passarem una presentació *PowerPoint* (presentació "Electroforesi") amb una breu descripció teòrica del procés. Per acabar, farem un repàs de les activitats dutes a terme durant aquesta sessió i de les següents (repetint l'esquema plantejat al principi: extracció d'ADN → validació de l'extracció → amplificació de la regió d'interès per PCR → anàlisi de les seqüències).

També es demanarà el correu electrònic d'un membre de cada grup per fer-los arribar els resultats de la suposada seqüenciació de l'ADN genòmic extret durant la sessió. És important recordar que, per la següent sessió, cada grup haurà de portar un ordinador portàtil. Els gels se'ls enduran els docents als seus laboratoris per revelar-los.

**Material necessari per la pràctica de la Sessió 2***Extracció d'ADN*

- Mostra → podem obtenir cèl·lules de diferents fonts:
  - Cèl·lules humanes: Amb un rascador, rascar l'interior de les galtes o al llarg de la superfície de la llengua. Introduir la punta del rascador amb les cèl·lules a la solució de lisis i agitar.
  - Cèl·lules vegetals: maduixa, plàtan o kiwi prèviament triturat. Amb una petita quantitat és suficient.
- Pipetes i puntes
- Tubs 1,5 ml
- Temporitzador
- Solució de lisis amb sals i detergents
- Etanol fred (-20 °C)
- Solució d'acetat de sodi (NaAc)
- H<sub>2</sub>O
- Bany d'aigua
- Flotador

*Electroforesi*

- Mostra d'ADN que hem extret al pas anterior
- Gel d'agarosa 1% + colorant fluorescent *SYBR green*
- Cubeta i font d'electroforesi
- Solució tampó TBE
- Marcador pes molecular
- Colorant *Orange G 5x*

*Preparació dels reactius necessaris*

- Solució de lisis (50 ml)
  - NaCl 0.1M = 0,292 g
  - SDS 10% = 5 ml
  - Tris HCl 1M pH 7,5 = 2,5 ml
- Solució NaAc (40 ml)
  - 9.84g NaAc en H<sub>2</sub>O

### Sessió 3 (2h)

Al principi de la sessió recordarem breument la feina feta a les anteriors sessions. Després, mitjançant una presentació *PowerPoint* (presentació “Seqüenciació”) d’uns 15 minuts, farem una petita introducció a la bioinformàtica i al món de la genòmica. Un cop acabada la presentació, es llegirà a nivell classe la contextualització i cada grup rebrà els resultats de la seqüenciació dels seus gens d’interès (veure annex). Durant aquesta sessió els alumnes tindran una primera experiència amb eines bioinformàtiques senzilles (alinejar les seqüències de nucleòtids, traduir-les a proteïna i interpretar els resultats). A més, treballaran diferents tipus de mutacions i com aquestes impacten sobre la pauta de lectura d’un gen i, per tant, de la resultant proteïna.

**3.1.** *Per fi han arribat els resultats de la seqüenciació de les extraccions d’ADN genòmic que vau enviar l’altre dia. Els arxius que us han arribat estan en format FASTA. Aquest format s’utilitza per representar seqüències de nucleòtids i d’aminoàcids; veureu que el símbol “>” s’utilitza per indicar el nom del gen o proteïna. Cada grup rebreu tres seqüències, corresponents a:*

*La seqüència completa de la proteïna wild-type, és a dir, la que trobem més distribuïda a la població.*

- 1. La seqüència completa de la proteïna wild-type, és a dir, la que trobem més distribuïda a la població.*
- 2. El resultat de la seqüenciació del gen d’interès abans de la teràpia CRISPR.*
- 3. Aquesta mateixa seqüència però després de la teràpia.*

*El director de l’empresa us ha passat una plantilla amb tres preguntes, cridant-vos des del despatx “Vull els resultats per ahir!”. Haureu de treballar amb les seqüències (alinejar les seqüències de nucleòtids, traduir-les a proteïna, interpretar els resultats...) per tal de contestar-les. Us aniria molt bé utilitzar dos recursos web molt senzills que utilitzen rutinàriament els biòlegs moleculars. Un és el software d’alineament de seqüències (podeu alinejar tant nucleòtids com proteïnes, per veure si dues seqüències son idèntiques) que trobareu a la pàgina web de [MUSCLE](#), i l’altre el de traducció de nucleòtids a proteïnes que trobareu a [ExpASy](#) (amb aquesta eina podeu traduir a proteïna la pauta de lectura d’una seqüència de nucleòtids). Les tres preguntes són les següents:*

- Hi ha hagut alguna modificació de la seqüència de nucleòtids del gen després de la teràpia?*
- En cas de que hi hagi hagut una modificació, ha aconseguit produir la proteïna desitjada, és a dir, la wild-type?*
- Per tant, ha funcionat la tècnica de CRISPR? Justifica la resposta, especificant, en cas que no hagi funcionat, què ha passat i quin hauria d’haver estat el resultat esperat.*

Es poden consultar quins són els resultats esperats per cada cas al solucionari de la Fitxa de Treball. Com es veurà, la majoria de les intervencions no han sigut exitoses, produint mutacions noves no desitjades. Aquest fet s’utilitza per continuar el context i llegir una notícia ([https://elpais.com/elpais/2019/12/30/ciencia/1577710962\\_002091.html](https://elpais.com/elpais/2019/12/30/ciencia/1577710962_002091.html)) que posa de relleu les conseqüències d’aplicar en humans una tecnologia de modificació genètica abans de que sigui segura.

**3.2.** *Un cop acabats els anàlisis, entregueu els resultats al director, una mica preocupats per les conseqüències legals i les repercussions ètiques que se'n puguin derivar. L'endemà, el vostre jefe sembla estar "desaparegut en combat", i no es parla de res més a l'oficina... La bomba no triga gaire a explotar. Passada una setmana, algú de l'empresa filtra a la premsa el fracàs de la majoria de les intervencions. Quin enrenou! Un company us comenta que això es veia a venir i, quan el mireu desconcertat, us passa una notícia recent.*

Un cop acabada la lectura es pot dur a terme un petit debat al voltant de la notícia y les seves implicacions ètiques. És important, però, insistir en que la tecnologia CRISPR no és tan ineficaç com dona a entendre aquesta activitat, que van sorgint versions cada cop més precises, i que és una eina absolutament revolucionària en el camp de la teràpia gènica. Això sí, cal utilitzar-la correctament!

**fc**ri

Fundació  
Catalana per a  
la Recerca i la  
Innovació

# Guió docent

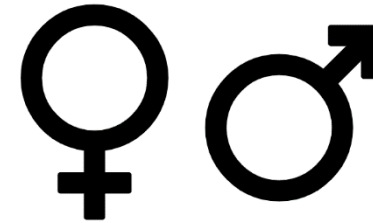
**AMGEN**<sup>®</sup>  
TRANSFER  
CIÈNCIA

## Annexos

**Cas 1 – Deficiència visual**

En Manel té 61 anys i pateix una malaltia hereditària anomenada amaurosi congènita de Leber (ABL). La malaltia afecta a la retina, provocant una greu deficiència visual que comença en els primers mesos de vida i està causada normalment per una mutació en el gen *CEP290*. La FDA ha autoritzat les proves en nens i adults afectats com a tractament experimental que consisteixen en injectar als ulls dels pacients (concretament a les cèl·lules de la retina) les eines CRISPR necessàries per arreglar la mutació. En Manel està molt entusiasmada amb la idea de poder recuperar la visió i ha contactat amb l'empresa per sotmetre's al tractament.

- Tenint en compte les implicacions ètiques del cas, consideres adequada l'edició del genoma sol·licitada? Exposa els arguments tant a favor com en contra.
- Creieu que la resposta a aquest debat és únicament dels científics o també de la societat en general?
- Si es permetés crear humans "perfectes", és a dir, modificats genèticament, què creieu que podria passar? Podria existir una discriminació entre aquests individus perfectes (genèticament modificats) i individus creats de forma natural?

**Cas 2 – Selecció del sexe**

La família Chiang-Su viu a una regió de la Xina on la tradició –i la necessitat– dicta que els progenitors, quan es facin grans, dependran del fill i la nora, que els cuidaran fins al final de les seves vides. Per tant, les famílies que només tinguin filles quedaran sense protecció quan es facin vells, a no ser que puguin tenir un fill... La parella, que ja té tres filles, ha decidit ampliar la família però volen estar segurs de que tindran un nen. Així doncs, ambdós decideixen de mutu acord recórrer a les tècniques d'enginyeria genètica per seleccionar el sexe del seu proper nadó.

- Tenint en compte les implicacions ètiques del cas, consideres adequada l'edició del genoma sol·licitada? Exposa els arguments tant a favor com en contra.
- Creieu que la resposta a aquest debat és únicament dels científics o també de la societat en general?
- Si es permetés crear humans "perfectes", és a dir, modificats genèticament, què creieu que podria passar? Podria existir una discriminació entre aquests individus perfectes (genèticament modificats) i individus creats de forma natural?



**Cas 3 – Psoriasis**

La Laia té 32 anys i pateix de psoriasis, una malaltia inflamatòria de la pell crònica i no contagiosa. Es caracteritza per l'aparició de lesions cutànies rosades-vermelloses recobertes d'escates blanques nacrades, principalment als colzes, els genolls i la part baixa de l'esquena i el cuir cabellut. Actualment hi ha molts tractaments que blanquegen la psoriasis, és a dir, que disminueixen o fan desaparèixer els símptomes encara que no la curen.

S'ha descobert que, en força casos, aquesta malaltia es deu a mutacions en el gen *CARD14*, codificant per una proteïna que juga un paper en el procés inflamatori. Per a la Laia, el fet de patir aquesta malaltia li suposa un problema important, també a nivell estètic, i vol trobar una solució. Així doncs, contacta amb l'empresa per demanar informació sobre el possible tractament amb CRISPR, molt convençuda d'haver trobat la solució que tant esperava.

- Tenint en compte les implicacions ètiques del cas, consideres adequada l'edició del genoma sol·licitada? Exposa els arguments tant a favor com en contra.
- Creieu que la resposta a aquest debat és únicament dels científics o també de la societat en general?
- Si es permetés crear humans "perfectes", és a dir, modificats genèticament, què creieu que podria passar? Podria existir una discriminació entre aquests individus perfectes (genèticament modificats) i individus creats de forma natural?

**Cas 4 – Color dels ulls**

L'Anna i en Jaume son una parella amb els ulls de color marró fosc, i els seus pares, tiets i avis tenen tots un color d'ulls que va del marró gairebé negre a l'avellana. El color dels ulls ve determinat per la quantitat de melanina que s'acumula a l'iris. Es coneixen una sèrie de gens que s'encarreguen de modular la producció, transport i emmagatzematge d'aquest pigment, entre els quals destaca per la seva importància el gen *OCA2*. Aquest gen també determina el color de la pell i dels cabells, i mutacions en la seva seqüència produeixen albinisme. Per tant, l'Anna i en Jaume saben que, amb gairebé tota seguretat, els fills que puguin tenir heretaran la seva tonalitat d'ulls. En Jaume sempre havia somiat trencar amb aquesta "tradicció familiar", i ara sembla que les noves eines d'edició gènica ho podrien fer possible. Després de convèncer a l'Anna, tots dos acaben de visitar l'empresa per informar-se sobre les seves possibilitats...

- Tenint en compte les implicacions ètiques del cas, consideres adequada l'edició del genoma sol·licitada? Exposa els arguments tant a favor com en contra.
- Creieu que la resposta a aquest debat és únicament dels científics o també de la societat en general?
- Si es permetés crear humans "perfectes", és a dir, modificats genèticament, què creieu que podria passar? Podria existir una discriminació entre aquests individus perfectes (genèticament modificats) i individus creats de forma natural?

**Cas 5 – Intel·ligència**

La Maria i en Pau son una parella de neuròlegs de gran prestigi. De fet, ambdós van ser diagnosticats de petits com a nens amb altes capacitats intel·lectuals (el que fins fa poc es deia “superdotats”). Però sembla que els seus gens no “mesclen” com a ells els hi agradaria... Tenen un fill de 14 anys al que li costa molt seguir el ritme de la classe i amb prou feines aconsegueix passar de curs a curs. Els pares, que són força elitistes, pateixen perquè no creuen que tingui les capacitats mínimes per acabar una carrera universitària. Així doncs, la Maria i en Pau analitzen fredament l'assumpte i decideixen tenir un altre fill (o filla), però assegurant-se de tenir sota control les seves futures capacitats cognitives.

S'han trobat centenars de variants genètiques clarament associades a la intel·ligència, però encara no coneixem quina és la rellevància biològica d'aquestes variants. Tot i això, la Maria i en Pau contacten amb la vostra empresa totalment convençuts de modificar el genoma del seu futur fill.

- Tenint en compte les implicacions ètiques del cas, consideres adequada l'edició del genoma sol·licitada? Exposa els arguments tant a favor com en contra.
- Creieu que la resposta a aquest debat és únicament dels científics o també de la societat en general?
- Si es permetés crear humans “perfectes”, és a dir, modificats genèticament, què creieu que podria passar? Podria existir una discriminació entre aquests individus perfectes (genèticament modificats) i individus creats de forma natural?

**Cas 6 – Atrofia muscular**

En Roger és un nen d'un any al que li han diagnosticat atrofia muscular espinal (AME), que es manifesta per la pèrdua progressiva de la força muscular. Aquesta malaltia es produeix a causa de mutacions en el gen que codifica per la proteïna SMN, necessària pel correcte funcionament de les motoneurons. L'any passat, la FDA va aprovar un tractament en nens menors de dos anys que consisteix en introduir una còpia funcional del gen *SMN1* humà en les neurones motores. Una sola administració intravenosa del tractament dona com a resultat l'expressió de la proteïna SMN en les neurones motores d'un nen, millorant així el moviment muscular, la funció i la supervivència de l'infant amb AME. Els pares del Roger no dubten en contactar amb l'empresa per informar-se sobre el tractament.

- Tenint en compte les implicacions ètiques del cas, consideres adequada l'edició del genoma sol·licitada? Exposa els arguments tant a favor com en contra.
- Creieu que la resposta a aquest debat és únicament dels científics o també de la societat en general?
- Si es permetés crear humans “perfectes”, és a dir, modificats genèticament, què creieu que podria passar? Podria existir una discriminació entre aquests individus perfectes (genèticament modificats) i individus creats de forma natural?

- Seqüències del **Cas 1 – Deficiència visual:**

\* La seqüència preteràpia té una mutació que causa un codó stop a Cys998 (TGT<TGA). El codó mutat està subratllat a les seqüències de nucleòtids. La posteràpia té una inserció de 6 nucleòtids (en vermell) just després del codó Cys998 que restableix la pauta de lectura però afegeix dos codons d'histidina.

>CEP290\_proteina\_wt

**ATG**CCACCTAATATAAACTGGAAAGAAATAATGAAAGTTGACCCAGATGACCTGCCCCGTCAAGAAGA  
ACTGGCAGATAATTTATTGATTTTCCTTATCCAAGGTGGAAGTAAATGAGCTAAAAAGTAAAAGCAAG  
AAAATGTGATACACCTTTTCAGAATTACTCAGTCACTAATGAAGATGAAAGCTCAAGAAGTGGAGCTG  
GCTTTGGAAGAAGTAGAAAAAGCTGGAGAAGAACAAGCAAAAATTTGAAAATCAATTA AAAACTAAAGT  
AATGAAACTGGAAAATGAACTGGAGATGGCTCAGCAGTCTGCAGGTGGACGAGATACTCGGTTTTTAC  
GTAATGAAATTTGCCAACTTGAAAAACAATTAGAACAAAAAGATAGAGAATTGGAGGACATGGAAAAG  
GAGTTGGAGAAAAGAGAAGAAAGTTAATGAGCAATTGGCTCTTCGAAATGAGGAGGCAGAAAATGAAAA  
CAGCAAATTAAGAAGAGAGAACAACGTCTAAAGAAAAAGAAATGAACAACCTTTGTCTCAGGATATTATTG  
ACTACCAGAAACAAATAGATTCACAGAAAGAAACACTTTTATCAAGAAGAGGGGAAGACAGTGACTAC  
CGATCACAGTTGTCTAAAAAAAACCTATGAGCTTATCCAATATCTTGATGAAATTCAGACTTTAACAGA  
AGCTAATGAGAAAATTGAAGTTCAGAATCAAGAAATGAGAAAAAATTTAGAAGAGTCTGTACAGGAAA  
TGGAGAAGATGACTGATGAATATAATAGAATGAAAGCTATTGTGCATCAGACAGATAATGTAATAGAT  
CAGTAAAAAAAAGAAAACGATCATTATCAACTTCAAGTGCAGGAGCTTACAGATCTTCTGAAATCAAAA  
AAATGAAGAAGATGATCCAATTATGGTAGCTGTCAATGCAAAAGTAGAAGAATGGAAGCTAATTTTTGT  
CTTCTAAAGATGATGAAATTTATGAGTATCAGCAAATGTTACATAACCTAAGGGAGAAAACCTAAGAAT  
GCTCAGCTTGATGCTGATAAAAGTAATGTTATGGCTCTACAGCAGGGTATACAGGAACGAGACAGTCA  
AATTAAGATGCTCACCGAACCAAGTAGAACAATATACAAAAGAAATGGAAAAGAATACTTGTATTATTG  
AAGATTTGAAAAATGAGCTCCAAAGAAACAAAGGTGCTTCAACCCTTTCTCAACAGACTCATATGAAA  
ATTCAGTCAACGTTAGACATTTTAAAAGAGAAAACCTAAAGAGGCTGAGAGAACAGCTGAACTGGCTGA  
GGCTGATGCTAGGGAAAAGGATAAAGAATTAGTTGAGGCTCTGAAGAGGTTAAAAGATTATGAATCGG  
GAGTATATGGTTTTAGAAGATGCTGTCGTTGAAATAAAGAATTGTAAAACCAAATTAATAAAGAGAT  
CGAGAGATTGAAATATTAACAAAGGAAATCAATAAACTTGAATTGAAGATCAGTGATTTCCCTTGATGA  
AAATGAGGCACTTAGAGAGCGTGTGGGCCTTGAACCAAAGACAATGATTGATTTAACTGAATTTAGAA  
ATAGCAAACACTTAAAACAGCAGCAGTACAGAGCTGAAAACAGATTTCTTTTGAAAGAGATTGAAAGT  
CTAGAGGAAGAACGACTTGATCTGAAAAAAAATTCGTCAAATGGCTCAAGAAAGAGGAAAAAGAAG  
TGCAACTTCAGGATTAACCACTGAGGACCTGAACCTAACTGAAAACATTTCTCAAGGAGATAGAATAA  
GTGAAAGAAAATTGGATTTATTGAGCCTCAAAAATATGAGTGAAGCACAATCAAAGAATGAATTTCTT  
TCAAGAGAACTAATTGAAAAAGAAAGAGATTTAGAAAGGAGTAGGACAGTGATAGCCAAATTTAGAA  
TAAATTAAGAATTAGTTGAAGAAAATAAGCAACTTGAAGAAGGTATGAAAGAAATATTGCAAGCAA  
TTAAGGAAATGCAGAAAGATCCTGATGTTAAAGGAGGAGAAACATCTCTAATTATCCCTAGCCTTGAA  
AGACTAGTTAATGCTATAGAATCAAAGAATGCAGAAGGAATCTTTGATGCGAGTCTGCATTTGAAAGC  
CCAAGTTGATCAGCTTACCGGAAGAAATGAAGAATTAAGACAGGAGCTCAGGGAATCTCGGAAAGAGG  
CTATAAATTATTACAGCAGTTGGCAAAAGCTAATTTAAAAGATAGACCATCTTGAAAAAGAACTAGT  
CTTTTACGACAATCAGAAGGATCAAATGTTGTTTTTAAAGGAATTGACTTACCTGATGGGATAGCACC  
ATCTAGTGCCAGTATCATTAATTTCTCAGAATGAATATTTAATACATTTGTTACAGGAACTAGAAAATA  
AAGAAAAAAGTTAAAGAATTTAGAAGATTTCTTGAAGATTACAACAGAAAATTTGCTGTAATTCGT  
CATCAACAAAGTTTGTGTATAAAGAATACCTAAGTAAAAGGAGACCTGGAAAACAGAATCTAAAAC  
AATAAAAGAGGAAAAGAGAAAACCTTGAGGATCAAGTCCAACAAGATGCTATAAAAGTAAAAGAATATA  
ATAATTTGCTCAATGCTCTTCAGATGGATTTCGGATGAAATGAAAAAATACTTGCAGAAAATAGTAGG  
AAAATTAAGTGTGTTGCAAGTGAATGAAAAATCACTTATAAGGCAATATACAACCTTAGTAGAATTGGA

GCGACAACCTTAGAAAAGAAAATGAGAAGCAAAAGAATGAATTGTTGTCAATGGAGGCTGAAGTTTGTG  
AAAAAATTGGGTGTTTGC AAAGATTTAAGGAAATGGCCATTTTCAAGATTGCAGCTCTCCAAAAGTT  
GTAGATAATAGTGTTTCTTTGTCTGAACTAGAAGTGGCTAATAAACAGTACAATGAACTGACTGCTAA  
GTACAGGGACATCTTGCAAAAAGATAATATGCTTGTTC AAAGAACAAGTAACTTGGAACACCTGGAGT  
GTGAAAACATCTCCTTAAAAGAACAAGTGGAGTCTATAAAATAAAGAACTGGAGATTACCAAGGAAAA  
CTTCACACTATTGAACAAGCCTGGGAACAGGAACTAAATTAGGTAATGAATCTAGCATGGATAAGGC  
AAAGAAATCAATAACCAACAGTGACATTGTTTCCATTTCAAAAAAATAACTATGCTGGAAATGAAGG  
AATTAAATGAAAGGCAGCGGGCTGAACATTGTCAAAAAATGTATGAACACTTACGGACTTCGTTAAAG  
CAAATGGAGGAACGTAATTTTGAATTGGAAACCAAATTTGCTGAGCTTACCAAATCAATTTGGATGC  
ACAGAAGGTGGAACAGATGTTAAGAGATGAATTAGCTGATAGTGTGAGCAAGGCAGTAAAGTATGCTG  
ATAGGCAACGGATTCTAGAATTAGAGAAGAAATGAAATGGAACTAAAAGTTGAAGTGTCAAACCTGAGA  
GAGATTTCTGATATTGCCAGAAGACAAGTTGAAATTTTGAATGCACAACAACAATCTAGGGACAAGGA  
AGTAGAGTCCCTCAGAATGCAACTGCTAGACTATCAGGCACAGTCTGATGAAAAGTCGCTCATTGCCA  
AGTTGCACCAACATAATGTCTCTCTTCAACTGAGTGAGGCTACTGCTCTTGGTAAGTTGGAGTCAATT  
ACATCTAACTGCAGAAGATGGAGGCCTACAACCTGCGCTTAGAGCAGAACTTGATGAAAAGAACA  
GGCTCTCTATTATGCTCGTTTGGAGGGAAGAAACAGAGCAAAACATCTGCGCCAAACAATTCAGTCTC  
TACGACGACAGTTTAGTGGAGCTTTACCCTTGGCACAACAGGAAAAGTTCTCCAAAACAATGATTCAA  
CTACAAAATGACAACTTAAAGATAATGCAAGAAATGAAAAATTTCTCAACAAGAACATAGAAATATGGA  
GAACAAAACATTGGAGATGGAATTTAAAATTAAGGGCCTGGAAGAGTTAATAAGCACTTTAAAGGATA  
CCAAAGGAGCCCAAAGGTAATCAACTGGCATATGAAAATAGAAGAACTTCGTCTTCAAGAACTTAAA  
CTAAATCGGGAATTAGTCAAGGATAAAGAAGAAATAAAAATTTTGAATAACATAATTTCTGAATATGA  
ACGTACAATCAGCAGTCTTGAAGAAGAAATTTGTGCAACAGAACAAAGTTTCATGAAGAAAGACAAATGG  
CCTGGGATCAAAGAGAAGTTGACCTGGAACGCCAACTAGACATTTTGGACCTCAGCAAAATGAAATA  
CTAAATGCGGCACAAAAGTTTGAAGAAGCTACAGGATCAATCCCTGACCCTAGTTTGGCCCTTCCAAA  
TCAACTTGAGATCGCTCTAAGGAAAATTAAGGAGAACATTCGAATAATTCTAGAAACACGGGCAACTT  
GCAAATCACTAGAAGAGAACTAAAAGAGAAAGAAATCTGCTTTAAGGTTAGCAGAACAAAATATACTG  
TCAAGAGACAAAGTAATCAATGAACTGAGGCTTCGATTGCCTGCCACTGCAGAAAGAGAAAAGCTCAT  
AGCTGAGCTAGGCAGAAAAGAGATGGAACCAAATCTCACCACACATTGAAAATTGCTCATCAAACCA  
TTGCAAACATGCAAGCAAGGTTAAATCAAAAAGAAGAAGTATTAAGAAGTATCAACGCTTCTTAGAA  
AAAGCCAGAGAGGAGCAAAGAGAAATTTGTGAAGAAACATGAGGAAGACCTTCATATTCTTCATCACAG  
ATTAGAACTACAGGCTGATAGTTCACTAAATAAATTCAAAACAACGGCTTGGGATTTAATGAAACAGT  
CTCCCACTCCAGTTCCCTACCAACAAGCATTTTATTCGTCTGGCTGAGATGGAACAGACAGTAGCAGAA  
CAAGATGACTCTCTTCCCTCACTCTTGGTCAAACCTAAAGAAAGTATCACAAGATTTGGAGAGACAAAG  
AGAAATCACTGAATTTAAAAGTAAAAGAATTTGAAAATATCAAATTACAGCTTCAAGAAAACCATGAAG  
ATGAAGTGA AAAAGTAAAAGCGGAAGTAGAGGATTTAAAGTATCTTCTGGACCAGTCACAAAAGGAG  
TCACAGTGT TTTAAAATCTGAACTTCAGGCTCAAAAAGAAGCAAATTCAGAGCTCCAACAACCTACAAT  
GAGAAATCTAGTAGAACGGCTAAAGAGCCAAATTAGCCTTGAAGGAGAAAACAACAGAAAGCACTTAGTC  
GGGCACTTTTGAAGTCCGGGCAGAAATGACAGCAGCTGCTGAAGAACGTATTATTTCTGCAACTTCT  
CAAAAAGAGGCCCATCTCAATGTTCAACAAAATCGTTGATCGACATACTAGAGAGCTAAAAGACACAAGT  
TGAAGATTTAAATGAAAATCTTTTAAAATTTGAAAGAAGCACTTAAAACAAGTAAAACAGAGAAAACCT  
CACTAACTGATAATTTGAATGACTTAAATAATGAACTGCAAAAAGAAACAAAAGCCTATAATAAAAATA  
CTTAGAGAGAAAAGAGGAAATGATCAAGAGAAATGATGAACTGAAAAGGCAAATTTAAAAGACTAACCAG  
TGGATTACAGGGCAAACCCCTGACAGATAATAAACAAAGTCTAATTGAAGAACTCCAAGGAAAGTTA  
AAAACTAGAGAACCAATTAGAGGGAAAGGTGGAGGAAGTAGACCTAAAACCTATGAAAAGAAAAGAAAT  
GCTAAAGAAGAATTAATTAGGTGGGAAGAAGGTAAAAGTGGCAAGCCAAAATAGAAGGAATTCGAAA  
CAAGTTAAAAGAGAAAGAGGGGGAAGTCTTTACTTTAACAAAGCAGTTGAATACTTTGAAGGATCTTT  
TTGCCAAAGCCGATAAAGAGAACTTACTTTGCAGAGGAACTAAAACAACCTGGCATGACTGTTGAT  
CAGGTTTTGGGAATACGAGCTTTGGAGTCAGAAAAGAAATTTGGAAGAATTTAAAAGAGAAATCTTGA

CTTAGAAAATGATATATTGTATATGAGGGCCACCAAGCTCTTCCCTCGAGATTCTGTTGTAGAAGATT  
TACATTTACAAAATAGATACCTCCAAGAAAACTTCATGCTTTAGAAAAACAGTTTTCAAAGGATACA  
TATTCTAAGCCTTCAATTTTCAGGAATAGAGTCAGATGATCATTGTGTCAGAGAGAACAGGAGCTTCAGAA  
GGAAAACCTTGAAGTTGTCATCTGAAAATATTGAACTGAAATTTTCAGCTTGAACAAGCAAATAAAGATT  
TGCCAAGATTAAGAATCAAGTCAGAGATTTGAAGGAAATGTGTGAATTTCTTAAGAAAAGAAAAAGCA  
GAAGTTCAGCGGAACTTTGGCCATGTTAGAGGGTCTGGTAGAAGTGGAAAGACAATCCCAGAAGCTGGA  
AAAAACCATTGGTTTTAATGAAAAAGTAGTTGAAAAAGTCCAGAGAGAAAAATGAACAGTTGAAAAAG  
CATCAGGAATATTGACTAGTGAAAAAATGGCTAATATTGAGCAGGAAAAATGAAAAATTTGAAGGCTGAA  
TTAGAAAAACTTAAAGCTCATCTTGGGCATCAGTTGAGCATGCACTATGAATCCAAGACCAAAGGCAC  
AGAAAAAATTATTGCTGAAAATGAAAGGCTTCGTAAAGAACTTAAAAAGAACTGATGCTGCAGAGA  
AATTACGGATAGCAAAGAATAATTTAGAGATATTAATGAGAAGATGACAGTTCAACTAGAAGAGACT  
GGTAAGAGATTGCAGTTTGCAGAAAGCAGAGGTCCACAGCTTGAAGGTGCTGACAGTAAGAGCTGGAA  
ATCCATTGTGGTTACAAGAATGTATGAAACCAAGTTAAAAAGAAATTTGGAACTGATATTGCCAAAAAAA  
ATCAAAGCATTACTGACCTTAAACAGCTTGTAAAAGAAGCAACAGAGAGAGAACAAGTTAACAAA  
TACAATGAAGACCTTGAACAACAGATTAAGATTCTTAAACATGTTCTTGAAGGTGCTGAGACAGAGCA  
AGGCCTTAAACGGGAGCTTCAAGTTCTTAGATTAGCTAATCATCAGCTGGATAAAGAGAAAGCAGAAT  
TAATCCATCAGATAGAAGCTAACAAGGACCAAAGTGGAGCTGAAAGCACCATACCTGATGCTGATCAA  
CTAAAGGAAAAAATAAAGATCTAGAGACACAGCTCAAAATGTCAGATCTAGAAAAGCAGCATTGAA  
GGAGGAAATAAAGAAGCTGAAAAAGAACTGGAAAATTTTGTATCCTTCATTTTTTTGAAGAAATTGAAG  
ATCTTAAGTATAATTACAAGGAAGAAGTGAAGAAGAATAATCTCTTAGAAGAGAAGGTAAAAAACTT  
TCAGAACAATTGGGAGTTGAATTAAGTACCCCTGTTGCTGCTTCTGAAGAGTTTGAAGATGAAGAAGA  
AAGTCTGTTAATTTCCCATTTACTAA

### >CEP290\_preterapia

ATGCCACCTAATATAAACTGGAAAGAAATAATGAAAGTTGACCCAGATGACCTGCCCCGTCAAGAAGA  
ACTGGCAGATAATTTATTGATTTCCCTTATCCAAGGTGGAAGTAAATGAGCTAAAAAGTGAAGCAAG  
AAAATGTGATACACCTTTTCAGAATTACTCAGTCACTAATGAAGATGAAAGCTCAAGAAGTGGAGCTG  
GCTTTGGAAGAAGTAGAAAAAGCTGGAGAAGAACAAGCAAAATTTGAAAATCAATTA AAAACTAAAGT  
AATGAACTGGAAAATGAACTGGAGATGGCTCAGCAGTCTGCAGGTGGACGAGATACTCGGTTTTTAC  
GTAATGAAATTTGCCAECTTAAAAACAATTAGAACAAAAAGATAGAGAATTGGAGGACATGGAAAAG  
GAGTTGGAGAAAGAGAAGAAAGTTAATGAGCAATTGGCTCTTCGAAATGAGGAGGCAGAAAATGAAAA  
CAGCAAATTAAGAAGAGAGAACAACCGTCTAAAGAAAAAGAAATGAACAACCTTTGTGAGGATATTATTG  
ACTACCAGAAACAAATAGATTCACAGAAAGAAACACTTTTATCAAGAAGAGGGGAAGACAGTGACTAC  
CGATCACAGTTGTCTAAAAAAAACATAGAGCTTATCCAATATCTTGATGAAATTCAGACTTTAACAGA  
AGCTAATGAGAAAATTGAAGTTCAGAATCAAGAAATGAGAAAAAATTTAGAAGAGTCTGTACAGGAAA  
TGGAGAAGATGACTGATGAATATAATAGAATGAAAGCTATTGTGCATCAGACAGATAATGTAATAGAT  
CAGTTAAAAAAGAAAACGATCATTATCAACTTCAAGTGCAGGAGCTTACAGATCTTCTGAAATCAAA  
AAATGAAGAAGATGATCCAATTATGGTAGCTGTCAATGCAAAAGTAGAAGAATGGAAGCTAATTTTGT  
CTTCTAAAGATGATGAAATTTATGAGTATCAGCAAATGTTACATAACCTAAGGGAGAACTTAAGAAAT  
GCTCAGCTTGATGCTGATAAAAGTAATGTTATGGCTCTACAGCAGGGTATACAGGAACGAGACAGTCA  
AATTAAGATGCTCACCGAACAGTAGAACAATATACAAAAGAAATGGAAAAGAATACTTGTATTATTG  
AAGATTTGAAAAATGAGCTCCAAAGAAACAAAGGTGCTTCAACCCTTTCTCAACAGACTCATATGAAA  
ATTCAGTCAACGTTAGACATTTTAAAAGAGAAAACATAAAGAGGCTGAGAGAACAGCTGAACTGGCTGA  
GGCTGATGCTAGGGAAAAGGATAAAGAATTAGTTGAGGCTCTGAAGAGGTTAAAAGATTATGAATCGG  
GAGTATATGGTTTGAAGATGCTGTCGTTGAAATAAAGAATTGTAAAAACCAAATTAATAAAGAGAT  
CGAGAGATTGAAAATTAACAAAGGAAATCAATAAACTTGAATTGAAGATCAGTGATTTCTTTGATGA  
AAATGAGGCACTTAGAGAGCGTGTGGGCCTTGAACCAAAGACAATGATTGATTTAACTGAATTTAGAA  
ATAGCAAACACTTAAACAGCAGCAGTACAGAGCTGAAAACCAGATTCTTTTGAAGAGATTGAAAGT

CTAGAGGAAGAACGACTTGATCTGAAAAAAAAAATTCGTCAAATGGCTCAAGAAAGAGGAAAAAGAAG  
TGCAACTTCAGGATTAACCACTGAGGACCTGAACCTAACTGAAAACATTTCTCAAGGAGATAGAATAA  
GTGAAAGAAAATTTGGATTTATTGAGCCTCAAAAATATGAGTGAAGCACAATCAAAGAATGAATTTCTT  
TCAAGAGAACTAATTGAAAAAGAAAGAGATTTAGAAAGGAGTAGGACAGTGATAGCCAAATTTTCAGAA  
TAAATTTAAAAGAATTAGTTGAAGAAAATAAGCAACTTGAAGAAGGTATGAAAGAAATATTGCAAGCAA  
TTAAGGAAATGCAGAAAGATCCTGATGTTAAAGGAGGAGAAACATCTCTAATTATCCCTAGCCTTGAA  
AGACTAGTTAATGCTATAGAATCAAAGAATGCAGAAGGAATCTTTGATGCGAGTCTGCATTTGAAAGC  
CCAAGTTGATCAGCTTACCGGAAGAAATGAAGAATTAAGACAGGAGCTCAGGGAATCTCGGAAAGAGG  
CTATAAATTATTACAGCAGTTGGCAAAGCTAATTTAAAGATAGACCATCTTGAAAAAGAACTAGT  
CTTTTACGACAATCAGAAGGATCAAATGTTGTTTTTAAAGGAATTGACTTACCTGATGGGATAGCACC  
ATCTAGTGCCAGTATCATTAATTTCTCAGAATGAATATTTAATACATTTGTTACAGGAACTAGAAAATA  
AAGAAAAAAGTTAAAGAATTTAGAAGATTTCTCTGAAGATTACAACAGAAAATTTGCTGTAATTCGT  
CATCAACAAAGTTGTTGTATAAAGAATACCTAAGTGAAGAAGGAGACCTGGAAAACAGAATCTAAAAC  
AATAAAAGAGGAAAAGAGAAAACCTTGAGGATCAAGTCCAACAAGATGCTATAAAAGTAAAAGAATATA  
ATAATTTGCTCAATGCTCTTCAGATGGATTTCGGATGAAATGAAAAAATACTTGCAGAAAATAGTAGG  
AAAAATTAAGTTTGGCAAGTGAATGAAAAATCACTTATAAGGCAATATACAACCTTAGTAGAATTTGGA  
GCGACAACCTTAGAAAAGAAAATGAGAAGCAAAAAGAATGAATTTGTTGTCAATGGAGGCTGAAGTTTGTG  
AAAAAATTTGGGTGTTTGCAGAAATTTAAGGAAATGGCCATTTTCAAGATTGCAGCTCTCCAAAAAGTT  
GTAGATAATAGTGTTCCTTTGTCTGAACTAGAAGTGGCTAATAAACAGTACAATGAACTGACTGCTAA  
GTACAGGGACATCTTGCAAAAAGATAATATGCTTGTTCAAAGAACAAGTAACTTGGAACACCTGGAGT  
GAGAAAACATCTCCTTAAAAGAACAAGTGGAGTCTATAAAATAAAGAAGTGGAGATTACCAAGGAAAAA  
CTTCACACTATTGAACAAGCCTGGGAACAGGAACTAAATTAGGTAATGAATCTAGCATGGATAAGGC  
AAAGAAATCAATAACCAACAGTGACATTTGTTCCATTTCAAAAAAATAACTATGCTGGAAATGAAGG  
AATTAATGAAAGGCAGCGGGCTGAACATTTGCAAAAAATGTATGAACACTTACGGACTTCGTTAAAG  
CAAAATGGAGGAACGTAATTTTGAATTGGAAACCAATTTGCTGAGCTTACCAAATCAATTTGGATGC  
ACAGAAGGTGGAACAGATGTTAAGAGATGAATTAGCTGATAGTGTGAGCAAGGCAGTAAGTGTGCTG  
ATAGGCAACGGATTCTAGAATTAGAGAAGAATGAAATGGAACATAAAGTTGAAGTGTCAAACTGAGA  
GAGATTTCTGATATTGCCAGAAGACAAGTTGAAATTTTGAATGCACAACAACAATCTAGGGACAAGGA  
AGTAGAGTCCCTCAGAATGCAACTGCTAGACTATCAGGCACAGTCTGATGAAAAGTCGCTCATTGCCA  
AGTTGCACCAACATAATGTCTCTCTTCAACTGAGTGAGGCTACTGCTCTTGGTAAGTTGGAGTCAATT  
ACATCTAAACTGCAGAAGATGGAGGCCTACAACCTGCGCTTAGAGCAGAACTTGATGAAAAAGAACA  
GGCTCTCTATTATGCTCGTTTGGAGGGAAGAAACAGAGCAAAACATCTGCGCCAAACAATTCAGTCTC  
TACGACGACAGTTTAGTGAGCTTTACCCTTGGCACAACAGGAAAAGTTCTCCAAAACAATGATTCAA  
CTACAAAATGACAAACTTAAGATAATGCAAGAAATGAAAAATTTCTCAACAAGAACATAGAAATATGGA  
GAACAAAACATTGGAGATGGAATTTAAATTTAAAGGGCTGGAAGAGTTAATAAGCACTTTAAAGGATA  
CCAAAGGAGCCAAAAGGTAATCAACTGGCATATGAAAATAGAAGAACTTCGTCTTCAAGAACTTAAA  
CTAAATCGGGAATTAGTCAAGGATAAAGAAGAAATAAAATATTTGAATAACATAATTTCTGAATATGA  
ACGTACAATCAGCAGTCTTGAAGAAGAAATTTGTGCAACAGAACAAGTTTCATGAAGAAAGACAAATGG  
CCTGGGATCAAAGAGAAGTTGACCTGGAACGCCAACTAGACATTTTGGACCGTCAGCAAAATGAAATA  
CTAAATGCGGCACAAAAGTTTGAAGAAGCTACAGGATCAATCCCTGACCCTAGTTTGGCCCTTCCAAA  
TCAACTTGAGATCGCTCTAAGGAAAATTAAGGAGAACATTCGAATAATTTCTAGAAACACGGGCAACTT  
GCAAATCACTAGAAGAGAACTAAAAGAGAAAAGAAATCTGCTTTAAGGTTAGCAGAACAAAATATACTG  
TCAAGAGACAAAGTAATCAATGAACTGAGGCTTCGATTGCCTGCCACTGCAGAAAGAGAAAAGCTCAT  
AGCTGAGCTAGGCAGAAAAGAGATGGAACCAAAATCTCACCACACATTGAAAATTTGCTCATCAAACCA  
TTGCAAACATGCAAGCAAGGTTAAATCAAAAAGAGAAGTATTAAGAAGTATCAACGTCTTCTAGAA  
AAAGCCAGAGAGGAGCAAAGAGAAATTTGTGAAGAAACATGAGGAAGACCTTCATATTTCTCATCACAG  
ATTAGAACTACAGGCTGATAGTTCACTAAATAAATTTCAAAACAACGGCTTGGGATTTAATGAAACAGT  
CTCCCACTCCAGTTCCTACCAACAAGCATTTTATTCGTCTGGCTGAGATGGAACAGACAGTAGCAGAA

CAAGATGACTCTCTTTCTCACTCTTGGTCAAACCTAAAGAAAGTATCACAAGATTTGGAGAGACAAAG  
AGAAATCACTGAATTTAAAAGTAAAAGAATTTGAAAATATCAAATTACAGCTTCAAGAAAACCATGAAG  
ATGAAGTGAAAAAAGTAAAAGCGGAAGTAGAGGATTTAAAAGTATCTTCTGGACCAGTCACAAAAGGAG  
TCACAGTGTTTAAAATCTGAACTTCAGGCTCAAAAAGAAGCAAATTCAGAGCTCCAACAACCTACAAT  
GAGAAATCTAGTAGAACGGCTAAAAGAGCCAATTAGCCTTGAAGGAGAAAACAACAGAAAGCACTTAGTC  
GGGCACTTTTAGAACTCCGGGCAGAAATGACAGCAGCTGCTGAAGAACGTATTATTTCTGCAACTTCT  
CAAAAAGAGGCCCATCTCAATGTTCAACAAATCGTTGATCGACATACTAGAGAGCTAAAAGACACAAGT  
TGAAGATTTAAATGAAAATCTTTTAAAATTGAAAGAAGCACTTAAAACAAGTAAAAACAGAGAAAAC  
CACTAACTGATAATTTGAATGACTTAAATAATGAACTGCAAAAAGAAACAAAAAGCCTATAATAAAATA  
CTTAGAGAGAAAAGAGGAAATGATCAAGAGAAATGATGAACTGAAAAGGCAAATTTAAAAGACTAACCAG  
TGGATTACAGGGCAAACCCCTGACAGATAATAACAAAGTCTAATTGAAGAACTCCAAAGGAAAGTTA  
AAAACTAGAGAACCAATTAGAGGGAAAGGTGGAGGAAGTAGACCTAAAACCTATGAAAGAAAAGAAAT  
GCTAAAGAAGAATTAATTAGGTGGGAAGAAGGTAAAAAGTGGCAAGCCAAAATAGAAGGAATTCGAAA  
CAAGTTAAAAGAGAAAAGAGGGGGAAGTCTTTACTTTAACAAAGCAGTTGAATACTTTGAAGGATCTTT  
TTGCCAAAGCCGATAAAGAGAACTTACTTTGCAGAGGAACTAAAACAACCTGGCATGACTGTTGAT  
CAGGTTTTGGGAAATACGAGCTTTGGAGTCAGAAAAAGAATTGGAAGAATTTAAAAAGAGAAATCTTGA  
CTTAGAAAATGATATATTGTATATGAGGGCCACCAAGCTCTTCTCGAGATTTCTGTTGTAGAAGATT  
TACATTTACAAAATAGATACCTCCAAGAAAACTTCATGCTTTAGAAAAACAGTTTTCAAAGGATACA  
TATTCTAAGCCTTCAATTTTCAAGGAATAGAGTCAGATGATCATTGTGAGAGAGAACAGGAGCTTCAGAA  
GGAAAACCTGAAGTTGTCATCTGAAAATATTGAACTGAAAATTTGAGCTTGAACAAGCAAATAAAGATT  
TGCCAAGATTTAAAAGAAATCAAGTCAGAGATTTGAAGGAAATGTGTGAATTTCTTAAGAAAAGAAAAGCA  
GAAGTTCAAGCGGAACTTTGGCCATGTTAGAGGGTCTGGTGAAGTGGAAAGACAATCCAGAACTGGA  
AAAAACCATTGGTTTTAATGAAAAAAGTAGTTGAAAAAGTCCAGAGAGAAAATGAACAGTTGAAAAAAG  
CATCAGGAATATTGACTAGTGAAAAAATGGCTAATATTGAGCAGGAAAAATGAAAAATTTGAAGGCTGAA  
TTAGAAAAACTTAAAGCTCATCTTGGGCATCAGTTGAGCATGCACTATGAATCCAAGACCAAAGGCAC  
AGAAAAAATTATTGCTGAAAATGAAAGGCTTCGTAAAGAACTTAAAAAGAACTGATGCTGCAGAGA  
AATTACGGATAGCAAAGAATAATTTAGAGATATTAATGAGAAGATGACAGTTCAACTAGAAGAGACT  
GGTAAGAGATTGCAGTTTGCAGAAAGCAGAGGTCCACAGCTTGAAGGTGCTGACAGTAAGAGCTGGAA  
ATCCATTGTGGTTACAAGAATGTATGAAACCAAGTTAAAAGAATTGGAACTGATATTGCCAAAAAAA  
ATCAAAGCATTACTGACCTTAAACAGCTTGTAAAAGAAGCAACAGAGAGAGAACA AAAAGTTAACAAA  
TACAATGAAGACCTTGAACAACAGATTAAGATTCTTAAACATGTTCTTGAAGGTGCTGAGACAGAGCA  
AGGCCTTAAACGGGAGCTTCAAGTTCTTAGATTAGCTAATCATCAGCTGGATAAAGAGAAAGCAGAAT  
TAATCCATCAGATAGAAGCTAACAAGGACCAAAGTGGAGCTGAAAGCACCATACTGATGCTGATCAA  
CTAAAGGAAAAAATAAAGATCTAGAGACACAGCTCAAAAATGTCAGATCTAGAAAAGCAGCATTGAA  
GGAGGAAATAAAGAAGCTGAAAAAAGAACTGGAAAATTTTGATCCTTCATTTTTTTGAAGAAATTGAAG  
ATCTTAAGTATAATTACAAGGAAGAAGTGAAGAAGAATATTCTCTTAGAAGAGAAGGTAAAAAACTT  
TCAGAACAATTTGGGAGTTGAATTAACCTAGCCCTGTTGCTGCTTCTGAAGAGTTTGAAGATGAAGAAGA  
AAGTCCTGTTAATTTCCCATTTAC

### >CEP290\_posterapia

ATGCCACCTAATATAAACTGGAAAGAAATAATGAAAGTTGACCCAGATGACCTGCCCCGTCAAGAAGA  
ACTGGCAGATAATTTATTGATTTCTTATCCAAGGTGGAAGTAAATGAGCTAAAAAGTAAAAGCAAG  
AAAATGTGATACACTTTTTTCAGAACTACTCAGTCACTAATGAAGATGAAAGCTCAAGAAGTGGAGCTG  
GCTTTGGAAGAAGTAGAAAAAGCTGGAGAAGAACAAGCAAAAATTTGAAAATCAATTTAAAACCTAAAGT  
AATGAAACTGGAAAATGAACTGGAGATGGCTCAGCAGTCTGCAGGTGGACGAGATACTCGGTTTTTAC  
GTAATGAAATTTGCCAACTTAAAAACAATTAGAACA AAAAGATAGAGAATTGGAGGACATGGAAAAG  
GAGTTGGAGAAAAGAGAAGAAAGTTAATGAGCAATTGGCTCTTCGAAATGAGGAGGCAGAAAATGAAA  
CAGCAAATTAAGAAGAGAGAACAACGTCTAAAGAAAAGAATGAACAACCTTTGTGAGGATATTATTG

ACTACCAGAAACAAATAGATTTCACAGAAAGAAACACTTTTATCAAGAAGAGGGGAAGACAGTGACTAC  
CGATCACAGTTGTCTAAAAAAACTATGAGCTTATCCAATATCTTGATGAAATTCAGACTTTAACAGA  
AGCTAATGAGAAAATTGAAGTTCAGAATCAAGAAATGAGAAAAATTTAGAAGAGTCTGTACAGGAAA  
TGGAGAAGATGACTGATGAATATAATAGAATGAAAGCTATTGTGCATCAGACAGATAATGTAATAGAT  
CAGTTAAAAAAGAAAACGATCATTATCAACTTCAAGTGCAGGAGCTTACAGATCTTCTGAAATCAAA  
AAATGAAGAAGATGATCCAATTATGGTAGCTGTCAATGCAAAAGTAGAAGAATGGAAGCTAATTTTGT  
CTTCTAAAGATGATGAAATTATTGAGTATCAGCAAATGTTACATAACCTAAGGGAGAACTTAAGAAT  
GCTCAGCTTGATGCTGATAAAAAGTAATGTTATGGCTCTACAGCAGGGTATACAGGAACGAGACAGTCA  
AATTAAGATGCTCACCGAACAGTAGAACAATATACAAAAGAAATGGAAAAGAATACTTGTATTATTG  
AAGATTTGAAAAATGAGCTCCAAAGAAACAAAGGTGCTTCAACCCTTCTCAACAGACTCATATGAAA  
ATTCAGTCAACGTTAGACATTTTAAAAGAGAAAACCTAAAGAGGCTGAGAGAACAGCTGAACTGGCTGA  
GGCTGATGCTAGGGAAAAGGATAAAGAATTAGTTGAGGCTCTGAAGAGGTTAAAAGATTATGAATCGG  
GAGTATATGGTTTAGAAGATGCTGTCGTTGAAATAAAGAATTGTAAAAACCAATTAATAAAGAGAT  
CGAGAGATTGAAATATTAACAAAGGAAATCAATAAAGCTTGAATTGAAGATCAGTGATTTCTTGATGA  
AAATGAGGCACTTAGAGAGCGTGTGGGCCTTGAACCAAAGACAATGATTGATTTAACTGAATTTAGAA  
ATAGCAAACACTTAAAACAGCAGCAGTACAGAGCTGAAAACAGATTCTTTTGAAGAGATTGAAAGT  
CTAGAGGAAGAACGACTTGATCTGAAAAAAAATTCGTCAAATGGCTCAAGAAAGAGGAAAAAGAAG  
TGCAACTTCAGGATTAACCACTGAGGACCTGAACCTAACTGAAAACATTTCTCAAGGAGATAGAATAA  
GTGAAAGAAAATTGGATTTATTGAGCCTCAAAAATATGAGTGAAGCACAATCAAAGAATGAATTTCTT  
TCAAGAGAACTAATTGAAAAAGAAAGAGATTTAGAAAGGAGTAGGACAGTGATAGCCAAATTTAGAA  
TAAATTAAGAATTAGTTGAAGAAAATAAGCAACTTGAAGAAGGTATGAAAGAAATATTGCAAGCAA  
TTAAGGAAATGCAGAAAGATCCTGATGTTAAAGGAGGAGAAACATCTCTAATTATCCCTAGCCTTGAA  
AGACTAGTTAATGCTATAGAATCAAAGAATGCAGAAGGAATCTTTGATGCGAGTCTGCATTTGAAAGC  
CCAAGTTGATCAGCTTACCGGAAGAAATGAAGAATTAAGACAGGAGCTCAGGGAATCTCGGAAAGAGG  
CTATAAATTATTCACAGCAGTTGGCAAAGCTAATTTAAAGATAGACCATCTTGAAAAAGAACTAGT  
CTTTTACGACAATCAGAAGGATCAAATGTTGTTTTTAAAGGAATTGACTTACCTGATGGGATAGCACC  
ATCTAGTGCCAGTATCATTAAATCTCAGAATGAATATTTAATACATTTGTTACAGGAACTAGAAAATA  
AAGAAAAAAGTTAAAGAATTTAGAAGATTTCTTGAAGATTACAACAGAAAATTTGCTGTAATTCGT  
CATCAACAAAGTTGTTGTATAAAGAATACCTAAGTGAAGGAGACCTGGAAAACAGAATCTAAAAC  
AATAAAAGAGGAAAAGAGAAAACCTTGAGGATCAAGTCCAACAAGATGCTATAAAAGTAAAAGAATATA  
ATAATTTGCTCAATGCTCTTCAGATGGATTCCGATGAAATGAAAAAATACTTGCAGAAAATAGTAGG  
AAAATTAAGTTTGAAGTGAATGAAAAATCACTTATAAGGCAATATACAACCTTAGTAGAATTGGA  
GCGACAACCTTAGAAAAGAAAATGAGAAGCAAAGAATGAATTTGTTGTCAATGGAGGCTGAAGTTTGTG  
AAAAAATTGGGTGTTTGCAAAGATTTAAGGAAATGGCCATTTTCAAGATTGCAGCTCTCCAAAAGTT  
GTAGATAATAGTGTCTTTGTCTGAACTAGAAGTGGCTAATAAACAGTACAATGAACTGACTGCTAA  
GTACAGGGACATCTTGCAAAAAGATAATATGCTTGTCAAAGAACAAGTAACTTGGAACACCTGGAGT  
GTCAACCACGAAAACATCTCCTTAAAAGAACAAGTGGAGTCTATAAATAAAGAACTGGAGATTACCAAG  
GAAAACTTCACACTATTGAACAAGCCTGGGAACAGGAACTAAATTAGGTAATGAATCTAGCATGGA  
TAAGGCAAAGAAATCAATAACCAACAGTGACATTTGTTTCCATTTCAAAAAAATAACTATGCTGGAAA  
TGAAGGAATTAATGAAAGGCAGCGGGCTGAACATTGTCAAAAAATGTATGAACACTTACGGACTTCG  
TTAAAGCAAATGGAGGAACGTAATTTTGAATTGGAAACCAAATTTGCTGAGCTTACCAAATCAATTT  
GGATGCACAGAAGGTGGAACAGATGTTAAGAGATGAATTAGCTGATAGTGTGAGCAAGGCAGTAAGTG  
ATGCTGATAGGCAACGGATTCTAGAATTAGAGAAGAATGAAATGGAACCTAAAAGTTGAAGTGTCAAAA  
CTGAGAGAGATTTCTGATATTGCCAGAAGACAAGTTGAAATTTTGAATGCACAACAACAATCTAGGGA  
CAAGGAAGTAGAGTCCCTCAGAATGCAACTGCTAGACTATCAGGCACAGTCTGATGAAAAGTTCGCTCA  
TTGCCAAGTTGCACCAACATAATGTCTCTCTTCAACTGAGTGAGGCTACTGCTCTTGGTAAGTTGGAG  
TCAATTACATCTAACTGCAGAAGATGGAGGCCTACAACCTTGCCTTAGAGCAGAACTTGATGAAAA  
AGAACAGGCTCTCTATTATGCTCGTTTTGGAGGGAAGAAACAGAGCAAAACATCTGCGCCAAACAATTC



AGTCTCTACGACGACAGTTTGTAGTGGAGCTTTACCCTTGGCACAACAGGAAAAGTTCTCCAAAACAATG  
ATTCAACTACAAAATGACAAACTTAAGATAATGCAAGAAAATGAAAAATTTCTCAACAAGAACATAGAAA  
TATGGAGAACAAAACATTGGAGATGGAATTTAAAATTTAAAGGGCCTGGAAGAGTTAATAAGCACTTTAA  
AGGATACCAAAGGAGCCCCAAAAGGTAATCAACTGGCATAATGAAAATAGAAGAACTTCGTCTTCAAGAA  
CTTAAACTAAATCGGGAATTAGTCAAGGATAAAGAAGAAAATAAAATATTTGAATAACATAATTTCTGA  
ATATGAACGTACAATCAGCAGTCTTGAAGAAGAAATTTGTGCAACAGAACAAGTTTCATGAAGAAAGAC  
AAATGGCCTGGGATCAAAGAGAAGTTGACCTGGAACGCCAAGTACATTTTTGACCGTCAGCAAAAAT  
GAAATACTAAATGCGGCACAAAAGTTTGAAGAAGCTACAGGATCAATCCCTGACCCTAGTTTGCCCCCT  
TCCAAATCAACTTGAGATCGCTCTAAGGAAAATTAAGGAGAACATTCGAATAATTTCTAGAAACACGGG  
CAACTTGCAAACTACTAGAAGAGAAAATAAAAGAGAAAAGAAATCTGCTTTAAGGTTAGCAGAACAAAAT  
ATACTGTCAAGAGACAAAGTAATCAATGAACTGAGGCTTCGATTGCCTGCCACTGCAGAAAGAGAAAA  
GCTCATAGCTGAGCTAGGCAGAAAAGAGATGGAACCAAAAATCTCACCACACATTTGAAAATTTGCTCATC  
AAACCATTGCAAACTGCAAGCAAGGTTAAAATCAAAAAGAAAGATTTAAAGAAGTATCAACGTCTT  
CTAGAAAAGCCAGAGAGGAGCAAAGAGAAAATTTGTGAAGAAACATGAGGAAGACCTTCATATTTCTTCA  
TCACAGATTAGAACTACAGGCTGATAGTTCACTAAAATAAATTTCAAACAAACGGCTTGGGATTTAATGA  
AACAGTCTCCCACTCCAGTTCTTACCAACAAGCATTTTATTCGTCTGGCTGAGATGGAACAGACAGTA  
GCAGAACAAGATGACTCTCTTTCTCCTCCTTGGTCAAACATAAGAAAGTATCACAAGATTTGGAGAG  
ACAAAGAGAAAATCACTGAATTTAAAAGTAAAAGAATTTGAAAATATCAAAATACAGCTTCAAGAAAACC  
ATGAAGATGAAGTGAAAAAAGTAAAAGCGGAAGTAGAGGATTTAAAGTATCTTCTGGACCAGTCACAA  
AAGGAGTCACAGTGTTTAAAATCTGAACTTCAGGCTCAAAAAGAAGCAAATTTCAAGAGCTCCAACAAC  
TACAATGAGAAAATCTAGTAGAACGGCTAAAAGAGCCAATTAGCCTTGAAGGAGAAAACAACAGAAAGCAC  
TTAGTCGGGCCTTTTAGAACTCCGGGCAGAAAATGACAGCAGCTGCTGAAGAACGTATTTATTTCTGCA  
ACTTCTCAAAAAGAGGCCCATCTCAATGTTCAACAAATCGTTGATCGACATACTAGAGAGCTAAAGAC  
ACAAGTTGAAGATTTAAATGAAAATCTTTTAAAATTTGAAAAGAAGCACTTAAAACAAGTAAAAACAGAG  
AAAATCACTAACTGATAATTTGAATGACTTAAATAATGAACTGCAAAAAGAAACAAAAGCCTATAAT  
AAAATACTTAGAGAGAAAGAGGAAATTTGATCAAGAGAATGATGAACTGAAAAGGCAAATTTAAAAGACT  
AACCAGTGGATTACAGGGCAAACCCCTGACAGATAATAAACAAGTCTAATTTGAAGAAGTCCAAAGGA  
AAGTTAAAAAACTAGAGAACCAATTAGAGGGAAAGGTGGAGGAAGTAGACCTAAAACCTATGAAAGAA  
AAGAATGCTAAAAGAAGATTAATTTAGGTGGGAAGAAGGTAAAAGTGGCAAGCCAAAATAGAAGGAAT  
TCGAAACAAGTTAAAAGAGAAAAGAGGGGGAAGTCTTTACTTTAACAAAGCAGTTGAATACTTTGAAGG  
ATCTTTTTGCCAAAGCCGATAAAGAGAAAATTTACTTTGCAGAGGAAAATAAAACAACCTGGCATGACT  
GTTGATCAGGTTTTGGGAATACGAGCTTTGGAGTCAGAAAAAGAATTTGGAAGAATTTAAAAAGAGAAA  
TCTTGACTTAGAAAATGATATATTTGTATATGAGGGCCCAAGCTCTTCTCGAGATTTCTGTTGTAG  
AAGATTTACATTTACAAAATAGATACCTCCAAGAAAACCTTCATGCTTTAGAAAACAGTTTTTCAAAG  
GATACATATTTAAGCCTTCAATTTTCAGGAATAGAGTCAGATGATCATTGTCAGAGAGAACAGGAGCT  
TCAGAAGGAAAACCTGAAAGTTGTCATCTGAAAATATTGAACTGAAATTTGAGCTTGAACAAGCAAATA  
AAGATTTGCCAAGATTAAGAATCAAGTCAGAGATTTGAAGGAAATGTGTGAATTTCTTAAAGAAAGAA  
AAAGCAGAAGTTCAGCGGAAACTTGGCCATGTTAGAGGGTCTGGTAGAAGTGGAAAGACAATCCCAGA  
ACTGGAAAAAACCTTGGTTTAAATGAAAAAGTAGTTGAAAAGTCCAGAGAGAAAATGAACAGTTGA  
AAAAAGCATCAGGAATATTGACTAGTGAAAAAATGGCTAATATTGAGCAGGAAAATGAAAAATTTGAAG  
GCTGAATTAGAAAAACTTAAAGCTCATCTTTGGGCATCAGTTGAGCATGCACATGAATCCAAGACCAA  
AGGCACAGAAAAAATTTATTGCTGAAAATGAAAGGCTTCGTAAAGAAGTAAAAGAAAATGATGCTG  
CAGAGAAATTACGGATAGCAAAGAATAATTTAGAGATATTTAAATGAGAAGATGACAGTTCAACTAGAA  
GAGACTGGTAAGAGATTGCAGTTTGCAGAAAAGCAGAGGTCCACAGCTTGAAGGTGCTGACAGTAAGAG  
CTGGAAATCCATTGTGGTTACAAGAATGTATGAAACCAAGTTAAAAGAAATGGAAACTGATATTGCCA  
AAAAAATCAAAGCATTACTGACCTTAAACAGCTTGTAAGAAGCAACAGAGAGAGAACAAAAAGTT  
AACAAATACAATGAAGACCTTGAACAACAGATTAAGATTTTAAACATGTTCTTGAAGGTGCTGAGAC  
AGAGCAAGGCCTTAAACGGGAGCTTCAAGTTCTTAGATTAGCTAATCATCAGCTGGATAAAGAGAAAG

CAGAATTAATCCATCAGATAGAAGCTAACCAAGGACCAAAGTGGAGCTGAAAGCACCATACCTGATGCT  
GATCAACTAAAGGAAAAAATAAAAGATCTAGAGACACAGCTCAAATGTCAGATCTAGAAAAGCAGCA  
TTTGAAGGAGGAAATAAAGAAGCTGAAAAAGAAGCTGGAAAATTTTGATCCTTCATTTTTTTGAAGAAA  
TTGAAGATCTTAAGTATAATTACAAGGAAGAAGTGAAGAAGAATATTCTCTTAGAAGAGAAGGTAAAA  
AAACTTTTCAGAACAAATTGGGAGTTGAATTAAGCTAGCCCTGTTGCTGCTTCTGAAGAGTTTGAAGATGA  
AGAAGAAAGTCCCTGTTAATTTCCCCATTTACTAA

- Seqüències del **Cas 3 – Psoriasis**:

\* La seqüència preteràpia té una mutació no sinònima a p.Gly117Ser (marcat en vermell). El codó mutat està subratllat a les seqüències de nucleòtids. La seqüència posteràpia ha substituït aquest codó per un codó STOP.

>CARD14\_proteina\_wt

ATGGGGAACTGTGCCGCAGGGACTCCGCACTCACGGCACTGGACGAGGAGACACTGTGGGAGATGAT  
GGAGAGCCACCGCCACAGGATCGTACGCTGCATCTGCCCCAGCCGCTCACCCCCTACCTGCGCCAGG  
CCAAGGTGCTGTGCCAGCTGGACGAGGAGGAGGTGCTGCACAGCCCCGGCTCACCAACAGCGCCATG  
CGGGCCGGGCACTTGTGATTTGCTGAAGACTCGAGGGAAGAACGGGGCCATCGCCTTCTGGAGAG  
CCTGAAGTTCCACAACCCTGACGTCTACACCCTGGTCCACCGGGCTGCAGCCTGATGTTGACTTCAGTA  
ACTTTAGCGGTCTCATGGAGACATCCAAGCTGACCGAGTGCCTGGCTGGGGCCATCGGCAGCCTGCAG  
GAGGAGCTGAACCAGGAAAAGGGGCAGAAGGAGGTGCTGCTGCGGCGGTGCCAGCAGCTGCAGGAGCA  
CCTGGGCCTGGCCGAGACCCGTGCCGAGGGCCTGCACCAGCTGGAGGCTGACCACAGCCGCATGAAGC  
GTGAGGTTAGCGCACACTTCCATGAGGTGCTGAGGCTGAAGGACGAGATGCTCAGCCTCTCGCTGCAC  
TATAGCAATGCGCTGCAGGAGAAGGAGCTGGCCGCTCACGCTGCCGCAGCCTGCAGGAGGAGCTGTA  
TCTACTGAAGCAGGAGCTGCAGCGAGCCAACATGGTTTCTCCTGTGAGCTGGAATTGCAAGAGCAGT  
CCCTGAGGACAGCCAGCGACCAGGAGTCCGGGGATGAGGAGCTGAACCGCTGAAGGAGGAGAATGAG  
AAACTGCGCTCGCTGACTTTTACGCTGGCGGAGAAGGACATTTCTGGAGCAGAGCCTGGACGAGGCGCG  
GGGAGCCGACAGGAGCTGGTGGAGCGCATCCACTCGCTGCGGGAGCGGGCCGTGGCTGCCGAGAGGC  
AGCGAGAGCAGTACTGGGAAGAGAAGGAACAGACCCTGCTGCAGTTCCAGAAGAGTAAGATGGCCTGC  
CAACTCTACAGGGAGAAGGTGAATGCGCTGCAGGCCAGGTGTGCGAGCTGCAGAAGGAGCGAGACCA  
GGCGTACTCCGCGAGGGACAGTGTCTCAGAGGGAGATTTCCAGAGCCTGGTGGAGAAGGACTCCCTCC  
GCAGGCAGGTGTTGAGCTGACGGACCAGGTCTGCGAGCTGCGCACACAGCTTCCGCCAGCTGCAGGCA  
GAGCCTCCGGGTGTGCTCAAGCAGGAAGCCAGGACCAGGGAGCCCTGTCCACGGGAGAAGCAGCGGCT  
GGTGGGATGCATGCCATCTGCCCCAGAGACGACAGCGACTGCAGCCTCGTCAGCTCCACAGAGTCTC  
AGCTCTTGTCGGACCTGAGTGCCACGTCCAGCCGCGAGCTGGTGGACAGCTTCCGCTCCAGCAGCCCC  
GCGCCCCCAGCCAGCAGTCCCTGTACAAGCGGGTGGCCGAGGACTTCGGGGAAGAACCCTGGTCTTT  
CAGCAGCTGCCTGGAGATCCCGGAGGGAGACCCGGGAGCCCTGCCGGGAGCTAAGGCAGGCGACCCAC  
ACCTGGATTATGAGCTCCTAGACACGGCAGACCTTCCGCAGCTGGAAAGCAGCCTGCAGCCAGTCTCC  
CCTGGAAGGCTTGATGTCTCGGAGAGCGGCTCCTCATGCGGCGGAGGCCAGCCCGCAGGATCCTGAG  
CCAGGTCACCATGCTGGCGTTCAGGGGGATGCATTGCTGGAGCAGATCAGCGTCATCGGCGGGAACC  
TCACGGGCATCTTATCCACCGGGTCACCCCGGGCTCGGCGGCGGACCAGATGGCCTTGCGCCCGGGC  
ACCCAGATTGTGATGGTTGATTACGAAGCCTCAGAGCCCTTGTTCAGGAGTCTTGGAGGACACGAC  
CCTGGAGGAGGCCGTGGGGCTTCTCAGGAGGGTGGACGGCTTCTGCTGCCTGTCTGTGAAGGTCAACA  
CGGACGGTTATAAGAGGCTACTCCAGGACCTGGAGGCCAAAGTGGCGACCTCGGGGGACTCATTCTAC  
ATCCGGGTCAACCTGGCCATGGAGGGCAGGGCCAAAGGGGAGCTGCAGGTGCATTGCAACGAGGTCTT  
GCACGTCACCGACACCATGTTCCAGGGCTGCGGCTGCTGGCATGCCACCAGCGTGAAGTCTTACACCA  
TGAAGGATACTGCCGCGCACGGCACCATCCCCAACTACTCCAGGTGA

>CARD14\_preterapia

ATG GGGGAACTGTGCCG CAGGGACTCCGCACTCACGGCACTGGACGAGGAGACACTGTGGGAGATGAT  
GGAGAGCCACCGCCACAGGATCGTACGCTGCATCTGCCCCAGCCGCCTCACCCCCTACCTGCGCCAGG  
CCAAGGTGCTGTGCCAGCTGGACGAGGAGGAGGTGCTGCACAGCCCCGGCTCACCAACAGCGCCATG  
CGGGCCGGGCACTTGTGGATTTGCTGAAGACTCGAGGGAAAGAACGGGGCCATCGCCTTCTGGAGAG  
CCTGAAGTTCCACAACCCTGACGTCTACACCCTGGTCACCGGGCTGCAGCCTGATGTTGACTTCAGTA  
ACTTTAGCAGTCTCATGGAGACATCCAAGCTGACCGAGTGCCTGGCTGGGGCCATCGGCAGCCTGCAG  
GAGGAGCTGAACCAGGAAAAGGGGCAGAAGGAGGTGCTGCTGCGGCGGTGCCAGCAGCTGCAGGAGCA  
CCTGGGCCTGGCCGAGACCCGTGCCGAGGGCCTGCACCAGCTGGAGGCTGACCACAGCCGCATGAAGC  
GTGAGGTTAGCGCACACTTCCATGAGGTGCTGAGGCTGAAGGACGAGATGCTCAGCCTCTCGCTGCAC  
TATAGCAATGCGCTGCAGGAGAAGGAGCTGGCCGCCTCACGCTGCCGCAGCCTGCAGGAGGAGCTGTA  
TCTACTGAAGCAGGAGCTGCAGCGAGCCAACATGGTTTCTCCTGTGAGCTGGAATTGCAAGAGCAGT  
CCCTGAGGACAGCCAGCGACCAGGAGTCCGGGGATGAGGAGCTGAACCGCCTGAAGGAGGAGAATGAG  
AAACTGCGCTCGCTGACTTTTCAGCCTGGCGGAGAAGGACATTTCTGGAGCAGAGCCTGGACGAGGCGCG  
GGGAGCCGACAGGAGCTGGTGGAGCGCATCCACTCGCTGCGGGAGCGGGCCGTGGCTGCCGAGAGGC  
AGCGAGAGCAGTACTGGGAAGAGAAGGAACAGACCCTGCTGCAGTTCCAGAAGAGTAAGATGGCCTGC  
CAACTCTACAGGGAGAAGGTGAATGCGCTGCAGGCCAGGTGTGCGAGCTGCAGAAGGAGCGAGACCA  
GGCGTACTCCGCGAGGGACAGTGTCTCAGAGGGAGATTTCCAGAGCCTGGTGGAGAAGGACTCCCTCC  
GCAGGCAGGTGTTCGAGCTGACGGACCAGGTCTGCGAGCTGCGCACACAGCTTCGCCAGCTGCAGGCA  
GAGCCTCCGGGTGTGCTCAAGCAGGAAGCCAGGACCAGGGAGCCCTGTCCACGGGAGAAGCAGCGGCT  
GGTGGGATGCATGCCATCTGCCCCAGAGACGACAGCGACTGCAGCCTCGTCAGCTCCACAGAGTCTC  
AGCTCTTGTCGGACCTGAGTGCCACGTCCAGCCGCGAGCTGGTGGACAGCTTCCGCTCCAGCAGCCCC  
GCGCCCCCAGCCAGCAGTCCCTGTACAAGCGGGTGGCCGAGGACTTCGGGGAAGAACCCTGGTCTTT  
CAGCAGCTGCCTGGAGATCCCGGAGGGAGACCCGGGAGCCCTGCCGGGAGCTAAGGCAGGGCAGCCAC  
ACCTGGATTATGAGCTCCTAGACACGGCAGACCTTCCGCGAGCTGGAAAGCAGCCTGCAGCCAGTCTCC  
CCTGGAAGGCTTGATGTCTCGGAGAGCGGCGTCTCATGCGGCGGAGGCCAGCCCGCAGGATCCTGAG  
CCAGGTACCATGCTGGCGTTCAGGGGGATGCATTGCTGGAGCAGATCAGCGTCATCGGCGGGAACC  
TCACGGGCATCTTCATCCACCGGGTCACCCCGGGCTCGGCGGCGGACCAGATGGCCTTGCGCCCGGGC  
ACCCAGATTGTGATGGTTGATTACGAAGCCTCAGAGCCCTTGTTCAGGCAGTCTTGGAGGACACGAC  
CCTGGAGGAGGCCGTGGGGCTTCTCAGGAGGGTGGACGGCTTCTGCTGCCTGTCTGTGAAGGTCAACA  
CGGACGGTTATAAGAGGCTACTCCAGGACCTGGAGGCCAAAGTGGCGACCTCGGGGGACTCATTCTAC  
ATCCGGGTCAACCTGGCCATGGAGGGCAGGGCCAAAGGGGAGCTGCAGGTGCATTGCAACGAGGTCTT  
GCACGTCACCGACACCATGTTCCAGGGCTGCGGCTGCTGGCATGCCACCAGCGTGAACCTTTACACCA  
TGAAGGATACTGCCGCGCACGGCACCATCCCCAACTACTCCAGGTGA

>CARD14\_postterapia

ATG GGGGAACTGTGCCG CAGGGACTCCGCACTCACGGCACTGGACGAGGAGACACTGTGGGAGATGAT  
GGAGAGCCACCGCCACAGGATCGTACGCTGCATCTGCCCCAGCCGCCTCACCCCCTACCTGCGCCAGG  
CCAAGGTGCTGTGCCAGCTGGACGAGGAGGAGGTGCTGCACAGCCCCGGCTCACCAACAGCGCCATG  
CGGGCCGGGCACTTGTGGATTTGCTGAAGACTCGAGGGAAAGAACGGGGCCATCGCCTTCTGGAGAG  
CCTGAAGTTCCACAACCCTGACGTCTACACCCTGGTCACCGGGCTGCAGCCTGATGTTGACTTCAGTA  
ACTTTAGCTGACTCATGGAGACATCCAAGCTGACCGAGTGCCTGGCTGGGGCCATCGGCAGCCTGCAG  
GAGGAGCTGAACCAGGAAAAGGGGCAGAAGGAGGTGCTGCTGCGGCGGTGCCAGCAGCTGCAGGAGCA  
CCTGGGCCTGGCCGAGACCCGTGCCGAGGGCCTGCACCAGCTGGAGGCTGACCACAGCCGCATGAAGC  
GTGAGGTTAGCGCACACTTCCATGAGGTGCTGAGGCTGAAGGACGAGATGCTCAGCCTCTCGCTGCAC  
TATAGCAATGCGCTGCAGGAGAAGGAGCTGGCCGCCTCACGCTGCCGCAGCCTGCAGGAGGAGCTGTA  
TCTACTGAAGCAGGAGCTGCAGCGAGCCAACATGGTTTCTCCTGTGAGCTGGAATTGCAAGAGCAGT

CCCTGAGGACAGCCAGCGACCAGGAGTCCGGGGATGAGGAGCTGAACCGCCTGAAGGAGGAGAATGAG  
AAACTGCGCTCGCTGACTTTTCAGCCTGGCGGAGAAGGACATTTCTGGAGCAGAGCCTGGACGAGGCGCG  
GGGGAGCCGACAGGAGCTGGTGGAGCGCATCCACTCGCTGCGGGAGCGGGCCGTGGCTGCCGAGAGGC  
AGCGAGAGCAGTACTGGGAAGAGAAGGAACAGACCCTGCTGCAGTTCCAGAAGAGTAAGATGGCCTGC  
CAACTCTACAGGGAGAAGGTGAATGCGCTGCAGGCCAGGTGTGCGAGCTGCAGAAGGAGCGGAGACCA  
GGCGTACTCCGCGAGGGACAGTGTCTCAGAGGGAGATTTCCAGAGCCTGGTGGAGAAGGACTCCCTCC  
GCAGGCAGGTGTTTCGAGCTGACGGACCAGGTCTGCGAGCTGCGCACACAGCTTTCGCCAGCTGCAGGCA  
GAGCCTCCGGGTGTGCTCAAGCAGGAAGCCAGGACCAGGGAGCCCTGTCCACGGGAGAAGCAGCGGCT  
GGTGGGATGCATGCCATCTGCCCCAGAGACGACAGCGACTGCAGCCTCGTTCAGCTCCACAGAGTCTC  
AGCTCTTGTCGGACCTGAGTGCCACGTCCAGCCGCGAGCTGGTGGACAGCTTCCGCTCCAGCAGCCCC  
GCGCCCCCAGCCAGCAGTCCCTGTACAAGCGGGTGGCCGAGGACTTCGGGGAAGAACCCTGGTCTTT  
CAGCAGCTGCCTGGAGATCCCGGAGGGAGACCCGGGAGCCCTGCCGGGAGCTAAGGCAGGCGACCCAC  
ACCTGGATTATGAGCTCCTAGACACGGCAGACCTTCCGCGAGCTGGAAAGCAGCCTGCAGCCAGTCTCC  
CCTGGAAGGCTTGATGTCTCGGAGAGCGGCGTCTCATGCGCGGAGGCCAGCCCGCAGGATCCTGAG  
CCAGGTCACCATGCTGGCGTTCCAGGGGGATGCATTGCTGGAGCAGATCAGCGTCATCGGCGGGAACC  
TCACGGGCATCTTCATCCACCGGGTCACCCCGGGCTCGGCGGCGGACCAGATGGCCTTGCGCCCGGGC  
ACCCAGATTGTGATGGTTGATTACGAAGCCTCAGAGCCCTTGTTCAGGCAGTCTTGAGGACACGAC  
CCTGGAGGAGGCCGTGGGGCTTCTCAGGAGGGTGGACGGCTTCTGCTGCCTGTCTGTGAAGGTCAACA  
CGGACGGTTATAAGAGGCTACTCCAGGACCTGGAGGCCAAAGTGGCGACCTCGGGGGACTCATTCTAC  
ATCCGGGTCAACCTGGCCATGGAGGGCAGGGCCAAAGGGGAGCTGCAGGTGCATTGCAACGAGGTCTT  
GCACGTCACCGACACCATGTTCCAGGGCTGCGGCTGCTGGCATGCCACCGCGTGAAGTCTTACACCA  
TGAAGGATACTGCCGCGCACGGCACCATCCCCAACTACTCCAGG**TGA**

#### - Seqüències del Cas 4 – Color dels ulls

\* La seqüència preteràpia té una mutació no sinònima a c.1865 T > C (p.Leu622Pro). El codó mutat està subratllat a les seqüències de nucleòtids. La seqüència posteràpia té una deleció de 12 nucleòtids, incloent el codó afectat.

#### >OCA2\_proteina\_wt

**ATG**CATCTGGAGGGCAGAGACGGCAGGCGGTACCCCGGCGCGCCGGCGGTGGAGCTCCTGCAGACGTC  
CGTGCCCAGCGGACTCGCTGAACTTGTGGCCGGCAAGCGCAGGCTTCCTCGGGGAGCCGGTGGAGCTG  
ACCCCTCGCACTCCTGCCCCAGGGGGGCTGCCGGGCAGAGCTCTTGGGCTCCTGCAGGCCAGGAGTTT  
GCTTCATTCTCACAAAAGGGAGGTCTCACTCTTCTTTGCCCCAGATGTCCAGCTCCAGGTCTAAAGA  
TTCTTGCTTTACAGAAAACACTCCTTTGCTGAGGAATTCTTACAGGAGAAAGGGTACGGTGCATAC  
CTGTTTACCATCCAGAGTTCATCACTGCTGAAGAGTCTTGGGAAGACAGCTCTGCTGACTGGGAGCGA  
AGATACCTGCTAAGCAGGGAGGTGTCTGGTCTGTCTGCATCTGCCTCCTCCGAGAAGGGAGACCTTCT  
GGACAGCCCGCACATCCGACTCCGCTCTTTCCAAGCTGAGGCGCTGTGTGCAGTGGCTGAAAGTCATGG  
GCCTGTTTGCCTTTGTGGTGTGTGTTCTATTTTGTTCAGCCTATATCCGGATCAAGGAAAGCTCTGG  
CAGCTGTTGGCCTTATCACCGCTGGAGAATACTCCGTGAACCTTAGCAGCCACGTGGACTCCACGCT  
GCTGCAGGTGGACCTGGCAGGGGCCCTAGTGGCCAGTGGGCCGAGTCTGCTGGGAGGGAAGAGCACA  
TCGTGGTGGAGCTGACCCAGGCTGACGCTTTGGGCTCCAGGTGGCGGGCGGCCACAGCAGGTCACTCAC  
AACTGGACGGTGTATTTAAATCCGAGGAGAAGCGAGCACTCAGTGATGAGCAGGACCTTTGAGGTACT  
GACCAGAGAGACGGTGTCCATCAGCATCCGGGCTCCCTGCAGCAGACCCAGGCTGTCCCTCTTTTGA  
TGGCTCATCAGTACCTCCGCGGAAGTGTAGAAACCCAGGTGACCATCGCGACGGCCATCCTCGCGGGC  
GTCTACGCGCTGATCATATTTGAGATCGTGCACAGAACTCTGGCGGCCATGCTGGGTTCCTTGCAGC  
ACTGGCAGCACTGGCTGTGATTGGCGATAGACCCAGCCTGACCCATGTGGTGGAGTGGATTGATTTTG

AGACGCTGGCCCTGCTGTTTTGGCATGATGATCTTAGTAGCCATATTTTCAGAAACGGGATTTTTTCGAT  
TATTGTGCTGTAAAGGCATACCGGCTCTCCCGGGGACGGGTGTGGGCCATGATCATCATGCTCTGTCT  
CATCGCGGCCGTCTCTCTGCTTCTTGGACAACGTACCACCATGCTCCTCTTCACGCCTGTGACCA  
TAAGGTTGTGTGAGGTGCTCAACCTTGATCCAAGACAAGTCCTGATTGCAGAAGTGATCTTCACAAAC  
ATTGGAGGAGCTGCCACTGCCATCGGGGACCCCTCCAAATGTCATTATTGTTTCCAACCAAGAGCTGAG  
GAAGATGGGCCTGGACTTTGCCGGATTCACTGCACACATGTTTATTGGGATTTGCCTTGTCTCTCTGG  
TCTGCTTTCCGCTCCTCAGACTCCTTTACTGGAACAGAAAGCTTTATAACAAGGAACCCAGTGAGATT  
GTTGAACTGAAGCACGAGATTCACGTCTGGCGCCTGACTGCTCAGCGCATCAGCCCGGCCAGCCGCGA  
GGAGACAGCTGTGCGCCGCTGCTGCTGGGGAAGGTGCTGGCACTGGAGCACCTGCTCGCCCGGAGGC  
TGCACACCTTCCACAGACAGATCTCACAGGAGGACAAAAATGGGAGACCAATATCCAAGAACTCCAA  
AAAAAGCATAGGATATCTGACGGGATTCTGCTCGCCAAATGCCTGACAGTGTGGGATTTGTTATCTT  
CATGTTTTTCTCAATTTCGTTTGTCCCTGGCATTTCATCTTGATCTTGGATGGATTGCTATTCTGGGTG  
CCATCTGGTTGCTAATTTTAGCTGATATTCATGATTTTGGAGATAATTCTACACAGAGTGGAATGGGCA  
ACCTTCTGTTTTTTCAGCGCTCTTTGTTCTGATGGAGGCATTGGCACATCTCCACTTAATAGAATA  
TGTGGAGAACAACTGCTTTGCTAATAAAGATGGTCCCAGAGGAGCAGCGCCTCATAGCCGCCATTG  
TCCTGGTGGTGTGGGTCTCAGCCCTGGCGTCGTCCTGATTGACAACATCCCGTTCACTGCTACCATG  
ATCCCCTGCTCCTGAACCTGAGCCACGACCCTGAGGTTGGCCTGCCCGCACCGCCGCTCATGTATGC  
CCTGGCCTTCGGTGCTTGCTGGGAGGTAACGGGACACTGATTGGCGCTCGGCAAACGTCGTGTGTG  
CAGGGATTGCAGAACAGCATGGATATGGGTTCTCCTTCATGGAATTTTTTCAGGCTGGGCTTCCCAATG  
ATGTTGTGTCTGCACTGTTGGGATGTGTTATCTCCTTGTGGCTCATGTGGTGGTGGGATGGAATTA

A

### >OCA2\_preterapia

ATGCATCTGGAGGGCAGAGACGGCAGGCGGTACCCCGGCGCGCCGGCGGTGGAGCTCCTGCAGACGTC  
CGTGCCCAGCGGACTCGCTGAACTTGTGGCCGGAAGCGCAGGCTTCCTCGGGGAGCCGGTGGAGCTG  
ACCCCTCGCACTCCTGCCCCAGGGGGGCTGCCGGGCAGAGCTCTTGGGCTCCTGCAGGCCAGGAGTTT  
GCTTCATTCCACAAAAGGGAGGTCTCACTCTTCTTTGCCCCAGATGTCCAGCTCCAGGTCTAAAGA  
TTCTGCTTTACAGAAAACACTCCTTTGCTGAGGAATTCCTTACAGGAGAAAGGGTACGGTGCATAC  
CTGTTTACCATCCAGAGTTCATCACTGCTGAAGAGTCTTGGGAAGACAGCTCTGCTGACTGGGAGCGA  
AGATACCTGCTAAGCAGGGAGGTGTCTGGTCTGTCTGCATCTGCCTCCTCCGAGAAGGGAGACCTTCT  
GGACAGCCCGCACATCCGACTCCGTCTTTCCAAGCTGAGGCGCTGTGTGCAGTGGCTGAAAGTCATGG  
GCCTGTTTGCCTTTGTGGTGCTGTGTTCTATTTTGTTCAGCCTATATCCGGATCAAGGAAAGCTCTGG  
CAGCTGTTGGCCTTATCACCGCTGGAGAACTACTCCGTGAACCTTAGCAGCCACGTGGACTCCACGCT  
GCTGCAGGTGGACCTGGCAGGGGCCCTAGTGGCCAGTGGGCGGAGTCGTCTGGGAGGGAAGAGCACA  
TCGTGGTGGAGCTGACCCAGGCTGACGCTTTGGGCTCCAGGTGGCGGGCGGCCACAGCAGGTCACTCAC  
AACTGGACGGTGTATTTAAATCCGAGGAGAAGCGAGCACTCAGTGATGAGCAGGACCTTTGAGGTA  
GACCAGAGAGACGGTGTCCATCAGCATCCGGGCCCTCCCTGCAGCAGACCCAGGCTGTCCCTCTTTTGA  
TGGTCTATCAGTACCTCCGCGGAAGTGTAGAAACCCAGGTGACCATCGCGACGGCCATCCTCGCGGGC  
GTCTACGCGCTGATCATATTTGAGATCGTGCACAGAACTCTGGCGGCCATGCTGGGTTCCTTGCAGC  
ACTGGCAGCACTGGCTGTGATTGGCGATAGACCCAGCCTGACCCATGTGGTGGAGTGGATTGATTTTG  
AGACGCTGGCCCTGCTGTTTTGGCATGATGATCTTAGTAGCCATATTTTCAGAAACGGGATTTTTTCGAT  
TATTGTGCTGTAAAGGCATACCGGCTCTCCCGGGGACGGGTGTGGGCCATGATCATCATGCTCTGTCT  
CATCGCGGCCGTCTCTCTGCTTCTTGGACAACGTACCACCATGCTCCTCTTCACGCCTGTGACCA  
TAAGGTTGTGTGAGGTGCTCAACCTTGATCCAAGACAAGTCCTGATTGCAGAAGTGATCTTCACAAAC  
ATTGGAGGAGCTGCCACTGCCATCGGGGACCCCTCCAAATGTCATTATTGTTTCCAACCAAGAGCTGAG  
GAAGATGGGCCTGGACTTTGCCGGATTCACTGCACACATGTTTATTGGGATTTGCCTTGTCTCTCTGG  
TCTGCTTTCCGCTCCTCAGACTCCTTTACTGGAACAGAAAGCTTTATAACAAGGAACCCAGTGAGATT  
GTTGAACTGAAGCACGAGATTCACGTCTGGCGCCTGACTGCTCAGCGCATCAGCCCGGCCAGCCGCGA

GGAGACAGCTGTGCGCCGCTGCTGCTGGGGAAGGTGCTGGCACTGGAGCACCTGCTCGCCCGGAGGC  
TGCACACCTTCCACAGACAGATCTCACAGGAGGACAAAAATGGGAGACCAATATCCAAGAACTCCAA  
AAAAAGCATAGGATATCTGACGGGATTCCGCTCGCCAAATGCCTGACAGTGTTGGGATTTGTTATCTT  
CATGTTTTTCCCTCAATTCGTTTGTCCCTGGCATTTCATCTTGATCTTGGATGGATTGCTATTCTGGGTG  
CCATCTGGTTGCTAATTTTAGCTGATATTCATGATTTTGGAGATAATTCTACACAGAGTGGAAATGGGCA  
ACCCCTTCTGTTTTTGCAGCGCTCTTTGTTCTGATGGAGGCATTGGCACATCTCCACTTAATAGAATA  
TGTTGGAGAACAACTGCTTTGCTAATAAAGATGGTCCCAGAGGAGCAGCGCCTCATAGCCGCCATTG  
TCCTGGTGGTGTGGGTCTCAGCCCTGGCGTCGTCCTGATTGACAACATCCCGTTCACTGCTACCATG  
ATTCCCGTGCTCCTGAACCTGAGCCACGACCCTGAGGTTGGCCTGCCCGCACCGCCGCTCATGTATGC  
CCTGGCCTTCGGTGCTTGCTGGGAGGTAACGGGACACTGATTGGCGCTCGGCAAACGTCGTGTGTG  
CAGGGATTGCAGAACAGCATGGATATGGGTTCCTTCATGGAATTTTTTCAGGCTGGGCTTCCCAATG  
ATGTTGTGCTCCTGCACTGTTGGGATGTGTTATCTCCTTGTGGCTCATGTGGTGGTGGGATGGAATTA

>OCA2\_posterapia

ATGCATCTGGAGGGCAGAGACGGCAGGCGGTACCCCGGCGCGCCGGCGGTGGAGCTCCTGCAGACGTC  
CGTGCCAGCGGACTCGCTGAACTTGTGGCCGGAAGCGCAGGCTTCCTCGGGGAGCCGGTGGAGCTG  
ACCCCTCGCACTCCTGCCCCAGGGGGGCTGCCGGCAGAGCTCTTGGGCTCCTGCAGGCCAGGAGTTT  
GCTTCATTCCCTCACAAAAGGGAGGTCTCACTCTTCTTTGCCCCAGATGTCCAGCTCCAGGTCTAAAGA  
TTCTGCTTTACAGAAAACACTCCTTTGCTGAGGAATTCCTTACAGGAGAAAGGGTCACGGTGCATAC  
CTGTTTACCATCCAGAGTTCATCACTGCTGAAGAGTCTTGGGAAGACAGCTCTGCTGACTGGGAGCGA  
AGATACCTGCTAAGCAGGGAGGTGTCTGGTCTGTCTGCATCTGCCTCCTCCGAGAAGGGAGACCTTCT  
GGACAGCCCGCACATCCGACTCCGTCTTTCCAAGCTGAGGCGCTGTGTGCAGTGGCTGAAAGTCATGG  
GCCTGTTTGCCTTTGTGGTGTCTGTGTTCTATTTTGTTCAGCCTATATCCGGATCAAGGAAAGCTCTGG  
CAGCTGTTGGCCTTATCACCGCTGGAGAACTACTCCGTGAACCTTAGCAGCCACGTGGACTCCACGCT  
GCTGCAGGTGGACCTGGCAGGGGCCCTAGTGGCCAGTGGGCGAGTCTGCTCCTGGGAGGGAAGAGCACA  
TCGTGGTGGAGCTGACCCAGGCTGACGCTTTGGGCTCCAGGTGGCGGGCGGCCACAGCAGGTCACTCAC  
AACTGGACGGTGTATTTAAATCCGAGGAGAAGCGAGCACTCAGTGATGAGCAGGACCTTTGAGGTACT  
GACCAGAGAGACGGTGTCCATCAGCATCCGGGCCCTCCCTGCAGCAGACCCAGGCTGTCCCTCTTTTGA  
TGGCTCATCAGTACCTCCGCGGAAGGTGTAGAAACCCAGGTGACCATCGCGACGGCCATCCTCGCGGGC  
GTCTACGCGCTGATCATATTTGAGATCGTGCACAGAACTCTGGCGGCCATGCTGGGTTCCTTGCAGC  
ACTGGCAGCACTGGCTGTGATTGGCGATAGACCAGCCTGACCCATGTGGTGGAGTGGATTGATTTTG  
AGACGCTGGCCCTGCTGTTTGGCATGATGATCTTAGTAGCCATATTTTTCAGAAACGGGATTTTTTCGAT  
TATTGTGCTGTAAAGGCATACCGGCTCTCCCGGGGACGGGTGTGGGCCATGATCATCATGCTCTGTCT  
CATCGCGGCCGTCCTCTCTGCCTTCTTGGACAACGTCAACCACATGCTCCTCTTCACGCCTGTGACCA  
TAAGTTGTGTGAGGTGCTCAACCTTGATCCAAGACAAGTCTGATTGCAGAAGTGATCTTCACAAAC  
ATTGGAGGAGCTGCCACTGCCATCGGGGACCCTCCAAATGTCATTATTGTTTCCAACCAAGAGCTGAG  
GAAGATGGGCTGGACTTTGCCGATTCACTGCACACATGTTTATTGGGATTTGCCTTGTCTCCTGG  
TCTGCTTTCCGCTCCTCAGACTCCTTTACTGGAACAGAAAGCTTTATAACAAGGAACCCAGTGAGATT  
GTTGAACTGAAGCACGAGATTCACGTCTGGCGCTGACTGCTCAGCGCATCAGCCCGGCCAGCCGCGA  
GGAGACAGCTGTGCGCCGCTGCTGCTGGGGAAGGTGCTGGCACTGGAGCACCTGCTCGCCCGGAGGC  
TGCACACCTTCCACAGACAGATCTCACAGGAGGACAAAAATGGGAGACCAATATCCAAGAACTCCAA  
AAAAAGCATAGGATATCTGACGGGATTTGCCTGACAGTGTTGGGATTTGTTATCTTTCATGTTTTTCCCT  
CAATTCGTTTGTCCCTGGCATTTCATCTTGATCTTGGATGGATTGCTATTCTGGGTGCCATCTGGTTGC  
TAATTTTAGCTGATATTCATGATTTTGGAGATAATTCTACACAGAGTGGAAATGGGCAACCCCTTCTGTTT  
TTTGCAGCGCTCTTTGTTCTGATGGAGGCATTGGCACATCTCCACTTAATAGAATATGTTGGAGAACA  
AACTGCTTTGCTAATAAAGATGGTCCCAGAGGAGCAGCGCCTCATAGCCGCCATTGTCTGGTGGTGT  
GGGTCTCAGCCCTGGCGTCGTCCTGATTGACAACATCCCGTTCACTGCTACCATGATTCCTGCTC

CTGAACCTGAGCCACGACCCTGAGGTTGGCCTGCCCCGACCGCCGCTCATGTATGCCCTGGCCTTCGG  
TGCTTGCCTGGGAGGTAACGGGACACTGATTGGCGCGTCGGCAAACGTCGTGTGTGCAGGGATTGCAG  
AACAGCATGGATATGGGTTCTCCTTCATGGAATTTTTTCAGGCTGGGCTTCCCAATGATGGTTGTGTCC  
TGC ACTGTTGGGATGTGTTATCTCCTTGTGGCTCATGTGGTGGTGGGATGGAAT **TAA**

### - Seqüències del Cas 6 – Atrofia muscular

\* La seqüència preteràpia té una mutació no sinònima a Gln136Glu. El codó mutat està subratllat a les seqüències de nucleòtids. La seqüència posteràpia és igual que la *wild-type*. Per tant, la intervenció ha sigut un èxit.

#### >SMN1\_proteina\_wt

**ATG**GCGATGAGCAGCGGCGGCAGTGGTGGCGGCGTCCCGGAGCAGGAGGATTCCGTGCTGTTCCGGCG  
CGGCACAGGCCAGAGCGATGATTCTGACATTTGGGATGATACAGCACTGATAAAAGCATATGATAAAG  
CTGTGGCTTCATTTAAGCATGCTCTAAAGAATGGTGACATTTGTGAAACTTCGGGTAAACCAAAAACC  
ACACCTAAAAGAAAACCTGCTAAGAAGAATAAAAGCCAAAAGAAGAATACTGCAGCTTCCTTACAACA  
GTGGAAAGTTGGGGACAAATGTTCTGCCATTTGGTCAGAAGACGGTTGCATTTACCCAGCTACCATTG  
CTTCAATTGATTTAAGAGAGAAAACCTGTGTTGTGGTTTACTACTGGATATGGAATAGAGAGGAGCAA  
AATCTGTCCGATCTACTTTCCCAATCTGTGAAGTAGCTAATAATATAGAACAAAATGCTCAAGAGAA  
TGAAAATGAAAGCCAAGTTTCAACAGATGAAAGTGAGAACTCCAGGTCTCCTGGAAATAAATCAGATA  
ACATCAAGCCCAAATCTGCTCCATGGAACCTTTTCTCCCTCCACCACCCCCCATGCCAGGGCCAAGA  
CTGGGACCAGGAAAGCCAGGTCTAAAATTTCAATGGCCCACCACCGCCACCACCACCACCACCCCA  
CTTACTATCATGCTGGCTGCCTCCATTTCCCTTCTGGACCACCAATAATTCCCCACCACCTCCCATAT  
GTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCTTTGGGAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTAT  
CATACTGGCTATTATATGGGTTTCAGACAAAATCAAAAAGAAGGAAGGTGCTCACATTCCTTAAAT **TA**

**A**

#### >SMN1\_preteràpia

**ATG**GCGATGAGCAGCGGCGGCAGTGGTGGCGGCGTCCCGGAGCAGGAGGATTCCGTGCTGTTCCGGCG  
CGGCACAGGCCAGAGCGATGATTCTGACATTTGGGATGATACAGCACTGATAAAAGCATATGATAAAG  
CTGTGGCTTCATTTAAGCATGCTCTAAAGAATGGTGACATTTGTGAAACTTCGGGTAAACCAAAAACC  
ACACCTAAAAGAAAACCTGCTAAGAAGAATAAAAGCCAAAAGAAGAATACTGCAGCTTCCTTACAACA  
GTGGAAAGTTGGGGACAAATGTTCTGCCATTTGGTCAGAAGACGGTTGCATTTACCCAGCTACCATTG  
CTTCAATTGATTTAAGAGAGAAAACCTGTGTTGTGGTTTACTACTGGATATGGAATAGAGAGGAGCAA  
AATCTGTCCGATCTACTTTCCCAATCTGTGAAGTAGCTAATAATATAGAACAAAATGCTCAAGAGAA  
TGAAAATGAAAGCCAAGTTTCAACAGATGAAAGTGAGAACTCCAGGTCTCCTGGAAATAAATCAGATA  
ACATCAAGCCCAAATCTGCTCCATGGAACCTTTTCTCCCTCCACCACCCCCCATGCCAGGGCCAAGA  
CTGGGACCAGGAAAGCCAGGTCTAAAATTTCAATGGCCCACCACCGCCACCACCACCACCACCCCA  
CTTACTATCATGCTGGCTGCCTCCATTTCCCTTCTGGACCACCAATAATTCCCCACCACCTCCCATAT  
GTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCTTTGGGAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTAT  
CATACTGGCTATTATATGGGTTTCAGACAAAATCAAAAAGAAGGAAGGTGCTCACATTCCTTAAAT **TA**

**A**

#### >SMN1\_posteràpia

**ATG**GCGATGAGCAGCGGCGGCAGTGGTGGCGGCGTCCCGGAGCAGGAGGATTCCGTGCTGTTCCGGCG  
CGGCACAGGCCAGAGCGATGATTCTGACATTTGGGATGATACAGCACTGATAAAAGCATATGATAAAG  
CTGTGGCTTCATTTAAGCATGCTCTAAAGAATGGTGACATTTGTGAAACTTCGGGTAAACCAAAAACC  
ACACCTAAAAGAAAACCTGCTAAGAAGAATAAAAGCCAAAAGAAGAATACTGCAGCTTCCTTACAACA  
GTGGAAAGTTGGGGACAAATGTTCTGCCATTTGGTCAGAAGACGGTTGCATTTACCCAGCTACCATTG  
CTTCAATTGATTTAAGAGAGAAAACCTGTGTTGTGGTTTACTACTGGATATGGAATAGAGAGGAGCAA  
AATCTGTCCGATCTACTTTCCCAATCTGTGAAGTAGCTAATAATATAGAACAAAATGCTCAAGAGAA

TGAAAATGAAAGCCAAGTTTCAACAGATGAAAGTGAGAACTCCAGGTCTCCTGGAAATAAATCAGATA  
ACATCAAGCCCAAATCTGCTCCATGGAACTCTTTTCTCCCTCCACCACCCCCATGCCAGGGCCAAGA  
CTGGGACCAGGAAAGCCAGGTCTAAAATTCAATGGCCCACCACCGCCACCGCCACCACCACCCCA  
CTTACTATCATGCTGGCTGCCTCATTTCCTTCTGGACCACCAATAATTCCCCACCACCTCCATAT  
GTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCTTTGGGAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTAT  
CATACTGGCTATTATATGGGTTTCAGACAAAATCAAAAAGAAGGAAGGTGCTCACATTCCTTAAATTA

A