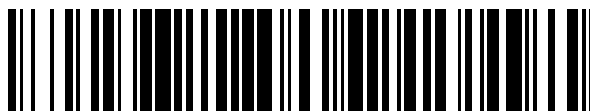


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 593**

51 Int. Cl.:
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05707286 .0**
96 Fecha de presentación: **09.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1716235**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Inhibidores de la señalización de TGF-R para el tratamiento de enfermedades del SNC**

30 Prioridad:
09.02.2004 EP 04002846

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
**BOGDAHN, ULRICH
TALBLICK 27
93055 REGENSBURG, DE y
AIGNER, LUDWIG**

72 Inventor/es:
**BOGDAHN, Ulrich;
AIGNER, Ludwig;
WACHS, Frank Peter;
WINKLER, Jürgen y
WINNER, Beate**

74 Agente/Representante:
Izquierdo Faces, José

ES 2 387 593 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la señalización de TGF-R para el tratamiento de enfermedades del SNC.

[0001] La presente invención se refiere al uso de oligonucleótidos para la preparación de una composición farmacéutica destinada a la prevención o el tratamiento de una enfermedad, en donde la neurogénesis y/o la neuroregeneración tiene un efecto beneficioso, en particular una enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson incluyendo atrofia multisistema, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia de cuerpos de Lewy, esclerosis amiotrófica lateral y otras enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, atrofia espinocerebelosas, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades graves de priones, demencia frontotemporal incluyendo la enfermedad Pick, la demencia compleja del SIDA, la enfermedad de Hallervorden Spatz, la enfermedad de Huntington, una enfermedad cerebrovascular tal como la demencia vascular, infarto, heridas traumáticas del cerebro y de la médula espinal, retinitis pigmentosa, degeneración macular, glaucoma, depresión y esquizofrenia, y enfermedades de desarrollo tales como el síndrome de Down.

[0002] Hay muchas enfermedades neurodegenerativas graves que tienen un impacto grave socio-económico en las sociedades modernas, por ejemplo, enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos del desarrollo con demencia (tal como el síndrome de Down), la enfermedad de Parkinson, la demencia de cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, la enfermedad Pick, esclerosis amiotrófica lateral, atrofia espinocerebelosas, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia compleja del SIDA, demencia vascular, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia multisistema, la enfermedad de Huntington, infarto, herida traumática del cerebro, retinitis pigmentosa, degeneración macular, glaucoma, depresión, esquizofrenia y esclerosis múltiple. Normalmente, las causas patofisiológicas son defectos genéticos, epigenéticos o adquiridos, que frecuentemente resultan en una formación de agregados o acumulación de células muertas o rotas que últimamente llevan a un disfuncionamiento continuo y finalmente a la muerte de neuronas o de células gliales y la desintegración estructural. Células microglia y macrófagos perivasculares de reposo se atraen y se activan, intentando quitar las células y el tejido rotos y muertos. Eso puede ocurrir durante un período de tiempo muy corto, como en el caso de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, o durante décadas, como por ejemplo en la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple. La población de células de microgliales/macrófagos libera un número de citoquinas inflamatorias hacia adentro la matriz extracelular y éstas se van o hacia adentro pequeñas vénulas, o al espacio LCE. Desgraciadamente, la neurogénesis y la neuroregeneración que podrían influir ventajosamente en el curso clínico de estas enfermedades arriba descritas (a pesar de sus mecanismos individuales patofisiológicos específicos) se suprimen por mecanismos no conocidos hasta el presente día. Así, el problema técnico en que se basa la presente invención es de proporcionar medios apropiados para tratar o impedir enfermedades neurodegenerativas o al menos síntomas asociados con dichas enfermedades en que se trata de influir en la supresión de la neurogénesis y de la neuroregeneración.

[0003] La solución de dicho problema técnico se alcanza en que se proporcionan las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones. Es conocido que la familia de las proteínas TGF-beta, es decir, el TGF-beta1, el TGF-beta2 y el TGF-beta3 con sus receptores específicos de la superficie de la célula, el TGF RI, TGF RII, TGF RIII influye en múltiples aspectos decisivos del desarrollo de órganos embrionales y principalmente en el desarrollo mesenquimal / neuroectodérmico de órganos. Dichas proteínas hacen posible la diferenciación de células madres embrionarias en células precursoras neuronales y tienen un efecto neuroprotectivo para neuronas maduras heridas. Además es conocido que tienen impacto muy grave en la diferenciación de células hematopoyéticas madres, que controlan la proliferación y también la diferenciación. Durante los experimentos que llevaron a la presente invención, se encontró que TGF-R, es decir, TGF RI y TGF RII, es un factor decisivo que influye en la supresión de la neurogénesis y la neuroregeneración y, por consiguiente, un compuesto que es capaz de influir en la actividad biológica de TGF R o TGF RII es útil para el tratamiento / la prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o enfermedades neuroinflamatorias.

[0004] Para resumir, se puede constatar lo siguiente como resultado de los experimentos que llevaron a la presente invención:

1. Se descubrió un circuito fisiológico regulatorio que influye en el nivel de regeneración efectiva del sistema nervioso central mediante células precursoras/madres, aunque por supuesto ya se habían conocido los compuestos individuales (TGF- β , TGF-RII, compartimiento de líquido cerebroespinal, líquido endolinfático, vítreo, células precursoras neuronales, etc.) Este circuito – con la molécula de destino decisiva de TGF-RII que está expresado en la pared ventricular – es responsable para la neuroregeneración perjudicada en la mayoría de las patologías del SNC.

2. Es interesante que la regulación no se efectúa por la sangre, los linfáticos, o la matriz extracelular, pero al contrario por compartimientos de líquidos (líquido cerebroespinal, etc.) que tienen contacto directo con células neuronales y sus células precursoras o madres.

3. Se descubrió que un circuito fisiológicamente inhibitorio para neoformación neuronal/oligodendroglial o astrocítico es un punto de partida ideal para estrategias para reparar daños en el SNC,

aplicable de manera abrumadora para casi toda patología destructiva en el sistema nervioso. A partir de conocimientos previos en cuanto a TGF- β , se intentó más aumentar que bajar (ver 5) el funcionamiento de TGF- β para aumentar sus actividades conocidas neuroprotectoras o inmunosupresivas en el SNC. aquí postulamos bajar su efecto inhibitor sobre neoformación de células madres mediante bloquear la señalización de TGF-RII en la pared ventricular.

4. Aunque durante largo tiempo se había supuesto que que procesos inflamatorios desempeñaban un papel significativo en la neurodegeneración y aunque parece que una cantidad relativamente larga de datos apoya esta idea, el circuito patrón ahora se divulgará que orquesta todos los subcircuitos regulatorios individuales, es decir, citoquinas (IL-1, IL-6, IL-12) y otros.

5. Adicionalmente, se podría mencionar que **Nature** ha introducido en prioridad la neuroprotección y un SNC inmunoprivilegiado antes de la neuroregeneración: hasta ahora, se ha podido demostrar que el SNC inmunoprivilegiado y altamente protegido (protegido en especial contra ataques inmunes y apoptosis neuronal), que es en parte significativa debido al sistema de TGF- β , tiene deficiencias en la neuroregeneración debido a exactamente este privilegio y debido a la misma molécula TGF- β . El concepto evolucionista parece hablar en favor de la neuroprotección aguda de un SNC altamente complejo y su más complejo funcionamiento; en este contexto, neuroregeneración individual parece ser menos importante para la evolución que la neuroprotección del individuo.

El circuito regulatorio

[0005] Desde el punto de vista fisiológico, la neurogénesis del cerebro permite una reparación/sustitución de células neuronales, oligodendrogliales o astrocíticos que no funcionan bien o que están envejecidas mediante células precursoras respectivas. La neurogénesis para reparación en el cerebro se regula por el sistema de TGF- β -TGF-R (en especial TGF RII, pero también TGF RI), mediante el fluido cerebroespinal; los orquestadores principales son células microgliales/macrófagos de linaje que producen el TGF- β y que lo secretan por espacio extracelular hacia adentro el compartimiento del LCE (así como dentro de vitreo, endolinfáticos), y células precursoras /células madres neuronales, que reciben esta señal por el LCE (así como hacia adentro vitreo, endolinfáticos) mediante TGF-RII o TGF-RI altamente expresado sobre sus estructuras superficiales, o un revestimiento ependimal con receptores idénticos. En la mayoría de la patología del SNC, la neurogénesis está gravemente afectada o no funciona bien. La regulación de la neurogénesis se ajusta, normalmente suprimida (!) por la activación de células microgliales/macrófagos desde el SNC, que ocurre en el contexto de toda patología específica de enfermedad. Células microgliales activadas/macrófagos suprimen por esta vía – LCE a zona subventricular/otras zonas neurogénicas – la regeneración de la parénquima del cerebro neurodegenerativo, agudamente y crónicamente inflamatorio, hipóxico, aterosclerótico o envejecido. Se afecta no sólo la diferenciación neuronal, pero también linajes de células oligodendrogliales y astrocíticas. Todas las moléculas que influyen en este circuito para mejorar la regeneración neuronal/oligodendroglial/astrocítica se reclaman como tratamiento. Métodos para diagnóstica, profilaxis, prevención o prognosis de una patología del SNC que aplican este circuito son también muy importantes, posiblemente para controlar los efectos de una intervención terapéutica.

Breve Descripción de las ilustraciones

[0006]

Fig. 1: TGF-beta1 inhibe la proliferación de células madres y precursoras neurales de roedores adultos

A) Cultivos de células madres y precursoras neurales (CMN) de roedores adultos se trataron con diferentes concentraciones (0, 5, 10, 50 ng/ml) de TGF-beta1 recombinante humano durante 7 días. En el día 7, células viables se contaron por medio de un ensayo de Trypan Blue en un hemocitómetro. Los datos se indican como números medios de células \pm SD (standard deviation, desviación estándar) a partir de tres experimentos que se hicieron por triplicado. B) muestra el efecto de TGF-beta1 sobre células precursoras neurales humanas fetales.

Fig. 2: El efecto de TGF-beta1 sobre CMNes es reversible

Cultivos de células madres y precursoras neurales de roedores adultos se trataron con 10 ng/ml de TGF-beta recombinante humano durante 7 días. En el día 7, las células se disociaron, se las contó por medio de un ensayo de exclusión de Trypan Blue y células previamente tratadas se sembraron otra vez en con o sin 10 ng/ml de TGF-beta1. Este procedimiento se hizo todas las 7 días. Los datos se indican como números medios de células \pm SD a partir de tres experimentos que se hicieron por triplicado.

Fig. 3: Anticuerpos contra TGF-betaRII pueden reducir efectos de TGF-beta1 sobre células madres neurales de roedores adultos

Cultivos de CMNes de roedores adultos se trataron con 10 ng/ml de TGF-beta1 recombinante humano durante 7 días en la presencia o la ausencia de anticuerpo de anti-TGF-betaRII (10 μ g/ml). En el día 7, células viables se contaron por medio de un ensayo de exclusión de Trypan Blue en un hemocitómetro. Los datos se indican como números medios de células \pm SD a partir de tres experimentos que se hicieron por

triplicado.

Fig. 4: TGF-RII soluble inhibe la supresión inducida por TGF-β1 de la proliferación de CMNes

5 Cultivos de CMNes de roedores adultos se trataron con 10 ng/ml de TGF-beta1 recombinante humano durante 7 días en la presencia o la ausencia de anti-TGF-betaRII soluble (500 ng/ml). En el día 7, células viables se contaron por medio de un ensayo de exclusión de Trypan Blus en un hemocitómetro. Los datos se indican como números medios de células ± SD a partir de tres experimentos que se hicieron por triplicado.

Figura 5:

Células que expresan TGF-βRII pueden aislarse mediante utilización de técnicas de selección de células

10 CMNes de roedores adultos se prepararon como ya se ha descrito en el ejemplo 1. Células que expresaron TGF-bRII se purificaban mediante la utilización de anticuerpos contra TGF-bRII. A eso de un 20% de CMNes expresan el receptor y esta población de células puede enriquecerse mediante este enfoque.

Fig. 6: Oligonucleótidos antisentido contra TGF-βRII inhiben la regulación hacia abajo inducida por TGF-β1 de proliferación in vitro de células adultas madres y precursoras neurales.

15 Se mostró que la inhibición inducida por TGF-β1 de la proliferación de células madres y precursoras neurales se bloquea completamente y específicamente debido al tratamiento antisentido.

Fig. 7: Tratamiento in vivo con oligonucleótidos antisentido específicos de TGF-RII salva el bloqueo inducido por TGF-β1 de proliferación de células en el cerebro adulto.

20 La figura 7 demuestra la regulación hacia abajo inducida por el TGF-β1 de la proliferación de células en la convolución del hipocampo dentado (figura 7A) y en la zona subventricular (figura 7B). Tratamiento con oligonucleótidos sin sentido no bloqueó este efecto, mientras que tratamiento con oligonucleótidos antisentido bloqueó el efecto de TGF-β1 (figura 7ª y B)

Fig. 8: Tratamiento in vivo de oligonucleótidos antisentido específicos de TGF-RII impide el bloqueo inducido por TGF-β1 de proliferación de células en el cerebro adulto.

25 La figura 8 demuestra que la regulación hacia abajo inducida por el TGF-β1 de proliferación de células en la circonvolución dentada del hipocampo (figura 8A°) y en la zona subventricular (figura 8B) puede impedirse por tratamiento previo con oligonucleótidos antisentido de TGF-βRII.

30 **[0007]** En las enfermedades arriba descritas, células microgliales, y posiblemente macrófagos perivasculares en reposo son atraídas desde agregaciones de proteínas, células muertas y rotas, inflamación, respuesta inflamatoria en aterosclerosis o muerte de células asociada con un traumatismo agudo/hipoxía. Este puede ser un proceso agudo, subagudo o crónico. Durante el proceso de activación, la población activada de células microgliales (incluyendo macrófagos de la pared del vaso o de otras fuentes) libera una cantidad de citoquinas inflamatorias hacia adentro la matriz extracelular y éstos se van hacia adentro pequeñas vénulas, o directamente al espacio LCE. Estas citoquinas alcanzarán el compartimiento LCE y serán disponibles inmediatamente en todos los lugares que son rodeados con LCE en cierta medida. Entre estas citoquinas se cuenta TGF-beta. Se demostró (Monje, M. L., H. Toda, et al. (2003). "Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis." Science 302 (5651) : 1760-1765) que la neuroinflamación inhibe la neurogénesis y que un bloqueo inflamatorio con indometacina, una fármaco corriente no esteroideo anti-inflamatorio, restablece la neurogénesis después de inflamación inducida por endotoxinas y aumenta la neurogénesis después de irradiación cranial.

40 **[0008]** No obstante, el arte anterior no divulga TGF-beta como el principal regulador que regula hacia abajo la neurogénesis o neuroreparación después de herida o bajo condiciones patológicas. Al contrario, el arte anterior consideraba TGF-beta como un agente neuroprotectivo que impide la muerte celular de neuronas heridas o lesionadas, y intenaba regular hacia arriba TGF-beta en condiciones de enfermedad del SNC.

45 **[0009]** Zhang et al. (Zhang, J. M., R. Hoffmann, et al. (1997). "Mitogenic and antiproliferative signals for neural crest cells and the neurogenic action of TGF-beta1." Dev. Dyn. 208(3) 375-386.) demuestran que TGF-beta tiene un efecto sobre células en desarrollo de la cresta neural de codornices . Aquí, la proliferación inducida por TGF-beta de células neurales pluripotentes de cresta (y/o sus derivados inmediatos) y de células melanogénicas correspondientes, causando una disminución del tamaño de la colonia. Adicionalmente y en contrario a la presente invención, la neurogénesis aumentó considerablemente en la presencia de TGF-beta. El número por colonia de células adrenérgicas y precursoras de neuronas sensoriales aumentaron en colonias positivas de neuroblastos tratadas con TGF-beta.

50 **[0010]** TGF-betas tienen papeles importantes en el crecimiento y la diferenciación de células, el desarrollo de órganos, la formación de la matriz, las funciones de la reparación de heridas y funciones inmunes. Mientras que TGF-beta es una sustancia poderosa para la inhibición de crecimiento de muchos tipos de células, estimula la

proliferación de fibroblastos y de osteoblastos. También, es un estimulador poderoso de producción extracelular de matriz por fibroblastos y osteoblastos, inhibe la degradación de matriz y regula hacia arriba receptores para la interacción de la matriz. TGF-beta1 ha sido implicado como un factor clave causativo en la patogénesis de la fibrosis del hígado y por lo menos un mediador decisivo de los efectos beneficiosos y perjudiciales de la ciclosporina A sobre el sistema inmune y el riñón. Adicionalmente, se ha mostrado que diferentes enfermedades progresivas crónicas del riñón en seres humanos y modelos experimentales están asociadas con la estimulación del sistema de TGF-beta.

[0011] TGF-beta1 regula hacia abajo quinasas G1 y G2 dependientes del ciclina y ciclinas en cuanto a la actividad de quinasa así como a la cantidad de proteína. TGF-beta1 también inhibe la fosforilación del producto del gen pRb supresor del tumor retinoblastoma en residuos múltiples de serina y de treonina en células mieloides humanas de leucemia. El pRb subfosforilado se asocia con el factor de transcripción E2F-4 en fase G1, mientras que el pRb fosforilado principalmente se enlaza a E2F-1 y E2F-3. Como TGF-beta1 regula hacia arriba el p130 (miembro de la familia pRb) /formación del complejo E2F-4 y regula hacia abajo p107 (miembro de la familia pRb)/ formación del complejo E2F-4, con niveles de E2F-4 que permanecen constantes, estos resultados proponen que E2F-4 es cambiado de p107 a pRb y p130 cuando células salen del ciclo de células y se frenan en G1 por la acción del TGF-beta1. El "inhibidor cdk" p27 es un regulador positivo así como negativo del control del ciclo celular mediado por TGF-beta1. Aunque se dice que el TGF-beta1 es un inhibidor eligido de células primitivas hematopoyéticas madres normales, el TGF-beta inhibe linajes de células de leucemia mieloides primitivas así como más diferenciadas. La actividad neuroprotectora, su papel en el desarrollo neural y su papel en la modulación de respuestas inmunes del TGF-beta1 se consideró más importante. Se ha mostrado en un número de estudios que TGF-beta1 es neuroprotector in vitro e in vivo. Estudios de agonistas han demostrado que TGF-beta1 reduce la muerte de células neuronales y la extensión de infarto que sigue la oclusión media de arterias cerebrales (middle cerebral artery occlusion; MCAO), mientras que al revés, estudios de antagonistas han mostrado que la muerte de células neuronales y la extensión del infarto después de MCAO son más aumentadas y así han indicado que TGF-beta1 desempeña un papel neuroprotector en la isquemia cerebral. Trabajos recientes con la sobreexpresión de TGF-beta1 por adenovirus in vivo en ratones además ha implicado un papel neuroprotector para TGF-beta1 en la isquemia cerebral, como lo ha demostrado una reducción de la muerte de células neuronales, la extensión de infarto y las consecuencias neurológicas. Adicionalmente estudios numerosos in vitro han documentado la capacidad neuroprotectora de TGF-beta1 en neuronas de una variedad de especies, incluyendo ratas, ratones, pollos y seres humanos. De interés significativo, TGF-beta1 se ha mostrado ser protector contra una gran variedad de agentes/insultos que inducen la muerte, incluyendo hipoxia/isquemia, excitotoxicidad de glutamato, daño amiloide, oxidativo y virus de la inmunodeficiencia humana. El efecto neuroprotector de TGF-beta1 se ha relacionado con su capacidad de mantener el potencial de la membrana mitocondrial, de estabilizar la homeostasia de Ca^{2+} , de aumentar la expresión de las proteínas anti-apoptóticas de Bcl-2 y de Bcl-xl, de inhibir la activación de la caspasa-3 y de inducir el inhibidor-1 del activador plasminógeno. Estudios con células madres embrionarias han demostrado una célula madre neural primitiva como un compuesto de especificación de linaje neural que es negativamente regulada por señalización relacionada con TGF-beta. Expresión endógena de TGF-alpha, otro miembro de la familia de TGF, ha mostrado que regula positivamente la neurogénesis de adultos. TGF-alpha es necesario para la proliferación completa de células progenitoras presentes en la subependima y la producción completa de precursores neuronales que migran hacia el bulbo olfatorio. En ratones KO de TGF-alpha, la proliferación de estas células progenitoras también es disminuido con la edad, debido a la prolongación del ciclo celular. Envejecimiento o la ausencia de TGF-alpha endógeno no afecta los números de células madres neurales aisladas in vitro en la presencia de factor de crecimiento epidérmico.

[0012] El uso de TGF-beta para la inmunomodulación en seres humanos está gravemente limitado por razón de su toxicidad, incluyendo estimulación excesiva de producción de matriz, nefrotoxicidad y otros efectos detrimentales. TGF-beta tiene potencial oncogénico y ha sido implicado en glomerulopatías, fibrosis pulmonar, esclerodermia y en el síndrome crónico del injerto contra el huésped. Adicionalmente, mientras TGF-beta es una citoquina inmunosupresiva muy poderosa, múltiples líneas de evidencia indican que una estimulación crónica de la expresión de TGF-beta – relacionado con enfermedades o en modelos de animales transgénicos – puede paradójicamente llevar a o aumentar la inflamación autoinmune.

[0013] La solicitud de Patente Internacional WO 03000656 A se refiere a compuestos antisentido para modular la expresión del TGF-beta receptor II. La WO 03000656 A divulga oligonucleótidos que hibridizan con la región que engloba el inicio de la traslación del marco de lectura abierto del gen que codifica el TGF-R_{II}. Pero dichos oligonucleótidos no fueron suficientes para inhibir la traslación del ARNm complementario.

[0014] Es creciente la evidencia que las propiedades poderosas de TGF-beta como un regulador negativo de respuestas inmunes de células T desempeñan un papel clave en la patofisiología de una variedad de patologías del SNC. Por esa razón, esta citoquina se considera como un péptido relacionado con heridas y como un objetivo posible de intervención terapéutica. La neuroinflamación y la patología microglial son asociadas con muchas enfermedades neurológicas. Aquí, las más clásicas enfermedades son claramente enfermedades neuro-inmunológicas tales como la esclerosis múltiple. Pero también incluye enfermedades de cognición en las que principalmente pérdidas de memoria ocurren, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia de cuerpos de Lewy, demencia compleja del SIDA, demencia vascular, o menos principalmente, tales como enfermedad de Pick, parálisis progresiva supranuclear, degeneración corticobasal, y la enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Adicionalmente, programas inflamatorios son activados después de lesiones agudas tales como infarto, heridas traumáticas del cerebro y espinales. En diferentes modelos animales para la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, una activación de microglia y una regulación hacia arriba de TGF-beta1 han sido reportados (Baker, C. A., Z. Y. Lu, et al. (1999). "Activación microglial varía en diferentes modelos de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob." J Virol 73(6): 5089-5097).

Entre las cientos de enfermedades neurodegenerativas diferentes, más atención se ha prestado solamente a un puñado de éstas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis amiotrófica lateral. Vale mencionar que los mismos procesos neurodegenerativos pueden afectar diferentes regiones del cerebro, lo que resulta en el hecho de que una enfermedad definida parece muy diferente desde un punto de vista sintomático. Enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (SNC) pueden clasificarse según enfermedades de la corteza cerebral (enfermedad de Alzheimer), de los ganglios basales (enfermedad de Parkinson), del tronco cerebral y del cerebelo o de la médula espinal (esclerosis amiotrófica lateral).

[0015] Ejemplos de neurodegeneración y de enfermedades neurodegenerativas son: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (CJD), variante nueva de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (nvCJD), la enfermedad de Hallervorden Spatz, la enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, demencia frontotemporal, enfermedades de neuronas motoras, esclerosis amiotrófica lateral, atrofia muscular espinal, atrofia espino-cerebelares (SCAs), esquizofrenia, trastornos afectivos, depresión mayor, meningoencefalitis, meningoencefalitis bacteriana, meningoencefalitis viral, trastornos autoinmunes del SNC, esclerosis múltiple (MS), lesiones isquémicas/hipóxicas agudas, infarto, traumatismo del SNC, traumatismo de la cabeza, arteriosclerosis, aterosclerosis, demencia microangiopática, la enfermedad de Binswanger, (Leucoaraiosis), degeneración retinal, degeneración coclear, degeneración macular, sordera coclear, demencia relacionada con el SIDA, retinitis pigmentosa, síndrome de X frágil tremor/ataxia (FXTAS), Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), degeneración estriado-nigral (SND), degeneración olivopontocerebelosa (OPCD), síndrome de Shy Drager (SDS).

Influir en los niveles de TGF-beta1

Regulación hacia arriba de TGF-beta1 y sus efectos

[0016] Muchos estudios intentaron aumentar los niveles de TGF-beta para fines neuroprotectivos o inmunoreguladores. Estudios de agonistas han demostrado que TGF-beta1 reduce la muerte de células neuronales y la extensión de infarto siguiendo la oclusión media de arterias cerebrales (middle cerebral artery occlusion; MCAO), mientras que al revés, estudios de antagonistas han mostrado que la muerte de células neuronales y la extensión del infarto después de MCAO están más aumentadas y así se ha supuesto que TGF-beta1 desempeña un papel importante en la isquemia cerebral. Trabajos recientes con la sobreexpresión de TGF-beta1 mediada por adenovirus in vivo en ratones además ha implicado un papel neuroprotectivo para TGF-beta1 en la isquemia cerebral, como lo ha demostrado una reducción de la muerte de células neuronales, de la extensión de infarto y de las consecuencias neurológicas. Adicionalmente numerosos estudios in vitro han documentado la capacidad neuroprotectiva de TGF-beta1 en neuronas de una variedad de especies, incluyendo ratas, ratones, pollos y seres humanos. De interés significativo, se ha mostrado que TGF-beta1 es protectoro contra una gran variedad de agentes/insultos que inducen la muerte, incluyendo hipoxia/isquemia, excitotoxicidad de glutamato, daño beta-amiloide, oxidativo y virus de la inmunodeficiencia humana. El efecto neuroprotectivo de TGF-beta1 se ha relacionado con su capacidad de mantener el potencial de la membrana mitocondrial, de estabilizar la homeostasia de Ca²⁺, de aumentar la expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 y Bcl-xl, de inhibir la activación de la caspasa-3 y de inducir el inhibidor-1 del activador plasminógeno.

[0017] El uso de TGF-beta para la inmunomodulación en seres humanos está gravemente limitada por razón de su toxicidad, incluyendo estimulación excesiva de producción de matriz, nefrotoxicidad y otros efectos detrimentales. TGF-beta tiene potencial oncogénico y ha sido implicado en inglomerulopatías, fibrosis pulmonar, esclerodermia y en el síndrome crónico del injerto contra el huésped. Adicionalmente, mientras que TGF-beta es una citoquina inmunosupresiva muy poderosa, múltiples líneas de evidencia indican que una estimulación crónica de la expresión de TGF-beta – relacionado con enfermedades o en modelos de animales transgénicos – pueden paradójicamente llevar a o aumentar la inflamación autoinmune.

[0018] Nuestras conclusiones principales son que el mismo TGF-β cuyos efectos neuroprotectivos sobre el SNC arriba mencionado se han descrito, es la molécula principal reguladora negativa de la reparación de células madres del SNC en fisiología y en casi toda patología del SNC: TGF-β – producido por células microgliales (sea a niveles fisiológicos bajos o a niveles más altos como respuesta a una enfermedad), penetra a través de la matriz intercelular hacia adentro el líquido cerebroespinal. Aquí, puede interactuar libremente y directamente con TGF-RII y TGF-RI altamente regulados y expresados sobre la población de células precursoras/madres del SNC en la zona subependimial de la capa de células que contiene progenitores o posiblemente otras zonas de neoformación de células madres del SNC. Las consecuencias consisten en una regulación negativa, resultando en una neoformación baja de células madres en el caso de niveles altos de TGF-β del LCE y viceversa. Fuera de lo común y más sorprendentemente, el nivel extremadamente alto de la expresión y de la actividad de TGF-RII está localizado en el

sitio de la proliferación de células precursoras/madres, en nuestros experimentos, la ZSV (zona subventricular, SVZ, subventricular zone) o el hipocampo. Fuera de lo común es también la transmisión de la señal a través de una solución de tampón, así como por ejemplo el líquido cerebroespinal (LCE). Por esa razón, es un círculo regulatorio completo, donde regulación fisiológica y patológica son muy similares, pero sólo varían en cuanto a la intensidad (en otras palabras: el nivel de TGF- β en el LCE, y el nivel de la expresión de TGF-R en las células de destino). El fenotipo individual de la patología de una enfermedad se caracteriza por cambios muy diversos, así como deficiencias genéticas (por ejemplo sinucleinopatías, dismutasa superóxida, mutaciones, trastornos de repetición de trinucleótidos) o traumatismo, hipoxia, enfermedades vasculares o inflamación o envejecimiento del SNC. El ejecutor de la patología de las enfermedades, sin embargo, siempre es el TGF- β producido por una población de células microgliales/macrófagos: Por un lado, es neuroprotectivo y inmunosupresivo, ayuda a frenar el daño inflamatorio agudo de la parencima y la pérdida neuronal posiblemente causada por la patología de la enfermedad. Indirectamente – como una cabeza de Jano – la misma molécula impide la reparación del daño en el SNC por sus propias células madres/precursoras en que influye en el bucle de TGF- β - TGF-R en el nivel de células precursoras o madres, por lo que considerablemente suprime la proliferación de células madres. En este caso, como células madres no se deberían considerar sólo las células derivadas de células precursoras desde adentro del SNC, sino también se deberían considerar las células precursoras/madres que intentan invadir la parencima del SNC desde los vasos, respectivamente la médula ósea. Esto también quiere decir que mediante disminución de los niveles de TGF- β en la parencima, los efectos neuroprotectivos/inmunosupresivos sobre el SNC se destruirían, lo que llevaría a un daño grave y agudo por causa de inflamación y/ apoptosis directa neuronal.

[0019] Una intervención local en el nivel de TGF-R por esa razón parece ser la única vía para alcanzar una intervención estable en favor de la reparación que no pone en peligro los efectos beneficiosos de TGF- β para el cerebro. Así, la presente invención se refiere a oligonucleótidos influyendo en la actividad biológica de TGF-beta1 sobre el acervo de células precursoras/madres que expresa el TGF-R. Dichos oligonucleótidos o formulaciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un de dichos oligonucleótidos son útiles para la diagnosis/profilaxis/prevenición o el tratamiento de una enfermedad, en donde la neurogénesis o neuroregeneración tiene un efecto beneficioso. También son útiles en la prevención terapéutica (por ejemplo después de un infarto o una herida de la cabeza) – como mostrado en experimentos – antes de que los mecanismos abajo descritos sean efectivos.

[0020] El término de “influir” como utilizado aquí quiere decir modular, preferiblemente reducir o eliminar, la actividad biológica de TGF-R y/o TGF-R_{II} o su expresión. La modulación de la actividad biológica puede alcanzarse por interacción directa o enlace de un compuesto de TGF-R, preferiblemente, TGF-R_{II} o por interacción indirecta, por ejemplo, por interacción con un compuesto que está asociado con la actividad biológica de TGF-R y/o TGF-R_{II}. Compuestos apropiados que actúan como agentes que apuntan TGF-betaR_I, R_{II}-R_{III}, -R_{III}, o su transducción de señales para influir en este circuito regulatorio con el objetivo de mejorar la neuroregeneración o de aumentar el reclutamiento de células neuronales/hematopoyéticas madres o precursoras hacia el SNC, incluyendo todos tipos de trasplante local o sistémico (por ejemplo propagación ex vivo, células alogénicas) se enumerarán aquí abajo :

- (a) Plásmidos, vectores o virus naturales/sintéticos/mutados, oligonucleótidos de diferentes tipos de modificación (por ejemplo PTO, LNA, 2'F-ANA, complejos de proteínas-nucleótidos, ARNi, ARNip o micro miRNA, metilmetoxi-, fosforoamidatos, ANP, morfolino, fosfoamidato, ciclohexen (CeNA), gapmers, ribozimas, aptameros, CpG-oligos, ADN-zimas, riboswitches, o lípidos, o lípidos que contienen moléculas,
- (b) péptidos, complejos de péptidos, incluyendo todos tipos de enlazadores,
- (c) moléculas pequeñas, modificadores de vehículos o caveoli,
- (d) modificadores del aparato de golgi,
- (e) anticuerpos y sus derivados, en especial quimeras, fragmentos Fab, fragmentos Fc, o
- (f) portadores, liposomas, nanopartículas, complejos, o cualquier sistema de entrega que contiene los constructos arriba mencionados, pueden utilizarse para apuntar el circuito arriba mencionado para restaurar o mejorar la neuroregeneración.

[0021] Sin embargo, entre los agentes arriba mencionados, más se prefieren oligonucleótidos antisentido, por que influyen en la formación de TGF-R o TGF-R_{II} y en una fase muy temprana. Las ventajas principales de estas moléculas son su especificidad en cuanto al destino extremadamente alta, combinada con su tolerancia sistémica y local extremadamente buena; son muy apropiadas para una aplicación local hacia adentro del SNC, sea hacia adentro de la parencima o el espacio LCE. Adicionalmente, son muy estables y así pueden aplicarse fácilmente con un sistema implantado de bomba. También debe mencionarse su rentabilidad.

Así, realizaciones preferidas de la presente invención, el compuesto útil para influir en la expresión del gene que codifica TGF-R o TGF-R_{II}, es un oligonucleótido antisentido.

[0022] La generación de oligonucleótidos apropiados incluye la determinación de un sitio o de sitios dentro del gen TGF-R o TGF-R_{II} para interacción antisentido que debe tener lugar de modo que el efecto deseado, por ejemplo, la

inhibición de la expresión de la proteína, pueda resultar. Un sitio preferido intragénico es (a) la región alrededor del codón de la iniciación o de terminación de la traducción del marco de lectura abierta (ORF, open reading frame) del gen o (b) la región del ARNm que es un "bulto" o un "bucle", es decir, no forma parte de una estructura secundaria. Cuando se han identificado un o más sitios de destino, oligonucleótidos se eligen que son complementarios al destino de manera suficiente para alcanzar el efecto deseado, es decir, que hibridizan suficientemente bien y con especificidad suficiente.

[0023] Así la presente invención se refiere a oligonucleótidos antisentido que tienen una subsecuencia del NIS 1 o del número de identificación de secuencia 2 o del NIS 94 o del NIS 95 o del NIS 96 que comprende 8 a 50 nucleobases y miméticos de éstos. Dichos oligonucleótidos representan una parte del NIS 1 o 2 o del NIS 94 a 96 con 8 a 50 bases nucleótidas. Además oligonucleótidos que comprenden 8 a 50 nucleobases no deben tener una subsecuencia exacta del NIS 1 o 2 o NIS 94 a 96. Es suficiente si los oligonucleótidos antisentido sean por lo menos idénticos a un 80%, preferiblemente a un 84%, más preferiblemente a un 88%, y más preferiblemente a un 92% a una subsecuencia que se puede encontrar en una de NIS 1 o 2 o NIS 94 o 95 o 96. Oligonucleótidos preferidos tienen una secuencia que es por lo menos idéntica a un 80% a una subsecuencia del NIS 1 o 2 o 94 o 96 que comprende 8 a 50 nucleobases, en donde dicha secuencia es capaz de hibridizarse de manera suficiente con la región alrededor del codón de la iniciación o de la terminación de la traducción del marco de lectura abierto del gen codificando el TGF-R o TGF-R_{II}, o una región del ARNm codificando TGF-R o TGF-R_{II} que es un "bucle" o un "bulto" y que no es parte de una estructura secundaria. Esto quiere decir que estos oligonucleótidos antisentido tienen una secuencia que es por lo menos complementaria a un 80% a la región correspondiente del gen que codifica TGF-R o TGF-R_{II}, o preferiblemente tienen una secuencia que es por lo menos a un 80% complementaria con (a) la región alrededor del codón de la iniciación o de la terminación de la traducción del marco de lectura abierta del gene que codifica TGF-R o TGF-R_{II}, o (b) la región del mARN que codifica TGF-R o TGF-R_{II}, que es un "bulto" o un "bucle", es decir, no forma parte de una estructura secundaria.

[0024] Se prefieren oligonucleótidos antisentido de 8 a 50, preferiblemente 15 a 25 nucleobases, que son capaces de hibridizar suficientemente con la región alrededor del codón de la iniciación o de la terminación de la traducción del marco de lectura abierto del gene que codifica TGF-R o TGF-R_{II}, o una región de la ARNm que codifica TGF-R o TGF-R_{II} que es un "bulto" o un "bucle" y que no es parte de una estructura secundaria.

[0025] Se prefieren las siguientes secuencias alargadas del NIS 3 que pueden representarse por la siguiente fórmula general:



en donde X se elige del grupo que comprende los siguientes oligonucleótidos:

ACAGGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, CAGGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
 AGGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, GGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
 GACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, ACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
 CGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, GATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
 ATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, TGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
 GTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, TGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, GCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
 CAGCGGCCACAGGCCCTGAG, AGCGGCCACAGGCCCTGAG, GCGGCCACAGGCCCTGAG,
 CGGCCACAGGCCCTGAG, GGCCACAGGCCCTGAG, GCCACAGGCCCTGAG, CCACAGGCCCTGAG,
 CACAGGCCCTGAG, ACAGGCCCTGAG, CAGGCCCTGAG, AGGCCCTGAG, GGCCCTGAG,
 GCCCCTGAG, CCCCTGAG, CCCTGAG, CCTGAG, CTGAG, TGAG, GAG, AG, G,

y en donde Z se elige del grupo que comprende los siguientes oligonucleótidos:

GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCCCC, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCCCC,
 GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCCC, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCC,
 GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGC, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAG,
 GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGA, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCG,
 GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACC, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGAC,
 GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGA, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAG, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATA,
 GCAGACCCCGCTGCTCGTCAT, GCAGACCCCGCTGCTCGTCA, GCAGACCCCGCTGCTCGTC,
 GCAGACCCCGCTGCTCGT, GCAGACCCCGCTGCTCG, GCAGACCCCGCTGCTC, GCAGACCCCGCTGCT,
 GCAGACCCCGCTGC, GCAGACCCCGCTG, GCAGACCCCGCT, GCAGACCCCGC, GCAGACCCCG,
 GCAGACCCC, GCAGACCC, GCAGACC, GCAGAC, GCAGA, GCAG, GCA, GC, G,

y en donde X y Z juntos no comprenden más de 34 nucleobases y miméticos de las mismas.

[0026] Más se prefieren las siguientes secuencias de oligonucleótidos y variantes o miméticos de éstas:

NIS 3: 5'-CAGCCCCCGACCCATG-3'
 NIS 29: 5'-CAGCCCCCGACCCATGGCAGACCC-3'

ES 2 387 593 T3

NIS 30: 5'-CAGCCCCCGACCCATGGCAGACC-3'
 NIS 31: 5'-CAGCCCCCGACCCATGGCAGAC-3'
 NIS 32: 5'-CAGCCCCCGACCCATGGCAGA-3'
 NIS 33: 5'-CAGCCCCCGACCCATGGCAG-3'
 5 NIS 34: 5'-CAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
 NIS 35: 5'-CAGCCCCCGACCCATGGC-3'
 NIS 36: 5'-CAGCCCCCGACCCATGG-3'
 NIS 37: 5'-GCAGCCCCCGACCCATGGCAGACC-3'
 NIS 38: 5'-GCAGCCCCCGACCCATGGCAGAC-3'
 10 NIS 39: 5'-GCAGCCCCCGACCCATGGCAGA-3'
 NIS 40: 5'-GCAGCCCCCGACCCATGGCAG-3'
 NIS 41: 5'-GCAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
 NIS 42: 5'-GCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
 NIS 43: 5'-GCAGCCCCCGACCCATGG-3'
 15 NIS 44: 5'-GCAGCCCCCGACCCATG-3'
 NIS 45: 5'-AGCAGCCCCCGACCCATGGCAGAC-3'
 NIS 46: 5'-AGCAGCCCCCGACCCATGGCAGA-3'
 NIS 47: 5'-AGCAGCCCCCGACCCATGGCAG-3'
 NIS 48: 5'-AGCAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
 20 NIS 49: 5'-AGCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
 NIS 50: 5'-AGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
 NIS 51: 5'-AGCAGCCCCCGACCCATG-3'
 NIS 52: 5'-GAGCAGCCCCCGACCCATGGCAGA-3'
 NIS 53: 5'-GAGCAGCCCCCGACCCATGGCAG-3'
 25 NIS 54: 5'-GAGCAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
 NIS 55: 5'-GAGCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
 NIS 56: 5'-GAGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
 NIS 57: 5'-GAGCAGCCCCCGACCCATG-3'
 NIS 58: 5'-TGAGCAGCCCCCGACCCATGGCAG-3'
 30 NIS 59: 5'-TGAGCAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
 NIS 60: 5'-TGAGCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
 NIS 61: 5'-TGAGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
 NIS 62: 5'-TGAGCAGCCCCCGACCCATG-3'
 NIS 63: 5'-CTGAGCAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
 35 NIS 64: 5'-CTGAGCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
 NIS 65: 5'-CTGAGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
 NIS 66: 5'-CTGAGCAGCCCCCGACCCATG-3'

	NIS 67:	5'-CCTGAGCAGCCCCGACCCATGGC-3'
	NIS 68:	5'-CCTGAGCAGCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 69:	5'-CCTGAGCAGCCCCGACCCATG-3'
	NIS 70:	5'-CCCTGAGCAGCCCCGACCCATGG-3'
5	NIS 71:	5'-CCCTGAGCAGCCCCGACCCATG-3'
	NIS 72:	5'-CCCCTGAGCAGCCCCGACCCATG-3'

[0027] Aún más se prefieren las siguientes secuencias de oligonucleótidos así como variantes y miméticos de éstas :

	NIS 34:	5'-CAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
	NIS 35:	5'-CAGCCCCCGACCCATGGC-3'
10	NIS 36:	5'-CAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 41:	5'-GCAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
	NIS 42:	5'-GCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
	NIS 43:	5'-GCAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 44:	5'-GCAGCCCCCGACCCATG-3'
15	NIS 49:	5'-AGCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
	NIS 50:	5'-AGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 51:	5'-AGCAGCCCCCGACCCATG-3'
	NIS 56:	5'-GAGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 57:	5'-GAGCAGCCCCCGACCCATG-3'
20	NIS 62:	5'-TGAGCAGCCCCCGACCCATG-3'

[0028] No son incluidos en el ámbito de las reivindicaciones de la presente sustancia las dos siguientes secuencias conocidas : 5'-GATCTTGACTGCCACTGTCTC-3' (J. Clin. Endocrinology & Metabolism 2003, 88(10), 4967-4976) y 5'-CATGGCAGCCCCGTC-3' (Developmental Biology 1996, 180, 242 – 257).

[0029] Particularmente se prefiere la secuencia NIS 3: 5'-CAGCCCCCGACCCATG-3'.

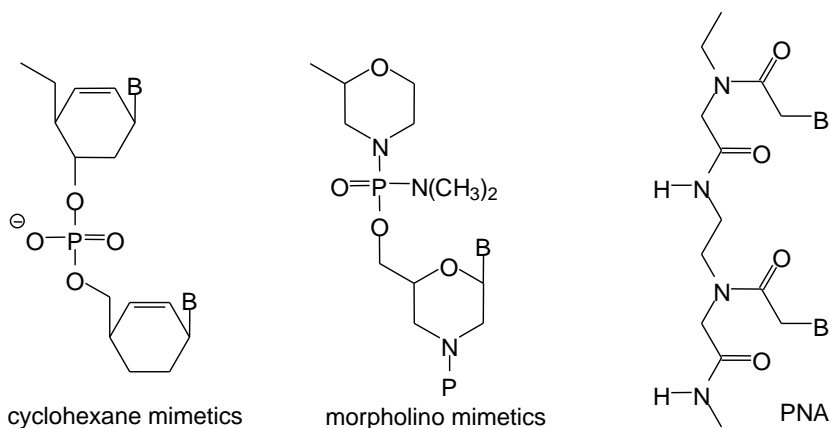
25 **[0030]** Por consiguiente, la presente invención se refiere también a secuencias que son muy relacionadas con cualquiera de NIS 3 o NIS 93. A dichas secuencias se las denominará « variantes » aquí. Los oligonucleótidos antisentido pueden ser modificados de múltiples maneras diferentes. Modificaciones dentro de la cadena principal (backbone) son posibles y se refieren a oligonucleótidos en donde los átomos fósforos son parcialmente o completamente sustituidos por otros átomos en su cadena principal internucleósida . Oligonucleótidos modificados
30 preferidos incluyen por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriéster, aminoalquil fosfotriésteres, metil, etil y C₃-C₁₀-alquil fosfonatos incluyendo 3'-alquilen y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos incluyendo 3'-amino-fosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionalquilfosfonatos, tionalquilfosfotriésteres y boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos 2'-5'-enlazados de éstos, y los que tienen polaridad invertida, en donde las parejas adyacentes de unidades de
35 nucleósidos están enlazadas 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. Diferentes sales, sales mezcladas y ácidos libres de los mismos también son incluidos.

40 **[0031]** También se prefieren variants de NIS 3 a NIS 93 en donde en el extremo terminal 3' y/o en el extremo terminal 5' se añaden 1, 2, 3, 4, o 5 otras nucleobases. Tales otras nucleobases son preferiblemente las cinco nucleobases en las NIS 1, 2, 94 o 96 que se añaden directamente delante de o detrás de las secuencias respectivas. Además, dichas variantes pueden tener 1, 2, 3, o 4 cambios de nucleobases, es decir, dentro de dichas variantes preferidas, un, dos, tres o cuatro nucleótidos pueden ser sustituidos por otra nucleobase. Se debería poner énfasis en el hecho de que estas variantes pueden también contener cualquier de las modificaciones de la cadena principal o de la base o del grupo azúcar divulgadas aquí, tales como cadenas principales de fosforotionato.

45 **[0032]** Cadenas principales modificadas de oligonucleótidos preferidas que no incluyen un átomo fósforo tienen estructuras que se forman por enlaces internucleósidos de alquilos de cadena corta o de cicloalquil, de enlaces internucleósidos de heteroátomos y alquil o cicloalquil. Se incluyen las que tienen enlaces morfolino (formados en

parte desde el grupo de azúcar del nucleósido); cadenas principales de siloxano, cadenas principales de sulfuro, de sulfóxido y de sulfona; cadenas principales de formacetil y tioformacetil; cadenas principales de metileno formacetil y de tioformacetil, estructuras que contienen alqueno, estructuras de sulfamato; estructuras de metilenoimino y metilenoimidazino; estructuras de sulfonato y de sulfonamido; estructuras de amidas, mezclas de los tipos arriba mencionados de estructuras y otras estructuras en las que se mezclan partes de compuestos de N, O, S, P, y CH₂.

[0033] Otras realizaciones preferidas de la presente invención comprenden oligonucleótidos con estructuras de fosforotioato o heteroátomos, y en particular con -CH₂-NH-O-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-O-CH₂- (conocidas como un metileno (metilimino) o estructuras MMI), -CH₂-O-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-CH₂- y -O-N(CH₃)-CH₂-CH₂- (en donde la cadena principal natural de fosfodiéster está representada como O-P-O-CH₂-). También oligonucleótidos que tienen grupos de morfolino en su cadena principal o que tienen una cadena principal de morfolino o que tienen una cadena principal de aminoalquilamido se prefieren (véase más abajo). Oligonucleótidos pueden también tener miméticos de azúcar tales como grupos de ciclobutil en vez del azúcar de pentofuranosil. Meganucleasas diseñadas racionalmente con especificidad de secuencia y afinidad de unión a ADN alteradas



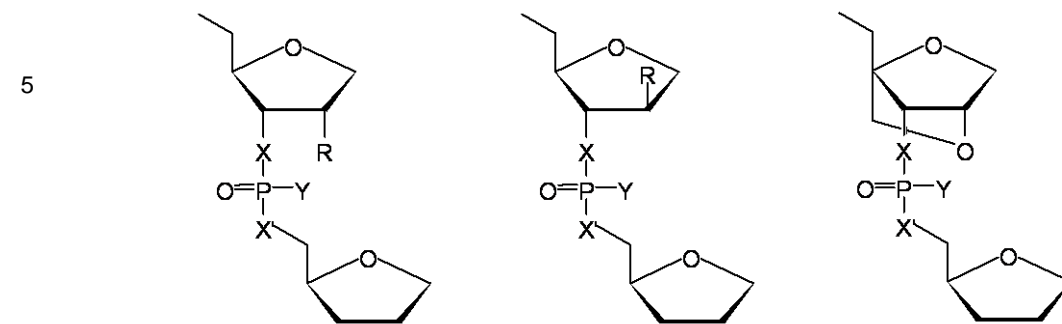
[0034] B se refiere al grupo de la base tal como el grupo de purina o de pirimidina que pueden ser derivatizados.

Otra modificación de los oligonucleótidos de la presente invención implica el proceso de enlazar de manera química a los oligonucleótidos un o más grupos o conjugados que aumentan la actividad, la distribución celular o captación celular del oligonucleótido. Oligonucleótidos modificados pueden también contener un o más grupos de azúcar sustituidos o modificados. Oligonucleótidos preferidos comprenden uno de los siguientes grupos en la posición 2': -OH, -F, -O-alquil, -S-alquil, -N-alquil, -O-alquenal, -S-alquenal, -N-alquenal, -O-alquenal, -S-alquenal, -N-alquenal, -O-alquenal, -S-alquenal, -N-alquenal, -O-alquil-O-alquil, en donde el alquil, alquenal y alquenal pueden ser C₁ a C₁₀ alquil sustituido o no sustituido o C₂ a C₁₀ alquenal y C₂ a C₁₀ alquenal. Un grupo de azúcar modificado particularmente preferido es un grupo de azúcar de 2'-O-metoxietil (2'-OCH₂CH₂OCH₃, también conocido como 2'-O-(2-metoxietoxi) o 2'-MOE) y 2'-dimetilaminooxietoxi tal como O(CH₂)₂ON(CH₃) (conocido como 2'-DMAOE). También se prefieren particularmente O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃], en donde n y m cada uno son independientemente del otro números enteros de 1 a 10. Otras modificaciones preferidas incluyen 2'-metoxi, 2'-aminopropoxi y 2'-fluoro. Oligonucleótidos preferidos comprenden uno de los grupos siguientes en la posición 2': -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -CF₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO-ciclo-C₃H₅, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂-ciclo-C₃H₅, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂-CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, C₇-C₁₀ alquil, C₁-C₁₀ alquil sustituido, alquilaril, arilalquil, O-C₁-C₁₀ alquil, O-arilalquil, heterocicloalquil, heterocicloalquil, aminoalquilamino, polialquilamino, silil sustituido, un grupo que se separa del ARN, un grupo indicador, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de los oligonucleótidos, o sustituyentes que tienen propiedades similares. También se prefieren las deoxinucleobases (deoxy nucleobases).

[0035] Modificaciones similares también pueden hacerse en otras posiciones en el nucleótido, particularmente en la posición 3' del azúcar en el nucleótido terminal o en oligonucleótidos 2'-5' -enlazados en la posición 5' del nucleótido

5'-terminal.

[0036] Modificaciones preferidas pueden representarse por el siguiente fragmento de estructura:



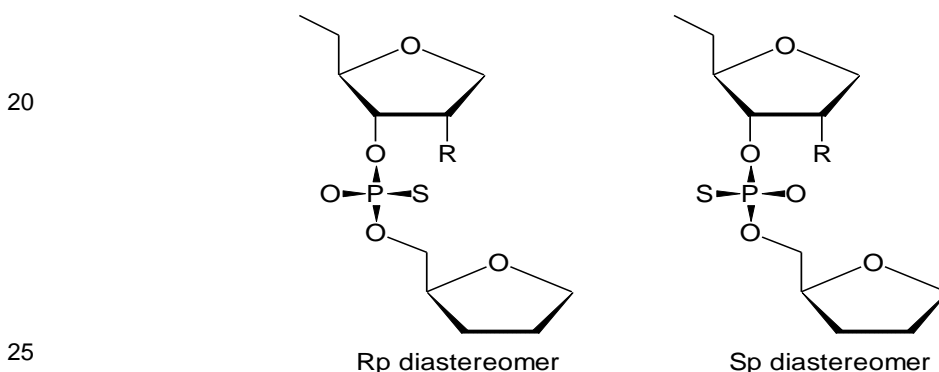
en donde

R representa cualquiera de los sustituyentes arriba mencionados para posición 2' y especialmente -H, -F, -OH, -NH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃,

X y X' son independientemente el uno del otro -O-, -NH-, -S-, -CH₂-, e

15 Y representa -O⁻, -S⁻, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -SCH₃.

[0037] Además, oligonucleótidos puramente diastereoméricos o miméticos o variantes de los mismos son preferidos. En especial se prefieren Sp- y Rp-diastereomeros:



[0038] Más se prefieren las secuencias NIS 3, 29-32 y 34-72, y en especial NIS 3, en donde una o más modificaciones que son divulgadas aquí están presentes. Se prefieren los fracciones de fosforotioato en la cadena principal o cadenas principales completas de fosforotioato y dentro de dichos fosforotioatos se prefieren los diastereomeros Rp y Sp.

30

[0039] Los oligonucleótidos antisentido de la presente invención puede también incluir sustituciones de nucleobases. Las nucleobases son las cuatro bases estándar, la adenina (A), la timina (T), la guanina (G) y la citosina (C). Nucleobases modificados incluyen otras nucleobases sintéticos y naturales tales como 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metil y otros derivados alquil de adenina y guanina, 2-propil y otros derivados alquil de adenina y guanina, uracilo (U), 6-carboxiuracilo, N⁶-metil-adenina, 5-halouracilo, 5-halocitosina, 5-propinil uracilo, 5-propinil citosina, 6-azo uracilo, 6-azo citosina, 6-azo timina, 5-uracilo (seudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo-, 8-amino-, 8-tiol-, 8-tioalquil, 8-hidroxil y otros adeninas y guaninas 8-sustituidos; 5-halo- en particular 5-bromo-, 5-trifluorometil- y otros uracilos y citosinas 5-sustituidos, 7-metilguanina; 7-metiladenina, 8-azaguanina, 8-azaadenina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, 3-deazaguanina y 3-deazaadenina, 2-thiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina etc., en donde las sustituciones 5-metilcitosina se prefieren como estas modificaciones han mostrado que aumentan la estabilidad de ácido nucleico y de la hélice doble.

35

40

[0040] "Oligonucleótido" se refiere a un oligómero o polímero de ácido ribonucleico (ARN) o de ácido desoxirribonucleico (ADN) o miméticos o variantes de éstos. Este término incluye oligonucleótidos que se componen de nucleobases que ocurren naturalmente, azúcares y enlaces internucleósidos (de la cadena principal) así como oligonucleótidos que tienen fracciones que no ocurren naturalmente que funcionan de manera similar. A

45

estos oligonucleótidos modificados o sustituidos se las prefiere a las formas naturales a causa de propiedades deseables tales como, por ejemplo, absorción celular aumentada, afinidad aumentada para apuntar el ácido nucléico y estabilidad aumentada en la presencia de nucleasas. Mientras oligonucleótidos antisentido son formas preferidas del compuesto antisentido, la presente invención comprende otros compuestos antisentido oligoméricos, incluyendo pero no limitado a miméticos oligonucleótidos tales como arriba descritos. Los compuestos antisentido según esta invención comprenden de aproximadamente 8 a aproximadamente 50 nucleobases (es decir, de aproximadamente 8 a aproximadamente 50 nucleósidos enlazados), preferiblemente 9 – 42, 10 – 36, 11 – 32, 12 – 30, 13 – 28, 14 – 26, y más preferiblemente 15 – 25 nucleobases.

[0041] En particular, compuestos antisentido preferido son oligonucleótidos antisentido, aún más preferible son los que comprenden de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 nucleobases.

[0042] Compuestos antisentido incluyen ribozimas, secuencias guía externa (EGS, external guide sequences), oligonucleótidos (oligozimas), y otros ARNs cortos catalíticos o oligonucleótidos catalíticos que hibridizan con el ácido nucléico de destino y inhiben su expresión.

[0043] El término de “sales” se refiere a sales fisiológicamente y/o farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en especial los oligonucleótidos antisentido de la presente invención. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con bases inorgánicas son bases. Ejemplos para bases orgánicas y inorgánicas apropiadas son bases derivadas de iones de metales, por ejemplo aluminio, iones de metales alcalinos tales como sodio o potasio, iones de metales alcalinotérreo tales como calcio o magnesio, o un ion de una sal amina, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de alcalinos o alcalinotérreos. Ejemplos incluyen LiOH, NaOH, KOH, NH₄OH acuoso, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico, sal de amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como por ejemplo hidróxido de tetraalquilamonio, alquilaminas inferiores tales como metilamina, t-butilamina, procaína, atanolamina, arilalquilaminas tales como dibenzilamina y N,N-dibenziletlenodiamina, alquilpiperidinas inferiores tales como N-etilpiperidina, cicloalquilaminas tales como ciclohexilamina o dicitclohexilamina, morfolina, glucamina, N-metil- y N,N-dimetilglucamina, 1-adamantylamina, benzatina, o sales derivadas de aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, o amidas de aminoácidos originalmente neutras o ácidos, cloroprocaína, colina, procaína o otros.

[0044] Los compuestos de la invención que son básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos y inorgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados para tal formación de sales mediante adición de sales son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido hidroximaléico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzóico, ácido p-aminobenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftilsulfónico, ácido sulfanílico, ácido camforsulfónico, ácido china, ácido mandélico, ácido o-metilmandélico, ácido de hidrógeno benzenosulfónico, ácido pícrico, ácido adípico, ácido D-o-toliltartárico, ácido tartrónico, ácido α -toluico, ácido (o, m, p)-toluico, ácido sulfónico de naftilamina y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos a los expertos en la técnica. Las sales se preparan de la siguiente manera: se contacta la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal según la manera conocida.

[0045] Las formas de base libre pueden regenerarse mediante tratamiento de la sal con una solución básica acuosa diluida apropiada tal como un hidróxido sódico diluido acuoso, carbonato potásico, bicarbonato de amoníaco y de sodio. Las formas de bases libres son diferentes sus sales correspondientes en cuanto a propiedades físicas particulares, tal como solubilidad en disolventes polares, pero las sales son por lo más equivalentes a sus formas correspondientes de bases libres para conseguir los fines de esta invención.

[0046] Como alternativa, la composición farmacéutica de la invención contiene un vector que permite transcribir un oligonucleótido antisentido de la invención, por ejemplo dentro de un huésped mamífero. Preferiblemente, tal vector es un vector que es útil para terapia génica. Vectores preferidos útiles para terapia génica son vectores virales, por ejemplo adenovirus, baculovirus, virus herpes, virus vaccinia, o más preferiblemente un virus ARN tal como un retrovirus. Aún más preferiblemente, el vectro retroviral es un derivado de un retrovirus murino o aviar. Ejemplos de tales vectores retrovirales que pueden utilizarse en la presente invención son: Virus de leucemia murina de Moloney (MoMuLV), virus de sarcoma murina de Harvey (HaMuSV), virus de tumor mamario murino (MuMTV) y virus de sarcoma de Rous (RSV). Más preferiblemente, un vector retroviral no humano de primates se utiliza, tal como virus de leucemia de mono de gibón (GaLV), que puede utilizarse en un campo más extenso de huéspedes en comparación con vectores murinos. Como retrovirus recombinantes son defectivos, es necesario que haya algo para producir partículas infecciosas. Eso puede consistir en la utilización de líneas de células coadyuvantes que contienen plásmidos que codifican todas los genes estructurales del retrovirus bajo el control de secuencias regulatorias dentro del LTR. Líneas de células adyuvantes apropiadas son bien conocidos a los expertos en la técnica. Dichos vectores pueden adicionalmente contener un gen que codifica un marcador de manera que se pueden identificar las células transducidas. Además, los vectores retrovirales pueden ser modificados de tal modo que son específicos de sus destinos. Esto puede lograrse por ejemplo mediante introducción de un polinucleótido que codifica un azúcar, de un glicolípido o una proteína, preferiblemente un anticuerpo. Los expertos en la técnica

conocen otros métodos para generar vectores específicos de sus destinos. Otros vectores apropiados y métodos para la terapia génica in vitro o in vivo están descritos en la literatura y están conocidos por los expertos en la técnica, véase por ejemplo WO 94/29469 o WO 97/00957. Para que la expresión solamente se realice en el órgano de destino, por ejemplo del tejido del cerebro, las secuencias ADN para la transcripción de los oligonucleótidos antisentido pueden ser enlazadas con un promotor específico del tejido respectivo y utilizadas para la terapia génica.

[0047] En el seno de una estructura de oligonucleótidos, a los grupos de fosfato se los refiere normalmente como formando la cadena principal internucleósida del oligonucleótido. El enlace normal o cadena principal de ARN y ADN es un enlace 3' a 5' fosfodiéster. Ejemplos específicos de compuestos o variantes antisentido preferidos útiles en la presente invención incluyen oligonucleótidos que contienen cadenas principales modificadas o enlaces internucleósidos no naturales. Oligonucleótidos que tienen cadenas principales modificadas incluyen oligonucleótidos que tienen un átomo fósforo en la cadena principal y los que no tienen un átomo fósforo en la cadena principal. Cadenas principales de oligonucleótidos modificados que pueden resultar en una estabilidad aumentada son conocidos al experto en la técnica, tal modificación preferiblemente es un enlace fosforotionato o la sustitución de un o más grupos de fósforo (grupos de ácido fosfórico) por un grupo de fosfonato (ácido fosfónico) o por un grupo de sulfato (ácido sulfúrico) o por un grupo de sulfonato (ácido sulfónico) o por un sulfóxido. Un mimético de oligonucleótido preferido es un mimético de oligonucleótido que ha demostrado sus propiedades excelentes de hibridación y al que se refiere como ácido nucléico peptídico (ANP). En compuestos ANP, la cadena principal de azúcar de un oligonucleótido está sustituida por una cadena principal que contiene amidas, en particular por una cadena principal de aminoetilglicina. A las nucleobases se las retiene y se las enlaza directamente o indirectamente a átomos de aza nitrógeno de la porción de amida de la cadena principal (véase por ejemplo Nielsen et al., Science 254 (1991), 1497-1500).

[0048] En el contexto de esta invención, el término de "hibridación" significa enlaces por puentes de hidrógeno, que pueden ser enlaces por puentes de hidrógeno de Watson-Crick, de Hoogsteen o enlaces revertidos de hidrógeno de Hoogsteen, entre bases complementarias de nucleósidos y nucleótidos. El término "complementario" como se lo utiliza aquí se refiere a la capacidad para formar parejas exactas entre dos nucleótidos. Por ejemplo, si un nucleótido en una posición particular de un oligonucleótido es capaz de formar enlaces por puentes de hidrógeno con un nucleótido en la misma posición de una molécula de ADN o ARN, el oligonucleótido y la ADN o ARN se consideran complementarios el uno al otro en esta posición. Los oligonucleótidos y el ADN o ARN son complementarios los unos a los otros cuando un número suficiente de posiciones correspondientes en cada molécula está ocupado por nucleótidos que pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno los unos con los otros. De esa manera, "específicamente hibridizable" y "complementario" son términos que se utilizan para indicar un nivel suficiente de complementariedad o una formación exacta de parejas, de manera que hay formación específica de enlaces entre los oligonucleótidos y el destino ADN o ARN. Está conocido en la técnica que la secuencia de un compuesto antisentido no debe ser complementario a un 100% con la secuencia de su ácido nucléico de destino para ser específicamente hibridizable. Un compuesto antisentido es específicamente hibridizable cuando la formación de enlace del compuesto con la molécula de ADN o ARN de destino influye en la función normal del ADN o ARN de destino de tal manera que causa una pérdida de utilidad, y hay un nivel suficiente de complementariedad para impedir formación de enlaces no específica de compuestos antisentido con secuencias que no son las secuencias de destino bajo condiciones en las que formación específica de enlaces se desea, es decir, en el caso de tratamiento terapéutico.

[0049] Otra modificación de los oligonucleótidos de la invención implica el proceso de enlazar de manera química con los oligonucleótidos un o más grupos o conjugados que aumentan la actividad, distribución celular o captación celular del oligonucleótido. Tales grupos incluyen grupos lipídicos tales como un grupo de colesterol, ácido cólico, un tioéter, hexil-S-triitilol, a tiocolsterol, una cadena alifática, por ejemplo dodecanodiol o residuos undecil, un fosfolípido tal como dihexadecil-rac-glicero o trietilamonio-1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3H-fosfonato, una cadena de poliamino o de polietilenglicol, o ácido acético de adamantina, un grupo de palmitil o un grupo de octadecilamino o hexilamino-carbonil-oxicolesterol. La presente invención también incluye compuestos antisentido que son compuestos quiméricos. Compuestos antisentido "quiméricos" o "quimeras" en el contexto de esta invención son compuestos antisentido, particularmente oligonucleótidos que contienen dos o más regiones químicamente distintas, en donde toda región se compone de una unidad de monómero, es decir, un nucleótido en el caso de un compuesto oligonucleótido. Estos oligonucleótidos típicamente contienen por lo menos una región en donde el oligonucleótido está modificado de manera que transmite al oligonucleótido una resistencia a la degradación por nucleasa, captación celular aumentada, y/o afinidad aumentada para formar enlaces del ácido nucléico de destino. Una región adicional del oligonucleótido puede servir de sustrato para enzimas capaces para desdoblar ARN, ADN o híbridos de ARN, ADN. A título de ejemplo, RNasa H es una endonucleasa celular que desdobra la cadena de ARN de una doble hélice de ARN:ADN. Activación de la RNasa H, por esa razón, resulta en el desdoblamiento del destino de ARN, aumentando mucho la eficacia de la inhibición de la expresión de genes que presenta el oligonucleótido. Por consiguiente, resultados comparables pueden obtenerse frecuentemente con oligonucleótidos más cortos cuando se utilizan oligonucleótidos quiméricos, comparado con fosforotioato deoxioligonucleótidos que hibridizan con la misma región de destino. Compuestos quiméricos antisentido de la invención pueden formarse como estructuras de dos o más oligonucleótidos, oligonucleótidos modificados y/o oligonucleótidos miméticos como arriba descritos. A tales compuestos se les denomina en la técnica con el término de híbridos o gapmers.

[0050] En especial, la presente invención se refiere al uso de los oligonucleótidos divulgados aquí o variantes o

miméticos de ellos para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, neurotraumatismo, enfermedades neurovasculares y neuroinflamatorias incluyendo enfermedades postinfecciosas. El término "enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias" se refiere a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (CJD), variación nueva de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (nvCJD), la enfermedad de Hallervorden Spatz, la enfermedad de Huntington, atrofia multisistema, demencia, demencia frontotemporal, enfermedades de neuronas motoras, esclerosis amiotrófica lateral, atrofia muscular espinal, atrofias espinocerebelares (SCAs), esquizofrenia, trastornos afectivos, depresión mayor, meningoencefalitis, meningoencefalitis bacterial, meningoencefalitis viral, trastornos autoinmunes del SNC, esclerosis múltiple (EM), lesiones agudas isquémicas/hipóxicas, infarto, traumatismo del SNC, traumatismo de la cabeza, arterioesclerosis, aterosclerosis, demencia microangiopática, la enfermedad de Binswanger, leucoaraiosis, degeneración retinal, degeneración coclear, degeneración macular, sordera coclear, demencia relacionada con el SIDA, retinitis pigmentosa, síndrome de X frágil frágil-tremor/ataxia, Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), degeneración estriadonigral (SND), degeneración olivopontocerebeloso (OPCD), síndrome de Shy Drager (SDS).

[0051] De manera más general, la presente invención se refiere al uso de los oligonucleótidos aquí divulgados o variantes o miméticos de ellos para tratar enfermedades asociadas con la señalización regulada hacia arriba o aumentada de TGF-R and/or TGF-R_{II}, por ejemplo mediante niveles aumentados de TGF-beta. Los oligonucleótidos antisentido así inhiben la expresión de TGF-R y/o TGF-R_{II}. En lugar de los oligonucleótidos, o en combinación con los oligonucleótidos, compuestos antisentido pueden ser utilizados. Compuestos antisentido se refieren a vectores aquí divulgados que permiten transcribir un oligonucleótido antisentido o a ribozimas, ribozimas, guía externa (EGS, external guide sequences), oligonucleótidos (oligozimas), y otros ARNs cortos catalíticos o oligonucleótidos catalíticos que hibridizan con el ácido nucleico de destino que codifica TGF-R o TGF-R_{II}. Dichos compuestos antisentido inhiben la expresión de TGF-R o TGF-R_{II}. De esa manera, la cantidad de TGF-R y/o TGF-R_{II} presente durante un estado de enfermedad se reduce en estos casos.

[0052] Los oligonucleótidos antisentido y los compuestos antisentido aquí divulgados son útiles para la regeneración y un reconexión funcional de vías neurales dañadas y para el tratamiento de diferentes enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias.

[0053] En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto útil para influir en la actividad biológica de TGF-R y/o TGF-R_{II} es un compuesto que reduce o inhibe el enlazamiento de TGF-β1 con su receptor. Ejemplos preferidos de tales compuestos son anticuerpos (neutralizantes) dirigidos contra un receptor TGF-β; véase Lin et al., 1992, preferiblemente el receptor TGF-β II. El término "anticuerpo" preferiblemente se refiere a anticuerpos que se componen esencialmente de anticuerpos monoclonales combinados con diferentes especificaciones epitópicas, así como preparaciones diferentes de anticuerpos monoclonales. Anticuerpos monoclonales se producen a partir de un antígeno que contiene por ejemplo un fragmento de TGF-R o TGF-R_{II} o un receptor correspondiente mediante métodos bien conocidos a los expertos en la técnica. El término "anticuerpo" (Ab) como utilizado aquí o "anticuerpo monoclonal" (Mab) debe incluir moléculas intactas así como fragmentos de anticuerpos (tales como, por ejemplo, fragmentos Fab y F(ab')₂) que son capaces para enlazarse de manera específica con una proteína. Fragmentos Fab y F(ab')₂ no tienen el fragmento Fc de un anticuerpo intacto, salen de la circulación más rápidamente y pueden tener menos enlaces no específicos que un anticuerpo intacto. (Wahl et al., J. Nucl. Med. 24: 316-325 (1983)).

[0054] La presente invención también se refiere a un método para identificar un compuesto que influye en (a) la actividad biológica de TGF-R y/o TGF-R_{II} o de la expresión de TGF-R y/o de TGF-R_{II} o (b) de la señalización de TGF-β1/TGF-R, que comprende los siguientes pasos:

- (a) incubar un compuesto candidato con un sistema de prueba que comprende TGF-β1 y células precursoras neuronales, y
- (b) ensayar la expresión de receptores activos de TGF o la proliferación de las células precursoras neuronales; en donde
- (c) una abolición de (i) la supresión de expresión de receptores TGF activos o (iii) supresión de la proliferación de las células precursoras neuronales en comparación con el sistema de prueba en ausencia de dicho compuesto de prueba indica la presencia de un compuesto candidato que tiene las propiedades deseadas.

[0055] Ejemplos de tales moléculas candidatos incluyen anticuerpos, oligonucleótidos, proteínas, (por ejemplo, receptores) o pequeñas moléculas. Tales moléculas pueden ser diseñadas de manera racional mediante utilización de técnicas conocidas. Preferiblemente, dichos sistemas de pruebas que se utilizan para la selección comprenden sustancias de propiedades similares químicas y/o físicas, más preferiblemente, dichas sustancias son idénticas. Los compuestos que pueden prepararse y identificarse según una utilización de la presente invención pueden ser bancos de expresión, por ejemplo bancos de expresión de ADNc, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, anticuerpos, compuestos orgánicos pequeños, ligandos, hormonas, peptidomiméticos, ANPs u otros. Más recientemente, WO 98/25146 describió otros métodos para la selección de bancos de complejos para compuestos que tienen una propiedad deseada, en especial, la capacidad de servir de agonista de, para ligarse a, o para servir de antagonista de un polipéptido o su receptor celular. Los complejos en tales bancos comprenden un compuesto bajo prueba, una marcación que registra al menos un paso en la síntesis del compuesto, y un tether (tether) susceptible de ser

modificado por una molécula informadora. Modificación del teter se usa para marcar que un complejo contiene un compuesto que tiene una propiedad deseada. La marcación puede decodificarse para revelar por lo menos un paso en la síntesis de tal compuesto. Otros métodos para identificar compuestos que reaccionan con TGF-R y/o TGF-R_{II} según la invención o moléculas de ácidos nucleicos que codifican tales moléculas son, por ejemplo la selección in vitro con el sistema de selección por fagos, así como ensayos de filtro mediante enlaces o la medida en tiempo real de la interacción, por ejemplo el aparato BIAcore (Pharmacia).

[0056] También está bien conocido al experto en la técnica el hecho de que es posible diseñar, sintetizar y evaluar miméticos de compuestos orgánicos pequeños que, por ejemplo pueden cumplir la función de sustrato o ligando a un receptor TGF- β . Por ejemplo ha sido descrito que miméticos D-glucosa de hapalosina exponen eficiencia similar como la hapalosina en que en una proteína asociada con la asistencia en antagonizar la formación de resistencia de drogas múltiples en citotoxicidad véase Dinh, J. Med. Chem. 41 (1998), 981-987. El gen que codificado TGF- β 1 or TGF-R pueden también servir de destino para selección inhibidores. Inhibidores pueden comprender, por ejemplo, proteínas que se enlazan con la ARNm del gene que codifica TGF-R, preferiblemente TGF-R_{II}, así destabilizando conformación nativa del mRNA y dificultando la transcripción y/o la traducción. Además, métodos se describen en la literatura para identificar moléculas tales como un fragmento de ARN que imitan la estructura de una molécula definida o indefinida de ARN con la que un compuesto se enlaza dentro de una célula, lo que resulta en el retraso del crecimiento de las células o la muerte de células, véase por ejemplo WO 98/18947 y referencias allí citadas. Estas moléculas de ácido nucleico pueden utilizarse para identificar compuestos no conocidos de interés farmacéutico y para identificar destinos de ARN no conocidos para uso en el tratamiento de la enfermedad. Estos métodos y composiciones pueden ser utilizados para identificar compuestos que son útiles en reducir niveles de expresión de TGF- β 1 y/o del receptor correspondiente/de los receptores correspondientes. Los compuestos que pueden analizarse y identificarse según el método de la invención pueden ser bancos de expresión, por ejemplo bancos de expresión de ADNc, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, anticuerpos, compuestos orgánicos pequeños, ligandos, hormonas, peptidomiméticos, ANPs u otros (Milner, Nature Medicine 1 (1995), 879-880; Hupp, Cell 83 (1995), 237-245; Gibbs, Cell 7 (1994), 193-198 y referencias arriba citadas). Además, genes que codifican un regulador putativo de TGF- β 1 y/o que ejecutan sus efectos aguas arriba o abajo de TGF-P1 pueden ser identificados mediante utilización de por ejemplo, inserción mutagénesis, utilizando por ejemplo vectores que apuntan genes particulares conocidos en el arte. Dichos compuestos pueden también ser derivados funcionales o análogos de inhibidores conocidos. Tales compuestos útiles pueden por ejemplo ser factores de transacción (transaction factors) que se enlazan con TGF-R o TGF-R_{II} o secuencias regulatorios del gen que lo codifica. Identificación de factores de transacción puede efectuarse mediante utilización de métodos estándar en el arte. Para determinar si una proteína se enlaza con la proteína misma o secuencias regulatorias, análisis estándar Gelshift pueden efectuarse. Para identificar un factor de transacción que se enlaza con la proteína o secuencia regulatoria, la proteína o secuencia regulatoria pueden utilizarse como un reactivo de afinidad en métodos de proteína estándar de purificación, o como una prueba para seleccionar una banco de expresión. La identificación de moléculas de ácido nucleico que codifican polipéptidos que reaccionan con TGF-R or TGF-R_{II} pueden alcanzarse, por ejemplo, como descrito para GF- β 1 en Scofield (Science 274 (1996), 2063- 2065) mediante el uso de los llamados "sistemas de dos híbridos" de levadura. En este sistema, TGF- β 1 está enlazado con el dominio que enlaza el ADN del factor GAL4 de transcripción. Una cepa de levadura que expresa este polipéptido de fusión y que comprende un gen informador lacZ que está controlado por un promotor apropiado, que está reconocida por el factor GAL4 de transcripción, es transformada por un banco de ADNcs que van a expresar proteínas de plantas o péptidos de ellos que son fusionados con un dominio de activación. De ese modo, si un péptido codificado por un de los ADNcs es capaz de reaccionar con el péptido de fusión que comprende un péptido de, por ejemplo TGF-R or TGF-R_{II}, el complejo será capaz de dirigir la expresión del gen informador. De ese modo, por ejemplo TGF-R or TGF-R_{II} y el gen que codifica cada receptor puede ser utilizado para identificar péptidos y proteínas que reaccionan con TGF-R or TGF-R_{II}. Es obvio al experto en la técnica que este sistema y sistemas similares entonces pueden utilizarse para la identificación de inhibidores. Finalmente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto que se identifica mediante el método arriba descrito para la preparació de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad, en donde la neurogénesis o la neuroregeneración tienen un efecto beneficioso. El ejemplo abajo descrito describe la invención en más detalles.

[0057] La presente invención también se refiere a métodos para identificar los efectos del tratamiento o de la prevención/profilaxis en la población de células madres/precursoras inducidos por la modulación del sistema TGF-R- or TGF-R_{II}. Esto puede ser especialmente útil para establecer un tratamiento exitoso en el paciente individual que permite por ejemplo una dosis individualizada. Los métodos diagnósticos comprenden

- (a) aplicación sistémica de anticuerpos específicos dirigidos contra TGF-R or TGF-R_{II} y marcados con núclidos específicos para diagnóstica nuclear medical (Iodina, tecnecio, flúor 18) o con sales de gadolinio, perfluorocarburos u otros productos tierras raras / compuestos paramagnéticos / partículas de hierro para uso en la formación de imágenes por resonancia magnética. En este contexto, puede ser necesario abrir durante corto tiempo la barrera hematoencefálica en la capa subependimal, en caso de que no haya relación señal a ruido suficiente, aunque esta región es altamente vascularizada, y que el contraste puede ser suficiente para visualización con una máquina 3Tesla, abrir la barrera hetamoencefálica puede apoyar adicionalmente este proceso . Esto puede ser realizado o con soluciones híperosmolares (por ejemplo glicerol) o con VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

- (b) aplicación sistémica de oligonucleótidos (las mismas moléculas que arriba mencionadas) que son específicos para TGF-R o TGF-RII: Ellos se marcarían como sigue:

Gd o ¹¹¹In - DTPH (5`XXXXXXXXXXXXXXXXX3`-Biotin) - (SA- o OX 26, 8D3 o Ak-HIR) (en donde Gd se utiliza para MRI, ¹¹¹In se usa para radiodiagnóstica, OX 26 se usa para experimentos de ratones y apunta los receptores de transferrina, 8D3 es un anticuerpo de receptor de ratón antitransferrina de rata, AK-HIR es un anticuerpo que está dirigido al receptor de insulina humana). Estos compuestos solamente hibridarían y señalarían en las células que tienen el ARNm activo para TGF-R o TGF-RII. DTPH se utiliza como un agente que forma quelato, el Ak-HIR utiliza el receptor de insulina para trasladar el oligonucleótido a través de las diferentes barreras, en el caso de los anticuerpos de los receptores de transferrina, el último se utiliza para la traslación transmembranal. Hay una estabilidad de hibridación diferencial en las células en las que un gran número de mRNA es disponible y por esa razón, una señal mucho más fuerte puede detectarse (Susuki T, Schlachetzki F, et al. J. Nucl. Med. 45: 1766-1775, 2004, Susuki T, Zhang Y, Zhang Y-f, Schlachetzki F, Pardridge et al., Mol. Imaging 2005, 3, 356-363).

- (c) aplicación sistémica de oligonucleótidos (las mismas moléculas que arriba mencionadas) que son específicos para Doublecortin (DCX) con marcación idéntica a la marcación en (b) (véase WO 2004067751)

[0058] Preferiblemente, en una composición farmacéutica, tal compuesto como está arriba descrito se combina con un portador farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" debe comprender todo portador que no influye en la efectividad de la actividad biológica del ingrediente activo y que no es tóxico para el huésped al que se lo administra. Ejemplos de portadores farmacéuticos apropiados son bien conocidos en el arte y incluyen soluciones salinas de tampón fosfato, agua, emulsiones, tales como emulsiones aceite/agua, diferentes tipos de productos humectantes, soluciones estériles etc... Tales portadores pueden formularse mediante métodos comunes y el compuesto activo puede administrarse al sujeto en una dosis efectiva. Una "dosis efectiva" significa una cantidad del ingrediente activo que es suficiente para influir el curso y la gravedad de la enfermedad, lo que lleva a la reducción o la remisión de tal patología. Una "dosis efectiva" para tratar y/o impedir estas enfermedades o trastornos puede determinarse mediante utilización de métodos conocidos al experto en la técnica. Administración de composiciones apropiadas pueden efectuarse por vías diferentes, por ejemplo mediante administración intravenoso, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, tópica o intradérmica. La vía de administración, por supuesto, depende del tipo de terapia y del tipo de compuesto contenido en la composición farmacéutica. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser mezclados y administrados juntos con liposomas, agentes que forman complejos, moléculas que apuntan receptores, solventes, agentes conservadores y/o diluyentes.

[0059] Se prefieren preparaciones farmacéuticas en forma de soluciones de infusiones o matrices sólidas para liberación continuo del agente activo, en especial para liberación de por lo menos un oligonucleótido antisentido o variantes o miméticos de los mismos. Más se prefieren preparaciones farmacéuticas en forma de soluciones o matrices sólidas apropiadas para administración local hacia adentro el cerebro.

[0060] El régimen de dosis será determinado por el médico tratante y otros factores clínicos. Como se sabe bien en los artes medicinales, dosificaciones para un paciente dependen de muchos factores, incluyendo la talla del paciente, la superficie del cuerpo, la edad, el sexo, el compuesto particular que tiene que ser administrado, el tiempo y la vía de la administración, el tipo de terapia, salud general y otras drogas que se administran al mismo tiempo.

[0061] La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un oligonucleótido, variantes o miméticos de ellos, como arriba revelado. En vez de o adicionalmente al por lo menos un oligonucleótido antisentido, por lo menos un compuesto antisentido podría estar presente. Compuestos antisentido se refieren a vectores que permiten transcribir un oligonucleótido antisentido, en especial un de los oligonucleótidos antisentido aquí divulgados o a ribozimas, secuencias guía externa (EGS, external guide sequences), oligonucleótidos (oligozimas), y ARNs cortos catalíticos u oligonucleótidos catalíticos que hibridizan con el ácido nucléico de destino que codifica TGF-R o TGF-RII. Dicho compuesto antisentido inhibe la expresión de TGF-R o TGF-RII y preferiblemente es capaz de reducir respectivamente la cantidad de TGF-R o TGF-RII que se forma.

[0062] En una realización preferida de la presente invención, la enfermedad que puede impedirse y/o tratarse es una enfermedad neuroinflamatoria del SNC, una isquemia aguda o lesión traumática/hipoxica del cerebro. Ejemplos preferidos de enfermedades neuroregenerativas o neuroinflamatorias son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (CJD), variación nueva de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (nvCJD), la enfermedad de Hallervorden Spatz, la enfermedad de Huntington, atrofia multisistema, demencia, demencia frontotemporal, enfermedades de neuronas motoras, esclerosis amiotrófica lateral, atrofia muscular espinal, atrofia espinoocerebelares (SCAs), esquizofrenia, trastornos afectivos, depresión mayor, meningoencefalitis, meningoencefalitis bacteriana y meningoencefalitis viral (prevención de depresión postinflamatoria de proliferación de células madres) trastornos autoinmunes del SNC, esclerosis múltiple (EM), lesiones isquémicas/hipoxicas agudas, traumatismo del SNC, traumatismo de la cabeza, arterioesclerosis, aterosclerosis, demencia microangiopática, la enfermedad de Binswanger, Leucoaraiosis, demencia relacionada con el SIDA, retinitis pigmentosa, síndrome de X frágil frágil-tremor/ataxia, Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), degeneración estriado nigral (SND), degeneración olivopontocerebeloso (OPCD), síndrome de Shy Drager (SDS), degeneración

retinal, degeneración coclear, degeneración macular, sordera coclear. También reducción de neoformación de células madres debido a la edad puede contar entre dichas enfermedades.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 **TGF-betaTGF-β1 inhibe la proliferación de células madres y precursoras neurales de roedores**

[0063] Se matan ratones femeninas adultas (diferentes cepas) o ratas Fischer-344 (3-4 meses; Charles River, Alemania), se extraen los cerebros y las médulas espinales y se los pone en 4°C DPBS (PAN, Alemania) con 4.5 gm/l de glucosa (Merck, Alemania) (DPBS/glu). Meninges y vasos sanguíneos sobreyacentes se extraen. Zonas de hipocampo y endodiales incluyendo zonas subependimales y subventriculares de la pared lateral del ventrículo lateral (SVZ, subventricular zone) se extraen de manera aséptica. El tejido disecado se traslada a DPBS/glu fresco, se lava por una vez, se lo pone en platillos de Petri, y se lo disocia de manera mecánica. La suspensión de células se lava en DPBS/glu para enjuagar sangre excedente y se la resuspende en solución PPD que contiene 0.01% de papaína ((Worthington Biochemicals, Inglaterra), 0.1% dispa II (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania), 0,01% Dnasa I (Worthington Biochemicals), y 12.4 mM MgSO₄ en HBSS (PAN) sin Mg₂/Ca₂ (PAA, Alemania) y se la lava durante 30 a 40 minutos a temperatura ambiental. La suspensión de células es triturada cada 10 minutos. Células disociadas se recogen y se resuspenden en medio DMEM/F12 sin suero que contiene 2 mM de L-glutamina y 0.1 gm/l de penicilina/streptomicina y lavado tres veces con trituración exacta. Entonces, la suspensión de células singulares se resuspende en medio NB (Gibco BRL, Alemania) enriquecida con B27 (Gibco BRL) (NB/B27), 2 mM de L-glutamina (PAN), 0.1 gm/l penicillin/streptomycin (PAN), 2 g/ml de heparina (Sigma, Taufkirchen, Alemania), 20 ng/ml de bFGF-2 (R&D Systems, Alemania), y 20 ng/ml de EGF (R&D Systems, Alemania). Células viables se cuentan por medio de un ensayo de exclusión de Trypan Blue en un hemocitómetro. Células se siembran en cajas T-25 para el cultivo de microbios y a los cultivos se los mantiene a 37°C dentro de un incubador con un 5% de CO₂. Células singulares empiezan a formar esferas durante 5 a 7 días de cultivo de suspensión y continúan creciendo en masa y número durante los próximas semanas. La mitad del medio se cambia cada 7 días. Células de los números (passage numbers) 3 a 20 se usan para los experimentos (Wachs, F. P., S. Couillard-Despres, et al., Lab Invest 2003, 83(7), 949-962). Los cultivos de células madres y precursoras neurales se denominan CMNs. Para el proceso de disociación, el medio de cultivo que contiene neuroesferas adentro se recoge en un tubo de centrifuga de 15 ml y se lo centrifuga a 120 frc (rcf, relative centrifugal force, fuerza relativa de centrifugación) durante 5 minutos. El granulado es resuspendido en 200 µl de Accutase (Innovative Cell Technologies Inc., distribuido por PAA) y triturado aproximadamente 10 veces mediante utilización de una pipeta. Entonces, la suspensión de células es incubada a 37°C durante 10 minutos. Esferas disociadas son trituradas otra vez y resuspendidas en 800 µl de medio de NB/B27. Células disociadas se centrifugan a 120 frc durante 5 minutos y son resuspendidas en medio de NB/B27. Una parte alícuota se cuenta por medio de un ensayo de exclusión de Trypan Blue en un hemocitómetro para determinar la cantidad de células viables. Células (10⁵) se ponen en placa en cajas T75 para el cultivo de microbios para el paso de largo plazo en medio de NB/B27 (10 ml de medio de cultivo por caja). Las células obtenidas después de tratamiento de Accutase de neuroesferas primarias proliferan y producen neuroesferas secundarias. Neuroesferas secundarias son pasadas 7 a 9 días después de poner en placa células de neuroesferas primarias. Similar a cultivos primarios y neuroesferas primarias, células singulares obtenidas después de disociación de neuroesferas secundarias proliferan y producen neuroesferas terciarias (Wachs, F. P., S. Couillard-Despres, et al., Lab Invest 2003, 83(7), 949-962). 10⁴ CMNs se siembran en placa de 12 pocillos en medio de NB/B27 en un volumen de 1 ml y crecen durante 7 días. 2 horas, 3 días y 6 días después de sembrar, las células son estimuladas mediante adición de diferentes concentraciones (0, 2,5, 5, 10, y 100 ng/ml) de factor de crecimiento transformador β1 (TGF-β1) (R&D Systems, Alemania). En el día 7, los cultivos se disocian por el uso de Accutase™ y células viables se cuentan mediante un ensayo de exclusión de Trypan Blue en un hemocitómetro. TGF-β1 *in vitro* inhibe la proliferación de células madres y precursoras adultas neurales de una manera que depende de la dosis (figura 1A).

Un efecto similar se observó en células neurales humanas fetales. El tratamiento con 50 ng/ml de TGF-β1 redució la proliferación de células a aproximadamente un 50% de los controles durante 7 días (figura 1B).

Ejemplo 2

50 **El efecto de TGF-β1 sobre células madres y precursoras neurales es reversible**

[0064] Para determinar si la inhibición de crecimiento inducida por TGF-β1 es un efecto reversible, CMNs se estimulan con 10 ng/ml de TGF-β1 durante 7 días siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 1. Después de disociación, células viables se cuentan por medio de un ensayo de exclusión de Trypan Blue en un hemocitómetro y 10⁴ CMNs estimuladas por el factor de crecimiento se resiembran y se cultivan con o sin 10 ng/ml de TGF-β1 según el protocolo descrito en el ejemplo 1. Este proceso de disociar/contar/resembrar se efectúa cada 7 días. Como mostrado en las figuras 2, después de 3 semanas de cultivo, la tasa de proliferación de células inicialmente tratadas con TGF-β1 ahora crecidas sin TGF-β1 se normaliza en comparación con células antes no tratadas. Esto indica que el efecto de TGF-β1 sobre células neurales madres y precursoras es reversible. Incubación a largo plazo con TGF-β1 no reduce más la proliferación de células.

Ejemplo 3

Anticuerpos contra TGF-betaR_{II} pueden reducir efectos de TGF-β1 sobre células madres neurales de rodeores adultos

5 [0065] Neuroesferas no estimuladas que tienen siete días de edad de números bajos se disocian mediante el uso de Accutase™ como descrito en el ejemplo 1. La suspensión obtenida que contiene un solo tipo de células se utilizó para análisis de bloqueo. CMNs de rodeores adultos se sembraron en una densidad de 10⁴ células en placa de 12 pocillos en medio de NB/B27 en un volumen de 1 ml. 2 horas después de sembrar y 1 hora antes de la estimulación con 10 ng/ml de TGF-β1, diferentes concentraciones de anticuerpos neutralizantes anti-TGF-βR_{II} (R&D Systems, Alemania) se añadieron al medio de cultivo. 3 días y 6 días después de sembrar, a las células se las estimula otra vez mediante adición de anticuerpos de anti-TGF-βR_{II} y TGF-β1, similar al proceso que se efectúa en el día 1. En el día 7, los cultivos se disocian por uso de Accutase™ y células viables se cuentan mediante un ensayo de exclusión de Trypan Blue en un hemocitómetro. Es interesante que la adición de los anticuerpos anti-TGF-βR_{II} ellos mismos reduce la proliferación de CMNs. Anticuerpos contra TGF-βR_{II} sólo parcialmente son capaces de inhibir efectos inducidos por TGF-β1 incluso en las concentraciones utilizadas más altas (10 µg/ml) (figura 3).

15 Ejemplo 4

TGF-R_{II} soluble inhibe completamente la supresión de proliferación de CMNs inducida por TGF-β1

20 [0066] Según el protocolo del fabricante (R&D Systems, Alemania), una secuencia ADN que codifica el residuo de 159 aminoácidos del dominio extracelular de TGF-βR_{II} humano (Lin et al., Cell 1992, 68(4), 775-785) fue fusionada con la región Fc de IgG1 humano y la proteína quimérica fue expresada en una línea de células mieloma de ratón NSO. Neuroesferas no estimuladas que tienen siete días de edad de números bajos se disocian mediante el uso de Accutase™ como descrito en el ejemplo 1. La suspensión obtenida que contenía un solo tipo de células se utilizó para análisis de bloqueo. CMNs de rodeores adultos se sembraron en una densidad de 10⁴ células en placa de 12 pocillos en medio de NB/B27 en un volumen de 1 ml. 2 horas después de sembrar y 1 hora antes de la estimulación con 10 ng/ml de TGF-β1, diferentes concentraciones de TGF-βsR_{II} bioactivo soluble humano recombinante/Quimera Fc (R&D Systems, Alemania) anticuerpos neutralizantes anti-TGF-βR_{II} (R&D Systems, Alemania) se añadieron en el medio de cultivo. 3 días y 6 días después de sembrar, a las células se las estimula otra vez mediante adición de anticuerpos de TGF-βsR_{II}/ Quimera Fc y TGF-β1 similar al proceso que se efectúa en el día 1. En el día 7, los cultivos se disocian por uso de Accutase™ y células viables se cuentan mediante un ensayo de exclusión de Trypan Blue en un hemocitómetro. Es interesante que la adición del TGF-βsR_{II}/Quimera Fc es capaz de bloquear completamente efectos inducidos por TGF-β1 en una manera que depende de la dosis (datos no mostrados). Está claro que la abolición de TGF-β1 activo en el sobrenadante mediante administración previa de un TGF-βsR_{II}/Quimera Fc soluble recombinante humano (TGF-βR_{II} soluble) completamente bloquea la supresión de crecimiento inducida por TGF-β1 de células adultas madres y precursoras neurales (figura 4).

Ejemplo 5

Células que expresan TGF-βR_{II} pueden aislarse mediante utilización de técnicas de selección de células

40 [0067] Métodos comunes no permiten aislación rápida y fiable y purificación de células neurales madres y precursoras. Para investigar la posibilidad de aislar poblaciones de células neurales madres y precursoras puras basado en la expresión de marcadores de superficie definidos, aislamos células neurales madres y precursoras debido a la expresión de TGF-βR_{II} por medio de técnicas diferentes. Es posible aislar células neurales madres y precursoras que expresan TGF-βR_{II} por medio de dos técnicas. i) selección por medio de SCAF (Separación de células activada por fluorescencia FACS-sorting) (datos no mostrados), y ii) selección por medio de separación magnética de células (MACS-sorting). Células disociadas madres y precursoras neurales adultas se incuban con 10 µg/ml de anticuerpos primarios contra TGF-R_{II} (R&D Systems, Alemania) durante 20 minutos a temperatura ambiental. Después de un paso de lavado con PBS, las células se incuban con el anticuerpo secundario conejo anti-cabra PE (1:500) (Dianova). Después de un paso de lavado con PBS, anticuerpos terciarios se añaden a las células contra PE conectado a granulos paramagnéticos según los protocolos de fabricante (Miltenyi Biotech, Alemania). La suspensión de células se separa magnéticamente usando el sistema MACS según el protocolo de fabricante (Miltenyi Biotech, Alemania) y células negativas y positivas después de la separación se cuentan y se cultivan (figura 5). Aproximadamente un 20% de todos los tipos de células presentaron un resultado positivo para TGF-βR_{II}.

Ejemplo 6

Oligonucleótidos antisentido contra TGF-βR_{II} inhiben la regulación hacia abajo inducida por la proliferación in vitro de células adultas madres y precursoras neurales.

55 [0068] Las células se prepararon, se disociaron y se pusieron en placa como descrito en el ejemplo 1. Después, a las células se las incubó durante 1 semana con o sin 10ng/ml de TGF-β1, 10 µM de TGF-βR_{II} oligonucleótido antisentido 5' – cagccccgaccatg – 3' (NIS 3), oligonucleótido antisentido 5' – catgggtcggggctg – 3', o sin sentido 5' – catccccggaccctg – 3'. A los oligonucleótidos se los modificó con fosfotioatos y se cambió diariamente el medio

con oligonucleótidos. Es importante que la inhibición inducida por TGF- β 1 de proliferación de células madres y precursoras neurales se bloquee completamente y específicamente por el tratamiento antisentido (NIS 3) (figura 6).

Ejemplo 7

Tratamiento in vivo de oligonucleótidos antisentido específicos de TGF-RII salva el bloqueo inducido por la proliferación de células en el cerebro adulto.

[0069] Este ejemplo demuestra i) el efecto de la infusión de TGF- β 1 en la proliferación de células madres y progenitores neurales in vivo y ii) el hecho de que este efecto se salva mediante tratamiento con oligonucleótidos antisentido TGF β RII. Por esa razón, el siguiente experimento se realizó:

TGF- β 1 se infundió por vía intraventricular durante dos semanas seguido por una co-infusión de TGF- β 1 con oligonucleótidos. Experimentos animales se efectuaron según el European Communities Council Directive del 24 de noviembre de 1986 (86/609/EEC). Cánulas de acero inoxidable conectados con minibombas osmóticas (Model 2001, Alza, Stadt, Land) se implantaron dentro de dos ratas Fischer-344 de 2 meses de edad (n=24) para infusión intracerebroventricular como se ha descrito. Los animales recibieron o TGF- β 1 recombinante (500 ng/ml presente en la bomba) o fluido cerebroespinal artificial (LCEa) como control (n=8 cada uno) en una dosificación de 0.5 μ l/hr durante dos semanas. Después de la segunda semana, las bombas se cambiaron y LCEa, TGF- β 1 (500 ng/ml presente en la bomba), oTGF- β 1 (500 ng/ml presente en la bomba) se infusieron hacia adentro de los ventrículos durante los dos siguientes semanas. Los oligonucleótidos fueron como descritos en el ejemplo 6. En el día 27, los animales recibieron una inyección intraperitoneal singular de 200 mg/kg de bromodeoxiuridina (BrdU). Un día más tarde, a los animales se les perfundió por inyección intracardial con paraformaldehído 4%. El tejido se trató para inmunodetección cromógena o epifluorescente en 40 μ m de secciones sagitales como se ha descrito. Análises de epifluorescencia se efectuó mediante el uso de un microscopio Leica (Leica Mikroskopie und Systeme GmbH, Wetzlar, Alemania) equipado con una cámara digital Spot™ (Diagnostic Instrument Inc, Sterling Heights, EEUU) o un microscopio confocal por barrido laser (Leica TCS-NT, Bensheim, Alemania). Anticuerpos primarios fueron: rata α -BrdU 1:250 (Oxford Biotechnology, Oxford, RU). Anticuerpos secundarios fueron: burro α -cabra, ratón, conejo o rata conjugado con fluoresceína (FITC), rodamina X (RHOX), CY5 o biotina 1:500 (Jackson Immuno Research, West Grove, PA, EEUU). Para contar, un procedimiento sistemático y aleatorio se utilizó. Células positivas BrdU se contaron en el seno de tres marcos de 50 μ m x 50 μ m por sección situados en la parte más baja, media, más alta de la zona subventricular (ZSV). Perfiles positivos que pasaron el plano focal más alto (plano de exclusión) o los límites laterales de exclusión del marco para contar no se contaron. Las cuentas totales de perfiles positivos se multiplicaron por la relación del volumen de referencia al volumen de selección para obtener el número estimado de células positivas para BrdU de cada estructura. Todas las extrapolaciones se calcularon en cuanto a un hemisferio cerebral y deberían doblarse para representar los valores totales del cerebro. Los datos se presentan como valores medios \pm desviaciones estándares (DE). Análises estadísticas se efectuaron mediante el uso de la comparación del test t para muestras apareadas bilaterales de estudiantes (unpaired, two-sided t-test comparison –Student's t-test) entre los grupos tratados con TGF- β 1 y los grupos de control (StatView Software, Cary, NC, EEUU). El nivel de significado se determinó a p < 0.05.

La figura 7 demuestra la regulación hacia abajo inducida por el TGF- β 1 de proliferación de células en la convolución dentada del hipocampo (figura 7^o) y en la zona subventricular (figura 7B). Tratamiento con oligonucleótidos sin sentido no bloqueó este efecto. Al contrario, tratamiento con oligonucleótidos sin sentido (NIS 3) bloqueó el efecto de TGF- β 1 (figura 7A y B)

Ejemplo 8

Tratamiento in vivo de oligonucleótidos antisentido específicos de TGF-RII previene el bloqueo inducido por TGF- β 1 de la proliferación de células en el cerebro adulto.

[0070] Este ejemplo demuestra que un tratamiento con oligonucleótidos antisentido contra TGF- β RII puede impedir la regulación hacia abajo de la proliferación de células inducida por TGF- β 1 en el cerebro adulto.

[0071] Oligonucleótidos se infundieron por vía intraventricular durante una semana seguido por una co-infusión de TGF- β 1 con oligonucleótidos. Experimentos animales se efectuaron según el European Communities Council Directive del 24 de noviembre de 1986 (86/609/EEC). Cánulas de acero inoxidable conectados con minibombas osmóticas (Model 2001, Alza, Stadt, Land) se implantaron dentro de dos ratas Fischer-344 de 2 meses de edad (n=24) para infusión intracerebroventricular como se ha descrito. Los animales recibieron o oligonucleótidos de fosfotioatos (concentración de 1,64 mM presente en la bomba) o un aLCE durante la primera semana, y un TGF- β 1 (500 ng/ml presente en la bomba), o una co-infusión de TGF- β 1 (500 ng/ml presente en la bomba) y oligonucleótidos fosfotioatos (concentración de 1,64 mM presente en la bomba) durante la segunda y tercera semana. Oligonucleótidos se describieron en el ejemplo 6. En el día 20, los animales recibieron una inyección intraperitoneal singular de 20 mg/kg de bromodeoxiuridina (BrdU). Un día más tarde, a los animales se les perfundió por inyección intracardial con paraformaldehído 4%. El tejido se trató y se analizó como descrito en la figura 7. La figura 8 demuestra que la regulación hacia abajo inducida por el TGF- β 1 de proliferación de células en la convolución del hipocampo dentado (figura 8A^o) y en la zona subventricular (figura 8B) puede prevenirse por tratamiento previo con

un tratamiento con oligonucleótidos antisentido de TGF-βRII (NIS 3).

Ejemplo 9

Formulación farmacéutica que comprende por lo menos un oligonucleótido antisentido

[0072] Tres formulaciones representativas acuosas de los oligonucleótidos antisentido:

- 5 1. en LCEa 148,0 mM de NaCl, 3,0 mM de KCl, 1,4 mM de CaCl₂, 0,8 mM de MgCl₂, 1,5 mM de Na₂HPO₄, 0,2 mM de NaH₂PO₄, pH 7.4, 100 µg/ml de albúmina de suero de rata, 50 µg/ml de gentamicina
2. en 0,9% de NaCl
3. en H₂O

10 Lista de Secuencias

[0073]

NIS: 1

Factor de transformación de crecimiento Homo sapiens, receptor beta II (70/80kDa) secuencia antisentido completa

Derivado de AY675319

15 1 CAGCCACACT GTCTTAACT CTCAGCCCAC CCACACTGAG GAGGGTGCCT AGAGGTTCTA
61 TTTCCAAACC TTTGCATGTA TCTTAAAAT CTCAATAAAA TGAGACCTTC CACCATCCAA
121 ACAGAGCTGA TATTCTCACT ACCAGTCCCT CTCTAATATT CCTATTTGGC TGAAAATAAG
181 TAGCTTCAA AAGTTTTAAA AAAGAGATTA CTTGCAGCAT TAACACTTCT TTGTTGATTA
241 ACAAGTTTCC TATGGAGTTT TAAAGTCAT ACTTTGTTCT TGTCCTTGTG GACACAAATT
20 301 TTCTAACTGC AAATGGGACC TTTGTGTCCC ACATTCAAAT CCTCTCTAGT AATTTCTGCA
361 AAGGTTGAGA AGGCTGGCAT GATGGAGAGA ACGGTAACCA TGAGGAAAGC TTCTTGGAGT
421 AAAGCACTCC TCTCTCCAAT GCAGAGGGTA AACTATTAA CATATAAGCA AAAGAACTT
481 GGGCTAACTG AGACCCTTAA AGGAGTTCCC CTTTAGTCCA ATAAAAGGCC AACTTCAAAT
541 CTTAACACCA GATAAGGTAG TCAAAATCAT ATTATATAACC CAGAGAATGA CTGCTTGAAT
25 601 GGACATTTCT TACAAGGGAC CTTGGTTAGG TGCAGATTTA ATTCCTAGAC TGGGGTCCAG
661 GTAGGCAGTG GAAAGAGCTA ATGTTTACAG TGAGAAAGTGA GGCAGCTTTG TAAGTGCTC
721 CACACCTTCA CATTTTGTGA ACGTGGACTG GAGATAACTG AAAACCATCT GCTATCCTTA
781 CCTGGGGATC CAGATTTTCC TGCAAAATCT CCAAATATTT ATAAAGTGGC TTCACTTTTT
841 GAAACGCTGT GCTGACCAAA CAAAACATAT GTTTAGAGTG CCTGAGGTCA TAGTCCTGAC
30 901 AATGATAGTA TTGTGTAGTT GAAATCCTCT TCATCAGGCC AACTGTGCT TGAGCAATCA
961 GGAGCCCAGA AAGATGGAAC CCATTGGTGT TTGTATAGAA AACTAGAAAA TCAAGTCAAG
1021 TGTAATGAAA AAGTAAACAC GATAAAGCCT AGAGTGAGAA TTTGCTCCTT TTTAGAAAAG
1081 GATGAAGGCT GGGAGCAGAG AATAGTAACA TAAGTGCAGG GGAAAGATGA AAAAAAGAAC
1141 AATTTTTTCAT TAGTAGATGG TGGGGCAATC GCATGGATGG GGACATCTGT TCTGATTTTT
35 1201 CTGCAACCCA TGAAGGTAAA AAGTGGGGTT CAAAACATTC AAGGTATTAA AGATGGGGTA
1261 GAGTTTCTAA ACTAGGTTGA GGGAGAGTTT CTAACACTAGC CCCCAGATT TGGGGCTTGG
1321 AGCTTAAATG AAAAGTCCAG GAGAAATAAG GGCACACAGG AACCCCGGGA AACTGGTCC

ES 2 387 593 T3

1381 TCAAACAGTG CCACTGTACT TAGTTCATG GCCAGAAGAG AAGTGCTAGG CAGGGAATGA
1441 TTATTTTGC A AAGCAAGTG CAATGTGGTC ATAGCTGGCT GTGAGACATG GAGCCTCTTT
1501 CCTCATGCAA AGTTCAGTGT TTTACAGTCA GAGAACCACT GCATGTGTGA TTGTCAAATG
1561 CTAATGCTGT CATGGGTCCC TTCCTTCTCT GCTTGGTTCT GGAGTTCTCC AATAAAACCA
5 1621 ATTCCTGGG AATATTTGAT GTTTTTCCTT GTCTCTTTTC AAGGTATGGC TATATATATA
1681 GAGCTATAGA CATATATAGA TATATATATA TATATATAAA ACATAGCTAT TCATATTTAT
1741 ATACAGGCAT TAATAAAGTG CAAATGTTAT TGGCTATTGT AAAAATCAAT CTCATTTCT
1801 GAGGAAGTGC TAACACAGCT TATCCTATGA CAATGTCAAA GGCATAGAAT GCTCTATGTC
1861 ACCCACTCCC TGCTGCTGTT GTTTCTGCTT ATCCCCACAG CTTACAGGGA GGGGAGTGAC
10 1921 CCCCTTGGTT TTCCAGGAAG CATCAGTTCA GGGGCAGCTT CCTGCTGCCT CTGTTCTTTG
1981 GTGAGAGGGG CAGCCTCTTT GGACATGGCC CAGCCTGCCC CAGAAGAGCT ATTTGGTAGT
2041 GTTTAGGGAG CCGTCTTCAG GAATCTTCTC CTCCGAGCAG CTCCTCCCCG AGAGCCTGTC
2101 CAGATGCTCC AGCTCACTGA AGCGTTCTGC CACACACTGG GCTGTGAGAC GGGCCTCTGG
2161 GTCGTGGTCC CAGCACTCAG TCAACGTCTC ACACACCATC TGGATGCCCT GTAGCGGGAA
15 2221 AGAGATCCAA AGGGCACCAT GAGTTGGTGG GCTCCGCGGA AGGCAAGGTG GCCTGCTGAC
2281 CTTGTTGCTA TAGTGAGTGC AAGCAGGGTC CAAAAGTGCC TGTGCATTTA ACATGTGCTG
2341 ACTGAGTGCC TGCTGCTGCA GGCCAGCCAG TTCCATGTGG AAAGGGTGGT GGGGGGTTTG
2401 TGCTGGTGGC AGCTGTGCTC AAAACCTACC ATACTTTTTG GCTCTGGTGC TATCTGATCA
2461 CAATAGGTCC TGACAGCACA ATGATCCTCT GCTGGGCTTC TGGGGTACAC TAACACTCCC
20 2521 AACACCTGAA AATCCCCAT GTAGTGGCCC TTAATATCAT TTCAACACCT TTCTATTTAG
2581 AGAAGTTCTC GCTTCACAGC AAAATTGAGT GGAAAGTACA GAGAGTTTTC ACAAACCCC
2641 TTCCCATAA AGGCACAGCC TTCTCCACCT TGACATCATG CATGCATCTA TGAGGTACAT
2701 TTGTTATAAC TGATGAACTA AACTGACGT ATCATTATCA ATCAAATTCA TAGTTTACAT
2761 TAGGGTTCAC TCTTGGTGTG GTATATTCCA GGGGTTTTGA CAAATGTATA ATGACATGTA
25 2821 TCTACCATTA TAGTATCATG CGGAATAGTT TCTCTGCCCC TCAAATTCCC TGCATTCCAC
2881 TTATTCATCC CTCCCTCCAT TCCCCTAAAT TTCTGGCAGC CACTGATTTT GTACTGTCTC
2941 TGTAGTTTTT GCCTTTTCCA GAGTGTGATA TAGTTGGGTC ATATACACTG TTCTATTTTA
3001 ACAGGGCTGA TTACCCCCGT CAGAATTGTA TGCAGGCATT AGCATGGTTT CATTTTCTAT
3061 AGGCCACACA TTTTGTAGAG TGATTGAGTA GCAGCTTCTA CGAGCTGCCA AGGATGACCT
30 3121 CTGGGATGCT CCATTCTCT CCAACAACAT TGGGTGAAC CCTGTGAAAC AGCTGCCTAT
3181 GTGGGTCAGG CATGCTTAAC TCTATGCCAT TTCCTAGGT TCACCCTAAC CGAATCAAGC
3241 TCCCATCCAA GGAGACCATC CAGGAGATCC TGCCCAGGAA GGTGGCAAGA GTTTTCTCTC
3301 ACTGGCTTAA TTTTTATTTT GCATTGCAAA TATTTTTGTT ATCATTTCAA ATCCTTTTTG
3361 GAAATAAAGC AGGCAGGAGT TAAGTAAATG GTCTGATAGG TGGAAATAGA GTGTGCTCCT
35 3421 CCAATTGTA AGATCAACAT TGCTAATGGG ATCCCTCACA CAGGTGGCTG GGAGTGGGAT
3481 GGATAAATCT CAAAACCTACC TGGGAGAGCT GGCACCTTTT CTACTTGTTC TCTAATACCA
3541 ACAACTTCC AAACACACCT AGGAGCCTAT CTCTCCCTCC CCACCCGATG AGTTCATGAT

ES 2 387 593 T3

3601 GTTAAATTAA TTGCATAATT CACCTAATTG ACAGTATTGA CAGATGGCCC TGTTAAGAGT
 3661 AGAGTGCTAT TGTTGGTACA CAAGTAACAT TTATTTTATT CTGGCACTGT AATTACAGGC
 3721 AGTAAATTAA ATTAATATT AAGCATTAACT TTGAAATCAA TAGGGCAACA AATCTCATT
 3781 TGAGAAAAAA TGTATTATGC AAATTCCTTT CAGAATTTTA TCATCATGAA TAATGGCTTC
 5 3841 ATTACGAGAA CTATACAGCA GAGGAGGCAA CAGAGTTTGA AAGAAACATA AACTCCAGC
 3901 ACATTCTGAT TTCAGAATTT ATGCAAATA TTCTTACAGT TTTAGTGTCA AAGAGGATTT
 3961 GCTCAAAACT CCAGAGAAGC CTGTGACCCA CCACAGCCTG GTTCCCCCTC GCCAACCTCC
 4021 TCGGACTTTA TTAAGGTCTG TCTGCTGAAG TGGCTCTGGG CCAGGACTGG CACAGACCAG
 4081 ACTTCCTGCT CCATTTGTCT TCCCGATTGT GCCTGATTTG TTGTTTCTGT TTCTTATCTG
 10 4141 AATTTGCCCT GCCCTTAGGG AAACCAACAA CTTAGCCTCG GCCTTCATGG TTGAGGGAAT
 4201 TCATCCAAAA GAGGCAATAA AAGGTTTTAG TCAGTAGAAA GAACAGTCTT CTCAGTGAGA
 4261 TAGGGCCACA CTGTTCTCTC TCATTCTTCA CTAAGGGCTC CTTCTGGGT GTGTCAGACA
 4321 TATAGCTGGT TCTGACTCAC TCACAACCTA TCGTTTTCTT TTTTCTCTGA CCATTGCCCT
 4381 CATCAAAGTG CCCCCAAACA AACAATTTGG ATCAGCCTCT TTATGAGTCC AGAATGACTG
 15 4441 CCCTGCTATG GACAGCCTTA GCTAGCATTT CTTAACAAGG AAAAATAAGA GGCCATTAGG
 4501 ATGTTCCCAA CAGACAGATT TCTCGTTCCT TCCAGGGCAT TCTCCTCTTC TTTGCTTTCC
 4561 TTAATCCAG AGTGAGGAGT CGGTCTCCTC TTTCCACGC GTGCTCACTC AGGCCTCTCC
 4621 CAAGTCTGTG AGCACAGCCT GCAAACACCT GTACACAGCC TTCTGCATGC CACAGTCACT
 4681 TCTCACTACA GCTGCCTGAC AAACCCTGCT TGTTTTGCAT CTGCTAAGTA TTTCCATTATG
 20 4741 GAGCTGAAGA TTCCAGAAG AAAACATTTG GAATCCAGAG GGAATCAAAT ATAACTCCT
 4801 GACGTGAAGG CCCAGGAGTA AGTAGCAGAG GCTGCAAACA AAATGTTTTA ACCCAGGACC
 4861 AAGGGGGCTT GGAAAATGTG GCAAATGTCC TCCGAATGGC TATTTGTGAA CTCTCAGAGT
 4921 ACATATCAGC TGGTTGGAGC CTATAATAAT TGGGTTATCC ACTGTATTGA AATTTGCTTT
 4981 ATAAACAAAA TTTAACAGGG CCATAGAACA CAATGGGACC TTCCCTCAGA TTTAAGCTCA
 25 5041 ATATTCCAGA ATTCTCTGCC ACCTAAGAGG CAACTTGGTT GAATCTTACT GACCTTTGTA
 5101 AACACTCACT CTTACCTGG TGGTTGAGCC AGAAGCTGGG AATTTCTGGT CGCCCTCGAT
 5161 CTCTCAACAC GTTGTCTTC ATGCTTTTGA CACAGGGGTG CTCCCGCACC TTGGAACCAA
 5221 ATGGAGGCTC ATAATCTTTT ACTTCTGTGA AGAAAGCCAG CAAACACAGG GTCACTGAGA
 5281 ATGGCATGTG CAGCCAAAGG AAATGAGCAT GGTGAGATGC CTGGCTGGGG AGCATGAAGC
 30 5341 ACTAAGTAAC AAATACATAC GTAATTAATC TAAGAGCAAA TTTTAATAAT AATGGCTAAG
 5401 ATAAGAAGGA AGGAGTGGTT GGGGAAGGGC TAGAGAAGTA TTCAATAAAT GATTGTTGAG
 5461 TACTTAAAAT GTGCTAGGTG TTATGCTGGG GGACACAGTG GACAACAAGA TAGAGAGGGT
 5521 CACGGAGCTT AGGTTTTAAC ACAGGCATTT TCTACAGGGG GATATTGCAG CAAAAGGGTG
 5581 AACTGGTTC TTGGGAAGTG GAAAATCTT ATGTATTACA ATGGTTTGTG AGCCTCCAAA
 35 5641 GGCCAGAGT ATACAAAGAG ATTTAAAATG TGGTATTAAA TTTCATGTAG GTATTGAGGC
 5701 ATAAAAGGA ATGAACTCT GGCACATGCT ACAACATGGA TGAATCTTGA AGACATTATG
 5761 CTAAGTGAAG TAAGCCAGAC ACAAAGGAC AAATATTGTA TCATTCCACT TGTATGAAGT

ES 2 387 593 T3

5821 ACCTTG TACA GGTATATTCA GAGACAGTAT AATGGTGGTT GTCCAGGGGG CAACCTGGGA
5881 GGAAAGGGTA GGAAAAGTTA TCCTTTAAGG GGTAAGAAT TTCAGTTGAG CAAATTTAG
5941 TACAGAAAAA TGAATAATGG TGATGGTTGT AGAGCACTGC GAAGGACTT AATGCCAGTA
6001 AACTGTACAC TTA AAAATGG TTAAGATGGT ACATTTTATA TTATGCCTAT TTTGCTACAG
5 6061 AAAACATCA TGGAGAGTAG TGTTTAGAAA AAAAGTTGTC TACAGGCCAG GTGCTGTGGC
6121 TCATGTGTGT AATCCCAGCA CTTTAGGAGG CTGAAGGAGG ATATCTTGAC TCCGGGAGTT
6181 TGAGACCAAC CTGGGCAACA TAGCGAGATC CTCTATCTAT ACAAATAAA AACAAAACA
6241 AGCAAACAAA AAAAGTTGTT TAAAAGGCT CTTACGATA TCACTGATTT TAAAAGGT
6301 TGAGAAATGC TGTTTTAGTG GGAAGACAGA GGGGACAGAT TAACAACATC AACAAAATTT
10 6361 TAAAACGATA ATTTTCCTCT GATGGTATAT TCAATAAAGA AAATGATAAA GGAGGAGGTA
6421 ACCCTTCACC GGGGCCTCAG GCTTCAACTA AGGTCAAATT CTTTATAAAA ACTTCCTTGA
6481 ACATCCTTAG GGTCAATCTT GGTTAGATAT CCTGGGCAGG GCTCTATTCG TGCATATACC
6541 ATATTTTATT TAATATATC ACCTGCTTAT TTTTCTCACC TAACTGGACT GTGAGCATT
6601 GGGTGCAAGT TGAGTCCCTT TCTCATTCTT GTATTCTTGG TGCCAATTGC AAGGGTCTCC
15 6661 CATGCCAACA GGCTGTCAAC AAATGCTTTG TTGAGTGAGT GAATGAATGA ATGAATGAAT
6721 GAATCTTAGA TTCTCTCCAA AGTGGCAGTG CATAAACTCT GGCCAAACAT TAAAACAAA
6781 CACCAATTTA AATGAGCAGA TTAATATAGT GTAAACAGAG CACAGGACAC TAAAAGAT
6841 AGAAAACATC CCAGTACTAA AACATGCCTG GGCTGAAAGG AGAGATTGGG CTGGATTCAA
6901 CACTGTTCTC CAAAGTAAGT AGGATCTTTG GCCTTTAGCT TCAAATAAT CTTATTTAAT
20 6961 GAGTAAACT TTCAATACAT TTGCACTTCT AGGTAACGAA TTGAAGAAGC TTTTCATGGCA
7021 AGATGACATT TTGAAAAGG ACGGCTTGTT TTTGTTCTTT GTTCATTTGC TTTTTCCCC
7081 TTTCCAGAA CTCTACTTGA ATATTTATCT TTTTCAGCTT CACCAAATAG TAGAGCTGCC
7141 AGGATATTTT CTTTTTATA GTTTTAAATA CAGGGGAATT TGGGATGAAG GCCTCCCATC
7201 ACATTAAGAC AAACCACAAA CTATCCTCCT GTGTGTCATG CTTTTGCCT CAAAGGACCC
25 7261 AAGCATTTAA TCCACATTGC TCTTGGGTGA GATCTGAATT GTGATTTGCA TAGCATTTAT
7321 ACTCTTATTT TTTTCTTCA TTCCTTATCT TCAACCAGAC TGTAATGCC TAAGGCACAA
7381 GGCAGTGGCT GAATTTGGTG TCTTCACTT ATCTGCTCAG TGCCTAAAAT CGTGCCTTAT
7441 ACGTAGTAAG AATTTAATAA ATATGAGTTC GGTTGAATTC AAGCAAAAAGA GAAAAGTGG
7501 AATCAGATCT GGTCCAGT AAGTGTTC TCTCATGTAC TTCTTCTCTT CTATAAAATG
30 7561 AATATACTGA ACTGAGCTAC CTCCATGTTT CTCTTCAGAT TTATCTTGTA ATCCAATCTA
7621 ATCAAATATG ATGCCCCCTT GGTACCATAC CTTGAGATAT ATGTACTACC ATATAATAGT
7681 AAAGGATAGG ATTTGTATAT GATATAAATT GTTCCTTAGA TAAGGTACAG TCCACAGACC
7741 TTCCATCTTC AATTGTTTTG GCTTATGTAG CAGCTGCAGT TGGTGCCTGC CAAGGTCCCC
7801 TTGACCAAGC TAGGGCCAGC AGCCTACAGC TGCCACAGGT GTTGGCTCAT AAGGGCTCAC
35 7861 ACCTTCACCC TTTTCTGGGG GATTGCCTT GGCCAATGGG AGTTGCCTAT CCTAGAGATT
7921 CGTGGACATG ACCGCCTTAC TCTCAGAGGC AGCGTATAGC CGATGACAAA TTAATGTTGA
7981 AGTTAACAG TCCAATTCTC TTGGCTCTTG GTGGGTA ACT ATGGTGCAAT TCACACTCTC

ES 2 387 593 T3

8041 CAGAGCTTCC AGTGAGATCA AGCTGAGGTT AGACCTCTCT TGAATACAA GTTCACTTAA
8101 CTCCTTCCAT GCCTCTTCCT GCTTCTCTTA CTCCTTCTC ATGAGAGCTT ATCCTCAATA
8161 AATCATTGCA CAAAAGTGTG TCAGACTCCA CTTCTAGTAA AGCTGGCCCA ACACAGCCGC
8221 CAAGGAAGTG CTTTCTCCTC TCTCCCTAGG CTTTGTCTC AGTGAATCTG CACAATCTGA
5 8281 CTGTAGCTGC AAAGCTACCC TGGGGAAGCC TTGATGTAGC CCCTTCTTGT GAAGGTGAAA
8341 TTAATAACC AGGAAGAACA TTCTGAATCT CACATTGTAT TACCGTACT CTGATGAAAC
8401 TCCTTACCT TTCTAGAAAG CTTTCATGCT TTTTCTTTC TACCAAGCAT TTCAGAGAGT
8461 TCTTCTCCT CTGACTATCA ACAACAATCC CTATACTCAT GGTCAGAAGT GACAGAGGAG
8521 GACATGACCA ACATCAGAGG AGGAAAATGT TGGGATCAGA ATAAACCCCA GCTGTCAATC
10 8581 TCATGGCTGA TAGTCCTGA GAACAAAGAC AAAGTCTTTG TCCTTGAGAC TATAACGCA
8641 GAGCCAATTC ATTCCAAGTC CTAATCTTCC TAGTTACAAA CACTACACAA TTTATTGTAA
8701 TTTTTTTTAT AGGTAATCTG TGGATCAAAG CAAGTTTCCA TGGGGAATGA GAGAAGATGG
8761 CATTGGGCAT ATTTTACTT AAAGAAAAT TAATGAATGC TATTTTAGAA AGGAAGACAA
8821 AGGCAATAAT CCCTTCCCA AACAACAGA CTTATAAATA GGTTACTTCC TACTTTTCT
15 8881 AAAATCTTGG AAAGTTGTGA GACTCCCTAA TATCCCAAG GGATACAAGG CCTGCTTCCC
8941 ATCTTCGACT TATGGGTAAT TTCACAAGGA AGGGAGGTCA CGGGTAGTCT GAAAGGTGCT
9001 GGCAAAAGGA CTGGCTCCTT GTGCCCACT GGGAGAATTT ATGACTCTTC TGCCTCCTCC
9061 TAAGCTTAAA ATAGACAAGT CTGGGGAGGG AGGATCATCA TTTGACCTAA ACTGTCATAC
9121 TCTAATCCTT TAATATTAGT TTTTCAGATT AGGAGTACGG ATGGGGATCT GCAGTGTGTG
20 9181 CATGATTTAG GCTGACCTTT CTTTAACTTC TGAAAAATGT CCTATTTATG TAACATAGAT
9241 TTTCCAAAAC AGCTAAATGC ATGTTTGCTT TTTTCTTCT AATTATGGAT TTTTGCAATT
9301 CTTCTTCTT TACCCTTCTC TCTCATTTG GACATCCTAC TCCCAACCTC CATTTTTTTT
9361 TTTCTCATGC CCTGCAATGT GTAGGAAGAT GGTTAATGT TTGGCAGTGT GTATACATGT
9421 GCCTCTCAGT TAACATCTTT GATATTCAAT TGCAGCGATC AGGCAACATT GCTCATTTTT
25 9481 CCTACTATGG CCATTAAGGC AATGCCATTC TCAGGGCCTC CATTAGGACT TGTAGGATGA
9541 CCATGTAACA TGGAGGCCAG TCCCTCCTGG AGGGCATTTC TTAATTGCTC CTCAGTTCTA
9601 AGTGTCCCTC AGAATGCCTC AGATATTTGC TTTGACTCAG CAGAAGAAGG GAAGATCGTG
9661 GCCAGAGATA GCCTGAACCC TGCAGAGGA GGTTAGAAAG CAGAAAGCCC TCTGCCAGCC
9721 AGGTGGGTAC CAATGGTCGT TCCTAGGATG AGACCTCATG TAACAGAGCC CAGGCAGTCC
30 9781 TGGGGAAGT GACAGAGCTG GTGATTGGCA ACAAGTTGAT GGCCTGAGAC CTTTGACACT
9841 CCAACTTTT TCCCAGGGT TTCAGGCAGC TGGAGACTGG GATGTTAAT CCACTTTGGC
9901 AAAATCTTTG GTCCAAACT GTGTATCTTA TTTATTTTTC ATGATGGTGC TAAAAATATT
9961 TTTATTTTGG AAAATGCATG TGATTA AAC TATGAAATGA CTAACAAAT ATGTATAAAG
10021 AAATGTAAAT CTCTCCCAA CTCCTAACCA CTGTTTCTTT CACAAAAGTG GCTTAGGTGG
35 10081 AATAGTGAGA TAAAAGTGA TAAAATTTT TCCCTTATTA CTTGCAAATG AGCACTTCTC
10141 AATCAATTTT TTATAAAGC CCAGATGTTT TGCCCTCAAT TCATTGGGAA TAAAGGCTTT
10201 GGTAATAAC AGTAGAAATG AATTACAAGA AAAATGAATC CCACTTGAGT GTTGTGGCAA

ES 2 387 593 T3

10261 CATCAAACCTG CTATTAAGG CACAAAACAC ATCTTGTTT CTGTCCTTAT ATTGCAAATC
10321 TGTAACAGAG AGTTTGAGGA CCAGCACCTG CCAAAGACCA CACTTGGAGC AACATTGCCC
10381 TAAATGCTTC TTAAGGAATG TGAGATGCAT TTTGACACAG GAAAAAAGAG CACAAGTTAT
10441 TAAACATATT TTAAGGGTTT CAAATGAGTC AGACAAAGAA TATTGAAAAG GTCTTCAGAG
5 10501 ACGGGATCCA ACATCCTCAT TTTACAGTTG AGAAAAGTGA GGCCCAAATA GTACACTGGA
10561 TTCCAGGAAG AGCATTTAGA ATTGTGCACT TTATTACTGT TACTCTGAAG AAATTTGCCT
10621 TTGCCTTTTT AGGAAGCTTT CATGCTTGCT CATCTCTGCC AAGCATTGCA GAGATTTCTC
10681 CCCTAACCCAG AGCAAGTACA GCTGGGGCAG TCCCTGGTAT GAACATGCCC TTCCCAAATG
10741 TGACAAGTGT GTCCCTCCCT GCCTTGATGG GGCCCTCCTC AGCATACAAC CTTGAGAAGG
10 10801 GGAACCTTAT GGGATCTGCT GGGTGGTTGT TATTTGTAAT TTCTAAGCCA GCTATGCAAA
10861 AAAACAATTA CAAAGAGCAG CCCTCTCCTT AGCTGGTATT ATTTACCCAC ATTAACCCA
10921 AACACTTGTG CTTTCTGGGT TTAGGGAAGT AGATGTGACT GGTGGTGGAG GTGAGGTAAG
10981 GATGAGAATC TCATTTTAGC TACAGGCATC AGATTGGGGC ATAGTTGGCA ATAGAATTA
11041 TGCAGTTCCT CTTTGCACAT TTGATCAAAT GATGCTTGAC CTTGGGCCTC TCTCTTGTGA
15 11101 AGAACTGCAT AAAAAGCAAG TTCAGGAGTG TGTGGGCTGA GTCCAGAGAA AATGTTACAC
11161 CTGGCTAACC TATAACAAGA ACCACCTTTT TAAAAAAAT TGGAATTGCC TCTAAGAGAA
11221 AAAGCGAAGG CTTAGAGAGT ATGACTGAGT TTAGCACTTC AAAAGTGGAA GAGCTAACAA
11281 TATGCATTGT AAGTATTATT TGTTGTTTTT GCCCTGACTC CTTTAAAAAG TAGATATGAG
11341 GACTTAGAAA AGAGATGCCA AGAGTTTGTG CCTCACTTCC TATATCCACA AAATAAGAAT
20 11401 AGTCACATAT GCCCCCTACA ATTATTCAGT GTGATGCTGC AGGGCCAGCT GCACCGCCAC
11461 CTCCCAACCC CATTGCACTG GCTCTTCCGG TTAGGCTGGC CCAACTCCAG GAGGAACAGG
11521 CAGAAGGGCT GGAGTGAACC CTCCCAGCTC GGCCTGGAGC AGCCCTCCAG CAACTGATG
11581 GGAATTGGAA AGATAAAACA CCCAGCTTCC TTTGAGTCAG GTGGTATGAC ACTGAGGTGT
11641 GTGTTCTGCT CGTAGTTATA CTCCAGTTGC CCATGGTGGT AACCCACTTG ATAAGATATC
25 11701 CTTTACTGGT TTCCTTCCCT TTCCTGACTC ATTTCTCAT TCTTACTG GCATTTCTG
11761 CAATCTCTTC CCAATAAAC TACTAGTACT CAAATTCTTG TTCCAGGGTT GGAGGCACTC
11821 CACCCAAGAC ATATGCCTAC ACAGCAGAAT TAGTTCATCA AACCAAGTCT TTGTCTCACC
11881 CTCAGACTGT TTCTGAAGCC AGACAGACGG GGCTGAACAC CTCAGAATTT CCCTGAGTGC
11941 CTCAAACGGC ATCTTTTCTA AAAAACCTCT TTATTTCACT GCTTGAGAAC GACTTTCTCT
30 12001 TACTTCCATC TCCCTCCCGC CACCTCTCTC TGCAGTCTTT TCACTGATGG AAGCCACCCG
12061 CAACCGCCCG GCCCTCGCAG CTTCTTTTAA TTTGTCTCAA AAGGCTCTTA AGAGAAAAC
12121 ACGCTTGCCT GTCTCTTCCC AGTTCCACAA CCCTCAGAGG GCAGGTCTCT GGGACAGCAA
12181 TGGTATTCTT CGGAAAGTCA GCATCTGGTG CACAGCTGCT GTTTTACTG TAGTCCCAAT
12241 GTAACAGGGC AGCAAAGTTG TTGATGGTTT TCCCAAAGC AGTACCCCG AGTTTTATA
35 12301 TCTGCTTTCC AGACTGTGCT CCCTTGAAT CCAGGAAAT GAAGCGTTTC AATCCTGGTC
12361 TCTCCTCAGC CGTCTCTCCA ACGCCTCCTT TTTTCTGTC TCTTCTTCC CCCAGCCCCT
12421 TCCCTTTCTT TTTGGTTCAT TTGCACTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTCAT CTCACAAGGC

ES 2 387 593 T3

12481 TGCAGCAACT TGACAATACA CTAAGGAGCC CTTCTTGGAG TTGTGTTGCT CCTCATTAAA
 12541 TACTTGTTCA GCTGGCTGCT ACGTGTGAGC TTCTATTCAA AGGCCTAAAT GCTAGGGATG
 12601 TGAAGTCAG TGTGCTTGCA GGCCAGTTTG GCTGGGGATG ACGAGAGTAT TTTGCCTGCT
 12661 GTGTTACCA AAGGGGGCCC TGAACAGGAC CGCCTTCACC CGCCTTCACC CGCCTTCACC
 5 12721 ACAACACACA AACACTTGTA TGAACACCAA ACAGACTGAA AGCCTGGGAC AGAGATTTCT
 12781 TTGTAAGA GAAGCCATCT CCAGTTCTGT CTTGCTGAA TGGCGATTC ATGAAGCTTT
 12841 TTCTCCTTT TCGTAGAACA GTAACACACC AATCACCTCC TCTTGTCTTG TTCTTACTTC
 12901 AAACAATTCT GAAAGATTTG TTTTCTTTT TTTTCTTTT GTATTCTTTT AGAGGATTAA
 12961 AATGTCTGAA ATGACAGCCT CTTTCATTAT CTATCCCCA AGTCTATTTT TCTTTCTAAA
 10 13021 ATCATCCCAC CCACCCACC CAACTCCAAC ATTATATTAC ATAATCTCTT TGTTCAATTAC
 13081 CTGTCCCTAA AATACTGGCT CTTACTAGA CTTCTGTCT CTCAAAGAAA GACTGCTT
 13141 TTTAACTGC TGTATCCCTG GCATTTTAAA CAATGCCTGC GACACAATAG GACTCAATA
 13201 AATACTTTT GAGTGAATGA ATGAATAAAT ATATCTTGT GGAATAAAG ATAAAACAGT
 13261 TATCTCAAAT TTTAAGGTAT CAATACTGTG ACCTGCTACA CAAATTAACA GCCTTGGATT
 15 13321 CTGTTAACAG GGATTCACCC AGAGAAGTGA GGCCATCACT GAATGTTCTT CAAACATGTG
 13381 ATTGTCTCCT CAGCTTCTGC TGGAAGGCTT CATATCTACT GCCAGGATGC ACAGAGTAGC
 13441 TCTGACTATC GTATCCATAC TGATCATAGG AATCATAGCT ACTATTTTTT TTGGGGGGCG
 13501 GGGGGGATGG AGTCTCGCTC TGTCGCCAG GCTAGAGTGC AGTGGCACGA TCTCAGCTCA
 13561 CTGCAACCTC CGCCTCCCGG GTTCAAGCAA TTCTCTGCCT CAGCCTCTTG AGTAGCTGCG
 20 13621 ATTACAGGCA CCCGCCACCA TGCCTGGCTA ATATTTAAT TTTTAGTAGA GATGGCATT
 13681 CACCATCTTG GCCAGGCTGG TCTTAACTC CTGACCTCAT GATCTGCCTT CCTCAGCATC
 13741 CCAAAGTCT GGGATTACAG GCGTGAGCCT GTACCTGTAC ATGGCCATAG CTACTATTTT
 13801 AAATACGTT TCCATTGGCC AGGCTAGCAG TATACCAGGA AACTAAGGC CTGTGAGCTA
 13861 CAGAGTCAGA CAACAGGGCT TTGATTCCTG GCTCCACAAC TTTGCACTT CCTGAGCCTT
 25 13921 CAGTTCTCTT ATTGTAATA GGGATTAATA ACAGTACAGG CCTCAAAGAG TTTTGGTAGA
 13981 TTAAATGAGT TGATGTGTGG AGCAAGTCT TAAGAAGTGG TAATTATTCC TTTATGGCTT
 14041 TCTTTATCTG GACCAAATGT ACTTTCAATA AGAAGCCTTT CTCTCTGACC ACTCTCTTCA
 14101 CCTAACTGCA ACACATCTCC CGAGGCCCTT GGTGGAATTT TGTGCGAAAT GAAGCTGTAC
 14161 CACCTGGCTT TTGAAGAGCT CTATTATCAT CTGTTTATGT TTTCTCACCT GATAAAGTG
 30 14221 AGGCTTCTCC AGTGTAGTGC TGTCTTTCT CTGTTTCCC TGTGCTCCCC TGCATTCAGG
 14281 GGAGACTGGC TAGTAAAGAA GTAACCTAGA AGGATGCCCC AGAGTCTTCC TCTTCTTTA
 14341 AGAGCTGACC TAAGTCTCAT TCCCTGACCA TAACACTGCA CTCCTGTAG CCAACCTGGG
 14401 CATTGAGTCC TTTGAGCTCA CTGCCTCCC TTCCTAAGCA TTTATCACAA CTGAACCACA
 14461 CTTGCCTGTT AAAACAGAC TAGTTAAGTG TTCCAGTGCC AGTAAATAGC ATGAGACAAA
 35 14521 GCCTGGAGGT AAGACCTAAA AGACATCCAT CATGATGAAG TGATGAACAC AGAATGAGAA
 14581 TGTGGCGTGG AGGTGAGCTT GGAGCCTTAA TATCCATGTT TATGAGTCAC TTAAGGCAG
 14641 GCTAGGTGGG ACTTCACAGT TTTCTGTGAA ATCTTCTGTC CCTAATCCTT GTATCCTACT

ES 2 387 593 T3

14701 TCATTCAGTT AGACCTTCTG CTGCTTAGAA CATTITTTCTT CAAGTAGTGA GTECTGTAA
 14761 GTTAACATCC AAGAAAGTAA AACAAATAGT CACCTCTGCA ATAGCTCATT AACAACTGGG
 14821 AACAGAGAGG TTAATGTTCC ATAGCTTAAA AAAGTATCAA TACAACCTAGG GACTCTCTCA
 14881 GTACAGGATG GGGTGCTATA TCCATATTAC CAATGGCAGT CATCCCGAGA AATCCAAGCA
 5 14941 GCCACACTTA CTCTCCTTCA GTGGGTAGAT CCACTATACT TGTCATGTAG ATTAGCTGTT
 15001 TTCACTGGAG ACTTGCATCC CATCATCCTT CTGCACACAG TTGAGGTGGA CCATACCTCT
 15061 TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TAGACGCAGT CTTGCTCTGT CGCCCAGGCT GGAGAACAGT
 15121 GGCATGATCT TGGCTCACTG CAAGCTCTGC CTCCCGGGTT CACACCATTG TCTGGCCTCA
 15181 GCCTCCTGAG TAGCTGGGAC TACAGGCGCC TGCTGCCACG CCCGGCTAAT TTTTTGTAT
 10 15241 TTTTAGTAGA GACGGGTTT CACCATGTTA GCCAGGATGG TCTCGATCTC CTGACCTCAT
 15301 GATCCACCCG CCTCGGCTTC CCAAAGTGTT GGGATTACAG GCGTGAGCCA CCGCGCCCGG
 15361 CAGGACCATA CCTCTTGAGC AGGCTTCTCT GCAGGTGCTT GGTAGCTGGC TCGATGGGTC
 15421 AGATCATAAG CCTTTTATGT CACAGAAGTG GCCCTGATCC ATGATCCAC AAGCACACAG
 15481 ACTCAGAGCC TACAGAGAAG ATGACTCTGG AGATCTGGTT CCCTTTACTG TCCATCTATG
 15 15541 ATTCATCATA CAAAGGTAAG CACATTCCAC ATTTCTTTT TTGAAATAAG ACTGCTGATT
 15601 TTAAAAAAT GGTAATTACA TCTGCTATAC TGCAAACCTGC AGAAGTTCAA GCTTAAGGAA
 15661 AGACCTTTTA CATCCTTCCC TCTTCTTAT ACCTTAAAAT TAAAGTCTAA CATCAAACAG
 15721 GGGGATTCAT TATTTAATTT GTAAGATAAG AAACATATCT GCATGTGTAA GTTTTTTAAA
 15781 AAGAAGGGAG AGGAAACAAA CAACTGTTTC CTGTAGACTA CAAGCTTCTT GAGGTCAAAA
 20 15841 CCTGTCCTTC CATCTGTGTT TCTACAAAAG CTACAGCAGG GACAACATCA AGATGAATGC
 15901 AGTTGGAGGG AATCCATCTG TCTTCAGGCT TCGTGTACTT TCCAAAGGAC CTTTTGAATG
 15961 TAAAAGAAAA GCCTCTGAAA CTAAGACTAG GCTGAAAATC TGTCTTTAAG GTTTTTGAGA
 16021 CATGCCAAAA AGAAACAAAC AAAAACCCT AATGCTTTTA AAAGAAGAAG TCAAGGTGGG
 16081 AGAAGGAGCT TACTACGTGA GTTCACACGC TTAATCAAGT GAACGGCTTT GTGTCAGGAC
 25 16141 GAACGTGAGG ATGGATAAAT AACCTTGGTG TCTGCAGCCC GAGCAAAGAT GGGAGAAATA
 16201 GGAAGTGGG CTTAAGATCA AACGAAATGA GAACTGGGAT GGCCTCTTTC CGGTTCCCCA
 16261 GGGCTGTCTC TTCTTATCCT AAGGTTATAA AAGGTTTTTT GAGACTAGCT GAATAAACCA
 16321 TATCCTGTTC CTTCCTGGG AAAACTTGTT TATATTCTAA CTGTTTTTAG ACCTTGTA
 16381 ATTTGGTGAA CTCCTTCTC ATTAGCTTAA ATTCTTCCAC ACTCAGCAA TATCAACAGG
 30 16441 CAAGGGTTTT AGTCAGTGAT AACAATGAAA GCTGGGAGCT CACCTAGGGC CTTAATAAGC
 16501 TGGCTGCACT GACAGAGGGA AAGACAGAGA CACAATCTCC AGCTCATGTT TATAGAATAA
 16561 CAGAGTTGAA AGGATAGGGA ATGATACTGA AATCTAGGTA AATTTATTCT GACAGTGACA
 16621 ACAGCATTGT CTCTGATACA ACTCATACCC GGCTAAAGAT TCATTTTGGA ACTGTCAAAG
 16681 CTTTCAAGCA TAAAATTATT CTCAGTGGCT GAAACTTGGT TAAACAAATT TCACTGTGCA
 35 16741 AGGAAAAACA AAGTTAACTT TTGGAAGTGT TTTGGGGGAA GAAATCTCAG TCAAGAACT
 16801 AGATAATAAT AACTATGTCA GCTAGATAGG AAGTGCCATC CCCATGCGGG GGTCTCAGGA
 16861 AACATGTGA GGTTTACAGCAG GGTGCAGGAT GGGAGGGGGT GACCCGGACC CACGCTGGAG

ES 2 387 593 T3

16921 AATTGGCTAT GCATATTCTG AACAGGATGA AGAATCAGAG CCAGCAGTGG TGCCAACCTGA
 16981 ATCTGCCTTG GGCAAAATGT TGGGTAGTTT GGACCAGTGA CCCAAGCTGT GGCAACCTGA
 17041 GCAACAAAAT AAATAATGAC AATACTGGAT ACTCATATAA TGAAACAAAT ACCCCAAATC
 17101 CCCTGCTGAT ATAATACAT AATTAGTAAA CAAAGAACAG GGGATGGTGT CAGAAGAGAC
 5 17161 AGATCTTTTT TAAAGGAGAA TGCATATTAA TAAATATAGA AGGAACAAGA AAAACAGAAA
 17221 ATCTTCCTTA AGTAAACATT ATAGTAATAA TTGTTATAGG CAGGAATTAG TCATAGATCA
 17281 TCAAATTAGT GGGTAAATGA TGAATAAGAA AGTTCTAGTA CCTTTGCTAA ACAGGTATTT
 17341 AGTATCTTTA GAAACAGGTC AAAGGCATGT ATTACTTACA AATGGACAAA TAGCAGCAGG
 17401 TCCCCTTTA ACCAAAGGAC CAAATTTAAC ATTAATAACC AGACACATGG ACATCTTATT
 10 17461 CCCCCTGATA TGACGCACTG AAGATAGGCA CACTATCATT TCTGTGGTAA TTTTGCCCAA
 17521 AATATGTAAT CTCAATCTAA TCATGAGAAA ACATTAGTGA AACCCAAAGT GAGAGACCGT
 17581 CTAAATAACT GTCTTAACT TTTTACAAGT GTCAAGGTCA TAAAAGACAA AAATCGACTG
 17641 AGAACTCTC ACAAGGTCAA GGAGACTAAG GAGGCATGCA CATTAGATCA ATGCGGGATC
 17701 CTAGACTGGA TCCTGTTTCA GAAAAGAACA TTAGTGGGA CTTGGAAGTA CAAATACGTA
 15 17761 TATGGATTAA TTAAGAACAC TGAATCCAGG TTAATTTGCT GTTTTTGATA GCCATACTAT
 17821 GGTTTAGGTT AGATATTAAC AACAGGCAAA GTTGAGTTAA GAGTATACAG AACTCCACT
 17881 ATTTTACAA CTATTTTCTA AGTCTAAAAT TATCACAAAA CAAAAGTTA AACATGGAAT
 17941 GGAGGCTGGG TGCAGTGGCT CACGCCTGTA ATCCCAGCAC TTTGGGAGGC CGAGGTGGGC
 18001 AGATCATGAG GTCAAGAGTT CGATATCAGC CTGATCAACA CGGTGTAACC CTGTCTCTAC
 20 18061 TAAAAATACA AATATTAGCT GAGCGTGGTG GTGCATGTCT GTAATCTCAG CTACTIONAAGA
 18121 GGCTGAGCTA GGAGAATTGC TTGAACCCGG GAGGCAGAGG TTGCAGTCAG CCGAGATTGC
 18181 GCCATTGCAC TCCAGCCTGG GTGACAGAGC GAGACTGTCT CAAAAAAAAA AAAAGGGTGG
 18241 AGTTAGTTTG GCTTCATTTG GCAGCCAACC AGGATGAACT TGGGTGCACA GATTTCTCAG
 18301 GTGAGACCTA AGACCCTGTC TCACCTAAGA AATAAGAAGG ACATGAATAG AAACACATAG
 25 18361 TGGACAGGAG ACAGCGAAAG GCAGTTCTAG TTCAATGAGA GCTTGCGTTG GGCTGCTTTC
 18421 ATTGGACAAG CATGCCAGAA TTCTATTGCT TTATGTGTCA TGCATCTGTC CTCCAAGGTA
 18481 CTGAGAAGAG AGTCAGGAAA GGGTATAGTA ATGTAGACCT CAACTGTTCT TGCCTTCTGG
 18541 ACAACAAGGG ATAATACTTC CTAGAACAAT AGCCTCACCC TGGCACCCCA GATGTTTGT
 18601 GCCATTCTA TCTACAGTCT CATGGTCAAT AGTAGTAACA GCCTCTAACA GTGAAAAGGA
 30 18661 CTCAGCATAC AACTGCAGAG AAGACATAGC AGAGGGCACC TGGGAGGCTA TGACAGTGTG
 18721 TTCAGGAAA AATGATCCTA AAAGAAAAA AAAACAGTAG GTGGCTGAAC TTGGGGATAA
 18781 AAAGAGCAAG CCAGCTTTTC AGGAGAAAAG TAGGTCTCCT AATCAGTCTT GCAGGCTTAA
 18841 GCAGTAAGAA GACGGCCTTC CTCAATAACC TCTTCACTAG AATTTTCAA ACCTAAACAA
 18901 ATATCTCAA CAATGATTTT TTTTTGCCC AATAAAACAA TGTCATGTCC ATAAAAGTAA
 35 18961 ATTTTGAATC AAATCTTTTT CCCAGACATA ATTCTGAAAA ATCTTAAAC ACAAAGTAAA
 19021 AGAAATCAGA TGCTTATCTG AATATTACCC ACATGATCAT TAGAGATAAT TCTTATACAT
 19081 TTATTAGTAT TCGTCTCTTG CCAGATATTT AAATAACTGT GAAGAGATGT GTCAAGAGAA

ES 2 387 593 T3

19141 GAGTAATTAT ACAAAGGTTT ATAAAAGGAG ATACAAAGCT TTATGCTCCA AATGTGGCTT
 19201 TCAGTTTAAA AACCTAGGCT GTTTAGCATA ACCCCAAATA GTTCTGGGAT GGTTGTATAA
 19261 TATCAGATCT CAACTAGCTC TAATAACTGC TTTGTAACCC CTGGAATAAT GCTCGAAGCA
 19321 ACACATGATC TTATTTTAA GACAAGTTTA CCACTACACA ATGATGCTGG TCCACACCTA
 5 19381 CCTCCCCTG CATTACAGCG AGATGTCATT TCCCAGAGCA CCAGAGCCAT GGAGTAGACA
 19441 TCGGTCTGCT TGAAGGACTC AACATTCTCC AAATTCATCC TGGATTCTAG GACTTCTGGA
 19501 GCCATGTATC TTGCAGTTCC CACCTATAGC AAAACAGAC AGTGAGGCC ATCATTAAAT
 19561 TCCAGCTGCC TTTTTATTTT CACAATATAG CTGATGGTGG CCCCTGACAC GTGCAGAGGA
 19621 TTTTTTAAA AAATCAAAGT GCTGTTTTAA AGAATGAGAA ATGCACAGAA AGGTACAGAT
 10 19681 AGATGGTTAT TTTTTAAAT AGATGTTCTC TCCCTGAAAA CCCTCTAAAG ACCATAAACA
 19741 AAGCATGCCA AAATAAGGAA GTGCCAAACC CCAGAGCTGC CTTATCTAAC CCCATGACTT
 19801 ATGTCATCAC ATTTTCAAT AACATCCTTA CAGATAACCT GAGAGACAAT ATTTGTGATA
 19861 TTTAAATGT TTATTTTGC TTTCCAAAAT TGAATTTTT TTTATTCCTG AAACCTCAAG
 19921 ACTTATGGTA AAAATAATAA TTGCTATCAG TTTGATCAC TTTAGGACTG AGTCTTAATC
 15 19981 TTTGTTTATC CCATGGCACA TTCCAGTGTG CAAAGGATAT AGTACAATTG CATAACATCT
 20041 CACTAAATT AAATTGTATA AAAGCATTTC CACAGTAAAA GACCAAATCT GGATCACTTT
 20101 ATAATTTTAA CTTGTGGGCC ATGTAGTTTT ATTTGACTT TTAGGCCTGT GCTAATCTCT
 20161 ATGACTGATA ATATGCAAAC GTCGGATCCA TATGAAAAAG GAAAAAATA TTCCAGAGAA
 20221 TGGCTCACTT AAATATTTAG TGTTGTAGTA TGTATAAACT GACTAAATA CAATAAAGTC
 20 20281 CTACCTTCCC AAGGATCTAG GGAAGCCAAG TGAGTTGATA TTATCATTCC AAGGAATGTT
 20341 TCTTATTGGC ATGTATTAGA GAATTTTTTT CTCTCAAGA GGTCATTGCA TGGCTCATT
 20401 CTCTGGCACA TTAGTCTGTC CATATTTTGA TGTTCACCTC AACACTGCGT GCGCTGCCAT
 20461 GGACACAGGG CTGACTGAGC AGTAACCGAG TGCTTCAAAG TGTGTCCTGC CACCTGGCTA
 20521 AAGAAGACAG TGCTGCTCTC CATGGACTCC ACTGTGTGAA AACACTGGGC TCATCATTTA
 25 20581 TAAGGGATGT TGTGGTGATT TCCAATCACC TTCCAATAGT TTCTTAGCCA AAAACATTTT
 20641 CATTTTAATC TGTGAGAGTG CTTCAAGAGT GGAAGTGCTC ACTCAGTCGA CAAGTACTTA
 20701 TTTACTTTC AATGTTCAAG GCATTGTGCT ACATATCTTG GGTGACCATG TGGATGTAGA
 20761 TTTGGACTTC AGGGAGATTG CCTTCCACGA TGCTTTTAA ACAAAGAAAC CAACACAAC
 20821 ACAGCTAGTA TAGAGCAGAA AGGACTGAGT ACAACCATAA GAGAGGAAA AAATAGAGGT
 30 20881 AAAGTACTAA CAGTGCTTGA ACAAAGAAA AACATTTGC TGAAGAGAA ATGAGGATTG
 20941 ATCCAGGAGG AAAAAATGTG CTGAACTGGG AAGGATTTGA AGATAGGAGG AGAAATGCTG
 21001 TCCATTAGCA AAAATGCTCA GGCAGGACAG AGCAGAGTAT GCTCAAGGCA GACTCCATAC
 21061 TTTGGCTAGA TTCCCTAGAC CAGTGTCCAG AGTACAGGGC TGTTTGAGAT AAGAGCCAGG
 21121 AGATATGGAT CAAGAGGTAG GGTGAGGCCA GGCTCAAGGT AAAGGGGATC TAGCACTAGC
 35 21181 TCTAACTTAC CTGCCACTG TTAGCCAGGT CATCCACAGA CAGAGTAGGG TCCAGACGCA
 21241 GGAAAGCCC AAAGTCACAC AGGCAGCAGG TTAGGTCGTT CTTACGAGG ATATTGGAGC
 21301 TCTTGAGGTC CCTGTGCACG ATGGGCATCT TGGGCCTCCC ACATGGAGTG TGATCACTGT

ES 2 387 593 T3

21361 GGAGGTGAGC AATCCCCCGG GCGAGGGAGC TGCCCAGCTT GCGCAGGTCC TCCCAGCTGA
21421 TGACATGCCG CGTCAGGTAC TCCTGTAGGT TGCCCTTGGC GTGGAAGGCG GTGATCAGCC
21481 AGTATTGTTT CCCCAACTCC GTCTTCCGCT CCTCAGCCGT CAGGAACTGG AGTATGTTCT
21541 CATGCTTCAG ATTGATGTCT GAGAAGATGT CTTTCTCTGT CTTCCAAGAG GCATACTCCT
5 21601 CATAGGAAA GATCTTGACT GCCACTGTCT CAAACTGCTC TGAAGTGTTT TGCTTCAGCT
21661 TGGCCTTATA GACCTCAGCA AAGCGACCTT TCCCCACCAG GGTGTCCAGC TCAATGGGCA
21721 GCAGCTCTGT GTTGTGGTTG ATGTTGTTGG CACACGTGGA GCTGATGTCA GAGCGGTCAT
21781 CTTCCAGGAT GATGGCACAG TGCTCGCTGA ACTCCATGAG CTTCCGCGTC TTGCCGTTTT
21841 CCCAGGTTGA ACTCAGCTTC TGCTGCCGGT TAACGCGGTA GCAGTAGAAG ATGATGATGA
10 21901 CAGATATGGC AACTCCCAGT GGTGGCAGGA GGCTGATGCC TGTCACCTGA AATATGACTA
21961 GCAACAAGTC AGGATTGCTG GTGTTATATT CTGATGGGGA AACAAAACAA GGAGAGAAGG
22021 AGTTGGATGT GGTAGGTAAG TACTGTCAGG AAGTGGGTTT ATGCCTGAGC ATCTATAGAT
22081 TTTAGCATCT GCATAGTTTT TGTAGATACG ATATTGTTAA TTTTTATTTT AGGGATGCAA
22141 GTGCATGCTC GTTCAGCCTT CCCTGCCTCT GGCCATCTGT TCGTCATCCC CTGCTCTTCC
15 22201 TTCAAACCTC AGCTTAAATG TCACTGCTTA AGAGAGGCCT AGAAAACTT GGAAAACTGT
22261 CTTATTTTAT ACATTTTCAT AGCACCTTAT ACTTTTCCTA GGTAACAATT CAGTACAAC
22321 TAACTAAAT GAACTATGAC TCTACCTCTT GATTTACAT CTGTCTTTCC CTACTCTTGC
22381 CATCCCCCAC GGACAGGGAA CTCCATGCTG GAAGGTACCA TGTCTTCTC ACTACTGTAA
22441 ACTGCACTTA GCACACAGCA GGTCCCTCAAT ATTGCCAAAT AAAAAGACAA ACCATTTACT
20 22501 GAGTGTATC TAAGCTCAGG ACATTGGGAA CATGAAAAAA AATGACACAG CTCTGCCTT
22561 CAAAAAATCT GCATGTATGA CATCTGGTAA AAACACAGAG CGTGCCACAG TTTGCACCAA
22621 AATCTTTGCT CTTTTTCAA CTCCAACCTG TTCTGCTCTG ATCAGCATTG AGGCTACCT
22681 GGGCCCATGG GTGACAGGGA GAGGAGTCCA TGGAAGGAT CTCTTTGGAC AGTTATCTTA
22741 CATCCACCCA ACATTCCTCT TTTCACTGTG CATACGAATT GTAGTTTCAT GGAAGTAAA
25 22801 TATTTAATAG CAACAATGGA AACATGGCCG CAAAGGTAAA ACAAGTAAA AATGGAAATG
22861 CTGCAGTTTT TTGACTTGGA ATTCTGAAGC AGGCCCTGT GGGCTGACAA GGAGAGTCC
22921 TAGCACCAGA TATCTAACTA TAATATCTTG TGCCTCAAAC TTTGTTTCAT GTGCTGGCCT
22981 TGTTGGCTCT GGTGAAATAG TTTTCTTTT TGGAAGAAGG ACATGAATAG AAACAGACAG
23041 TGGACAGGAG AGAGCAAAG GCAGCTCTAG TCACTGGGA GCTTGTGCTG GGCTGCTTTC
30 23101 ATTGGGCAA CATGCAGAAT TCTATTGCTT TATGTGTCAT CCATCTGCCC TCCAAAGTAC
23161 CCATTAATGA GCAGGCCTCA TGCTCAGATC CTAGAATCAT TCATTAATA TACTACTACT
23221 GAGTGTCTAT GATGGGCATG GCACTGCCCT CAGAGAGTAC CAGTAGAGG ACTTAGGGCA
23281 TATATAAAG TAAGCAATAT ATGGCATCTG GGATAGGGGC TAAATGTACA ATGTAATCTA
23341 TATATTAGTG GAATGTGGAA AAGCTTAGAG AAACATGGAA GGCACAGTAG CAAAAACTG
35 23401 CCTTTAAGTT GGTCTCTGAA GAATGGGAAA AGTCAGTGAT GAGTGGAAAG AGTGCTATGT
23461 TAAGGAGAAA GAATATATGA TCTACTTAAG GAAGAGCAAT TATCCCATAC TGACCACTCT
23521 GCACCTGCGG AATAGAAAGG AAAAAATGG GTAGGTGGTA TGGAACCAA CTCCGTGTCA

ES 2 387 593 T3

23581 GAAAAGGATC TTTTGATTAT TCATTTGTCA GTTTTCACCT ACAGTAGGTG TTAAAGAGA
23641 AAAAAAAAAAG TGATGAGAAT ATAGTCCAGG TAGAATGAGG ATATAACCAA ATTCTCTCAA
23701 GGGGAACCCA TTACCTAAAT GATACTGATA AAGGAGTTAA GAAGAAATTA CTTGGGCAGA
23761 TAGTAAGGGT ATGGAAGTCC TCGGTAAGGT GTTTCTTTTT AATGAAAAGC AGCCCCAAAT
5 23821 CATTTTCTAA CAAAGAGCAG CCTGTAAAGT TGAGCTTCAG ACATAGACAG GCAAGCTGGG
23881 AGCTTGCACG GGTGAATGCC AGCAGGAAGT AAGGACATGT TCAAGATGGC AGCTCCATCT
23941 TCCCTTCTCT TTGTCAGCCA TGTGTACAAC AAAGAACAGA CCAGATGGTG CTGATCAACT
24001 GGAAAGCCCA TTTGCATAAT AAGATTAGGG TGGGGTGACC AGTCTTCCCC ATGCACTATG
24061 TAAACGTCAT ACCTGATTGA ACCAATCTGT GAGCCCTATG TAAATCAGAC ACCGCCTCTT
10 24121 CAAACGGGAC TATAAAATCC AGCACATTCA CCACTGGCCC GTCCTTTCCG CTTGGAGACT
24181 CCTTTCTCTA CAGAGAGAAT TGTTTCTCTT TCTCTTCTCT TCTGCCTATT AAACCTCCAC
24241 TCCTAAACTC CTCATGTGTG TTCATATCCT AAATTTTCCT GGCTCATGAT GATGAACCCC
24301 AGGTTATATA CCCAGTCTA CATAGCTACT TCAGCATCTG ATACTTTCTT TTTTTTTTCT
24361 CGAGATGGAG TCTTGCTCTG TTACCCAGGC AGCAGTGCAA TGGCACGATC TCTGCTCACT
15 24421 GCAACCTTGC CTCCTGGGTT CAAGCCATTC TCCTGCCTTA GCCTCTATGC CCAGCTTTTT
24481 TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTGTAT TTTTAGTGGA GACGGGGTTT CACCATGTTG
24541 GCCAGGCTGG TCTTGAATC CTGACCTTGT GATCTGCCCG CTTGGCCTC CAAAAGTGCT
24601 GGGATTACAG GCGTGAGCCA CTGCGCTTGG CCCAGCATCT GAACTTTCA TCTAACGAAA
24661 CAGTGAGAAA TGAAGCTGGT ACATATCCAT TTTTAAGGTT TATGTGTAAT ATGATTACTT
20 24721 GTTCTTAAGG TAAGTCTGAG TGGAAATGCC AACTTCCACT GACTATATAT TCTAGATGAA
24781 AATCTTGGGT CTAGTAACCA GAGAAGTAAC CCCAAGATAT CAGAATTCCA GCAACCAAGA
24841 GGAAAAAAAA AAATCACCAT TTTTGGAAA GATATATGAA TGCATTTTAA AAGTATAGGG
24901 AAAGTGAGAA AATTTGGTGA TTGATCCTTA AAAACATAAA TTCTTACACT GGGAGGCTTG
24961 GATTGGGACA AAGAACAGGC AAGAGTAGGG CAGAAATGGG GTGGGACAAA GCAATTACAG
25 25021 AATGATTGAA TGCAAAAGAA AAAAAAGATG CTCTTGTGGA GATGTATGGA CTGTCCCTGT
25081 TGACAGCAA ACAAATTA AAGGGCAGAT GAACACAACA CAAATCAAA CACAACAGCC
25141 GATCCAGCAG TCGGCATTT CACTTAGGCT TACCACTTCC ACAATGCTCC CTGCCTGAAA
25201 CTCCACCTCT ATTATATGTG GTATCCAATG AATGTGTTTG CTTGAAGTAC CCACTTGTCT
25261 CCGTCTCTG TGTCTGTAAC TACATGGAAT GTCTTATAAT CAGAAATCCA CTTGATTATC
30 25321 TGATTGCTTC TCTCCTGACA AAGCAGGGTA GTGGCCAGGT CTGTTTTGAT CATCATGATA
25381 TACACAGCAC CTGGGGCAGA ATGGGGCAAT TTATGGTATT CAACAAACGT TTGTTTTAGA
25441 AGCTGAATGA TTAATTACGT GGAATGATAC TTCTCAAATT TTTTATATTT TACAGCAAGG
25501 TTTGACAAAC TATGGCTCAG AAGTCCATGG CCTGCTTTTG TATAGTCTTA TGACCTAAGA
25561 ATGATTTCCA TCCCCATTT TAAAGAGTTG TTTAAAAAAC AATAAACTA AGAGGTTTCA
35 25621 GCAACAGAGA TCTTATCTGG CCCAGAAAGC CTAAAATATT TACTATCTGG CCCTTCACAG
25681 AAAAACTTTG CTGACCCCTG TTCTAGAGGT GTTATTTTAA TAACCTCATT GGCAGAATCT
25741 GGAGAGACTT CACTTTGCC AAATGTGAAT ATGTAGTCAA TTTTTTTTCA CATATGAGAA

ES 2 387 593 T3

25801 ATACAATTTG AAAAAATTTA AATATTAECT GCATAATTAC TTAGCTTTGT CCTTAATTCA
 25861 CTAAAACGTC CAGATGAAAT GTTGATTCAT CATGGATAAT TTTATTTTAC AATTCCTAAA
 25921 TATCTATAAA AACAGTCGTA TTTGCTAATT TCAATTCCTT TTTAGCCTAA AGGAAACACA
 25981 AAAACAGAAA TCCCCTTAAG TTTATGTGTG GCACTGACTG AAGAAGATTC TAGAAATCCC
 5 26041 CAGTTCAATG TCAGAAACCA AAGTTTTACT TTCTCCTAAA ATTCCTGTT ATTTCTTTAG
 26101 AAGACTTACA CTAAAAAAT TTGAGGGGGA GGAATTCTTG AATAACATCT GTCAATCTTG
 26161 AAACCTCAA GAGGTGGTGA AAAACTCTAA CAATAGCAAC CAGGGCTGGA AGGAAGCTTT
 26221 GGGATGTGGC TTTATCTAAA CAGGAGCCAC CCACACCCTC TGGCAGTATT AACCCCTGGG
 26281 TTGCTACTAG AAAACCCAAC AGCTGTTGGT GTAGGTACAA GCCAGCATCT CCTTTAGTCG
 10 26341 AAGACCAACA GGAAATGCTT CTTTTCATCA GCCGCCAGTT ACAGAGAAAC TCATAAACTG
 26401 AACACTTACT AAGTTCCTGG CTGTGTGCTA AGGATTTTAT AGAATATTTA AATTTAATTG
 26461 ATAGAAAAAC CCTATGAGGT AGAAACTGCT ATTATTATAA ACCCCATTTT ACAGATAGGG
 26521 AAGCTAAAGA TCAGACAGTT TAAGTAATTT TCCCAGATGA TAAATTTAGG CAACAGCAA
 26581 GCTGGTATTT ACAATGAGCA TTGCCTGATT GGAGAGACTT CTGATCTCAA CCCCATACCT
 15 26641 GATCTCTAAA CTTCATATTG GTGAGAGCCA ACTAAGAATG GCAATGACCT TAGGCTGGGT
 26701 GTGGTGGCTC ACACCTGAAA TCCTAGCACT TTGGCGGGAG AATCACTTGA GCCTAGGAGT
 26761 TTGAGACTAG CCTGGGCAAC ATAGTGAGAC TGTCTCTACA CAACTTAAA AAAAAAAAAA
 26821 ATTAGCCAGA CACTGTGGTG CTTCTGTAG TCCCAGCTAT TACGGTGGCT GAGGCAGGAG
 26881 GATTACTTTA CTTGAGGCAG GAGTTCAAGG CGGCAGCACA CTATGATCCT GCCACTGCAT
 20 26941 TCCAGCCTGG GTAACAGAGC AAGACCCTGT GTTTGTGCGG GCGGGGATGG GGGGGTAGGG
 27001 GTTGCGGGGG AGGGGAAGAA TGACTTTATA TAAGCTCCCA ATTTGATAAA GTGTTTTTCT
 27061 TTAGTGAGC CTGGACTAAG TGATTTTACA GCCATCCACC GACTGACATT GGCAATCTT
 27121 GTATAATGTG TCTAAAGGAG TATATTTTGG GTATGGGGAT TATATTCCTT TGTTCTGAAC
 27181 TAAGAACCAC AGTTTAGTAG TGTCTCTGTA AATATGCATC TTTTCTCTGC CAGGAAATAA
 25 27241 AAAGTTTTAT GTGAAGGAGA ACCCCCAAAT CTTTTTCTTT TCTCAGAGCC TATTCTCATG
 27301 GCCTAGATCT TAGCAGAGCT CAAAACATAA TTGTTGCACT ATTGGGACCT TCCATGAATA
 27361 GTAATAACAT TGAACCAGAT ATAGCTCTGA AGGGCATTAA AAATAAGGGT GGAATTTATC
 27421 CAAGGCCCAT AAAAAAATGA GGCTATAATA GTAAACATTT TTAGCCTGGG TTCCATAAAT
 27481 AGAGTTCAGT GGGTCTGTGA ATTTGAATGG GCAAAAATTG CATCTTTTTT TATTTCTCT
 30 27541 AACCTTTAAT TAAAAATTAA TATTCCTAG TATCAGCTGT ACCTATGAGT TTGTTGTTGC
 27601 AGACGTCTCA GCATGTGACT TACGCTCACC ATTTAGACAT TTCAATTGTT TAGATCTGCT
 27661 GCTATTGTTA TTTAAAGCAT TATTATAGAA ACATATATTA CTATAACACA AATTCATTTT
 27721 TAAAATATTT GGTCATTGTA TTTCAATGTA ATTGGTTTTT TTTGAAATAC TCCATGTTCT
 27781 ATTTTATGCA TTTAAAAAAC ATCACAGTGA GAAGGGGTCC ACAGGCTTCC CTACTTCAAG
 35 27841 AAGTCCATGG CACAGACACA CAAAAAGGGA AGCTCCCTTG GCAGAGTGAA GGCATTTGGG
 27901 CTCTAGTCTC TTTCCAGGA CTTGCTAGAG CAGGAATTTT GAGATTGATG GGTTTCTCTA
 27961 GGAAGTTGGT AACTAGTGCC AATGGGAGAT CTGCCTGGCT TGATTTGTTG TGCTGCACAT

ES 2 387 593 T3

28021 GGACAAC TGT GGATGCTGTC GGAGCTTCTG TGGAGTGGGA AGGGAGCTCC GCAGTGTAGA
28081 ATTTGAGGAG AAGCCCTCCT TTGAAATCTT GTAACAATAA GAAAGATAAC TCATATACGA
28141 TGTGCTTTGT TGGGTTAGGC ACCGGACAAT TTATTTTGTG AACATGATCT ACTTTATTTT
28201 TCCAATAACC CTATGTATGA GTTAGATTCT CTTACCCCCG TTTTACAGAG GAGGATACTG
5 28261 AACCTTGGTT GCTTCTACAA CATT TTTTGTG TACTTAGTAA ATAAGTATTC TTGTTAAGTA
28321 AAAGTTGTTC CTAGTAAGTA CTCAATAAAT GAATGCTGTC CTTTAAATGT TATAATTAAC
28381 ATGACTTGAG ACAGGAAGTT CTTCTTCCC CTCAGCTATC TCTCTTAGC ACAGTTTCCT
28441 TCTTTGGATC TCAGCCAGTT GCATATATAC TCTCGCTTTA GGTGAACATG CTGGCATGTG
28501 AACATCCTTG CGGCTAGAGC TTTACTGCCA ACTTCACAAG AATCTCTCTT GGCATCTGAG
10 28561 GCTCATTAGT GCACTAATAC ACCAAGGTGT GCGAAAACT GTCATCCACG TCCCTTTCTA
28621 TTGCTCGGAT AAATTAGTAT CCCACTAAAT GTTCACCCTA AACTCCTTTA CCGAGTGGAG
28681 GAATTGCCAA ACTACTTCAA ATATTAAAGT AGGAGCCTAT CTCCCAAATT CAGCTATGTT
28741 GATTTGCTTT TTATCAAGAC ACATTAAGT ATCCACATAG GATTTTATTT ACCAAGTTGG
28801 CCTTAATTTA ATGCTTTTAT TTTTAAACC AAGTGACTTT TATTTAAAT AGTGGATTAG
15 28861 GGAGGTTTCAG TTTTAAAGTTC CTTT TAGGAA CTGGTGTCCG CATAACAAAG GACATAAAAG
28921 AGGCTGAGAG CAACGTGTGT GTGCGCGCAC GCGCGTGTGC ATGTGTGTGC GCACATGCAT
28981 ACTCAAGTTA TAAGACAAAT TGTTTACTTT TCAATCACTC CAAAGGAAAG TATAACACAG
29041 GATTTCCCCT TGAGGTTTTT TGCCAGTTTG TATTTTTTTT TATGGCATAAC TAACATTTAT
29101 CTTTGGAAAG CAGAAAAAAA AAGAATTTGA CATTGTCTT TAAAAAATA TTTATGTAAC
20 29161 AAGACTCTGA CATTGCAAA TGGCTCCTTA TTTGCAACTA AGTCTGGCCT CTATGAGTGA
29221 CAGAAGTGAC TGGAAATTTT CAGAATTATT AAATGGATCT CACAGTTCAT TGTTAAGGAG
29281 ATAGCTTGGT GGTATGGAAA GAACAAAAGC TTTGAAGCCA CTCAGATGAT TAAAAAATA
29341 TGGGGGGAAG ATATGGTGCC TCACACCTGT AATCCAGCA CTTCTGAGG CTGAGGTGGG
29401 AGGATCACTT GAGCCAGGA GTTTGACACC AGCCTGGGCA ATATATTGAG ACCCTGTCTG
25 29461 TATAAAAAA AAAAAAATT AGCTGGATGT GGTGGTGTGG GCATGTAATC TGAGCTACTT
29521 AAAAGGCTGA GGCAGGAGGA TCACGAGCCC AGAAGTTCAA GACTGCAGTG AGCTATAATG
29581 GTGCCACTGC ATTTTAGCCT GGGCAACAGA ACGAGAACAT CTCCCCTGC CCCCCAACT
29641 CCCCCCCCA AAAAAGTTAG CCCTCTCTTC CTCTTTCCTT TCTCCTAAGG GTATTTAAAA
29701 TAATATACTT GGCCCAAGAG CACAGTATGG CCCTCAAAC TAGAGAAATT ACTCTGATTT
30 29761 CTCTCTTGTG AAAAAGAATT CATTCCAAAA TAAAACACAG ATACAGAAAA GTGCATAAAA
29821 CAAGTGTCTG GCTTAGTGAA TTAATAAG ATCAACTC TTGTAACCAC TGGTCAGGTC
29881 AGAAAATATA ATTTGCTGG CCACCCAGA AGTCTGTTCA TGTTCCCAA CTCAATCGGA
29941 GATCCCTCCC TTCCTCTAAA AAGTAATCAC TATTCCTGGC TTTTATAGTT ATCATTTTCT
30001 TGAGCTTTTA AACTTGTTTT ATCATCCAAG TATGCATCTG TAGTCGTCTT GCTACTAATA
35 30061 TGAAGTGAATA CAAATGGCAA ACCTTGCTTT TTTGCAGAAT TACTGTTTTA AAAAACTTC
30121 CTACAATAAA AACACCAGAA TCTTAAAAA ATGTTTAAATC TGAATTAATC AAATCATCAG
30181 ACAAATCTAC AAAGTGCCTT TATAAAGTAC ATGAAATGGT CTGACCTATT CAAATCAAAG

ES 2 387 593 T3

30241 TCAATGTCAT GAAAACCAAAA AAAACACACT GTAGAGGCAA AACAAATCAAT TTTAATGTGT
 30301 TGTCCCTTGAC TGGATTCCGA ATTTAAACAA TAGACCCATT AACCTTGAAG AAATCTGAAT
 30361 ATGGACTGTA CTGTATATAT ATTTAGATGT ATATATGTGA ATGTATCTGT GTCTTAGTAT
 30421 CTGTATACAC ACACACACAC ACAGAAAGAG AGTGAAAGCT AAGCACTCAC ATATATGCTT
 5 30481 CATATTGCAG AGTTCAAAGA TCTTGCCATC ATTTTCTGTA CCTTTAAAAA TTTTGTGGC
 30541 ATGTTACATA AAGAATAACT TGTCACTCG TTATTCTAAG TGTGCCCGCA GACCAGCAGT
 30601 CATCAGCATC CCCTGGGAAC TTA CTGGAAA TGCAGAGTCT TAGCGCTGTC CTCAACTAAC
 30661 TGAATCAGAA TCTACATTTA AAAGTTCTCT CAGTGATTCA TTTACACATT CAAGTTTCAG
 30721 AGGTAAATTT TATTCTTGCT AAACAGTTTA GCAAAAATAA AGTTAAGTTC TTTGGTACTC
 10 30781 TGCCATAGAG ATGCTTTTCT CCTACAAAAA ATTTCTTAGT GGAATTGTTT GCAAAGCTCT
 30841 GGTACAGCTG TATTCAGCAC TAGCCAATGA GAAAATGGCC CATGATAATT TTCTAGTCAA
 30901 TTA ACTGGTG GAGGAGTGTA GAATGAGATA TGCTTCCCA TCCATCATCC TAGTAAAAAG
 30961 CACACCAATT TAGGCAAACA ATAAAAAGTC ATTTCAATTA AACAACAAAA GGACAGTAAG
 31021 CTC ACTAGCA ATGAAGGATT TAATTTAACT TCTAGCTATT GATAGCACTG TTTGACATTC
 15 31081 TGGATATATT TTGAGAGTAT TTTTCTCA AATGATGAAA GAAGTCTTCT CTCCAATCAA
 31141 TGTGGTTGTT TTATTCCAAC TGCACATATT TCAGAACAAA GCTATTGCGC ACCTCTCCTA
 31201 TCCCATGGCA CAGTCTCCTT TGTATTATTT CCTTCTTATC TCTCTCCAG ATGGAAAAGC
 31261 CTTGCATGTA TTCTAATCCA GTATGATAAT CTCTTCTAG AATACCCATG AGAGGTAGAG
 31321 GTGAAACCTC TGCCTGAAAA TGTTATGGTA GAAGGACATC ATTCCTTTGT TATCATTCCA
 20 31381 TAATCAAATC ACAATATTC TAACTGCAGA TATATTGGGA TAAAGTCTAA ATATTGGGAT
 31441 ATGTTTAAAA TTATTCTTTA CATTAAAGTCA AATGTAGCCT CTGTGTGCTT CTATTATTGG
 31501 TCCTTCTGCT GTTCTCTAAA GCAAAAAGTA ACAAATGAA TCCGTTTTCT ATGGGATGAG
 31561 AACTATTA AAA CTCCTGCTGG ATATGAACT CACAACCCT AGATCATTTT ATTTTCAGGT
 31621 TGAACAGCCA TGTTTTCTC GGTTACTTTT CAAGAGATAC ATTGATGAGA CTCTAAAGTC
 25 31681 TGACAGATTT ATCAGACCCT AAAATCAGCC TGCCCAGCAT ATAGCGCCCA ATAAATGCCA
 31741 GGACCTTTTT TCTAAGGGTA AAGTGATCTG TTCTCTGAAA CCACGCTTGC TATTTAAGAT
 31801 TCTTCATCAT GTGTTTTGAT AGACACAGAT ATAATACTTG GAATATAACT TGTGTAGCAA
 31861 AGATTACAGC AGGACTCTCA CCTCCTCTT CACCAAGTGG AGTTTAAGGC TCCTGATGGT
 31921 TTGTTCTTTC TGTTTTGTTT TGATTCTTTC AGCCAGATCA TCCTGATTTT AAAATGACCT
 30 31981 TAACTCACCT CTAACCCTG GGGTCTTCAT CACATGAGCA GATTCCCAGC CAGTGTTTTG
 32041 ACAAGTGCTC CTTTGCAATC GATTGTTTGA ACCTATATGT CTGATTTTAC ATCTACCTGT
 32101 CAAGTTTTAG AAAATTGGTC ATTTTCAGGCC ATTA AAAACC TGATTCAGCC TTTGCTCTTT
 32161 TAGGCATCCC TTCCACTGTG CTTTTACCC TTTATGTTCC TCCTTAGGAT ATAGATTCCT
 32221 GCTACTTCTC TTGCTCTGAC TTTAAAAGGA GGGCAACCAA CATTAGGAGG GTGCCTACAA
 35 32281 GGTACCAGGC TTTGTCCAGG AAATGATGAC ACATCTGTCC TCCCACAAAG AGAGTTTCAC
 32341 ACCTGATATA TGTTCTTTGG AACAAAGATT TTTTTCATTT TCTTTTCTGT GTTATTGCAG
 32401 TTTTCTGACT ACTAAAAGCT TAGGTTTTGT TAGGATCCCC ACACCTGCC TGATTCTTTA

ES 2 387 593 T3

32461 ATTCTTTTTTC TGGCTGGCTG TCTGAATTAC ACCTTGTA CTGTCTAGGG GCCCTCATGT
32521 TCTCAGGAAA CCTGAAAGCA AGGTACATTT CTTAAGTTAT TTCAGGATGC TCTCCAACAG
32581 GGAGACCAGA TCGCTTTGGA AAAGCATATT CATTATTCAC AATACCTGTT AGGTCACCAG
32641 AATACATCCT CTCTCTCTCC CTGGCTTTCC AGGTGAACCA CAGGCTTCTG CAATTCCTTC
5 32701 CCACCTGAGT TTCTCACCTC CTAAAATCAT GCACACAGCC TCCCTGGTCC CTGCCTTGTC
32761 TCTGCCAAGG CAGTAGCACC CAAACCTTGC CATCCAACCT TTTGGACACA TTAAGTTTA
32821 AAATGTGCTT TCCTTTAACG TATAATTTAA TCAGTTTTAA AAGCTAAGAT GCCTATTCCC
32881 AATGAGGCCG TTGACCTTGT TCCAAGCAA TTGCTTGTA ATTGTTGTAG AAAACAAAAT
32941 AATATCCCCT CTTAAAGTGT CTTGCTATT CTCCAAGGAT GGGGTAAAAC AGGTGTTGGT
10 33001 TTTTCTCCTC CTCTAACCTT CGAAGGCATA ATTTTGGCTC CTTCTGTGG TAGCTGCCAT
33061 TCTTTAATTG TTACCGTCCC TTTCCAGGCT ACAGGGGGAA CGTGACGAAA AATATAAAAA
33121 GATTTGGCAG AACAACTGT CTTGAGTCCA GTGGTTCCA ATGTGGGCTG CATATTA AAA
33181 TATCTTGAAG AATTA AAAA TAATTCCTGA TACCAGGCC CAGACCAATT AAGTCAGAAA
33241 CTGCAGGAGT AAGACCCAGT TAATGAGTAG TTTTAAAGC TACTCAGGTG TTTCCAATGT
15 33301 GCAGCCAAGC CTAAGCATA CTACATCAGC CTGGTGAAG AACAGGTAT TTCGAATAGG
33361 ATGGGGCCTG GAAAATGAAA GACATGGGAA TAATTTAAT GACTACATTT CAGAGAAATT
33421 GTTCTTGACA TTGGAACCAA CTATCCTC TAATTAGGCA ACAAAGGCA TATATATGTA
33481 TATTTTTAAA AGTAGATAAG CAAATATAA TTATTTCTCT AAAAGTTAAC ATGTTTTAA
33541 AAAAAAGCAT AATTTGTAAT GGCAAATTG ATATTTTCCA CAACAGGTAA CATGCAGGAG
20 33601 CGATTTAGAA TACAAAAGGA CTTTCAAAG GCAAGTCATC CAGATGTCCA AATGGTGGTG
33661 AATACAGCCT CTGGAGTATA CGTGGGTGGA AATAAAGTC AATTCACAG TGGTTAGCCA
33721 CCTCCCTGAG CCTTTTTTTT CCCCTGGTGG GACTGAGA CACTCGAAA GCAGCAAAAG
33781 GTCTCAGTGG ACCCTTCTG CCATTACTCA TGGGTGTGGA GTTTATGGAA CACATGGAGG
33841 CCGCAGTGGG AGAGACCTGA GGCTGCAGAG GAACCACCCG AACCTTGCTA CAGCACCAGC
25 33901 AGTATGGGTC CGACTGCTTT CTTGGCCACT CATATCCAGT GGATGGAATT TGAGACAGCC
33961 TGTGTCCATA CTAGATTCCA CTCTGCTGAT TCATACCAGA ATGAGTTTCT AGAGTACAAA
34021 TATTCACAAC CAGAAAGCAC ATCTGGCCTC AGTGCAGCTT TGTTACTTT GCTACTTAGG
34081 AAAAAAAAAA ATCTGAAAA GCGAGTTGCT TTTGCCTTAA TTCAGTTCAA ATACATTCTA
34141 AGCTTCCTC AACTGAGTCA CAGTGTCTC TATCATGCAA AATCTTTATT ATTTCTTGG
30 34201 CCAGACATAG GGCCATATTG ATGAATTCCA AGTGTGCTTT CTAACCAAGG CTGGTTCACA
34261 ACAAAGCT GCTTCAGCTC TGAGTCATCA CCTCAAATA CTGATTTCTC TTCTCAGGAA
34321 TGAGACTAGC AACTTTAATC CATAATTTT TTCCTTCTT ACAACTTTT CTCAACCATA
34381 TTTCCACT TATTTTTTCT TCTGCATTA GACCAGAAAG TAAATCTGGT TTGTTTCTT
34441 TGAAACAAA ATGCACAGCT GGAAAGCCAG CTATTTTGG GCGTGAGTGC ACAGTTCCAA
35 34501 GGCAGCATAC CTAAAATCCC CCAGAGCTAC CAAAACACCA TTTACTCTT TCATTTCTTA
34561 CATGCAAGAA CTAATCATTT CCCAAGAAG CCAGCTCCCT GGTGTTGGAG CTGAACAAAC
34621 ATAAAATGAG ATTTGGGAGA AAGAGGGCAG CATTTCTAAG ACTTCCTTA CTCGAAAAC

ES 2 387 593 T3

34681 AACGGAAGTC AACAAAATGC TCAATGCATG CGATCAGTAC ACAGAGTGGG TTTGCTGGAT
 34741 GGTGTAAAGC AACGACATTA AGGACACAAT GGGTCCAGAG GGAACCAGCT GGCTGAGATG
 34801 TTCTGCTAGC AAGTTAAACA TAGACAGGAA ACCGCGTGTC TGATACTGTA AAAAAATAAT
 34861 TTGTCTTCCT GCCAGAGATA GGCTAGCAAA CAAAAAAGGC TGTTTTCACT TAAAAGAAAT
 5 34921 GCTACAACAA TGAGAGAGGA AGGAATGAAA CTTTGTGGCT ACAAGAAGTC TTCTTCTCTG
 34981 CCCCTCTCTC AACATCTCAG GTTAGAGGGC ACACATCACC AACTAAATG CTAAAGCCTG
 35041 CACATAGCTT GCGAGTCAGC AACGTGCACC ACTGGGCATA CATCTTATGG TCTGCTTCCC
 35101 TATTTAACCA CATAGATTGA ACTTTGAGTC AGAAGTGGTT ACTCAAGTCC TGTTTTCTAA
 35161 GCTAGCAAGA TATAATTGAT TTATTTACTT ACAGTCCTAT CCCATTCCCA AAAACAACAA
 10 35221 CAACGACAAC AACAAAAAAC ACAGTGAAAG AAGATACAGT CAAGACAGGA GCTATAATTA
 35281 TGACAAATGG AATATAAATG TGAGAAAACA GGGTAAAAAC TGGTAAGCAA GAGTGATATT
 35341 AGTATGCTAA ATGTGTAGGT ACATATTTGC TAGAAGCATG ATTCAGATTT GACTCTAAGC
 35401 TTTTCTGGTA GTTAGCATTT GAGAGAGAAA CACAAAAACC ATGAATATCT CTATCAGGGG
 35461 TTGGCCTGAG CCCTGTTTTT GTAAATGAAG TTGTAAGTGA ACACAGCCAC GTCCAATCAC
 15 35521 TTACACACTG TCTGTGGCTG CTACCACAGA AGAGTTGAGT AGCTGTGACA GAGACTCTGC
 35581 CCTGCAAAGC TGAAAATATT TACTATCTTG CCTGTTATCA AAGAAGTTTG CAGACCCCTG
 35641 CTCGGTATGC TTCAAAGTGT CCTTAAGATC AGAGGCAAAC AGGTCGTCAT GAGGAGAACA
 35701 CCTTTCTAAA ACAGAGAGCC AAAATAAATG TCTCCTGGCT TCCTCATGAA GATAACAATA
 35761 CAATGCAGTG AACAGCATCC TCCACATTCT TTACAGTAAA CATAACACTT TGATTCACAG
 20 35821 GACTCCTTAT AATGGGGAGC ACCTCAATAG GACTCAGGTG GAGGAATTTG CAGGGAAGAG
 35881 GAGAATACAT GACGTTGGTA CAAATCTCCT CACTCATCCA GCTAAAGGCA AAGATAAGAA
 35941 ATTTGAATCT AGTGGAACAG TAATAACTAT TTACAGTCAA AATTCATTAA GTGCTCACTC
 36001 TGTGCCAGGT GCCGTGCCAA GTTCTCTACA TAAATAAATA CATTATCCT CAAAATAATC
 36061 CTATTAAG TATTCATTAT TTCTACTCCC ATTTTTCAGA GAGGTAAACA AGTAGTTACC
 25 36121 CCAAGAACCA AGAGCTTACA CACGGCTGAG CTGGGATCTG AACACAGGCA ATCAGCAGGG
 36181 AAGCCATGCT CTCAGCCCTG CCCTCTGTTG TCTTCCCAAC AGATGAGCAT CTTACTGGCC
 36241 ATCGTTTATA CACATCATTT CTCACGGACA TGGAAACAGT GTCAGCCTGA GGTTGTGCCT
 36301 CTTGCCAAGG ACATGCTCAG TGATGGGTCT GGGCTGCCGT TTGGCAAACA GAACAGGTAG
 36361 CCTCTTATGT AAGTTGTGCA GCCTCCCATG GGTTAAGACT GATAAAAAAG CAAACACACC
 30 36421 ACCACCACGG GAATGTGGAA GGGTAAGGGT ATTCCTTCTA TAAGAGACAA GATTATCTGG
 36481 TTCTTCTATG ATTCTCCTAC GGACAAAAAG TGAGGAACAA ACTATGAGAT CTTGGAAAAT
 36541 CCCAGCTCCT CTCTGGAGAC CCACTTTTTT GTCATTAATA TGAGAAGTCT GGAGGAGCCA
 36601 ATTCACGGGT TTCACTTCAT CATAAAAAATG TAATGAGTCT ATGAAACAAG ACAACACACC
 36661 TGAAAGTAGT TAGCACAGGT GCACACATTC AGAGTAGGCT GCAATCCAAG GCAGCGATCA
 35 36721 TCACTATAGT TGTTCTATGA GTTCCCACAG CCTAGGCCAT GGGCTTGCCA CCACCTTGCC
 36781 TACATTTCAA TTGAAAAGG GGTGGGACCC TGGTCCTGCA AACAAACTAC TGAAAGTCTA
 36841 GGAATTGGGT CCAATGCTAT CCCTTTCCTA TATGGCCCA GTGCCTCTCA TTTTCTAGAA

ES 2 387 593 T3

36901 TAAGCAGTTC AGTTCTAAGT TAGCAGGAAA AGCAAGATGG CCAAGATCCA GTCATTTGGG
36961 AGCTGGAAGT GGTCCAGCAG CATGCCTCCC TTCATCCTCC TTGGCTTACC ATCTTGTTTT
37021 CCACGTACCC ACCTTCAGCA GACAATCTTA GCAAACAACC CAAGAATGAA CTGATTCAGG
37081 CCAACTCTTC TTAGAACCAC ACTATTACTC TCCAGGGCTT TCCAAGGCCA CCAAACATCT
5 37141 CCTTCATTGA TCCAGTTCAA AACAGTATCT TGTACAATGC ATCTTGAAAA CATTGCGAAA
37201 TGTCTTCTTG TTTTGGGAAA TATTAAGGGA TAGTCCCACA GATAAACTAA TACAAATACA
37261 ATAAACTAAC ATGAACATGA TCACAGAAAC AAAAGAAATG CTTACTGAAA AGGTGTCTGA
37321 TTTTCTCCAC ATTAAGATCC ACACCAGAAC AACATTTGTG GAGTATATTT AAAAAATAAA
37381 CTATTGTAC TGCTGAAAAA GACCCACATG CCACTGGAGA GCTCTGTTAC ACAAGCTGAC
10 37441 TGAGTAAAGT ATATTTAGTT CATTTCACAA TGACCAGGCT TTAGACCAA TTTATTCCTC
37501 ATGGGCCCAT TAGCTCAGGG AGTTACCAGC ATGAAGTTAA TAAGACCTCC ATCTCTGGTT
37561 CCATCCCTAC CTGGTGAGTT CACACCAGTG CTTCTCACAC TTCAGTGTGC AAACAAATCA
37621 CTGAAGGCCT TGTTACAGGC AGATGCTAAT GCAATAGGCC CCAGAGGACC CAAGTTGTG
37681 CAGTTCTAAT AAGCTCCCGG GTGATCCTGC TGCTGCTGGT CTAGACACTT TCAGTAGCAA
15 37741 CGGTTTATAC CGTTCAGAAG AGGTATGTGT CTTGGTGTAG AGTGTCTCC TTAATCAGGG
37801 GAAGAAGAAG TAAGAAAGGA TGCACCTACT GTGTGCCAGC CACTGTGCTG GCGCTCCCA
37861 AGCATCATCT CCTTAAATCC CACAACAACC CACAGGTACC ATTTATCAGC ACTACTTGGC
37921 CAATAATGGC GCAGTCATTC AAAGAGAAGG CTTGTGGCC CAAAGCAAGC TTTCCATGGA
37981 AAAAATGAAG AGGGAATGAA TCCCTTTGGC AAGTACAGAA CTGCGATTAC CCTAATCACT
20 38041 TATGTGAAAG GCACCTGTGG GTTGTTCAG TTTTATTTAG CTGCTTCTG CTGTGATTCT
38101 GAGTCAAAAC AGGAACAACG TGTCTAATTT GTAATATTAT CCAACAATGA CAGGGATGTG
38161 GTTAGCTTTG ATTAGAAATT CTAGACTCAG CATGCTCCCC TTGCCTCTGT GAAGGCATGT
38221 GGAGAAAAAG AGAACTGGA TGAAACAGGG ATTAAGCAA AGTGAGCCCC TCCAAAACCT
38281 TGTGGTGTGA TATGTAGGTA TCCGAATGCT CAGTTTATGC ACCACAGTCA GCACTCAACT
25 38341 AAAAACTTC AGTGTTAGAA CAGACCGAAG GCTACACAGG CCTGGTTTCC TGCATTCAGA
38401 CAAGCACAAG TCACCAGCCC TCTATAAAAA GCCCAACTAC TGCTAACAGC TAACAGACAG
38461 TGACATGTCA GGCAACGTTG CAAGCACTT ACATGCATTA ATCTACTCAA TCCTCACAAC
38521 ACCTCCCACC CGCTTTGTAT TTCCATTTA CAGATGAAGA GACTGAAGCA TGGAGATGTC
38581 AAGTCACTGG CCCAACATAG CAGAGCTAAT AAGCTGTAGA ATAAGCCTTA AATCCAGGAG
30 38641 ATCTAGCTCA TTCTTGAGTA TTACACTAGA CCGTTTCTCT CTTACCTAAA CCAGCAGAAA
38701 TCACCTCTTC GCTCAGTGTT CCACAAATTA AATGTCTGAC TGCACTTGGA AACCATTTAT
38761 GAAATGAATA AACTGAGTT GTTGTGTTT ATTCTTACAG GTTCAGTGAG AGATCAATAA
38821 CCATATCATG TCTTTGCAA GTGGGGATGT CATTGGCAAG TAAACAGCAT GGCTATTTGC
38881 TCAGGATTCC TTCCTCTCCT ACCTCCTGTG CTGCTGCCTT CAGTCCTGGT GCCCATCAGG
35 38941 TCTCGTCTGA CTGACAGCTG TCACCAGGCC ATCCATCATG ACCAATCCAA ACAACTTCTC
39001 TTCTAATTGG AATTTTATAT GTTGGTTAGT ACAGGGATAG ACTCTGATTT CCTTAGAATT
39061 CTACACAAAA TGTTCTGGCA GGAGGGAATC TTCAGAGACT GGGAGGGAAG CATGAATGTG

ES 2 387 593 T3

39121 AGAGAACAGT TGTGCAGTGC AGACCCCAGC CCCATTCTAG TTGTTTCTTG ACCCCTGCCT
 39181 GCCCTTGGTC ACTGTAGGGA GGCAGGGGAA CTGGCACTAG GCCCCACTGA GGGATTCCAG
 39241 GGTTAAGGGT AGGTACCCGG TTCAAAGAAA AAAACAGCAA GGTTTCTTTA ACTCTTTCAT
 39301 TCTAAAAACC ATGATCTCAG TCCTCTGAGG AAAGGGCATC TATGACACCA GTGTCTGATG
 5 39361 TCAAGATGTT ACCGTGTTCC TCTGCCTCTA CAGACAACCA AGCCTCATTT ACAACAACAA
 39421 CAAAAGGAAC AAATGTTAAA TCTCTGCACC ATTTTGTCTA GATGTTTGAA TTTGTCTAGC
 39481 ATTTGAATTT TTTATCATAT GCATATATTA TCTCTTTGGA AACATACAGA GATATAAAGA
 39541 GAAAAGAAGGA AATAAAAAAGA GGAAAAAAGG AAAGAATTAA AAAAGGAAAA AAGGAAAACC
 39601 TTCACAGGTT TTAGTGCCTT ACATATCCCA TTATAAATCC TAGCTTTGAT ACCCACTAGT
 10 39661 TGTTTGATTG TAGACAAAGT GTTAAATTTT TCTAAGCCTG GTTTTCTCAT GCATAAACAG
 39721 GGATCCTAAC AGTGCCTACT CGCATGGGGT GGCTATAAGA TTAATGAGG TCATGCTTGG
 39781 AAAGGGCTGA GCTCCCTGCA CAGCGACAGT ATGTTTTCTC TGAATATTAA CTATCATTAA
 39841 TAGTAGCACT AGAAATAAAG ATCCATACTT AAAATCTTGT GGCTCAACTT TTTTTTCTTA
 39901 CATATTAATA AAGGTAGATG TACATAATTA TCATCCATTG TGTAGCTGCA GATCAGGAAC
 15 39961 TTGCCAACAA GAGTACTGTA CTAATAATA TACAGCCACA ATGCACTTCA TAGCTTTTGT
 40021 GTTACCACC TTGTTGGACT TGGAGTAGAC AAATCAACAT TAAGAGTTTT CATTCTGGCC
 40081 GGGTGTGGTG GCTCATGCCT GTAATCCTAG CACTTTGGGA GGCTGAGGCA GGTGGATCAT
 40141 CTGAGGTCAA GAGTTTGAGA CCAGCCTGAT CAACATGGTG AAACCCCGTC TCTACTAAAA
 40201 ACATAAAAAAT TAGCCGGGCA TGGTGGCAGA TGCCTGTAAT CCCAGCTACT TGAGAGGCTG
 20 40261 AGGCAGGAGA ATTGCTTAA TCCAGGAGGC AGAGGTTGCA GTGAGCCGAG ACTGCACCAT
 40321 TGCACTCCAG CCCGGGTGAC AGAGTGAGAC TCTGTCTCAA AAAAAAAAAA AAAAAAAGTT
 40381 TTCATTCTC AAGATAAAGA AGAGATGGTG GCAATAAGGG GAGAAATGGA ATATAAATG
 40441 TTGCTCCTAA TGTCTGCTGT TTTAGGTGGA AGAAATATCC CACCACACAG AAAAGAGATG
 40501 CTTAAAAAGC AAACACCCCC TACCTTCTGG AGCATTTTAG AAGACTCTGA AATCACCAG
 25 40561 ACATTTGAGT CGTCAGCTGT GAAAGGCTTC CTGTAAGTGA CAGTGAGAAA TTGTCTTTAT
 40621 GCTTATTATC TCACTTCATA AGAAAGTCTG AGAATAAATA AGAGGAAAAA TATGAGGGAT
 40681 GCCCATGATG ATCACTTGAG TTGAAAGACT CTGAAAATGG AAGTCATTAG TATCTGAAAG
 40741 GCTCATAGTA AAATATAAAA TGCATGATAT ATTTTGACAA AGATATTCAA TGATAAATA
 40801 TAGATCCAAC TTGCAGGCCA TTTATCAACT TTTGTCCCTT TGGAGGAAAT AAAGTTGTCT
 30 40861 ACTGTAGACA AGCTGGTATA CAGAAGGAGA GAAAAGTTTC TTCAATGCTA GTAAACATGC
 40921 CTGGGTATTC TACTGTCAGA GATTAATTCC TTTGGCTTAG CCTAGGCCTT CTTTTAAAAAG
 40981 GTGATCTACT TGAAGAAAGC TGACCTGGTA AGTCAGAATA TCAGGTGTTA CCATGTTTCA
 41041 TGTGATTAATA CTATTTAGAT TTCCCTCCTA ACTCAAATCA CATAAAGAAC ATGAGGCCAA
 41101 GCACAGTGGT TCATGCCTGT AATTCTAGCA CTTTGGGAGG CCAAGGCAGG TTATTCACCT
 35 41161 GAGGTCAGGA GTTCGAGACC AGACTGACGA ACATGGTGAA ACTCGTCTCT ACTAAAAATA
 41221 CAAAGATTAG CTGGGTATGG TGGCACACTC CTGCAGTCCC ACCTACTCAG GAGGCTGAGG
 41281 CAGGAGGATC ACTTGAACCT GGGAGGCAGA GGTTGCAGTG AGCCAAGATC GTGCCATTGC

ES 2 387 593 T3

41341 ACTCCAGCCT GGGCGACAGA GTGAGACTCC GTCAAAAAA AAAAAAAAAA AAAACAACC
 41401 AGAAAAGAAA ACGAGAGAAA TGGACCATTT ACAGGATGAG GATGAGAACA TAGGAAGGAA
 41461 GAGTAATCTG GAAAGCGTTG CCCTGACAAG ATGTGCATGC CTGCCTTCAG TTCACTGAGA
 41521 AGTTGGCCTG GGGGATGTTG GACAGGAAGA TAGGGAGAAT GGCAGTAGGT GAAGGACACA
 5 41581 GGAAGAGAAC AAGCTGGATC TGCAGTGCTA CTGAGCACCA AACACGAAAC ACGAGGACAC
 41641 ATAGCTTCTC GCAGGTGGAA TGCACATGGC CGCAGAGATA GGGTGTAGAG CCAGCATTTG
 41701 TATTTCAAAA AGATTTTTTA ATTAAATCAG ACCTATTGTT GACTAAACTA ACATTTACAC
 41761 TACCACGCTG GTAAAATTAA AAGACTTATC CATTCCCAGT GTTGGAGAAG GTACACGGAA
 41821 ATCCATATGC TTACATCCTT TTCAGGAGGA GAATAGTTTA GTAGTGCTTA TTCAAATTTA
 10 41881 AAATACACAT ATTTCTAATC TAGAAATTC ACTTCTGGCA ATCTGCCTTG CAGAAATATT
 41941 AGCACAAATG CATGAGATAT TTTTACAAAG ATATTCAATG TAGCATTAAAG TGGAAAACT
 42001 GAAGACAATC CATCAACAGG GACATGATAA GATCCATCGT GGGAGATAAT ATGAAATTCG
 42061 AACTAAAT AAAAGATGTA CAGTATATCT ATGTGTTCTA TCTTGTTTAG AAGGAATTGT
 42121 AAAAGTGGTT GGGTATAAAA AAGTGTGCA AAATAATATT TATAGTATGA TCAGATAGTT
 15 42181 GTACTGAAAG ATGGATGAGT GGATGGAAGG ATGGACAGAT GGATGAAAGG AGGGAAAGAG
 42241 AAAGGAAGAC AGGGAGAGAT TGGGAGAGAG GATGGAGTGG GAGATAATAT GAATGAATGA
 42301 TAGAGACGTG TGTGCATCTA ATACATTGTC AATACAGATG ATCTGTTGCA TTGGGAGTGA
 42361 GGGGAGGACG AAAATGTA TTTTACTTTC ATTTTACAC ACTGTTGGAT TGTTTGAAT
 42421 TTTTGATGAC GAGCATATAC TACTTTTGTA ATAAAAACC ACTGAATTCT CTTCTTATTA
 20 42481 AAAATTGAGG GAATAGTGTA TGCCTTCTT TCAAGCTGAG TAAACGCTGA ACTTCAAAGA
 42541 TGGAGGCTAG TATCTAATCT ACTCTTCTCC TGGCTCTAGG GGTAACCTT GGCTTATTAT
 42601 TTCCTCTCTG TATTGCAATG TTTCTCTCAA ATGGGATCGA TGACAAGTAC CCTAAAGACA
 42661 AATCCTGGGA CTATGTACAA GAAACAACAT CAGTTATAAA GAAAGTCCTC CTCCAAGATT
 42721 AAACAACCCC ATCCAATCT TTAGAACAAT AGTTACCAA TTTTAGCTGC ACAGAATTAC
 25 42781 TGGGAGGGCT TGTTAAAATA CAGATAGCTG GGGTTCACCC TCTATGTTTC TCATTTAGTG
 42841 GGGCCTGAGA ATCTGCATTT ATAACAGGTT CCCAGGTGAT ACTGATGCTG GCTGCTCAAG
 42901 GGGCCGCACT TTGAGAAACA CTGCTCTAGG TGAAAGAAAC TATTTGTCAA AGACAAATAA
 42961 TAATGTTTGC CCCAGTCAAC CATATTTGAT GAGAACCAGA ACAAACCCTG CTA CTCTCCCA
 43021 AGCCCTCTT TCCACCAGCT GAATGAGCTC CTAATCCACT GTATGCAATC CACCACAGGA
 30 43081 GGAATGTGCT CTATGACACT GCAGACCAAG GATACAAAA ATTGGCACAG ATCTCAGGTC
 43141 CCACACCCTT AAGAGAAGAA AACTCACCTT CTGAGAAGAT GATGTTGTCA TTGCACTCAT
 43201 CAGAGCTACA GGAACACATG AAGAAAGTCT CACCAGGCTT TTTTTTTTCC TTCATAATGC
 43261 ACTTTGGAGA AGCAGCATCT TCCAGAATAA AGTCATGGTA GGGGAGCTTG GGGTCATGGC
 43321 AAAGTGTCTC TAGTGTTATG TTCTCGTCAT TCTTCTCCT AGAGTGAAGA GATTCATTGG
 35 43381 AAGCGAGGGG AGAGGGAGAG AGAGAAAGAG AATAAATGAA TAATATGGCC TCCAGACAGA
 43441 AAGGCAATCT GGAATACTTT TCCTTCATGA AGTTGTTTCT AACAACGGCA GCTGGTTTCT
 43501 GTTCTCCAGC ATTCGCAGGC TGTCTATAG TCTCTATGC TTTTCTACTC TTTTCTGTTT

ES 2 387 593 T3

43561 TTCCTTTGTT TATTCTTGGG ACCCATTTGT GATTATAAAC ATCACCTGGA GCAGACAGCG
 43621 TTCCACGGGG CAGTCCTGGT GGAGAATTTT ACATATTTAA GTCTTAATTA AATCATTTAA
 43681 GGGGAAGACA TGGAAAAAAA GAACATTCCT AGGTA CT CAG GATAATTTTA AATCTTCCAT
 43741 CCTGAATGTA ATGCAAACCT CACATCACAC CCCTAGTTTA ACTGGCAAAA TCTGTCTGT
 5 43801 CTAGCTATAC TGTTTTCAA GAGCATGCCT GGGGAAATAG TCACAGTTCC TCTTTTTTTT
 43861 GTTTGCTGGG CCCAGAGCA TTGCGTGTA AGGGTATACT CCTTGTCAAC AGCTGGTTCT
 43921 GCTGAGAAAA ACGGGAAGAA ACATCGCAGA TAAAGAACTG CAGTCTTTCC CAAATTACAG
 43981 AAAGGAGCAA TTCAGAAAA ACAAACAAAC AAAAAAACA AATAAATAA AGAAATGGAA
 44041 AAGGATGTCA GGGTGTCTT CATTTACAGT TCAATGAAAT ATTTTATGCT GTCATAAACT
 10 44101 AACTACTTTG ACAGTATCAC TTCATAGCAC ATATTTGAAG ACTAATTTAG CCCAGGGCTC
 44161 AGAGAAATTC TCACATAGCA TTTTCTTGG GCCCTAGGAA ATGCTCAATT GGCCGTCAGT
 44221 GTACATTAGA TTTTAAACA ACATGATTAA TGCCCACTAT TATAATTGAA CAAAAGAACA
 44281 TTTTGGCTCT CTTGAAAAG GGTATCACCT CTCTATCTAC CTCCCTCTGC TCCCTCATGA
 44341 ACATACTATC TTGGATGACT GTCCAACAAG GCTAGTCTGA CATCCACCCT TTCACCTCTG
 15 44401 TCCTTTTTAG ATGCAAATA CCTGTTGTCT TGAATCGCAT TCTCTCTGC TAGAGAGGGA
 44461 GCGGAAGGAA GGGCTAATCT GGTCCAGTCA GTTTTGCTAG AGTAATCTTC TATGAAGATT
 44521 CTGAGTGCAC ACATGAGCCA ATGCATGCAT GTA CT CACTC ACCAATTTTC CCCTAATCCT
 44581 CCCTGCCCA TGCACAAAGG CTCACTGCTC ACAGCAAGGA AAACGGAAGG CAGGCTAGAA
 44641 GCAAGAAGCA GCTAAGACAC AGCTTGCACC TATAAAAGAT GCGGGGCCAT CCCACGAGA
 20 44701 GAAAGAGCAA CTTTGACCAA TACCACTTTT TTAGTGCTTA AGTCAAGGAC ATTAAGGAC
 44761 AATATGTTGA CAAAGGATA AGGGCAAGGG TATGGGTTAG GACAATCCAG GCAGGAATGG
 44821 TGCCAGTGC AACATCCATG CAGCCCAGAG TTGACTCCAG TGGAGGTACA TGTGTCTGCT
 44881 TGTGAAGGG CTCAAGGTT CTTAACTAG AATTCCGAAA GACACAAGAG GAGCAAGGCT
 44941 TTGCTAAGTT GGTCCCTGCT GTGACAGGAA GAGTGACAAG CAGAATAATT GGTTGAGGGT
 25 45001 GGCTATCAGG ACACCAAATG AA ACTAAATG AAAGTTGGCA TGATCATACA ACAAATGATG
 45061 TATAATTTGG AAATCTACCC ATCTTTAACC CCAAAGCTAC TTGGCAGTCT TCAAATCAGC
 45121 TGTAGTCATG GAACAAGAAC ACCTTCTCC CTGCCCCAC AGTTTTGTGT GTGTGTGTGT
 45181 GTGTGTGTGT GTGTGTGTGT GTGTGTGTAG GTTGTTTTTG GTTTGGGTAA TAAAACGAAG
 45241 GTATGCTGTG CCCACAGAAA GGCATGGTCT CTTTTCTTG TGACGCTTAT AGAGGCCTAA
 30 45301 GAAGGAACTG TGAGCCATGA AAGAAAGCTG CTCTATAATT ATTGGGCAGC TCTCCAGAG
 45361 CCTCCGTTT TCTACCTCTT AGCTACTGAG AGAACTAACA TCACAGAGAG AAAACA ACTG
 45421 TAATACTTGA GACCTGGTAA AGCCCTTAAC TGCTTTCTCC ACTCACTCCT GTAACAGCCA
 45481 GGCACAGCTA ACTTTTCAA CTCTTTTTGG ATATAGCTGA GCATAGGAAA GGTAATACA
 45541 AAGAAGTAAA TACGGACTTC TTTTTTGTG CTGCAACATT TGCTCTGAGC CACTGAAGAG
 35 45601 GTTGTCAATT TCCACTGAAA GAAGAACCAA CATGATAAAA TTAATTTTGG AGGCTGGGCA
 45661 CGGTGGCTCA TGCCTGTAAT CTAAGCACTT TCAGAGGCCG AGGCAGGCCG ATCACAAGGT
 45721 CAGGAGTTCG AGACCAGCCT GGCCAACACA GTGAAACCCC ATCTCTACTA AAAATACAAA

ES 2 387 593 T3

45781 AAATTAGCCA CGTGATGGTG GTGTGCACCT GTAATCACAG CTA CTCAGGA AGCTGAAGCA
45841 GGAGAATCGC ACGAACCCGG GAGGCAGAGG TTGCAGTGAG CCCAGATCAC GCCATTGCAC
45901 TCCAGCCTGG GCAACAGTGG GAGACTCCCT CTCAATTTAA AAATAATAAT AATAATAATT
45961 TTGGTTATAA AATATTCTA TCCTTGGAGG CAGCTTAAGC ATTTTATATG GAATGGGCAC
5 46021 ACAACTGACA TTAGTTAAAT GAATGAATGA ATGAATGAAT GAATGAAAAA AACTAAAAC
46081 TGATTAATAA AACAACAACA CTGAAATCTA CAATCATAGT AGAGCCTTTC AGTTTCCACA
46141 CTGGCTATTT TTACAATAGC CTCCTGTCTT AGTTTAGGTT TCCTGGAAAC AGACCTTGAG
46201 GCTGTGAGAG TTCTGTGCAG GAGGTTTTTG GAGATGCATC TGTAAGCGAC TAAAGGCAAC
46261 AGTATTGCAC AGAAGGAAAA AGCTAAACTA TAATGCAGGT TGCAGCAAAG GCCTCAGTGA
10 46321 ATGCCTTGA AACTCTGAAA ATGGGATGTC CTTCAAAGAT GTACCACATT ATGGCAAAAT
46381 AACCAGGAAT TTGTTTCTCT GCATCAACTA GCCATGGGAT GATGGCTACC CATGAAAAGT
46441 GTCCAACGTG AATGAGGCAG CTCCATCAC TGGAGGGAAG GCTCAGCAGT GATCCTTCAA
46501 CAGCCAACAC TCCAGGGAA TGAGTGCCTT GGTCATGAAG GAGGATCAAG GAGGGCACTA
46561 TAGCGTACCC TATACTTCCC CTTCTCATT TCAACACCCC TGGCTTCACG GGAGAATTTT
15 46621 CTTTGGCCAG CACAGGTCAA AATAATGTTC ATTGTATTTA CCCTTTATAG CTGGGACACA
46681 GAAAAGACAG GGAGGCCTCC TCTCTTCGAC ATGCTCACAT TTTTTGAGG CTAGCAAAGC
46741 CTCTATTCTA GAGAGACTTG ATTCACATTT AATGATTTGG GCTTGTATTA CTGGTCAGGA
46801 AAACAAAAAT CTTAATTAAT AGAGCCTTTT TGGGTTGCAA AAGCAAGTGC TCACACCACC
46861 GTAGATATTT AAGAAACCAC GGAAGGAAGC TTTGAGGCCA TCTAGTCTGG TGTCTCAATC
20 46921 TTTCTGCAT TCTATTGAC ATATGGTCAT CCAGCCTCTC CTGAACTTCA CTTGGTGCTT
46981 ACAGAAAAGG AAGCCTGTTC TGCTGTTGGG AAACCATGAT TGTGAAAATG TCTAACTTA
47041 TGCTGAGCAC AAGTCTGCCT GCCTTGCAA TGTTATGGAT CCTCCCTCTA CCCTTCAGAG
47101 TTATGCAGAA TATGTTTATT ATATTTTCTA CCTGAGAGCC TTTCAATTTT ATCAGCAGAA
47161 CCCACGATCT CTCTTCACTG TACTAACCAT GTCTAATTGC CCAGGCCATT CCTCAGACAG
25 47221 CATGATTTCT AGGCCTCTAA CCACACTGGT CCCTCTCCTC TGAACACATT CTTTGTCCAA
47281 ATCCTTTCTT TGAAAGCGTT ACCTAGAAGT GGACATGGAC AGGTATCATA TCATATTGGC
47341 AAGTATGTCA TGACAAGTCT TTGCTGTTAA CATTCTTCA GTTCTTAAGA AACCAGTTCA
47401 TCCCGTGGTA TGACAGAAG TTTGCAAGGT TTCCAGATCT ATCATCAAGG CTAGCTTTAC
47461 ATGGTCTAGG GGTCTCAAAT GACTCATTCC CAAAAAGGG GGAGAGATAT TTGGGTTTAT
30 47521 ATTCTTGTTT GTCAACTAGC CAGGAGACAC ATAAGTTACT TTTTTAAAA TGGCCAATAA
47581 ATTAATAACA TCAGAATAAG TCTGCAAAT GTCATATCTC ATTAATGAAT TTATGTACTT
47641 TTGTAATAAT ACAACTCTT TAAAGATCAA GGTTATTTCT TGTTATGCT CACAATCTAT
47701 AACCATGAAT TAATCAAATG ATTCATGAGT ATCCACTGTG TATGTATAAT TATTATTTGA
47761 GATGTATGTA TGAGTTGGAG GGAATGAGAG AGAGAGAGAG AGAGAGAGGA GAAAATGTGA
35 47821 TCCGATAAAA ATATATAGTT CTGGTCGGGC ATGGTGGCTC ATGCCTGTAA TTCCAGCACT
47881 TTGGGAGGCA GAGGCGAGTG GATCACCTGA GGTCCGGAGT TCGAGACCAG CCTGGCCAAC
47941 ATGGTGAAAC CCCGTCTCTA CTAAAATAC AAAACTTAGC CAGGTGTGGT AGTGGGCACC

ES 2 387 593 T3

48001 TGTAATCCCA GCTACTCGAA AGGCTGAGAC AAGAGAAACG CTTGAACCTG GGAGGTGGAG
 48061 GTTGCGGTGA GCCAAGATTG TGCCATGGCA CTCTAGCCTG AATGACAGAG CAAGACTCCA
 48121 TCTCAAAAAA AAAAAAGAAA TATGTAGTTC TGAGCTGAGA GAAAGAAGTC ATATCTATCC
 48181 CAATGGTTAT ATGAATAATA TAACCAGAAT TTCTGACTAA AAAAACAGGT TGTTTTTGTG
 5 48241 GTTCTCCAAG TAGATTCCCC ATTTTTGGCT GGTAGTTTTT TCTTCCAACA GCCAACCTTT
 48301 CATCACCTCT TCTTCCAGAC CTGAGATTGC CTCAAGAGAA CAAAGCTCCT GGTCTCACTA
 48361 TGGGGTGCTG AGGAGGTGTC GGTTAAATGA CTAATAAGCG GCAAATCCCT CTTCTTGATA
 48421 CAAGAAAGAG TTTCCAGATT TATTATATTA AAGATCATTT TATGATCTTT ACATTTATCA
 48481 TGATCATTTT ATAATCATGA TACGTTTATA TACCCACATA AACGTACACA TACATGCAGA
 10 48541 GAACACCCCT AGAAACTACA TTTAATAATC GAAAGAGAGA TGGTCTAAAG GAAAGGGAAA
 48601 TGGAACAGGT GTTTACATTT AGGAGACAGA GATACTACTGA CTGTGTGTAC TATGAGAATA
 48661 CATTATGTAA AAAGGGGAAA AGAAAGAATA ACTTCTTAAA AGGCTTGCTT ACCATACAGC
 48721 CACACAGACT TCCTGTGGCT TCTCACAGAT GGAGGTGATG CTGCAGTTGC TCATGCAGGA
 48781 TTTCTGGTTG TCACAGGTGG AAAATCTCAC ATCACAAAAT TTACACAGTT GTGGAACTT
 15 48841 GACTGCACCG TTGTTGTCAG TGAATATCAT GTCGTTATTA ACTGAGGAGA GAGAAAGATA
 48901 TATTAATGA TTATCCAACCT GCCAGGCAGC CTGCCAATGA ATTCCTGAAG ATGTTATGCA
 48961 ATTTCAAATG AACTTGATGT CATGAGAATG AATCTGAAGA AAGGCAAAAAT AATTCCTTCA
 49021 CATCAGATTA GAATTATCTG GTGTATGCAA TTTGTAATAA AATCCATTGT ACCGTGGTGA
 49081 GGGGTGGTGA GGGGTTGGGG TGGTTGAGTA GCCATTTGCT TTTGTCAATG GTTGTCAATA
 20 49141 GGTCCTCTT CTACAAAAAT CTTATCATT CATAAAGAAA CCTAGATGGG CCCACTGCAT
 49201 AGTACGGAGT GCTGGGCCCA CAAATAAAAG TACCCTTAAG GAAATTATAG TTTAGCTGGT
 49261 GAATAAGACA GGAAACAGAC CAAGTCAGGG TGACCCAAAA TAGAGGGCAG CACAGAGGAT
 49321 GTGGGAGCCA GGCAGCATC ACCGCTCAGC TGGGCAGGGA GGCTATAACC TCACAGAGTC
 49381 ATGAAGTGCC ACACCAAAGG AGGAACCGTT GCTGGAGGCA CAAGATTTTG CCGCCATTTT
 25 49441 CCTGACCTAC TCCTGAAAGA GCTATAAGGG TCTTCTTTTC AAGGGACTAG TTCTACTGAT
 49501 CTCTCTCTGT GTTTGAGGCA AATCAATTGA TTAATAACA CTTACTGAGT GCCTCCTAGA
 49561 CACAATCCCA AGCATTGGTG AGGCATTGGA GTTATGATCG CAGCAAATAA AAGCTGAATC
 49621 CACCTCAGGA TCTGCCTTCT GTACCTCTCC CTTATACCA CCATCACCAA TCTCCTGCCC
 49681 CCTTCTGGGA AGAAGCCAAG TTCATTCCCT CCTCAGGCCT TTCACCTGCT ATTACCTTTG
 30 49741 TTTAGCTTCC TGTCACTTTT CTGATCTCTG ATCAAATGCC ACCTCTTCAT CCTATAGCAA
 49801 CTCTGTTTTA TTTATTGTCT GCACAAACTA TCTGCATCGC AACTTGCTA ATAATCTATC
 49861 CACAAAAATG TAAGCTCCAT GAACTTTCT CCACCTCACT TACCTACTAT ATCTCCAGTG
 49921 CCAGGAAGAG AACCTTTCAC ATAGCAGGCA TACAAAAATG TTTATTGGAT AAATGAGTGA
 49981 ACACAGGATG AATACAAGGA GTCCATGTTT GGCCCTTGAT GCCATGTAGG ATAGGATACA
 35 50041 GAACTTCTTC ACTCAGATTA GAGAGGAATG TGATTATAAA TGTGATATTC ATTCACATTT
 50101 ATTCATAAAA ATATGGAAGA CAGACTATTC TTTGCAAAAAT ACAGGCTGCA AACTAGGGGC
 50161 AGTTCAAATA AAGGTGTAAC ACCCCATTCC CCATTTTCTT CCTCAATGAG ATGGTGATGA

ES 2 387 593 T3

50221 TGTTTAAGAC ATGAGTTTGG ACAGTCAGTG AAGTATGACA AGGCTACTAG GCACTCAACC
50281 AGCAAACATG AATTAATACT TACATGCTAG ACTAAGAAAC ATTAAGCACT TAGACCGCAT
50341 GGGGTGCTGG AACAGTTGCT GGGCCACAGA AAGTTGTGAG GTACTTTTCC AAGGCATAAC
50401 CCTTAGAGAG GCCTAAGAAA AGCCTCATGT TCCCTCTGCT CTTGCCTAGA GAGGAACACT
5 50461 TTCAATGCCT TTCCACAGTC ACTCTCTGTC CTGTGAATTT TAGGATTCTG TCATAGATAC
50521 TTTGCCCTGC AACTGTCTTT GTAGCTTGGG CATAGCACCT GTTTCCTGGG TCTCTAAAAA
50581 TATAACGTA TATAAATTTA AGATTTGCTT TCTTGTGGTA ACAGTAAATA TAGAAGAAAA
50641 AAATAAAGCC ATTCATCCCT CTCGGGCTC AAGTTCATTT CAGGAAGTTT ATTTTATAGT
50701 AACAAGCTAT TTTGAAATTC TCAGTGTCTC CCAGACCAAG AGCTCTATGC TTAGCTAAAA
10 50761 ATATAGGCAG AAATACTCTC TGAAGTGTGT GAAATTTGGG AGAAACACAA CAATTAATAT
50821 GTATTTTTTT CTAACATGGT TATACTTGGTA TCAATTTTTG AAACAATAA TAACACTTTA
50881 GGTTTCTTTA ACATTGTTTA AAGCAAAAAA AAAGTGAAAC CACGTTTTGT TTATTTATA
50941 CATACGTATT TTTTGTATAG AGTATGTTTT GGACAAGCAT CTATTTGCTG ATTAGGAAGG
51001 TTTGTTGTTT GTAAATATAA AACCAAATTT CCATTACTTG AAATTCAGTC TTCCAACATC
15 51061 TTAGGATTTT AGCTTAGATT GGTGGTTATC AACTTGGAGA GCATGTTGAA ATCCATCACC
51121 TGAGGAAATT TAAAAATAC TGAAGGGGTC CCACTCCCAG ATAGTCTGAT TTAATTTTTT
51181 TGAAGGTAA CTGAGGCATC AGGATTTTTA GAAGCTGCC AGATGATTCT AATGTGGAAC
51241 CAAGGTTGAG AACCCAGACC TATAGTTAGT TGGAAAAAAC ACAATAACA GAAAAACAAA
51301 CAGCAACCCC CCCACTCCCA CCCACCACC ACAAACACAT ATACAACCTTA TGCTGCTGAG
20 51361 GGGACAGCAC CTGGATATAG CTGGAATTAG TTCCCTTGTG AAAAACATGC ACCTAAGGAG
51421 AGGTGATTAG CTCTTTCACA CCTCAGATAG AAATCTTCT CCGTGCTGGC CAGTCCTTTT
51481 CTAGCAAAAC CTTAGAAACG TGAGAATAGT GACAGGAGTG AGCAGCGATA GATAAGACAG
51541 AAATGAAAAC AGATGAGATG GGTGCTGGGA GCAGTGGTGG CCACAGATGT ATTGACAAAT
51601 GCAAGTGGTT TAAGTCCGAT GCTTGCAGAA CACAATCAAC AGGGAAAAGA AAAAAGGACC
25 51661 ATTAGAAGAA AGAAAGGGAG AGAAAGGGAA GAAGGATGTA GGGAGAGAGA GAGGAAGGAA
51721 GGGAGGAAGG GAAACAAGGA GGGAGGGGGA GGAGAGAGAA AGAGAGAGAA GTCCACCAA
51781 TTTGCACAGC TCCAGGAGCA CCACTGTAAC GGGGCCCTG GCGAGATATA ATACATGTTA
51841 CTTGATGGGT AGACCCAACA AGAGAAAGCC TTTCCATTGA ATGTTGAAGA AAAGCCAAAC
51901 AAGCAACTGT ACTGCATATA GACACAGGCA TATGGTGGGA AGGGCAGTGT ACAATAAGAA
30 51961 TTTGCACATG CTGAGCACCC ACTGTATATG AGGAAAGTTG CCTAAGATAC AGCATATTAC
52021 TTCACAAGAA CCCAGCCAGG GATGCCACAT TTTTCTCCTT GTTACAGCAG AAGCTACCAC
52081 TGCAAGAGCT TAACCAGAAT TTTTTTCAA AAGCCTGTAT GCAGGACATG TTCAGCACCA
52141 GCCATCGACT CCCTATTAGT TGACCCTAGG AGACTCCCCA CCTTAACAAT TCCAGGTAGC
52201 CCTTGAGGTC ATATACATTC CAACCTTTGT TTTAAACCAG TATTCTTTTC CTCTATATGA
35 52261 TATAGGTCCT CAGGTCCCTT TATGCATACC ATATGTACTG GTGGAATAGG TAGTTAAGTT
52321 CAGAGGGCAA AGCTACTCTA AACCTTTGCT GGAGTCACCT AAGTTTGATA AAAGCCTTAT
52381 GAACACACTT TGGAGTTGGG GAAAAGAAAC AAATACAAAA TTTGTAGATC ATCTGAGAAG

ES 2 387 593 T3

52441 GTTTGCAGAT TCTCTGAGGC CCGTAAGATC CAGTTAAGGC ATCCCAAGCC AACCCCGGAA
52501 TCCTCAAGAG TCACTAATAA CATGCTAAGT GGTATACTGC TGGTCAGAGT GGGATGAGGG
52561 CCAGTGGGAG GGAAGGGTAA CAGTCATTTG CTGTATGGGA CATTGCATCT GTGCACTCCA
52621 AACCCACAGGA AAAGATGTTA CCAGCCACGA CCTCAGATAT CAAACAACAT CTCCTTACGT
5 52681 TTAATACATA ATGTTTAAAA AGCCAAAGGA ATGGGAAGGA AAGTAAGTGC ATACATGTGC
52741 ATAGCTAGGA ATAAAGATAT TCCTCTAAAC AACGATACAA AACCCACCTA ATTAACCCTA
52801 TAGCAAACCC TAACCCAACT TCAACATTAC TTTTAATCCA GATTGTTATA TTAGTCTAAG
52861 TCTCTCTAGT TAAGATATTC TTATATTAAG GCAGTATATA GTCAGCCTTC TGTATCTGTG
52921 GGTTCCACAT CTGCGGTTTC CATCAACCGT GGATGCAAAA TATTTTTTTA AAAAAATTGA
10 52981 TGATTGTGGC TGTACTGAAT TATGTACAGA CTTTTTCTT GTCATTATTC CCTAAGCAAC
53041 ACAGTATAAC AACTATTTAC ATAGAATTTA CATTGTATTA TGTATAAGTA ATCTAGAGAT
53101 GATTTAAAGG ATATGGGAGG ATGTGTGTAG GTTATATGTA AATATTACAC AATTTTATAT
53161 AAGGGAGTTA AACATCTGTA GATTTTGGTC TCCTCGAGGA GTCTTGAAC CAATCCCCCA
53221 TGGGTACCAA GAGATGACTG TACTTCGATT CCTATAGACT CTCTGTGAGC AGCTAACCAT
15 53281 CTTTAGAGAA TTTTCTACCC CTAATAGGCA AATTCGTTAT TCATAAAGTT CTCCAGAAAG
53341 AAGTTCCAAT AAGAATATCT GTCACCTAGA AAGCCATCCA CTAAGGAAG TGAACATGGG
53401 TAGCATCTCT CAGCATATGA TAGTATCACA TGGCCATAA TATTTCACTT CTCTTCAAAT
53461 AAGCCCATGA GTAATATCAA AACCTTCACT CTAGGTCATA CCACCTTCCC CATTTTATCT
53521 CACATTTTCC CCACACTCAC TGCCTACAGA CAGAGGTTCC AGGTCTTGAG AATATGAATT
20 53581 GACTGCTTAG CTGTGTCTAT TTCTGGAAGT GACTATTGT CTTTGAGGGT CAGATGAGCA
53641 GCCTAATAAG ATTTAGACTT ATTTAGATA AATATTAGAA ATTCTGAATA TGACCTTAGT
53701 CCAAATCTTT GAAATAGTGT CTATTATTAG CTGAACCATT AGGTAAAATC TCAAGGTTTA
53761 ACAATAACCA TAAACACTTG TCAGAAATGC ATTCATGTAT CACTGAATTC ATGCATTCGT
53821 GTATCATTGA ATTCATGTAT CTACCGACTG TTGTTTTCTG GAGTGTTTTT TGTGGGGGGA
25 53881 AACTCAGAAA TTTATTTGTT CTACAAATAC CTGTGGATGT CTTGATTAGT GTTATATATT
53941 CATAGTAAGA CCACTGAAAT TGACACAATT AAATAACATC TCAAAGAATA ATCCATGGAA
54001 ACTGGTGGAT AGAATTTACT GTTTTAGAGT ACTGCTTCTC AAATATTAAT ACACAAGTAC
54061 TTTGGGAATA TTTTAACT GCAGGTGTAG CATAGTGGTA TTGTGGGGGC TGGCAAGTCT
54121 GAAATTTATA GGCAGACTG GCAGCCTGGG AACTCAGGCA GAAATCAATG CTGCAGTTTT
30 54181 GAGGCAGTAT TTTTCTCTC AGAAACCTCA GCTTTTGCTC TTAAGGCTGT TCAGTTGATT
54241 GGATGAGGCC CACTCACATT ATAGAGAATG ATTTCTTTTA CTTAAAGTCA AATGATTTTA
54301 GCTGTTAATC ACATCTACAA CATACTTCA CAGCAACAAT GAGATTAGTG GGCACCAGAA
54361 CCTAGCCAAG TACACACGAA ACTGACCTTA CAGATAGGAA GGGAGCTGCT GCCCTGGGTG
54421 ATGCCAGCCC ACTATATGTT GAGTGGGAAG GCTGTGGAGA ACCCAGTTTT TAATAATTGT
35 54481 TTCCCTTTCT CCAGTCATTT TGGAGTTAGT GAAATTAAT ACCTATTCTT CACCTTTTTA
54541 CAGGCATTC TCATCTTCCA GTTCTTTCCA TATGCTTTTC TCTTGAGCCT GACCTCTTAA
54601 ATGATTGCAA ACCCAGAGGC CCTGATCACC ATATGGGCC AGAATTGAAA GACATGTTCT

ES 2 387 593 T3

54661 CTGAAAGGAG GTTTTTAATT GCCTGCAGCA TTTCCGAGTC AGATACTGAG GCAGCCATCT
 54721 GGCAGAAAGC CGCTGTGGCC TGTGATGCTA GCAACAGCAG CTCCGACCCT TGAGACAAGG
 54781 TGGGACAAGG CTATTGGCTA GTCACACACT TCCTCCCACC CAGAACAAAG AAGAAAGTCA
 54841 AGCAATCTGA GAGGATTCCC TGTATAATTC TTCAGGAAAG ACATCCCCAA GCCAATCAGA
 5 54901 TACCTTGGCC AATTACTACA ACCAACCAAC CAACCAAACA AACACCTTGT GATTAACCA
 54961 AAGATAGGAA CATTTTAGGA ATAGTTCTTT TTGCTGAACA TCTATTGCAC ACTCTAATTG
 55021 GAACTTCTAA TACAATACCT TCTTTTTAGT TTTTAAAAAT GTGTTTGAAC CCTAATGCTT
 55081 TATCTAATTA TACCTTGAGA GAAGAGAGGT ATCGGGCTTT CCTTCAACTG ACAGTCCACA
 55141 TGGTCTCTGG GGTACCAAGG TCAATACTAG AGATACCATC ATTTAGCTAA CAGGGAGACT
 10 55201 ATGGCGTGTG CAGGAAGAAA ACAGAGACAA GTGACCTGAA GGCATCAATT CTCCTTCTTA
 55261 TGCAAATATT TTTGTAGTAA TAATACTTTA AAACCTTTCA GAGATGACAA AGTGAATACT
 55321 CTAAATCTC TGTGAAATGA CAATGCCTTA TAATTCTTGC TTTTAAATAG TAAGTATTCT
 55381 ACAAGTGCCA GAAGAATTAA TGCCATTTAA AATCATTATC AATGCTTATT GGAAACAAAT
 55441 AACAAATCAT ATGAGTTCTC TATATTGTGT TAAAAAACG CTACTTTAAA TATTACTTCC
 15 55501 TGATCATATC ACCAGAGAAT AAGCTCTAAA AGCGAAGCAT GTCAACCTCA TTGCTAACAA
 55561 GTGAAATGCA GATTA AAAAT GCATACCATA TTTACCTAA CTCATTTTGA AAAAGATCAA
 55621 TAAGTCAGAT AACACAGTGA GCTGGGTAAG GTATGGGGAA ACAAACATTC TCATAATGCT
 55681 GTGTTGTAAA CAGGTATAAC ATCTCAGGAG TACATGTTAT TGATATCAAT CAACACTGCA
 55741 AACGCAAATA GCCTTTTGCC TCGCACTTTC GCTTCTAAAA ATTTATGATA TTCATTGATA
 20 55801 AATTCGCTGC AGTGTGTTT GTAAGGACAA ACAGGTTTTT TTTTAAACCA CTCATCAAGA
 55861 GAAGACTAGT AAAATAAATT AGACAAATCC AAACAAGGAA CACAACGCAA CGACTAAAAA
 55921 GCAGAGGGCA GCTCCATGTG GCTATCTTTA TAAGTGTGGA AGCCCAGGCT ATAGCATTCA
 55981 AGAAAATAAG CAAGGTAGAG ACCAATGTAT AGAGTTACTT GGGCTGGGTG TCTTCTATTG
 56041 CCCTTAGAGA TCAGTTCTCC ACCCTTGGTC ACCAGACTGT CTGCCCCAGG AGGCTCATCT
 25 56101 TTATGGACTA CATCAACCGG CTCTCTTGCC CTCAAGCTTC CAGTAAGTTT GGCCAATGGG
 56161 GTGACCCAGC GGTATCTAAG GGAAGCAATG AGGAGCACAT TTAAGGTATC TGTGTTCTGG
 56221 CTCCCTCTGT GGAATCTTTT CCAGCTGGCC AAGTCCCTCA CTTGGAGGTC ACAGGTTCTC
 56281 TTCAGGAGGT CATTTCOAAG ATTTACTTCT TCCCTCTCCT TGCCACTTTG GGCCTAGCAA
 56341 GTCAACATAG CAATTACTAG TCCTAAGTAT CTGCACTATG GTTTCTCCA TTTTGTGGTG
 30 56401 GTTCCCTTG ACTCTATCCA TACCTTTGTA AGTACTTGTT TTAATAACT CTCCTTAAAT
 56461 CTCCCTAATT TGAGGGTGCC ATCTGCTTGC AACTGGAACC CTGGTTGACA CACCACCATT
 56521 TCTGTTTTGT TGTATTGCT TTTATTGCTT TTTTTTTTTT TTTTCAGACA GAGTCTTGCT
 56581 CTGTCACCCA GGCTGGAGTG CAGTGGCGCG ATCTCGGCTC ACTATAAGCT CTGCCTCCCA
 56641 GGTTACGCC ATTCTCCTGC CTCAGCCTCC CGAGCAGCTG GGACTACAGG TGCCCAACAC
 35 56701 CACGCTTGGC TAATTTTTTG TATTTTTAGT AGAGACGGGG TTTCACCGTG TTAGCCAGGA
 56761 TGGTCTCGAT CTCCTGACCT CGTGATCTGC CCACCTTGGC CTCCCAAAGT GCTGGGATTA
 56821 CAGGCTTGAG CCACCACGCC TGGCCTGTTA CTGCTTTTTA AAGGGAATAC ACACACACAC

ES 2 387 593 T3

56881 ACACACACAC ACACGTGCAC ACACATGCAT GCTTATATAT TTAGACGGTC TCTGGGAGTA
56941 GATGCAAGGA CATGAGAATC AAACATTATT TGGCCCTGTA AAAGGAAAAT AAATAGGTAG
57001 AAAACTGAGG TTGAGAAGCA ACTTTTTATT TCATACCCTT CTGTTACTTT TGAATTTTCT
57061 ATTATTTTTT TGTACTTAAA AAATGTTTTT ATTATAAATG AGCAAATGCA AGGCAGATTC
5 57121 TGTGATGGCA GATGCATGCA GCTTTCATTC AAGTGACAGC CCCACATAGC CTCTGGGCAC
57181 CAGGATCAGA AGTGGAGAAA CAATACCTAA TAGGGAGACC ACCATGTGGG CAGAAAATAA
57241 AGAGATAAGC TCAAAAGCAT CAATTTTCCT TTTCATGCAC ATGTTTTTGT AATACTAATA
57301 TAGTTTTTAA AACCTGTCAA GAATGACATA ATCAATACTC TAAAATCTCT TAGAGCAGGA
57361 AATAATTCTA GTAAAATACC TAGTACGGGC CGGGTGCGGT GGCTCACGCC TGTAATCCCA
10 57421 GACTATACA CACACACACA CACACACACA CACACACACA CACACACACA CACACATATA
57481 TATTTTCACA CTGAAACTAC CTACCATCTG GCCAACAAAT AAGGATATCA AATGTCTGGG
57541 ATACTCTCCA CACAACAAGA CATCTAAAAC AACACCAGG TTGGTCCCTA CCCTCCTATG
57601 GCTTATATTC TAGTTTGAGA GGCAACATTA ACAACGGCAA CCTCATGTGA ATCAGTTACT
57661 TGCCTTTAAA TGCAAACATG AGGTCAGAAA TGGAGACAGA GCTGATACGG GAAGTGTGTG
15 57721 TGTGAGTGTG TGTGTTTATG CATTTATGTG TGTGATTTCC TCATTTGGAC TTGTTCAACT
57781 GAGGGAATTT AGCTTTGTAG GTTTGAGTTT CACTAGCATT TTGGCTCATG AATTTAGTAG
57841 TTTGCTATGA TTGCTTTAAG AAAACTGCAT AACATAAAT TTGTATTTAC CAAACAAAT
57901 AAGGGATTAA GGAATGATTA CTTGTGTCTC AAATGAATTC ATCCAATGAG GTACTTTAAA
57961 TTGAAATCTT GGCTGTACCT TAAACTCAA ATTTTTTTAA ATGCAATTTA CAAGGAAGTT
20 58021 TTTTGTAGTCT TCTACGGAAT GAAACAAGCT GTAGCTGAAC GGAAAAATAA TTGGCTTTCT
58081 CCAGTGACAA ACATAAATA ACTGAGCTGG AATTTCAATT GCATCCTTTC CTATTTAACA
58141 CTTACCAGCC CCAATGACCC CAAATAAATC CTAAAAATGC ATACTTGGTT TTCTTGCTTT
58201 CTTGTATCAT TGAAGAATGA AGTACAATTT GAGTCCCCC AACGCTTGCT GAATTTTCAT
58261 TTATTTTTCT GTTTTTTGT TGTTTTTGT TTTAGTGGCA GGGGACCTCT CTGAGATACA
25 58321 GGCCACATAA CAGGAGACAA AATCTAAACA TTTAAATGA CTCTTGACAGG TGGAAATATC
58381 TACACATTGT TGCCAAAGGC AGTATTTTCA AATTCTAGCA CTTGTGCCAT ATTCAAAAAG
58441 CTGAAACAAT TGTAACCTTC TCAATCATGC TCTTTCAGCT CTAATAGGAC CCAGTGAATA
58501 AAACAAATTT CTGAAAGCTG GGGAGAAGCA AGCAGTTTAT AGTAAATACT GTCATCAATA
58561 CATGAAATTC TTAAGTTTTT CATTGATAAA GCTCACTTTA ACAGTGCCTT TATCTGGCAA
30 58621 AGACTGACTG CAGGGACTAT GAGATGAGTC AAAAACCAGA ATGTAGGGTT TGGGGCTGAG
58681 AAGAACAGGA AGCCAGTTAA AAAAGTTAAG CCATATAAAT GCAAATGGTA TATTAGATCA
58741 AGTGAAAGAG TAGAATGGAG CACTATTTCA TGAACCTCA AAATAATAAC TTTATGCCTC
58801 TGCTGAGAAG TGCTTTAAAG TTGGTACTTT ACCTAAAGTG ACAGCAACTG AGAAAAAAT
58861 TCTCCCTCAG TTGACAGGAC TTGGAGTGCT GTAGCAACAA GGAAATAATT TATTATTGAA
35 58921 AATAAAAAGAT GATTAATAA CTCTCTTGGT GATGGTCAAA ACATTGGTAA ATGGCACAGA
58981 CTGATAGAGG CAAGATAATG ATACACGACT GACGGAGTTT TACAACATTC CAATTCAACT
59041 AAAGTAATTT GTTACTTACC AGCAAAATTA GTCAACCTAA ACGAAAATGT GCTGCTTTCT

ES 2 387 593 T3

59101 GACAGCCCTC ATATTTAAAC CCTTGAGGGA AGGGGGACAG GATAAGACAT GGTCCTTTCC
59161 TCAAGATCTT TAAGTTCTTC TAGGGAATTT TAAAAATGC ACGAAATGAT TTTCATCAAA
59221 AGAGCTTTGG AAATAAGGAT GGTCTAAATG AAGATGTGCT TTTTAATTAA GTTATTCATT
59281 TAGGATTTAA ACAATTCTTT ATCTCAAAGT ACTGAGGCAG CTTAATGGAA AATGCAGAAA
5 59341 CTAACACAAA ATCTGGTAAG AACAGATTTT TAAAAGATAG TGACTIONTAG AGAATCTGAA
59401 AAATCAGCCC CTGAAATGAA CCATTTGCCT CAACTAAGCA TGGGATTTGG TCCGAATATC
59461 AATGTTCTGT GAGAGCAGAA TTTTCACTGA TAAATTTCTC CGTGGAGGCT TTTGCTTCAG
59521 TTTTCAAAA TATGCTGCGG GGTCTTGTG CATGCCTGGT ACCTGAAAGG TTTTCAATT
59581 ACAGTTTTAT TAAACATGTG AAAATATTGG TCAAACAGA TGATTTCCAT ATTTTCTCTG
10 59641 GAAAAGGGCC AGAGTACTAC CATATTTGGG AAAGGCATCC CTTTAAAAAG TAATATAACG
59701 AGGTCCAAGG CGCTTGGTTT CTAACAACCA AATAACTTGG GCACAGACTG AGAAGCTAAA
59761 GCAGAAATTG CTACAGTGGG TACAAGAGCT GGATACAGAG CACAGATGTG TTCTGTTTGG
59821 CCTGAACTCT TTTCTTTTAA AAATATAAAC CAAGTTTTAA AATCAGAGA TTTACATGC
59881 AAAACTGGTT TTCTAATTCC ACTTAAAGAA ATAAAAAGA CTTGAAACA GTGGGCCAC
15 59941 ACCATCCCAA GACAACAGTC AGCTGACTGT GAGCTGAGAT GCTCCTCTTG AGAAAGTCTC
60001 TGTGTCCTCA AATTTGCCTC CTCCTGACA CTCCTTCATG TCACCTACTC CCCTGCCAGG
60061 CCCCTGTGGC CACCTGAATG TTTACAATTA ATGATTATTT CACCTGCACA TTCAATTCTC
60121 TCTTCTAATA TTAGGGTTTA ACTAGAATGC AAAAAGTCAT GATTTAACTC TCTAATATGA
60181 ATATTTTTAA CATGCATGTA ATTCTCTAAT GTGTATAATC ACATTTCAGT TCAAGGCCAG
20 60241 AGGACATCTA CTTTAGAAAT CAGATCTATG TGATGTTAAT AATTATTATT ACCATGATCA
60301 TGATTTATCG AATGCAGACC AAATGCTTAG TCCAGTATTA AGTACTGTGA TGATTATTTT
60361 ATTTACTTAT CACAACCACC ATGCAATTTT GTCATTAACA TTTTATAGAT GGAGAAATTA
60421 AGGGTCAAAG AGATGAAATA ACTTATCATA TCATATCAAT GAGAGAAAGC AAATAAAGA
60481 CAAAGCCAAT GGTGACACAC AAGCCCTCAT CCTTCCTGAT ACTCCACAAT GAAATAGATA
25 60541 TTCCATCAAA AAGTTTAAGA GTAGAATTT ACACACATTC CAGTACAAGG CAAAGACACA
60601 GGTGTGACTA CTAGGAGTTG AAGAAAGTAT ACAAGGGGTG GGGAAGCAAT AAGTTTCTTA
60661 GACAAAAGCT TTGGTTCTTT GTAATTACTT CACTTATTTT AGGAGACATA TATAATAAGG
60721 TCAGCTTGGT GAAGCCCAAG AGTTTTAAGG TAAAACTTG AGTGTGAATT CAGGCTCTTA
60781 CATGTATTAG CTGTGGGCCA CTTAATTCT TGAACCTCC ATTTCTGAT TTATGAAATC
30 60841 GTCCCATGTA GGATCATGAT GAAGAGCAAA CATGCTTGAA GTACCTGTGA AAATCCTCTA
60901 GACAGTAAA AATGCCACAC AAGCATTAC TTGCTAGAAA GGTAACATTC CATGCAATGC
60961 TCTCTCACAC CAAAGAAAAT TGCAGGAAAC AAATGACAAG ATAAGTATGA GTTTGGTAAA
61021 TCTATTCTA CTCATCAATA GAATGTAGCA GTTTGTGAC TTCTAAAAA CCTTTCAGGA
61081 AATTTGAATG AATAGACAAA TTGAAATATA ATAATTTTTT GTTACCACTG TGCCCTGATG
35 61141 CTTTCAAATA TACAATGGAA TCAATCATCG TTACAATAAA GTTGCCAAGA GTGTTTAGGA
61201 TCTAGAACCA AATAATCTGG TTTTGAATA TTGTTTATAA CCAGCATAGG TCTGGCAAAC
61261 AGGCAGTAAC TTGAGAATCC AGTTCAATTT TCAAATCCTC TGCTTACTCC TGCACATTTA

ES 2 387 593 T3

61321 TCAGGCGAGA GCTGATCTAC TTTGGCTTTG AGACACTTAG TGTGTTATTT CGCAACATGC
 61381 TAATAAAATT AGTAAGTTTG ACATGCAGAG ATGGGAAGGC AATGATGTGT CTTAAGATTG
 61441 TGAATTCTA AAATATTGAA ATAAAATCAT GTTTGGCTTA CTTTTCAAGG AAATAAACT
 61501 GCTGTACTTT CATTACAGC TGATGAAAGA ATTACAGAAG AATATGGGCA ACAACAATTG
 5 61561 TAGTAGATTT TTAAGTACCT AGTTAAAAAG TGTTCTGGGC CATCCAGATA TATGGAAAGC
 61621 AATATTCCTT AATCTTCTCT CCTGGAGCTC ATTTGCTCAC GTAAAAGTTA ATTATAAAC
 61681 ATTGCTATAT GACTTCTACT GGAGGAGAAT TCACCATGCT GGAATGGCA GCAGGTTGCA
 61741 GTGGAGAAGG CTCTGAATCG ACCATGAGGG GGCTTTGAGT TCAAGGGCAA TTACCCAAC
 61801 ACTCTCTGTG CCTGTTCTCC AACCAGTCAA ACAAATGGGT TGGACATGAT GAACTTAAAG
 10 61861 GTCCCTTTC TTTTGAAAA TGACACAAAA AGGACAGAAA GACACATTCA GATTCACTTT
 61921 GGTTTCTAAG ATAACACCAA ACACTTTGAA ACTTCCCCT TCATGTTTTT CAAGCAGAGG
 61981 AAGTAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAGAAA GAAGTTGCAA GTATTGTAA GGCTTCTAGA
 62041 AAGGACAACA AAGGGCAGGA AATTTGAAAC AAAATCTGAG AATCTGCCCT TAACTGGGC
 62101 AATTTTGCTT GTTTTCTCAC AGTGCAGTTA GATGAAAAAG TGTAAGGTTG ATCTTCGCCT
 15 62161 TTCCTGGGCA TTAICTATTG CTGTCATGAC CTTGATGCAA TTTGCAGTAA ACATCATAAA
 62221 GGTCTCTCTT GTGGTGAGTA GCTGCAACTT TTCTGATGCT ACCTCCTGTG ATTAAAATAT
 62281 CTACTIONCGG CCTGGCACGG TGGCTCACGC CTGTAATCCC AGCACTCTGG TAGGCCGAGG
 62341 TGGGTGAATC ACGAGGTCAA GAAATCAAGA CCATCCTGGC CAATATGGCG AAACCCCGTC
 62401 TCTACTAAAA ATACAAAAAT TAGCTAGGGC TTGATGGTGC GTGCCTGTAG TCCCAGCTAC
 20 62461 TCAGGAGGCT GAGGCAGGAG AATCACTTGA ACCCAGGAGA CAGAGGTTGC AGATGGCCAA
 62521 GACTGTGCCA CTACATTCCA GCCTTACGAC AGAGCAAGAC TCTGTATTTA AAAAAAAAAA
 62581 AAAAAAAAAA AGGCTACTCC TTTCCAAGTC CTAGCAATCC CACTAAGGTT GGTAACCTAG
 62641 TCTGTTTGGC TGCCATACAA AATATGTGAG ACTGGGTGAT TTATAAAGGA CAGAAATTTT
 62701 TCACAGTTCT AGAGGCTGAC AAGTCCAAAA TCAAGGCACT GGCAGTTCTG ATGTCTCGTA
 25 62761 AGAGCCCCCT TTCCTGCTTC CAAGATGGTG CTTTGTTGCT GTGCCTCTA GAGAGGACCA
 62821 GACTGTGTGC ATCACATAGC AGAAAATGGA AGGGCAAAAG GATCCAGGCT GGTTACCTCC
 62881 AGCCCTTTTA TGTGGGACTA ATCCACTCAT GACTTAATCA CTTCCCCCAA ATCTCCGTCT
 62941 CTTGATACCA CCACAATGGG GATTAAGTTT CAACATAAAT TTTGGAGGGG AGACATCAGC
 63001 CACAGTAGTT GGTGAGAAAA AAGGACAGTA TTTACATAAT GACAGTTGTC AATGGGCTGT
 30 63061 GGAAAAGTCA AGATAGATTC CAGCAGTGAT TTTAAGATGG AAAATGAGAA CCATGCACAC
 63121 AGTCTTCAAG GTGCAATCTT CCAACATAGT TCTGGAACAC AGCTGGCTCC TTCCATCCAT
 63181 GGGGAATGAC CACATTTGTG TGCTGAAATA ACATTTAGTA CTAGAGATAA AACTGGAATA
 63241 AGTGATCTAA ACTTTGAAAT GTTTTGAATG ACCTTTGGCT ACAAAGTCAA ATTATAATGC
 63301 TTTCTATTTT TTAAGACAAC TCTTTATGGA AGTTCTAGTA TGTACCTAAC TTTGGCACCT
 35 63361 TAGATTTGCC CCACACTGAA TCTTATCTAT TAAACCTATC TCATTCTGGG GTGAGAACCC
 63421 AGATGTGTAA AATCGTATGG CCAGAGGTGA CTGAGAAAGT CATTCTGACT ATGTTTCATA
 63481 GTCTTTTATC CATCTTAGCA TAATCTTTTT ACCAGCACCA GTGGAGTTGT GAACTCGCTC

ES 2 387 593 T3

63541 AATTTCTTGT GATGTCCAGT GTAAAAATGT ATGCCTATAA ATGTAECTCT TAGAAAGAGA
63601 AGCAAAAATG AGAAAACCATG GGGGAGGAGG GGAGGAAATG ACAAGCACAG TCTGTTTTTA
63661 GGACACTGTA CTTGCTGTTC CCTCCAATA GAATGCGCTT AACCCAGAGA TCTGCCTTCT
63721 TCATCCCGAT TTCATACCAA TTAAGTCTCA AATATCACAT TATCAAAGAT GCCATTCTTG
5 63781 ACAACCGCTT CTAATAATTAC AAGCATCTAC CATTGTTCTC AGACCCTCGC GCTGTACTTA
63841 TCTGCTGACA TGTTGATAGA ATCTTGTTTA TTAGCTTGTA CACATGGACT TTAATTCCT
63901 CTGTATTCCC CAAATCTCAA ACATTGGCTG GCACACGGTG GTTGGTACTC TATAAACACT
63961 TGGTGATGGC TTTCTATCC CTAAGTCCTC CAAAGCCAAG TTTCATACCT CTTCTTAAG
64021 TTCCAAAGGA AACCTTATCT GCAGAAAATT AATGCATATT TGCTGTTGCT GGATAAAGAA
10 64081 TAAGGATATA GTCACAGAGA AAAAAGGACA TGTTGAGGCC AGGTATGGAG GGTATAAACA
64141 GTTGGTGAAG AGTTTTAAGC TCAAGGCCTA GCCTGTCTAA CTTAGCAATA AAAGGAAGTC
64201 AGTTCTGAAG TCAAAGAGAG TTCTTCTTTC CCCACTGGGA GGAGCTGGTT CATGAAAGTG
64261 GAGGGCCAGA GCCAAGAGAA CTCTCCAAG ACACATTGTT CAAAAGTCAA GGCATAATC
64321 TAGATAGAGC TACACAGTAG CCATGAGGAC ACATGGATT ATAAATTTAA ATTAATAAA
15 64381 GTTAAATGAA ATCATAATT CAGTTCCAAG TCAGACCAGC CATTTCAGG TGCTTAATAG
64441 CCACATGTGG CCAGGAATAG ACAGGATACT TTCATCATTG CAGAAAGTCC TATAGGACAA
64501 CACTGATCTA AAGAAATTCA AAAGGACCTG CGTTCCTCGG CTTCTGAGGA GATCTGAAAA
64561 CGAAGGCCCA GAGGGAAATG GAAGGAGAAG CAGGGCAGAG CTTGAAAAGT AATCGCATTG
64621 GAAAGGGCCC TGAAGTCTGG CTTGGATGCC TTGTGTAATT AAAGTTCTAT CCCAATTCT
20 64681 TAAGGAATGA GTCTCGTATT AAATGACTGG CTGTCTGTAG TGCTACTGCT GAGGTAGGGA
64741 GAGAAGACAA TTAGGACAA GGAGTAGTGT TCCATGGAAA ACACGTTAGC TATGAGTGCC
64801 AGCAGCAAAA GGTCTCAGAA GTGAGAGAAA TGGACCCAAC TAGGTTTGCA ACAAGCTGAA
64861 ACCTGTAAAG GCTCATGTCA GCTGGCACAA CCTCTCAAAA TGCAAATCCC TGAGCCCAAG
64921 ATAAATGTAA GGCTCGTCTG ACTCCTAAGG TATCAAGTAA TTCTTATTA GCCCATTTT
25 64981 AATGACTGAA ACCTAATGCA GAGCCCAGGC ACACAGATTA AGTTTCCAGT CAAAGCCCAC
65041 ACAAGCCTAA AGAAAAGAAA TTAACATTTT AGAGAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA
65101 CCACAGGCTT TTTCAAAGGC TTTTTTTTTT TTTTGGAGGA TTTAAGTAC AGCATGCCAA
65161 ATAAAGGTGA GTTTCTAGGA GAATACAGCA CAGAGGTGAC CAAGGTGGGT GAAATTTATT
65221 CACAGGGGAA AATCAAATG CCTTCAGGGA AACCACTTTT GCAGGGTTCT TCTGATAAAT
30 65281 ACTGAACCCA ATTAAGGCA TCCCTTCAGG GCAAGTTTTT TCCTAGGAGA TTTCTATTGG
65341 CCGCTTTAAC TTCCCTTTCC CCAGAATTTT CAGGAGAAGT TTGTAACGGT TTATAATCCC
65401 TACCACTCCA TGCTCATAGA CTTAAGCAT ATTTTTCTCC CACAAGGCAG TACTATTTTT
65461 ATAATCCTTT TAAGATTAATA ACTAAAACA CAGATGATTA AAAAAAAAAA AAAAAGGCCT
65521 GGCTGCATCC TCCTACAATA AAGTATTATA ATTGCAGTGC ACTACTAAGT AGTATTTCCA
35 65581 CAAACATTAG ACTATCTGGT TTCCAGGACA AAGAAACAGC CTATAATTCC AAAGCACAGG
65641 AATGGAAAAG TACAAGTAAT TTAATCTGTC CCACTGTGAT TATAGGTGCT AAGAAATTAC
65701 CTGAACGGAC CTCTTTGGGA CTTGAGAAGA ATGGGGACTT TAATGATGCT CCATAACTGC

ES 2 387 593 T3

65761 CCTATTCATT ATGATACCCA AGAGCCACCT GTGGCTATTT AAATTCAAGT TAACTGAAAT
65821 AAAAATATAT CTATATTTGA AATTCAGTTC CTTATTTGCA CCTGCTACGT TTCAAGCCAC
65881 ATGTATCATC TAAGATGGTC TCAGACCCAC TGTTCAATAG AACTTCCTGC AAAGGTGAAA
65941 ATATCTTATA CCAGTGCTGT CCTTAAACCT TAACACAGCC CAGGTATAAG ATATTTTCAT
5 66001 CTCTGCAGAA AGTTCTATTG AACAGTGGAT CTAAGACCAT CTTAGAGAGA TAATTACATA
66061 ATTTTCCCA ATTTTCATAAT AGAGATTATG AAGTAACAGC CTCCAAAATA CAGGGTTTTT
66121 AGGCTACTGG CTACCTTCTA CACTCAGGTG AACTTTTTGT AGTGGTTTAC ACATGTGTAC
66181 CAATTGCCCT CATCTCCCA GTTTCAGTA CATTAAAATG GCATTAGATG TAATAAAATA
66241 CATGCCACTG AGACTCAGCT CAATTGAAAC TTGAGTTTCT TCAGAATTCC AAACGATGGT
10 66301 GCATCTCTTT CTGAAACCTG AAGTGGGGAC TTGTCAGGAA AATGTCTATG AGGGAGGCCCT
66361 AGGAAAAAGA AGGCATTTTC CAAAATTAAT AAATTTATTT CTTGTTTTT TGTCACACCT
66421 TATTCCAGAG GTGTCTCTAG GCTACTGTGT GCGGAACGAG GTCTGGACAG AACCTAATGA
66481 TAAATTGGGG GATACTGAAA GTCCTGGCAC TCTAAGGAGC TTCCCCACAC ATCTTTAGAT
66541 TTTTATTTCC CATGTGGGAA AAAAAGAAAG GGATTTCTA TCTTCCCATC ACAAACCTCT
15 66601 GGCTTTGCAG TGGTTTTATT ACGTCATTCC CCTACTTACA ATCTGCCAGT GACTCAGAGA
66661 ATTTAGCCCA AACTGGCACT TAAGGCTCCC ATAATCTGAT TACCTTTCTG CTGAATAACT
66721 CCTTTTATCA GAAACCCTTT GACCTGATAA TTGCTGGCTT TCCTACCACC AAAATTTCTA
66781 CCTCCCTACC AGATCTATCA GGTGGATTTT AAGGTCAAGA AGAGCATGCC CAAGGCAGCC
66841 TGCTCAGCCC CTGGAAGGAG TTCAGTGCCT TCACTGTTGG CTGTGAGGTT TACGTGATGG
20 66901 AGGGAAGAGA CTCCAAGAAT GGTGTCTGAA AGGATGCCTG GTGTCTGATG CTGCCCTCA
66961 GGAGTGGTCC AAGGTGGTTC AAATACTGCC TGCTTTGGCC ATGGCTGACA GAGCTGAAGA
67021 ACTGCCTCTA TATGGTGTGT GGACACACAC CCCAGGCAGC CACTTGCCGG CTTCCTCTG
67081 TTTCTTGAA GGAAGTGGAG TAGCATGGCC CTGGGGCTAA CAAGTGAACA ATAGTGCCTG
67141 CCTTAAATCA TACCCAGCCT TTCAGACCCA GGTCAAGTGT TTTCTCTTTT GGAAATCAT
25 67201 CCATTCCCC CACTACCAGC CCCACCAAGA GACTCTGCC TCCTCCGGTT TTGGTTTTTA
67261 ACCATCTTTA CTGTGAGGTA TGCTTTTAGA TAGGCCTGTA TTTGCTCTGT TCTGCAGATG
67321 AGTTTCCAAA ACCTTCTAAA ACCTTGCTCA TATTTGTTAT GCTGGATTTA AAGTCAACAG
67381 ATGGGAGTTT TCAACCCAGT AAATGGAATT TCTTTGCTGT GGGAAATCAA GACTTTGAC
67441 CTCTCTGGTG AAATTCTTCA TTTGTAACCT CACTGGGTTA GGCTAGATTA GTGTTTCTCA
30 67501 ACATGGTTCC ACATCGGAAT CATCTGGGGA TCTTTTAAAA CAATAATGAT GCCAAAGTCC
67561 TACCCAGGG CAATGAGTCA GAACTTCTAG GTGCTTGGCT CAGGCTTTGG AATTCTTTTA
67621 GAAGTTCGCA GGTGATCCTA ACGTGCAGCC AGGGTTAGAA AAATAAACTG AGTTCAGGAA
67681 GGGACTTATG CTACATGGAC TGGAGAATTC AATAGGAAAA AATGTAGTAG TTAGAGATGG
67741 GGCATGGTAG TACTGGACAG AGGCAGTCAG GCCCATAGGT GTTGCTTCTC ATCTTTGCCT
35 67801 TGAGCTGTAA CTAGAAAAAC TGCAAACCTGC ATTATAACCA GAACATTATT ATATACATAT
67861 ACATGTACAA TCAAGCCCAA CCCAATTAAT TTTCTCATAT GACTCAAACCT CTAGTACCAT
67921 TTGGAGATGA GGCAGGAATC ATAAACATAA TTGGCTGCAG GGCATTTAGT TGCCATTGTA

ES 2 387 593 T3

67981 TAAATTCTTC CTGAAAAATA ATTTTAGATT AATTTTAAAG TGTGGATTTT ACAATTTCTC
68041 ATCTTTTTAA AGGGTGGGAA TCCTTTGCCA ATTCCCAAGA GGACAATAAG CTTAAAGGAA
68101 GATAATGTCT GAAAGATCTG AGGACCAAGT TTCCTGAGAA AGCTGTATTT CTAAAGTTTT
68161 GACCCTACAA GGCAACATTA AAAGTAAGTT CAAGGAAACA AATGTGAGAA AGCATATCTC
5 68221 CCTTTAGATA ACCTAGCAAA GAAGTTAAGA AGGGAAATAG TTCCTTAGAT CAGAATTAAC
68281 AGTTGTGGAT AGCCTTCCCT TCAGAAAATT GCAATGCTAA ACAGACGTTA CACAAGCAAT
68341 ATATCCCTGC AACTTAATTT CTCTTCCTAG GATCTTTAAT ATTTTCTTT TTTTATTCCA
68401 TTAACAAAT ATATATTGAG CATCACCTAT CCACCAGATC TGAAGAAACA CTATTTTTAA
68461 TATGTTCAAA ATTTGAGTCT TTTCTTGATA CAATAACATC TGCCTTAACA GGAATCAGTA
10 68521 TGAAAAAATT ACAGTTTTTA AAGAATTATA TAAAAGGTAT TATTCCAGAA GACTTGCTAT
68581 GGAATCCCTT TAAAAAGGG CGTTCAGAAA AAGGTAACAC TGAAATTTAT TACAGTTTGA
68641 AGAAAATCAC TCCAATTATA AATCCATGAA CCCAGTCATT GTTTAATGAA GCTCATCTTT
68701 GCTGGAAAAT CCCCCTGAG AACAAAGCAT CACAATGATC CACACAGTCC TAATCAAGCC
68761 CACTGGAAAA ATCACCTGA AGAACACTGG TGGAAAACAG AAAGAAGTCC ACACCACAGT
15 68821 GTGAGAGCTA ATTTAATGTG TTCTTCAAGA AAAATTAAT AAAACAATAT GACTCAATTT
68881 TTCTTTTATG TTGCAAGAAA AATAACATTT ATATAAGCT AGTAGTAGAA AAGCAGAAGT
68941 ATAGCTTAGC TTTCTATGAT GGCAAGTGAA ATAGTTTCTG CTAATCAAAG TGATTCTTTT
69001 TTTTTTTTCC TTTGAGACGG AGTCTTGCTC TGTCGCCAGG CTGGAGTGCA GTGGCAGCAT
69061 CTCAGCTCAC TGCAACCTCC GCCTCCCAGG TTCAAGTGAT TCCCTTGCCCT CAGCCTCCCG
20 69121 AATAGCTGGG ACTAGAGGCA CGTGCCACCA CGCCAGTTA ATTTTTGTAT TTTTAGTAGA
69181 GACGGGGTTT CACCATGTTG GCCAGGATGG TCTCAATCTC TTAACCTCGT GATCTGCCCT
69241 CCTCGGCCTC CCAAAGATCC GGGATTACAG GTGTGAGCCA CCGTGCCTGG CCATCAAAGT
69301 GATTCTTAGC CATTTTCTTT GAAAATGTCA GTCATAGAGG TAGGCTCTGT TGCTCTTCAA
69361 TGTATACCTT CTTTTATATA AAAGCAATTT GACTAAATAT TAGATGTCTG TGTGAGTCGT
25 69421 GTTCTGCTAC TCAAAACACT TCTTGTCTG TTCTTCTCTA TATTTTGTG ATTTGTTTGT
69481 TTTTGTAGAT GGAATCTTGG TCTGTTGCC AGGCTGGAGT GCAATGGCAT GATCTCGGCT
69541 CACTGCAACC TCCACCTCCT GGGTTCAAGC GATTCTCCTG CCTCAGCCTC CCGAGTAGCT
69601 GTGATTACAG GCGCCCGCCA CCATGCCAG CTAATTTTTG TATTTTTTAG TAGAGATAGG
69661 GTTTCACCAT GTTGGTCAGG CTGGTCTTGA ACTCTTGACC TCAGGTGATC CACCTACCTT
30 69721 GGCCTCACAA AGTGCTGGGA TTACAGGCAT GAGCCACAGC GCCCAACCTC TTCTCTGTAT
69781 GTTTATTAG ACATTCATGT TTAAGAATTT CTGAGAAAGG AAGCCAAAGA TAATAATACC
69841 TGACCTCTAT GTCTATATGA TGAAGAAGTG CACTTCCTAT GTAAAGATGC CCGTATTCTT
69901 GATTAGTTA AGCAACTTGA AGTTCTAGTG AGGGGCAAAA CTACAGGACT GCAGAAACTG
69961 GCATAGCCTT TTACACATGG CAGCATTGT CTAAGATAA TGGTGACACA ACCTCCAAGA
35 70021 GGGCAGACCA CACGGTGTAT TAAAGAGAAG CTGTCCCAT AAGAAAAGGG GAAAAGTAA
70081 ATGACTCATT ACATAGTTTG AAATCTCTTA TGATGGGTGG ACAAACCTT CAAAGAAGAA
70141 ATTCTCCAGT CTAAATTGG GCTTTAATG TTCGAGGCAA GAACAAGTCT CCTGATGAGT

ES 2 387 593 T3

70201 ACACTGCCAT CGCCTCTTTA ACAATTTAGC TATGAAAATA TGAAAATACG AGGAGACTAT
70261 AGATTTTTTAT CTTAGATTTA CTTACAAATT AAGCAGTGAG GGAGCATGAC TAAAAATAGA
70321 AAAATGATGA AAAGATTAAT TAATGATACT TTAATATGTC TCAGTGGATG GGCAGTCCTA
70381 TTACAGCTGG GGCAGATGAT TTCATCTTTC TGGGCCTCCA TTTCCACATC TGTA AACAG
5 70441 GATAATTATA TCCATCTCAG AGAGCTGTTT TTA AAATTAC AGATGACAGG AAAGTGA AAC
70501 TGTTTTGAAA ATAATGAAGC TTTCTATTAC TGTGAGATTA TTA AAAGATT ATTATACTA
70561 GACATGGTCA ATATGTTTTT TCAAAGTTA TCAGACTAGA CATTTTTCCC TCTGGTGATC
70621 TTTACCCAT ATGTCTCAAT CATACTGAAA TTATTCAAAT CACTTCTTTT TTCTGTTTTT
70681 CTGGTACTAG TTTCTCTTTT TCTTTTTCTT TTTCTTTCT CTTTTTTTTT TTTTTTTTTT
10 70741 TTTTTTTTGA GACAAAGTCT CGCTCTGTTG CCCAGGCTGG AGTGCAGTGG TGCGATATCG
70801 GATCACTGCA ACCACTGTCT CCTGGGTTC AAGTATTCTC CTGGCTCAGC TTCCTGAGTA
70861 GCTGGGATTA TAGGCGTGTC CCACCACTCC TAGCTAATTT TTGTATTTTT AGTAAAGACA
70921 GGGTTTACC ATGTTGGTCA GGCTGGTCTC AAACCTCTGA CCTCGTGATC CGCCTGCCTC
70981 GGCCTCCCAA AGTGCTGGGA TTACAGGCCT GAGCCATTGC ACTGGCTGGT ACTAGTTTTT
15 71041 TATCTGCCTG AAGAAGTACG CAAATGACTA TTTTCATGAC TTTTTTTTTT GCCTTTAATA
71101 TTATTTAACA GCTATTTTAA CAATGAAAGA CATTTTACAT ATTCTCAAAA GGTATGTACC
71161 AAAGAAGGGT GTGGGCAGAA ATGTTCAAA AATCAGGACC TTTTATTGCA TCTTGGTGAC
71221 CACCAATAAA GTACACAGAA ACCCATAGTG AACTGAGGTC TAAGTGGCTG CTATCAACCA
71281 ACACAATCTT GAACTGCTGA GTCTGATCAT TTCATTTTCT TAAAACTTCA GGACAGTTCA
20 71341 ATTTAGAGAG CACAAGAGTG AAGTTAGCCT CCCTGGTCAT CTAAAGCAAC ATGGGAAGGT
71401 AATTTAAGAA AAGTGACACC ATATCAATCA CTTTCCAAG CTTTTCAGGG GCTCACTCCA
71461 AAGACTTTCT TGATGATAAA TTTTATTA AA GTGCTGATCA TAATCAAAAC AGTACATTGT
71521 ATCAGAGGTC AAGCATTGTT TTTCACTTCC CTTCCAGAA CTTATTAAG ATGTACCTCT
71581 GAAGAAAGAC ATAAGGAAGA ACAAATTGT TTTGACTCAC AGAAAATGGC TTACACAGAC
25 71641 ATCTAATACT TAGTCAAGTT GCTTATATAT ATGAAATAAG TTATACCTTG GGAGTAACAA
71701 AGCCAATAGG CTTGGCTCAT AGGGGGCTAA CTACGGCTGC AGCAGTTATT CAAGAAGTTA
71761 ACATATTCTC TCCTGTCCCC TGAAGACACC ACAGGCATCT CAGTAATAAA CTGATAACAA
71821 CCAATACTCA AGAGTTTGTG AAAATGCTTT GTAAAGTGCT GAATAATGTA AGTGATTATC
71881 TACTTACCAC AAACGTCCTC ACCAACATCA TCATTAAAAT CTTGAAAGAT AAGTGCTTTT
30 71941 CAGTAGTTTT GAGAGTGAAC CAATGACATG CTAAATTA AA AGCATTATAT TTCAACCATT
72001 TCCAATAAGT GCCACAGAAT ATTAAGACTT AAGAATATTA AAATTCTGGT CAGGTGCAGT
72061 GGCCCATGCC TGTAATCCCA GCACTTTGGG AAGCCGAGGA GGGTGGATTG CCTGAGGTCA
72121 GAAGTTCAAG AGCAGCATGG CCAACATGGC AAAACCCTGT CTCTACTAAA AATACAAAAA
72181 TTAGCCAGGT GTGGTAGTGG GCACCTACAA TCCCAGCTAC TCGGGAGGCT GAGGCAGGAG
35 72241 AATAACTTGA ACCCAGGAGG CAGAGGTTGC AGTGAGCTGA GGTCGTGCCA TTGTACTCCA
72301 GCCTGGGTGA GAAGAACAAA ACTCTGTCTC AAAAAAAAAA AAAAAAAAAAG AATATTA AAA
72361 TTCTTATTTT ATCTCCTTTT CCTCTATAGA TAGAGCAGGT AGGGCACTAC CAGTCCAAAT

ES 2 387 593 T3

72421 CTATGTAATG TGATGTCAGT GGTAGCTCCA GAATCCCAT AGAGGAGTGG CTACATGGGT
72481 GATGATCTGG CTGAAAGGGA GGCAGGCAAC ACAGCTGGAA GCTGTGCTTG CACAAGAGAA
72541 CACTACTTGT GGTACCTAGA CTGCATGTTT ATTCAGGATG GATGGGGACT ATGGTGGACG
72601 AGAAGGCTGA AGGCCAAATT CAAGACCATC CTTAGAAACC CACTCCTATT AAGCACCCAG
5 72661 GTAAGAAAGG CCTCATATTT AAGTCTCCTT AGCATGTATC ATTTTAACAG GGCTTTCCAA
72721 AAAGTACAAC CAGGGGTCAC CTTTGAATA TGGGATTATT TACCCTCAGG TAGGTAGAAG
72781 AGTATCTTCA GCCACTCTTC ATTGCACCAA GACCCCTTCA GCCATCCCTA TTCCAGCAAT
72841 CCCAATGACT GAAATCATCT ATGACTCATA AAGAGAAAAG GCAGGAGTGA CAAAAATTG
72901 TCCTGCGTGA GATGGTGTGA TTTACTTTAT GACTTTGCCT GGTCTCTATA GTCATAATGC
10 72961 ATTGAGCCTT CTGCAAAAAGA TTCACACATG AGAGAATAAA TGAATCAAAG GCAGAGCCAG
73021 TGATGGATGG AAAATTAACC TTAACACCCA CACACCACAG CTCGCCAAAA TTCACAGAAA
73081 CTAAAGACTG CAGACAGAGC AAGTCTCCAC TGTAAGAAGC AATTTACACA AAGCAGATCA
73141 TACGAGATTT TCCATAAGCC TATGGTTCTG TCAAACAATA CTACAGGTGG CTTTAAGCCA
73201 TTGACATTTA CACTTGGTGG TGAAGGCCA TCTGGGAGAA AAAAAATAG CACTCCCCGC
15 73261 CTTGGATCTA AAAGCAAGTT TCCTCGGCCT TAAAAGCAA TGAATTCAA ACAGCAACAA
73321 AAAAAACACA TAAACAGAAT TAGTGAGAAT CTGTGCTAAG AGCTATGGCA AAATCAGACA
73381 GAAGTTTCTC CCTCAAAGAG TTTTCATTCT AGTAAGAGTT TTGTTTTGTT TTGTTTTGTT
73441 TGAGACAGAG TCTCACTCTG TCGCCTAGGC TGGAGTGCAG TGGCGCGATC TCGGCTCACT
73501 GCAAACCTCCG CCTCCCAGGT TCACGCCATT CTCCTGCCTC AGCCTCCCGA GTAGCTGGGA
20 73561 CTACAGGCAC CCGCCACCAC GCCCAGCTAA TTTTTGTAC TTTTAGTAGA GACAGGGTTT
73621 CATCGTGTTA GCGAGGATGG TCTCGATCTC CTGACTTCGT GATCCGCCCG CCTCGGCCTC
73681 CCAAAGTGCT GGGATTACAG GCATAAGCCA CCACGCCTGG CTAGTAAAT AGTTTAAAC
73741 ACACAGAGAC AGCACAGGTA GCTTGCCAAA CAAGGTCATA TGAATGAGAA TGCAAGGCTT
73801 GTCGGAGAGG CTATGGGCAG GAAAAGGAAT CACAGTGGGA TGGATAATCA AGGAAGGCC
25 73861 ACTAGAAAAA GTAACATTTA GACCAGGCGT TATTTCAAAG GGTGGAGCCG TTGTAGGGCA
73921 CAAATAGAGA ATGGTAAAC TTGGGGGAG GTGGTGGAGA ATGGTCACAA GCTAGGAAAT
73981 TTGTAAGCAA AAAGGATGTG TGAGGCAGCT GGGTTCAAGT GGAACCAGGG CATGAGGGAT
74041 GTGAAGGGTG GAATAGATGA TGGCAAGAG GTTTGGCTTC ATCTGTGCAC GTAGTCATCA
74101 AACTGGTCTT GTGTCCCATC AGCACAAGGC ACTCTCTTAG GAGCCAAGGG AACTGAGGC
30 74161 AGCCCCATG CTCAAAGAGA AAGGGAAGGC CATGTGATGA TCTAGGATTC ATAAAATCCA
74221 TGGAAGGCTT TCTAACAGAG GCCAGCTATT CAAATGCCA TCTGGGGGGA GATTTAACTG
74281 AGGGCAATGC CTGTGTTATT GACAGAGAAA GAACAAAGGG TGCCATAAG CAGAGACCAA
74341 TTAGGTGATT TTTACAGATG ACAAATATAA GAGTTCAGGT TTGTGTTACG GTAGCATAAT
74401 TCAAGGGCAA AAATAAAACC AAATGGTTAT AGATTTTGCG TAACTTTTCT GATGGATAAC
35 74461 TTAAGATTTG ATGCAACAGG AATCACCATG AGATATGAGT TGCAATGGAA AGTTTTTATG
74521 TTTTTTTTTT TTGCCAAGTA TAGTTCAGAT GTCAAAGGCA AAGAAAAAAA AGTCAGAAAA
74581 TAAAATTATT TGAAACATC AGAAACTGCT TGTAAGGACT GGTTATTGTG GCTACTGTTA

ES 2 387 593 T3

74641 ATTAAGAGCA TTAATAACTG ACAGGGACCC ATAATTCTGG AAGACAAAAG TAACTAAGTC
74701 ACAAAAAGCT GCCTTATGAT ATTAATAAAG AGGAGCAAAT CAATGAAAAA GCCTACAGTG
74761 GCACTCTCAG AAAAGTCTAA AACAAATGTT GAGCAATTCA AGAGAAATTT ATTGGGTCTT
74821 CACTGAGCAT CAGACAAATA AGTTCCTCAA GACAAAAGAG GATTAATAAA TGTTGAAGAG
5 74881 TAAAACCACT TCCTGAAAAC CTGTCATCGA ATCATTAAAT TATTGGGTAC CTACTIONTGT
74941 TAGAGCAGAG TGCTACCTAT TTTAAGAAAT GCTGTGGTAT AATAGCTCCA GAATGAATTA
75001 GGGCCTACAT ATGTCAAGGC AATCTGTGAG TAAATGCCTA ATGAGGTAAA CATGATTAAT
75061 GCAGTGAGTT CGATATAGAA ATGGGTCTT GGGGCCGGAC ACGATGGCTC GTGCCTGTAA
75121 TCCCAGCACT TTGGGAGGCC GAGGCGGGCG GATCACGAGG TCAGGAGTTT GAGACCAGCC
10 75181 TGACCAACAT GGTGAAACCG TGTCTCTACT AAAAATACAA CAACAACAAA ATTAGTCAAG
75241 TGTGTTGGTG CACACCTGTA ATCCCAGCTA CTCAGGAGGC TGAAGCAGGA GAATCGCTTG
75301 AACCCAGGAG GCAGAGGTTG CAGCGAGCCG AGATTGCGCC ACTGTACACC AGCCTGGGCA
75361 ACAGAGCGAG ATTCCATCTC AAAAAAAAAA AAAAAACAAG AAAGAAAAAA GAAATGGGTC
75421 CTTGGGTTCT ACAGTTCACC ATGGTCAAGG GATGGACAAT CAGTGGACAA AAGACTCATG
15 75481 AAGGATGACT GGGGAAACAG ACTGGTAAA AACTGACTCA TTTAGTTGAC TTGCTACCAG
75541 TGCCTTCTGT CTTCTGCTAG CTTTAGTTAA AACGGCTTAG GAAGAGTCAA AAGACTCTCA
75601 TAAAATAAG CCAACTCTTC CTTGAATTCT CCTCTTCTTT ATTGACAGAA ACAAGCCTGA
75661 TGTGATCCAC TAAAACCACT GCAGATCATT TGGCTACTCT TTGGAACATG CTTAATGCT
75721 ATTACAGCAG TGTTTTTCAA ACTGCTATGT GTACAGGAAT CACCTGGGGA CCTTGTGAAA
20 75781 GTGTACATTC TGTTGCAGTA GGTCTGGGGA GAGGACCCAC AATCCTCATT TCCAATAAAT
75841 TCTCAGTGAT GCCAGACCTC CTGTAAGCGG CAAGGTATTA GAACATCTTC AGTTGCTGTT
75901 ATCAGAAGAT GATAGGAAAC CATCATTTTC GGGGTGAGAA TGCTGGAGCT CAAGCTTTGG
75961 GCCTTGATGC ATATAATAAC TCATAAAATG TAATATTCAG GAAGGAATGA GGCTCCTAAA
76021 GAAGTGAGAA AGTAGAATGA ACAAAGGCCT AAGAGAATAG AAATGTATTC TAACAATATA
25 76081 AATTATAAAA ATAAAAGTAA GAGTGCCAG GGGTATTGAG ATTGTTAGAT TATTTTATAA
76141 TGATATAACT TAAGGGATTC CAAAATAATG AACATAAAAT GTTATTATTA GATTTTTTTC
76201 CTTTTACAT ACTTGAAGGA CAAATTATAT CATATTGTCT TTTTTCTTC CCCAATACTA
76261 TGAGCGTTAG AGAATGAGAC GCAAATCCGA TATGTAGTAA CAAGGTAGTC ACTCACAGCA
76321 AAAGTTGAAA GATTCTAGT CTACGCTAAC AAGTGTCTGC AAAGTCTACA GAAATGCAAT
30 76381 TAGAGTTGC GGCAGCTACT CCCCTGCCTA AACAGCAGT CTGAAAAGT CCAATCTGTT
76441 GCAAATCTG TCTTTTCTGA GAATATTTTA AGAAAAGTGG TAGAGAAATA TTTGAAAGGC
76501 AACAGAACAC TAATTATATC TAGACAAGTT TCCTTTTTTT TTTTCCCAA AAAATATGAA
76561 AGTTCCTTTA GGCTTTACAT CTCCTAGGCA TAGCAAAGCA TTTTATAACT TTCTACCTTA
76621 GGAAAAATTT TCACAGACAT TTTAACCAAT TCAGAGGAAG GGGAGAATGA AAATACCATA
35 76681 ATTAACCAA GAGGAATAAT ATTACCACCA AAACCAAGTA AGCCTTTTAT TTAGGAAGGA
76741 GTGAGCTCTA GCTGAAGTAA ACATGCTATT TAGTCAGGAT GTATGCTCAG ACACCTGTAG
76801 TCGGAAATTT TCAAATAGC TATGGTTTTT TTTCTTCTCT TTTTATAA GTAGTCATCT

ES 2 387 593 T3

76861 CCAATGAACA CCAGTGGGAAG TCTGTGGTAT TTCTCAGTTC TGACCTGTCA TGACTTTTTGT
 76921 TAGTTTTCTA TTTTGATTAG CTAAAGATTT TCTAACTCAA CTTCAATGAT TTATTCTACT
 76981 AACAAAATAG TACAGGGATA ACAAAGAATG AAATGTTTCA GAAGAGAAAA TACTGGAAAT
 77041 CTTATTTAGT CCAATTCTTG TCACTGTATA GAAGGAAAAT GAGCCCCAGT GGGGAAGAAAG
 5 77101 ACAGCCTGGT CACCCAGACA CCTAGATTCC TGGTACAACA TACCTTAGTC TTTACCAGCT
 77161 GTCTCCTAGG TAGAGTCCTT CTAATCTCAA ACTAAGGGTC AGAGCTAGGT TATCTTTCAT
 77221 CCAAGATGAA GGTGGTGAT AATTACATCT TTGCAACTTC TTTTCTACTT GGCATGGGGC
 77281 TCTAAAGTAG GAAAATGATG AAGGGTTTAG CTAAACCTGG AGGAAAAATA TTTTGGTTTT
 77341 GTGAAATAAC AATGCAGATT TCAGTCTCTG TTTGCAATGG GGGGAAGGAG GAAGAGGCAT
 10 77401 TTTTAAACAT TTATTTTCTA AACCAACAAA CAAATCCTAC CATTAGTCAA AGACTCAGGT
 77461 CTTTGAATC TGAAGCTTGT AAATTCAGG GGCCTCTTT AAGAAGAAGA ATACAAAATT
 77521 AAGAATAAAG TGAATATAAA ATTAAGAATA AAGTGAATAT TTATTTAGAA TTAAAATGGC
 77581 ATACAGGCCG GGTGCAGTGG CTTACACCTG TAATCCTAAC ACTTTGGGAG GCAGAGGTGG
 77641 ACAGGTTCTT CTGAGCCCCA GTGTTCAAGA CCAGACTTGG TACATAGTAA GACACCATCT
 15 77701 CTACAAAAAT TAAAAACAA CAAAAACAA AAAACTGGCC GGTCTTGGTG GTGCATGCCT
 77761 TTAGTCCGAG CTAATCTAGA GGACTGCTTG AACCTAGGAC TCCAAGGCTG CAGTGAGTTA
 77821 TGATTATGCA ACTGCTTTCC AGACTGAGTG ACAGAATGAG ATCTCATCTC TGGAAAAAAA
 77881 ATTTAAATA GTATCATACA AACACAAAT TTTTAAAAGC TATAAATACT ACAAATATGA
 77941 AGTGTTTAAA AAACAAATAT TTTTATTAAC TGATTGCCAT ACCTCTGAAA TAATTCTCCT
 20 78001 ATATTTTTTG GTTGCACT CTTTGATCAT CTCTTCCAAT AACATTTTGC AATATTCTCT
 78061 ATTGAGAGAA TAGAAAAATA ATTCAGTCTT CCCTTTAGAA ATGTAGATCA GAATTTGTAA
 78121 TTTATTCTTG AATAATTTGG AAAAGTTCCT TTCAGCTTCA TAATTCATTA CAGGTAATGT
 78181 CATATAAATT TTTTGGATTG ACTTCAAATT TGGAAAATT TTATCAGGTT TCTTTTATAT
 78241 GTGAGCTGTA AGATTCAGGG CACTGCAAGA TTTGCTAGTA TTTGACTTGA TGACACTTGT
 25 78301 TAACCACATT GCCAGGGCCT CTCCTAGAGC CAGGAGATGG ACCTATACCA GGGTATAGGT
 78361 AGCCTTGAAG GTTAAGTTCA AGCACTTAC AGTAAATCCA CCTGAGCCTG GCATTTATAT
 78421 CCTCAACATA TTTGATGCAT CTGTGAAGTC TCCAGTCCT TTCAAATAAA GTGCCTGTTT
 78481 TACTCAGAAT ACCTAACTT CCTGATGGCA TAATTGTTCC ATGATTCAGC CAAGACTGTA
 78541 TCACTTGAGG TATACTTTC ATTTTCCAT TGAGATCACA AGACAGGCAT GATGTTTGAC
 30 78601 TACCTGGTGT ATAAACCGAG TGTTATTTA TTACACTAAG AAAATGCAAT GGGATAATAT
 78661 ATGAAGAATG CTAAAACACT AGAAAAATGT TGGATATTAT TATTTCTCTT AACCTCTAGT
 78721 CTTCCAACAC CCATGCTATA ATGGACAAGT AGTTTATGTC AATTAAGGCA GACTAGTCTC
 78781 AGTACAGTAT ACAAATTAGG AATCTAGATC CCCAAACCAG ACCATCTTGG TTCCAACCCC
 78841 AGCCTAATCA TTTTCTAACT AGGTGGACTT AGGCAAATTT ATTGACTCTG GAGGATTTAT
 35 78901 AATAAGCATA ATATAACCTA CCTTCTAAAG TTGTTTTGAG GGTTAATACA CCTGAAGTAC
 78961 TCAGCATGAT CCGTGCAGTA GCAAGACCTC AATAAGTGGT AGCTACTATG ATTATTGGGA
 79021 AATTAGTCCA TGAAGTCTCT TGAGAAAAGC TACAGGGGAA ATAAGCCCAA TTTCAATTC

ES 2 387 593 T3

79081 CTATGTAGAA AAGTTTGCAG GATTTGGGCG TGACAGGTAG TCATCCACAA AGCAGCAGTG
79141 TTATCGCCCC ATAGGAAATG AAGACTTCGT AATGATTTAT ACTTTAATAA AGAGCTGCTG
79201 CAGCATATAC TGAAAATATG CACCCAACCC ATATCTTCTT TCAAAGGCAT TCATGTTGGT
79261 TCAACCAAAT CCCTAGTTCT CTAATAATGAA GTTTTGACAA TCTTATATCT TCTAAAGCAC
5 79321 TGAGAAGCCT TTTTCCTTGT TTTCTTTAAA GAGGCTTGAG AAGAACCAAG CCTTTTTTTG
79381 GTTCAAATAA AATATTTACA ATAGGAGGAA AAAACATTCA GATAAACTTC ACCTTGCCCC
79441 CCTGGTGGTC TCTCAATACA CAGAAGAAAT GCAACTAGGG CACTAGGAAA TCTAAAAAAA
79501 AAAAAAAAAA AAGGAAAGAA AAAAAGTATA GAGCTAAAGT TCACTTCAGG ACAACGCAAA
79561 CTAAGAAAAA CTACATTTCC CAAAGGAAAT AGAGCACTAT GTCTACAAAG TAACTCATTT
10 79621 TTTCTTTAAT GTTCAATGTT GTCTATTCCA GGGAAAAAAT GGTACAATTA ACCAAAACTT
79681 ATTTCTACCC AACATCTCTG CAAAGGAATG TTGCTGCTGC AGATCCACCC CCAACATGGG
79741 AAGGCCCAAG GCAAGTGAGC AAATAGAGGC CCATGTACCA TAAGTCAAAA CATTAAAGT
79801 TACAAATCAA GCTAGCAAAC TGCTCAATAA AATAGGTGTT ATCCTTCTAC CTAGACTGAC
79861 AAATATATCT TTTCAATGTC TTGGAAGACC AGGTACAAC TTAGAACTCC TACAATGTTT
15 79921 ATAGTCCTC CACAGAAATG GGTGGTTTAA AGAGAGACAT CATCCTGAGC CCTGGTAATC
79981 AATTTGCCTT CCTCCCCCT GCCTGCTCCA TCCTACATCA AGAGGGGCCT TGTGATATGT
80041 GGACACCCAA GCTCGCTCTC TGTCTCTCTC TCTCTTTCTC TCTCTCTCTC TCTCTCTCTC
80101 TCACATACAG ACACACACAC ACACAGAGCT ATCCCTTAAA CAACCCTCGT GCAGAGATTG
80161 CACAACCAGT AGCAATGACA GCCTTCAGGA AGATGGCTTC AAGGATCCAT GCAAACCTGCA
20 80221 GATACCAGTT CAGGGCCTTC TGGACAGCGA ATGTGGGTTT CCACATAACC AAATCATGGT
80281 CTAATAATGA AAAGAGAGTA AACTGGAAG GCCCAAAAGT CACCTCACCC CATAGGCATG
80341 GCTCTGACCA GAGAAGAATG ACAGCAGAGT ACCATCTAAG GCCCAGGACA GAGGCCAGTT
80401 GTGTTTATAT ACTAGGTCTA TATTTTAGTT GTAGAGCTGA AAAAAATTGG AGGAAAATAT
80461 TCCCTCAGAA AAGAGAAGAA AAAAAAAAAA AAAAAAGAGC TGCATGTCTT GACCTTTCCC
25 80521 AGATAGAATC TCCCAGTCA TAGGTACGGG CCCTGAAGCT AAATCTCATC TAATAATGAT
80581 AGCTTCAAAC CTACAAACAA AACACAGATG CTAGGGAACC CTTAAGAGTC TAAGCAGGAG
80641 GCCATAAGTA GACTAAACTG ACTACACCCA AGAGGATAGT TGCTACTTGT TGGGTGCTAA
80701 GACCTAGAAA GCTGACTGTG GCAAGTAAAA GGCAGAAGTA CTCCTGATGT AATGGGTGAG
80761 GAAGAGAATC TTAACCTCCT ATAAGTTTTT AAATTGTCCC CTTCAAAGT CAAACTGTCC
30 80821 CCTTCTTCTT TGTTATGTTG GATAAAGTCG GCTCTTCTTG CCCTCATCAG CAGTTGTACA
80881 CGATTGTACA CAAATGATTG TCCTACACAC TCAAAATTTG GGGTTTACAA TACACATCTT
80941 TGCAAATGGG GTATGTCCAA CTGCTATAAG TGGCCAAACC ACAGGTCACC CACCATGAGT
81001 CCTACCACTA AGACACCATT GTCAAATGT GGGCTGTAGA GTTTCCTTAT GCAAAGAAAC
81061 TCTGCCTTAT CTTGATTTTC TGTGGTACAA ATGTAGTCAG GAAGGAGGCA GATAATGCAA
35 81121 GCAAACCAA TCAATTAAT CAGGAGCACT GAACTGATGA CATTAGATGG TAAGCTTCCC
81181 CTCTCTCAA TCTGATATCC ATTCACCCCT CTTAGCCTC CCTCCAACA CACGCATACA
81241 CACATAGAGA CCACACGAAA GAACCTAGCA GCATGCAAGC ACAAGAAGCT TGGGCCACAC

ES 2 387 593 T3

81301 ACTCATACAT GCACCCAGGC AAAACTCCAG AGAGACCCTG AGCAGGATCC ATCTTTCCAT
81361 CCATAAAATA AAGATAATAA AACTTATCTT GGAGATTTCT TCCTAGGATT AAATGAGATA
81421 CATAATATCA AGTGGCTGTC TCAGGGTAGG TTCTCAAATG TTAATTGTCT TTCTCTTCCT
81481 TCTCCCTGAG ATGAGACAAT TTGCCTGTCC AGCATTCCAA ACCCTTTGGC ATGCCAAGCA
5 81541 AAGAAGTATG AGTCATTATC TTGCCTCAGT CACAAGCAAC AAGTACCTGT GGAGCAAAAT
81601 ATTACCAGGA AAGTAGAGAG TGCAAAAGAA GCGGTGAGCA TTCTTGCTGC GAATGCATAT
81661 CTGTTCTACT GAAAATCATA ACTTAAATCT GCTGAAGTTG TACATAAGGA CCTGGAGGGT
81721 AGAAGCTAAC AAGGTAACAG AGTTATGCTT TTATGTGGAA CTTGGCCAAA TAATGCCATG
81781 CTGTAGCCAG GAAGTATGTT TCCCCTGCAC CCTATTTAAA ACTGCTTTGG TGGTTTGCAT
10 81841 CAGACCTAAA TAATATCCAC GCTACTCTAG AGTAGGCAGT GGTGGCTACA AGACCACACT
81901 TCCCTTCAAC CAACGCTGCT TCACCCTTAT AAACCAAAAC ATAAAACCCA ATGAAAAAAG
81961 AACTTAAAA AATAAATTTA GATTTTAGCA CTTCAATTCGT AATAAAATTC TCTTTCCGAC
82021 ACCCTTCTAT GAAAAAAAAA AAAAGAGGA ATCAGTATCT ACTGGATAAT TCCTCTGGT
82081 ACTTTATTTA AAATTTTGCA GTGGCTTTCA AGGCCCTACA CTGATTCAAA ATTTATGGCT
15 82141 AAAGGAATTG CATGAAAAC TCTAGCAGCT TTCCATCATG TTTGTGAGAA GTTGAACAT
82201 CTTTTTCCAT ATTTTCATGAG AATACAAGAA CCAATTCCAT ACTTCAAAAA CAGTCAAATT
82261 ACTTATTGTG ATCAGAACTA AACTATTCT AACTGAAAGT AAAGATTTTA CTATTTGGAC
82321 CAAACACCTA ACAAACAGTG ACTGCTTAGT TAAATGCTCG ACCTCAGTTG CATTAGATAC
82381 AGTAGGATGA AGTGGAGGCT CAGCTCAGCA CTCCTGGGT GCTAAATGAT GTGTCAGGCA
20 82441 CTGCCAGAGA TCCAGAGAT AGAAAAGTGA ATAAGATTGA GAGGATTTAA GGTATAATGG
82501 GCAAGAGAGT TACGTAAAGA TATGACTTTG GCTTGGTATT GTTACCAGCT AAGTGAGAGG
82561 TCTGTATCTC ATAGGAGACA TTTACCTCAA ACTGGGACAT TCAAAGCAGG TTTCTCAAG
82621 AAGATGACAC TTGAACTACG TCTTAAAAGA TGAGTGAAAA TTAGCCAGGT AGCAGGAGTT
82681 CCAGACATCC TGAACAAAGG AACAGCTGCC TAAATTGCTC ACATTGTGTG TATGTGTAGT
25 82741 GACACAAATA GACTGGGAAA ATGTGGGCTG TGGTGGGATG TGAAGCAGCA GAGTCAAATG
82801 GGAACCAGGT CAGAGGCCCC TGGTAAGCCC AATTAAGGAG TTAATAGTAA TAACAGAAGC
82861 TGATATTTAT TGAGCATTTA CTATGTTGCA GGCACCATGT TAAATACTTT AAAACAATAT
82921 TTTATTTAAT CCTCACCATA ACTCCATAAT CCTCATTTTA CAAATGAGAC CAGGGATGAC
82981 TAGTAGGTAA AGCAACTACA ACAGGCTACA CAGCCAGTAC ATGGCAAGTG GGTCTGGAAC
30 83041 CCAGGACGGC CTGATTCCAA AGTTTATACC CTACACTCTT CTACCACCAG CCTATCCTCA
83101 AAGAGAGCAC TAAATGAACG CATTGGGTCC ATCATGCTGG CTATGGAATG GAGAATGCAA
83161 TTAAAGGCTG CCCAACTGGG GCTCCGTGAC AAGGCAGGGA TAGGAAAGAG ACAACAAATT
83221 GATTCAAAAA TACATTCAAT GGGACCTAGA AGGAAACATT CAACATGCAC ATCCTCCTAG
83281 TGCATACAAC AACAAAAAAAA AATGAGGCTT TTGAAAATGA GGTGTAGAAA ATAAAACACC
35 83341 AGTATTCCAT AATGCTTTCA AATATAAACA GTTAAAACAC GTATCCTTTT CTTTACTTAT
83401 AACATGCTCC CAGCTGTAA ATTCAATGGC AAAGACCAGG TCTGTCTTAT TCATCTGAGA
83461 TGGTATCCCA GGTCTGAGCA TCCTGCCTGG CAAGAGATAC TCAATAAATA TGGTTGAAAA

ES 2 387 593 T3

83521 GGTAGAAGAA AAAATGCCCA GTTTTTGCAA TGATATCAGA GGTGCCTTAT TGATCCAGAG
83581 TTAAAACTA ACCTTACTGA AAAAATTAATA AAGTCATGTT CATAACTGAG TAGAAAAACAT
83641 GTAGTAGTTA TGTTGACTAC ATAGACAACA GTCATCATTG GGAATGCTA CATTGAAAAG
83701 AAGGCAATGA GTTCAAAATG TGATTAGTAT TTTGTATAAA TCATAACTCA TTAAAAATAA
5 83761 GATGTTGAGT GGCCTAAAGG TGGAAATGTG TTTTATGAG GCGGAAAAAA AGCACGAGTA
83821 GACTGAAGAT CAGATTTGGG GCCTAATGAT GTCTAGTCTC TTACCCTGAC AAAATAAGCA
83881 GGTTATTAATA GTGATGTGAA GAACCTGATC ACTATGACAC TTTTACAAAT TCTTTGTCTT
83941 CAATAAGAAT CTATCTACTT CCAGGAACCT GAAAAGTCAT ATTTTTCAGA CCTGAAGAGT
84001 TATTGTGCAC TTTACAGTTT TCCCCAAAAG AGTCATTTCT TAATTTTGAT CATTAGGAA
10 84061 GAGTGAATCT ATTAAGTCAA AACGAAGAA AAAAAACTT TCTATTTCTT AGTGAAATTT
84121 GTTCTTTTAT TTAAATCCTT TGCATACTAC TAAACAGAAG TACAGAAGCT ACTAAACAGA
84181 AGACAGATTT TTGGGCCTTT TTAGGTGACG TAAAAGGAGC TTGTTGTTTA TTAACAATC
84241 TCATTACCTG ATATATTATC TTGCATTAAG ATATTTTGAA AAAATGTTTT CAGTTTACCA
84301 ATTACGTTAG AGAAATTCTG AACTATTTA CTTACATGAA AAATTAATAA GTAAGTAGAA
15 84361 TTAGGTTTCT CGTCTTCAAT ATATCTGTCT TCAACCATTG GCCAACTTTG AAAATTTAAT
84421 TTGAATCAAA TGAATACAAA TTCAAAATGA TTCATTAATT CAACCATTTT GAAACTTCAG
84481 TTCTATAAAA ATATGAAATC TGTGGGCCTT GTAAAACCTG CTAATACCC AAATAAAAAG
84541 CCACCACGTT TTTAAGCTAA TTGTTTAAAA GTGTGTATAT TGATGAAATG AAAGTGAATC
84601 GTGAACTATT GGGTCTGGAA TTTGCAAATC ATAAACCTTA TCCTTGTAATA CAGAACCTAA
20 84661 CTAACAACAT CAGGGCCTGC TAATTTCTT CTTTATAAT CTGGAACAAA AGTTGTAATG
84721 ATTTTAAACA TCCACAGAAA ATTAAGGGTG CCATTTTAAA TATTTATTAG CAAAATGTCA
84781 CTTAGGTTTT AAAAGTCTGG AGGAAAATGA GAGACAATTG AACATTCTGG TACTGCAATG
84841 CAGGAAAAAC GCCAAGAACG AACACTAAG ATTTTATTAA AACCATAGGA CTCAAATGTG
84901 TGCAAGACT TTTTGCTTGC AATAGTGCCT CTTCTAATT TGATTAATAAG CTTCCATCTC
25 84961 CATGCCACCT TCAATGTATG CCATAATTTT TAAAAGTTC CCAATCCACT TCAAACACTC
85021 TAAAATTTAC AACTGACCGT GATGCGCATT TTTTCTAGAC AAACCTAAAG GTAATCTGC
85081 CCATGTCCCT GGATAAATAA AATGAGTGCC TCCGGGTGAT GTGGACTGTC AACTCCTCTA
85141 CATTTCATCC AAAGTCTACA TGGTTCATCT CCAAGTCACC AGAAGAGCCA GGGGAAAGGA
85201 GGGGAGGGGC ACGATACGTA AGATGTTAAA CATGAAGATG ATGTAATAAT ACCCAGATTC
30 85261 AAGCTGGCCA TTTTACAGAT GAGGAACTA AGGCCAGAA AAAGCTCTAT GACTTGCCCA
85321 AATACTCGGT TACCCAGACC ACAGCTGCAG ATACTGTTAT TTGGATCATA GCTGCAAAAA
85381 GTCTAACTTT TGGCCGGGCG CGGTGGCTCA CGCCTGTAAT CCCAGCACTT TGGGAGGCCA
85441 AGGTGGGCGG ATCACGAGGT CAAGAGATCG AGACCACCCT GGCCAATATG GTGAAACCCC
85501 GTCTCTACTA AAAATACAAA AATTAGCTGG GCGTGGTGGC ACGCGCCTGT AATCCCAGCT
35 85561 ACTCGGGAGG CTAAGGCAGG AGAATCGCTT GAACCCAGAG GCAAAGTTGC AGTGAGCCGA
85621 GATTGCGCCA CTGCACTCCA GCCTGGTGC AGAGCGAGAC TCCGTCTCCA AAAAAAAAAA
85681 ATCTAACTTT TGAAGTCTCA GAGGTTTTAC ACTTTCCATA ACAAATAGTT AAGAACCCCC

ES 2 387 593 T3

85741 ATTCCTGCAT GCATATATAT ATTAATATTA TATATATTTA TATATATAAT TATATATATA
85801 TTTATATATA TATAATATAT ATATATATTT TTTTATTTTT ATTTTTTCCT TAAAAACCTT
85861 CAGAGACAGC GATCAGGTGG GTAGCCTAGT TAGGATTTTA ACCCTTCGGT TTCCAACAAA
85921 CGATAATTGC ATAGAACCAT CAACTCCCTG AAGACAGGAC TATCTTGTTT CAGGCAAAAT
5 85981 CTACAGCCTC TAGCACCCAG TAGGCATTCA GTGAGGGATT CTCGGTTTCA CCTGAGCATC
86041 TCCACTCCCT ATCCATCCAT GCCAAGGCGT CAGTGGAGCC AGCTAACTTT CTTTTGAAAA
86101 TCGATTATTT TCTTGAAACT TGTTTCCAAA AACTCCGGGC CAAGAAGCCG GCCTGAGGGA
86161 AAGCGTGGCC GTCTCCAGGA GCTAAGGACT GAGGAGCTGG CCTTTTGAAC GGGTGGCTCA
86221 GAAAGAGCTG GGTGGGCACG CGGCATCGCC ATGGGCGGAG TGGCCCAGGT GCGCTGGCTG
10 86281 CTTTGGCAGC TCAGGCTGCC GCTCCGGGCC GCTGCTCCCC GGCCGCCTTC AGATAACCAA
86341 CTTCTCAAAC TTCCCTTTCC GGGGGTGGGG GCTCGCCTCG AACGCGGCCA ACACAACGCC
86401 TTTCTGCTC GCACAAAGGG GACCAAACGT GCCCCGCGCC CCTTGCAACT GAACTTTCCT
86461 TCTCTTTTTT AAGAAAACT CACAATCCCT GCAGCTACGG GAGTCGGGCT GCGTGAGTGT
86521 CGCGGGGGAA ACTTTCCTCG TTTCCGCCCG GGGGCCGGT TGCCGGGCC GACTGTCAAG
15 86581 CGCAGCGGAG AGGCGGGGAC CCCAGGAAGA CCCC CGGCGC CCGCCGAGC CCGGGCTGGG
86641 GACCACTCAC CCGACTTCTG AACGTGCGGT GGGATCGTGC TGGCGATACG CGTCCACAGG
86701 ACGATGTGCA GCGGCCACAG GCCCTGAGC AGCCCCGAC CCATGGCAGA CCCCCTGCT
86761 CGTCATAGAC CGAGCCCCA GCGCAGCGGA CGGCGCCTTC CCGACCCCT GGCTGCGCCT
86821 CCGCGCCGCG CCCTCTCCGG ACCCCGCGCC GGGCCGGCAG CGCAGATGTG CGGGCCAGAT
20 86881 GTGGCGCCCG CTCGCCAGCC AGGAGGGGGC CTGGAGGCCG GCGAGGCGCG GGGAGGCCCC
86941 CGGCGGCCGA GGAAGCTGC ACAGGAGTCC GGCTCCTGTC CCGAGCGGGT GCACGCGCGG
87001 GGGTGTGCTC GCTCCGTGCG CGCGAGTGAC TCACTCAACT TCAACTCAGC GCTGCGGGG
87061 AAACAGGAAA CTCCTCGCCA ACAGCTGGGC AGGACCTCTC TCCGCCGAG AGCCTTCTCC
87121 CTCTCCTCGA CGTCCAGCCC CTAGCTCTCT CGTAGCTGCC AATCATGTTT CCTAGACCAG
25 87181 CCCCTCCGAG AGCTTTGGCC GACTTTCAGC TGCCCCTCAC CGCCCTCCA CACCACTCAG
87241 GAGTTCCTCG CTCCAAGTAT TTA CTCAAGA ATGACTAAGT GCACACAGTT CACAAAGTAA
87301 CAACAGAAAA CGTCCACGTT TTCCCTAGTA GATCAGAACA TCTGCCGCCT CCCCTCAGCT
87361 TTCTTCAGAT TGCTCCTAGG TGCTTTAGAG ATGCGTTTTT AAATTGCAAG TTGAGATCCA
87421 GGAGTGAATA CTCCAATCTA TTGAGTCGCG AGCACATTTT TTTCCCAAAT AAAATAGTAA
30 87481 CGGTAAATTC TACTTCATTA AATTTGTGCT TCAGTTGTGT CTATATGCAT GTATGTATGT
87541 GCATACACTG TCAAGTTGTA AAATGTTTTT CTTTAGGTCG AAGTCTAGAG GTTTTTCTCA
87601 AGTTTTAATG TACATATTGA TCACCTGGAA ATCTTATTTA AAAATGCAGA TTCTAATTCA
87661 GTAGGTCTAG GAGGCAGGCA GAGATTCTGC ATTTCTAATG AGCACCTGGA TAGAGCGTCC
87721 CATTTTGAC CGCCTCTTCC CGGGACTGAG TCAGTGAGTA ATTGTAATG ATCACCTATC
35 87781 ACGAAGTGAT AGTGGTGGGA AATGTAATTT TCAGAATGTA TAGAGTATAG CAGAACTGT
87841 AAAATTAATA GTGGGTTGGG AGTCACCTGA ATGCTTGTGC TTTTATTCCC TTAATGCAGG
87901 TGAAGAAAGA GAATACTTAC CCTCTCATGT GCAAACGGGG TAACATGGGA GCAGAACAGC

ES 2 387 593 T3

87961 ATAAACTTTC AAATTTCTT TCTTGCTAGG GCAACCAGAT TTGCCAAGA CATTCTGGT
88021 GTACATGTTT TGTAGTTTAA ATATTAATAG AACCCCTTT CTCTTTCAGA TATGTCCTGA
88081 TTGGATAATA AACTATGTGA TCAACCTACT TCCCACTCTC AAAGATATGA TTCTGTACAG
88141 CCCTCTGGTC AGTAGATCTT CTAGCAATTC ATTTAATGAA TTCCTTACC TGAGAGGAAG
5 88201 ATTGCAGAGG CAAGGGTTTG TGCCAGGGTC TCCAGGGAAT AAAGGTAAT AGCCCTCCCC
88261 CAAACCCAAC TCCCAATCT TTCCTGTCAT TCTAAGTGT CATTGCTTC ATCCTGGAAT
88321 TTTAACTCAT GCTCCACCTA GCACCCAAGC TGCCTCTGGA TGTTTTGCCA CTCCCAGTA
88381 CTCATGTTGA AGATGCAGAA AGTGCAGTGA AATCAGGAGG GCTAGGCATC TTCTTTCCCA
88441 CCAATTAATT GCCTTGCCAA AGCTGGAGTG ACTTTGTCAA TGGAGGAAGA TTGAGTTCCA
10 88501 AATCTTCTCC CTATTCCTC TTCTGCCACC AGCCCATGCC ACTGCCATGG CTTGTGTAGG
88561 AGTCTCCCAG GAGTCACCCT CAGCCACGGC CGTTCTGGGC TCTTCACTC AGTTTCTCAA
88621 ACGAGAGCTG AATTCAGCTT TTCAAATAC AAACTAGTT ATACCAACCC TCTGATTA
88681 ATCATTTAAT GGCTTCCAC TGCTCTGAG ATAAAGAGAA GATAAAAACC AGATCCTTGA
88741 ACGTGTCTTC AAGCCTCAA CTCTCCGTA AACTTTCATT TGGCTTCTCC TTGCTTACTG
15 88801 AAAGCCTTCT CCAATTTTCG TGAATATGCC TCTGTAATCC TCCTACCCTT TATGCTTAGA
88861 GCCTTCCCA GTGTGGACTT CCTTCTCTG ACCTTTTTT CTTCACCCAG CCAACTCTG
88921 GTCTTCGTGG ATTGAATCAT AACTTCTTTG ATGGGCAAGC TTTCCCTCAC CTCCATGAGT
88981 AGATCTTGTA TTACACGTT CTTGGCACC ATAT

NIS: 2

20 Factor de transformación de crecimiento Homo sapiens, receptor beta II (70/80kDa) secuencia antisentido
Derivado de BC040499

1 tttttttt tttttctag gaatggaac aggaggcagg atgctcacct gagtatttg
61 ctttattca tctaataaac attttatta tgtaaaagac aaacaatgca tagaataaaa
121 ataagtctt gagactttg atataaaaag agtatatagc attcacattc ctatttaat
25 181 acatgagtac agctgaagtg ttccataaaa gaataaaaact ttcccttat gtatagtagt
241 gaaaaaagtc agtatttta ggaactacag aatgttattc ctggctctt tttctgaa
301 aagaaaaaaa aacataaaca aaacaagcca cagtatcctc tgactacta ttccagtta
361 tgctgataac ccagaagtg gaatactctt gaatctgaa tatctcatga atggaccagt
421 atttagaaa ctcaccacta gaggcaatg ggcaacagct atgggatgg taccagcatg
30 481 ccctacggg caagtggaat ttctagggc ctctatgcta ctgcagccac actgtctta
541 actctcagcc caccacact gaggagggtg ctagaggtt ctatttcaa accttgcac
601 gtatctaaa aatctcaata aatgagacc ttccaccatc caaacagagc tgatattctc
661 actaccagtc cctctctaat attcctattt ggctgaaaat aagtagcttc aaaaagttt
721 aaaaaagaga ttactgcag cattaacact tcttgttga ttaacaagtt tctatggag
35 781 ttttaaagct catacttgt tctgtcctt gtggacacaa attttctaac tgcaaatggg
841 accttgtgt ccacattca aatcctctct agtaattct gcaaagggtg agaaggctgg
901 catgatggag agaacggtaa ccatgaggaa agcttcttg agtaaagcac tctctctcc

ES 2 387 593 T3

961 aatgcagagg gtaaaactat taacatataa gcaaaagaaa ctgggctaa ctgagaccct
 1021 taaaggagtt ccccttagt ccaataaaag gccaactca aatcttaaca ccagataagg
 1081 tagtcaaaat catattat acccagagaa tgactgctg aatggacatt tctacaagg
 1141 gacctggtt aggtgcagat ttaattccta gactgggtcc aggtaggcag tggaaagagc
 5 1201 taatgtttac agtgagaagt gaggcagctt tgtaagtgc tccacacctt cacatthttg
 1261 gaacgtggac tgagataac tgaaaacct ctgctatcct tacctgggga tccagattht
 1321 cctgcaaaat ctccaaatat ttataaagt gcttcacttt ttgaaacgct gtgctgacca
 1381 aacaaaacat atgtttagag tgctgaggt catagtctg acaatgatag tattgttag
 1441 ttgaaatcct cttcatcagg ccaaacgtg ctgagcaat caggagccca gaaagatgga
 10 1501 acccattggt gttgtatag aaaactagaa aatcaagtca agtgaatga aaaagtaaac
 1561 acgataaagc ctgagtgag aatttgctcc ttttagaaa aggatgaagg ctgggagcag
 1621 agaatagtaa cataagtga ggggaaagat gaaaaaaga acaatthttc attagtagat
 1681 ggtggggcaa tgcgatggat ggggacatct gttctgatt ttctgaacc catgaagga
 1741 aaaagtgggg tcaaaacat tcaaggtatt aaagatgggg tagagthttc aaactaggtt
 15 1801 gagggagagt ttctaaacta gccccccaga ttggggctt ggagcttaaa tgaaaagtcc
 1861 aggagaaata agggcacaca ggaaccccg gaacactggt cctcaaacag tgccactgta
 1921 cttagtcca tggccagaag agaagtgcta ggcagggat gattatthttg caaaagcaag
 1981 tgcaatggtg tcatagctgg ctgtagaca tggagcctct ttctcatgc aaagthcact
 2041 gthttacagt cagagaacca ctgcatgtg gattgtcaaa tgctaatgct gcatgggtc
 20 2101 cctctctct ctgctggtt ctggagtct ccaataaaac caatthctg ggaatthttg
 2161 atgthttcc ttgtcttht tcaaggtatg gctatatata tagagctata gacatatata
 2221 gatatatata tatatatata aaacatagct atthcattht atatacaggc atthataaag
 2281 tgcaaatgth attggctatt gtaaaatca atctatthc ctgaggaagt gctaacacag
 2341 ctthctctat gacaatgta aaggcataga atgctctatg tcaaccactc cctgctgctg
 25 2401 ttgthctgc thtccccac agcttacagg gaggggagtg acccctthgg thttccagga
 2461 agcatcagth caggggcagc thctgctgc ctctgthct ttgtgagagg gcagcctctt
 2521 tggacatggc ccagctgccc ccagaagagc tathgttag thtttaggga gccgtctca
 2581 ggaatctct cctccagca gctctcccc gagagcctgt ccagatgctc cagthcactg
 2641 aagcgtthct ccacacactg ggcttgaga cggcctctg ggtctgggtc ccagcactca
 30 2701 gtcaactct cacacacat ctggatgccc tgggtgthga gccagaagt ggaatthct
 2761 ggtgcctct gatctctca cagthgtcc thcatgctth cgacacaggg gtgctcccc
 2821 acctggaac caaatggagg ctcataatct thactthct cactgcatth acagcgagat
 2881 gthattthcc agagcaccag agcctggag thagatcgg thctgthga ggactcaaca
 2941 thtccaaat thctctgga thctaggact thtgagcca thtatctthc agthccacc
 35 3001 tgccactgt thccagggt atccacagac agagthgggt ccagacgcag ggaagccca
 3061 aagthcaca ggcagcaggt thgtctthc thcagagga thttgagct ctgaggtcc
 3121 ctgthcagca tggcatctt gggcctcca catggagth gthcactgtg gagthgagca

ES 2 387 593 T3

3181 atccccggg cgaggagct gccagcttg cgcaggctct cccagctgat gacatgccg
3241 gtcaggact acttaggtt gccctggcg tggaaggcgg tgatcagcca gtattgttc
3301 cccaactccg tctccgctc ctacccgctc aggaactgga gtatgtctc atgctcaga
3361 ttgatgtctg agaagatgc ctctctgtc ttccaagagg catactctc atagggaaag
5 3421 atcttgactg ccaactgtctc aaactgtct gaagtgttct gcttcagctt ggccttatag
3481 acctcagcaa agcgacctt ccccaccagg gtgtccagct caatgggcag cagctctgtg
3541 ttgtgttga tgtgttggc acacgtggag ctgatgtcag agcggctatc ttccaggatg
3601 atggcacagt gctcgtgaa ctccatgagc ttccgctct tgccggttc ccaggtgaa
3661 ctacgtctt gctgccggtt aacgcggtag cagtagaaga tgatgatgac agatatggca
10 3721 actcccagtg gtggcaggag gctgatgctt gtcactgaa atatgactag caacaagtca
3781 ggattgtctg tttatattc ttctgagaag atgatgtgt cattgcactc atcagagcta
3841 caggaacaca tgaagaaagt ctaccaggc tttttttt cctcataat gcactttgga
3901 gaagcagcat ctccagaat aaagtcattg taggggagct tggggtcatg gcaaactgtc
3961 tctagtgtta tgtctctgc attcttctc catacagcca cacagacttc ctgtggctc
15 4021 tcacagatgg aggtgatgtc gcagttgctc atgcaggatt tctggtgtc acaggtggaa
4081 aatctcacat cacaaaattt acacagttgt gaaactga ctgcaccgtt gttgtcagtg
4141 actatcatgt cgttattaac cgacttctga acgtgcggtg ggatcgtgct ggcgatacgc
4201 gtccacagga cgatgtcag cggccacagg ccctgagca gccccgacc catggcagac
4261 cccgctgctc gtcatagacc gagccccag cgcagcggac ggcgcctcc cggaccctg
20 4321 gctgcgctc cgcgcccgc cctctccga ccccgcgccc ggccggcagc gcagatgtc
4381 gggccagatg tggcggccc tcgccagcca ggagggggcc tggaggccgg cgaggcggg
4441 ggaggcccc ggcggccgag ggaagctgca caggagtccg gctcctgtcc cgagcgggtg
4501 cacgcgccc ggtgtcgtc ctccgtcgc gcgagtgact cactcaact caactcagc
4561 ctgcggggga aacaggaaac tctcgccea cagctgggca ggacctctc ccgcccgaga
25 4621 gccttctccc tctcca

NIS : 3

CAGCCCCGACCCATG

ADN

Secuencia artificial

30 NIS : 4

GCTGATGCCTGTCACTTGA

ADN

Secuencia artificial

NIS : 5

35 GCCATGGAGTAGACATCGGT

ADN

Secuencia artificial

NIS : 6

GCAACAGCTATTGGGATGGT

ADN

Secuencia artificial

5 NIS : 7

GTGCAGGGGAAAGATGAAAA

ADN

Secuencia artificial

NIS : 8

10 GTATCAGCATGCCCTACGGT

ADN

Secuencia artificial

NIS : 9

GGATCCAGATTTTCCTGCAA

15 ADN

Secuencia artificial

NIS : 10

GGAGAAGCAGCATCTTCCAG

ADN

20 Secuencia artificial

NIS : 11

GAGCTCTTGAGGTCCCTGTG

ADN

Secuencia artificial

25 NIS : 12

GAGACCTTCCACCATCCAAA

ADN

Secuencia artificial

NIS : 13

30 TAGCTGGCTGTGAGACATGG

ADN

Secuencia artificial

NIS : 14

TTTTGAAACGCTGTGCTGAC

35 ADN

Secuencia artificial

NIS : 15

TCAGCCAGTATTGTTTCCCC

ADN

Secuencia artificial

NIS : 16

5 TCACACAGGCAGCAGGTTAG

ADN

Secuencia artificial

NIS : 17

TCAGGAATCTTCTCCTCCGA

10 ADN

Secuencia artificial

NIS : 18

TGGTAGTGTTTAGGGAGCCG

ADN

15 Secuencia artificial

NIS : 19

TATCCCCACAGCTTACAGGG

ADN

Secuencia artificial

20 NIS : 20

AGCCTCTTTCCTCATGCAAA

ADN

Secuencia artificial

NIS : 21

25 ATGTCATTTCCCAGAGCACC

ADN

Secuencia artificial

NIS : 22

AGGAATCTTCTCCTCCGAGC

30 ADN

Secuencia artificial

NIS: 23

AGCCATGGAGTAGACATCGG

ADN

35 Secuencia artificial

NIS: 24

ATGCTACTGCAGCCCACTG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 25

CCTTCTCTGCTTGGTTCTGG

5 ADN

Secuencia artificial

NIS: 26

CCAGGAGAAATAAGGGCACA

ADN

10 Secuencia artificial

NIS: 27

CAGCAGCTCTGTGTTGTGGT

ADN

Secuencia artificial

15 NIS: 28

CCCCTGTTAGCCAGGTCAT

ADN

Secuencia artificial

NIS: 29

20 CAGCCCCCGACCCATGGCAGACCC

ADN

Secuencia artificial

NIS: 30

CAGCCCCCGACCCATGGCAGACC

25 ADN

Secuencia artificial

NIS: 31

CAGCCCCCGACCCATGGCAGAC

ADN

30 Secuencia artificial

NIS: 32

CAGCCCCCGACCCATGGCAGA

ADN

Secuencia artificial

35 NIS: 33

CAGCCCCCGACCCATGGCAG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 34

CAGCCCCCGACCCATGGCA

ADN

5 Secuencia artificial

NIS: 35

CAGCCCCCGACCCATGGC

ADN

Secuencia artificial

10 NIS: 36

CAGCCCCCGACCCATGG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 37

15 GCAGCCCCCGACCCATGGCAGACC

ADN

Secuencia artificial

NIS: 38

GCAGCCCCCGACCCATGGCAGAC

20 ADN

Secuencia artificial

NIS: 39

GCAGCCCCCGACCCATGGCAGA

ADN

25 Secuencia artificial

NIS: 40

GCAGCCCCCGACCCATGGCAG

ADN

Secuencia artificial

30 NIS: 41

GCAGCCCCCGACCCATGGCA

ADN

Secuencia artificial

NIS: 42

35 GCAGCCCCCGACCCATGGC

ADN

Secuencia artificial

NIS: 43

GCAGCCCCCGACCCATGG

ADN

Secuencia artificial

5 NIS: 44

GCAGCCCCCGACCCATG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 45

10 AGCAGCCCCCGACCCATGGCAGAC

ADN

Secuencia artificial

NIS: 46

AGCAGCCCCCGACCCATGGCAGA

15 ADN

Secuencia artificial

NIS: 47

AGCAGCCCCCGACCCATGGCAG

ADN

20 Secuencia artificial

NIS: 48

AGCAGCCCCCGACCCATGGCA

ADN

Secuencia artificial

25 NIS: 49

AGCAGCCCCCGACCCATGGC

ADN

Secuencia artificial

NIS: 50

30 AGCAGCCCCCGACCCATGG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 51

AGCAGCCCCCGACCCATG

35 ADN

Secuencia artificial

NIS: 52

GAGCAGCCCCCGACCCATGGCAGA

ADN

Secuencia artificial

NIS: 53

5 GAGCAGCCCCCGACCCATGGCAG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 54

GAGCAGCCCCCGACCCATGGCA

10 ADN

Secuencia artificial

NIS: 55

GAGCAGCCCCCGACCCATGGC

ADN

15 Secuencia artificial

NIS: 56

GAGCAGCCCCCGACCCATGG

ADN

Secuencia artificial

20 NIS: 57

GAGCAGCCCCCGACCCATG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 58

25 TGAGCAGCCCCCGACCCATGGCAG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 59

TGAGCAGCCCCCGACCCATGGCA

30 ADN

Secuencia artificial

NIS: 60

TGAGCAGCCCCCGACCCATGGC

ADN

35 Secuencia artificial

NIS: 61

TGAGCAGCCCCCGACCCATGG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 62

TGAGCAGCCCCGACCCATG

5 ADN

Secuencia artificial

NIS: 63

CTGAGCAGCCCCGACCCATGGCA

ADN

10 Secuencia artificial

NIS: 64

CTGAGCAGCCCCGACCCATGGC

ADN

Secuencia artificial

15 NIS: 65

CTGAGCAGCCCCGACCCATGG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 66

20 CTGAGCAGCCCCGACCCATG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 67

CCTGAGCAGCCCCGACCCATGGC

25 ADN

Secuencia artificial

NIS: 68

CCTGAGCAGCCCCGACCCATGG

ADN

30 Secuencia artificial

NIS: 69

CCTGAGCAGCCCCGACCCATG

ADN

Secuencia artificial

35 NIS: 70

CCCTGAGCAGCCCCGACCCATGG

ADN

Secuencia artificial

NIS: 71

CCCTGAGCAGCCCCGACCCATG

ADN

5 Secuencia artificial

NIS: 72

CCCCTGAGCAGCCCCGACCCATG

ADN

Secuencia artificial

10

REIVINDICACIONES

1. Oligonucleótidos antisentido seleccionado de la SEC ID NO 3 y secuencias alargadas de SEC ID NO.3 que puede ser representado por la fórmula general siguiente:



5 en donde X se elige del grupo que comprende los siguientes oligonucleótidos:

- ACAGGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- CAGGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- AGGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- GGACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- GACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- ACGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- 10 CGATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- GATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- ATGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- TGTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- GTGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, TGCAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- GCAGCGGCCACAGGCCCTGAG, CAGCGGCCACAGGCCCTGAG,
- AGCGGCCACAGGCCCTGAG, GCGGCCACAGGCCCTGAG,
- CGGCCACAGGCCCTGAG, GGCCACAGGCCCTGAG,
- 15 GCCACAGGCCCTGAG, CCACAGGCCCTGAG, CACAGGCCCTGAG,
- ACAGGCCCTGAG, CAGGCCCTGAG, AGGCCCTGAG,
- GGCCCCTGAG, GCCCCTGAG, CCCCTGAG, CCCTGAG, CCTGAG,
- CTGAG, TGAG, GAG, AG, G,

y en donde Z se elige del grupo que comprende los siguientes oligonucleótidos:

- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCCCC,
- 20 GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCCCC,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCCC,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGCC,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAGC,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGAG,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCGA,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACCG,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGACC,
- 25 GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGAC,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAGA, GCAGACCCCGCTGCTCGTCATAG,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCATA, GCAGACCCCGCTGCTCGTCAT,
- GCAGACCCCGCTGCTCGTCA, GCAGACCCCGCTGCTCGTC,
- GCAGACCCCGCTGCTCGT, GCAGACCCCGCTGCTCG,
- GCAGACCCCGCTGCTC, GCAGACCCCGCTGCT, GCAGACCCCGCTGC,
- GCAGACCCCGCTG, GCAGACCCCGCT, GCAGACCCCGC,
- 30 GCAGACCCCG, GCAGACCCC, GCAGACCC, GCAGACC, GCAGAC,
- GCAGA, GCAG, GCA, GC, G,

y en donde X y Z juntos no comprenden más de 34 nucleobases

35 en donde dichos oligonucleótidos son capaces de hibridarse suficientemente con la región que abarca el inicio de la traducción del marco de lectura abierto del gen que codifica TGF-R_{II} y las sales y los isómeros ópticos de dicha secuencia.

40 2. Oligonucleótidos antisentido , seleccionado de la SEQ ID NO 3 y SEQ ID NO 29 a 32 y SEQ ID NO 34 A SEQ ID NO 72, en donde dichos oligonecleótidos son capaces de hibridarse suficientemente con la región que abarca el inicio de la traducción del marco de lectura abierto del gen que codifica TGF-R_{II} y en donde estos oligonucleótidos son dirigidos contra la región de iniciación de la traducción de TFG-R_{II} y las sales y los isómeros ópticos de dicha secuencia.

3. Oligonucleótidos antisentido según la reivindicación 2, seleccionados de:

	NIS 3:	5'-CAGCCCCCGACCCATG-3'
	NIS 34:	5'-CAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
	NIS 35:	5'-CAGCCCCCGACCCATGGC-3'
5	NIS 36:	5'-CAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 41:	5'-GCAGCCCCCGACCCATGGCA-3'
	NIS 42:	5'-GCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
	NIS 43:	5'-GCAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 44:	5'-GCAGCCCCCGACCCATG-3'
10	NIS 49:	5'-AGCAGCCCCCGACCCATGGC-3'
	NIS 50:	5'-AGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 51:	5'-AGCAGCCCCCGACCCATG-3'
	NIS 56:	5'-GAGCAGCCCCCGACCCATGG-3'
	NIS 57:	5'-GAGCAGCCCCCGACCCATG-3'
15	NIS 62:	5'-TGAGCAGCCCCCGACCCATG-3'

4. Preparación farmacéutica que comprende por lo menos un oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3 así como sales y sus isómeros ópticos o al menos un compuesto antisentido elegido del grupo que comprende un vector que permite transcribir un oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 e inhibir el TGF-R_{II} expresión junto con al menos un vehículo, excipiente o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 4, en donde la preparación farmacéutica es una solución de infusión o una matriz sólida para la liberación continua del ingrediente activo.

6. Preparación farmacéutica según las reivindicaciones 4 o 5, en donde la preparación farmacéutica es apropiada para una administración local en el cerebro.

7. Uso de al menos un oligonucleótido que tiene una secuencia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde dicha secuencia es capaz de hibridarse suficientemente con la región que comprende el inicio de la traducción del marco de lectura abierto del gen que codifica TGF-R_{II} y las sales y los isómeros ópticos de dicha secuencia para la fabricación de un medicamento para promover la regeneración exitosa y la reconexión funcional de las vías nerviosas dañadas.

8. Uso de un compuesto antisentido al menos uno que se elige del grupo que comprende un vector que permite transcribir un oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 7 el TGF-R_{II} e inhibir su expresión o una formulación farmacéutica que comprende al menos un oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 7 para la fabricación de un medicamento promover una regeneración exitosa y reconexión funcional de vías neuronales perjudicadas.

9. El uso de al menos un oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 7 o al menos un compuesto antisentido seleccionado del grupo que comprende un vector que permite transcribir un oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 8 e inhibir el TGF-R_{II} expresión o una formulación farmacéutica que comprende al menos un oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 7 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, la prevención y el tratamiento terapéutico de enfermedades neurodegenerativas, traumático / postraumático, vasculares / hipóxico, neuroinflamatoria postinfecciosa y trastornos del sistema nervioso central, así como disminuciones inducidas por la edad con respecto a la neoformación de células madres neuronales.

10. Uso según la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para inhibir la expresión de TGF-R_{II} en enfermedades asociadas con un máximo de su actividad o mejorar los niveles de TGF-R_{II} .

11. Uso según la reivindicación 9 o 10 en donde las enfermedades asociados con niveles del TGF-R_{II} arriba regulados o elevados o los trastornos neurodegenerativos y neuroinflamatorios se eligen del grupo que comprende : La enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (CJD), variante nueva de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (nvCJD), la enfermedad de Hallervorden Spatz, la enfermedad de Huntington, atrofia multisistema, demencia, demencia frontopolar u otras enfermedades de neuronas motoras,

esclerosis amiotrófica lateral, atrofia muscular espinal, atrofias espinocerebelares (SCAs), esquizofrenia, trastornos afectivos, depresión mayor, meningoencefalitis, meningoencefalitis bacteriana, meningoencefalitis viral, trastornos autoinmunes del SNC, esclerosis múltiple (MS), lesiones agudas isquémicas/hipóxicas, infarto, traumatismo de la médula espinal y del SNC, traumatismo de la cabeza y espinal, arterioesclerosis, aterosclerosis, demencia microangiopática, la enfermedad de Binswanger (Leucoaraiosis), degeneración retinal, degeneración coclear, degeneración macular, sordera coclear, demencia relacionada con el SIDA, retinitis pigmentosa, síndrome de X frágil tremor/ataxia (FXTAS), Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), degeneración estriatonigral (SND), degeneración olivopontocerebelosa (OPCD), síndrome de Shy Drager (SDS), deficiencias de la memoria debidas a la edad, trastornos del neurodesarrollo asociados con demencia, síndrome de Down, sinucleinopatías, mutaciones de dismutasa de superóxido, enfermedades de repetición de trinucleótido, traumatismo, hipoxia, enfermedades vasculares, inflamaciones vasculares, envejecimiento del SNC

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de TGF- β en enfermedades asociadas con un máximo regulado o el incremento de los niveles de TGF- β 1.

13. Uso según la reivindicación 9 ó 12, en el que las enfermedades asociadas con hasta reguladas o mejorado los niveles de TGF-p o los trastornos neurodegenerativos y trastornos neuroinflamatorios se seleccionan del grupo que comprende: de Alzheimer enfermedades, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ), la nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ), Hallervorden Spatz, enfermedad de Huntington, la atrofia multisistémica, demencia, demencia Frontoparietal, u otros trastornos de la neurona motora, esclerosis lateral amiotrófica, la atrofia muscular espinal, Espinocerebelosas Atrofias (SCA), esquizofrenia, trastornos afectivos, depresión mayor, meningoencefalitis, meningoencefalitis bacteriana, meningoencefalitis viral, sistema nervioso central trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple (EM), isquémico agudo / hipóxico lesiones, accidente cerebrovascular, SNC y el trauma de la médula espinal, la cabeza y traumatismo vertebral, arteriosclerosis, aterosclerosis, microangiopáticas demencia, enfermedad de Binswanger (leucoaraiosis), degeneración de la retina, degeneración coclear, degeneración macular, la sordera coclear, demencia relacionada al SIDA, la retinitis pigmentosa, X frágil asociada a temblor / ataxia (FXTAS), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración estriatonigral (SND), olivopontocerebelosa la degeneración (Oficina del Defensor Público), el síndrome de Shy Drager (SDS), la edad que dependen de los déficit de memoria, trastornos del desarrollo neurológico asociados con la demencia, síndrome de Down, sinucleinopatías, mutaciones superóxido dismutasa, repetición de transtornos trinucleótidos, traumas, enfermedades vasculares, la hipoxia, las inflamaciones vasculares, envejecimiento del SNC.

FIGURA 1

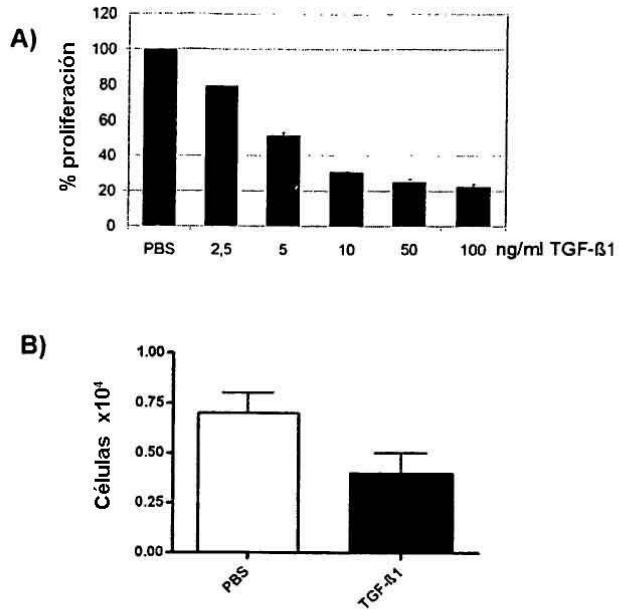


FIGURA 2

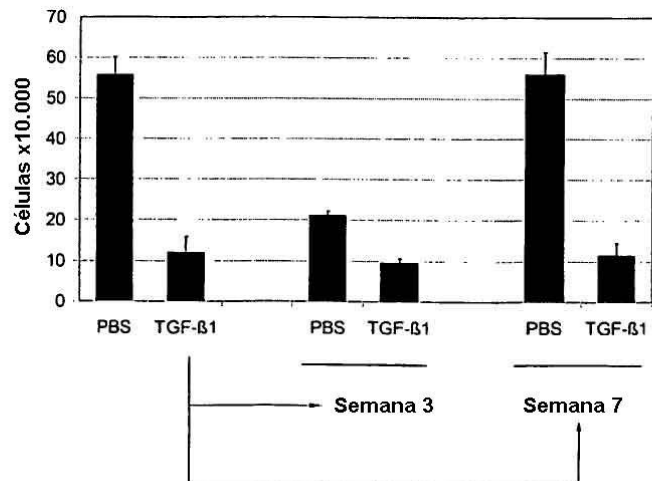


Figura 3

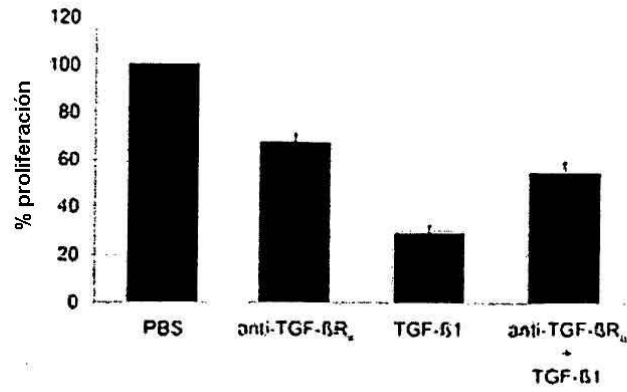


Figura 4

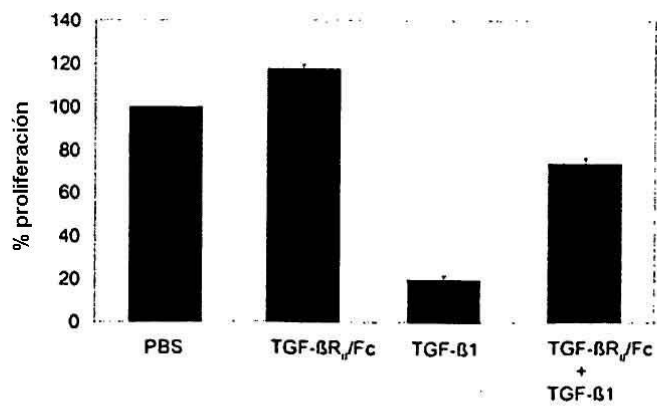


Figura 5

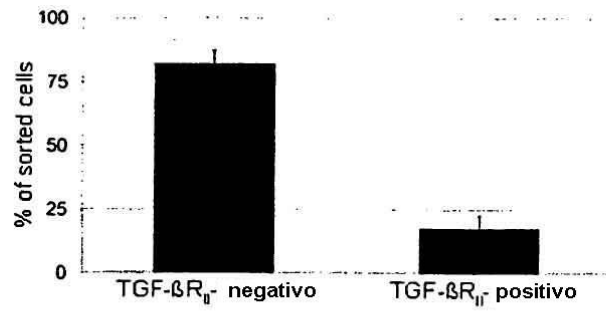


Figura 6

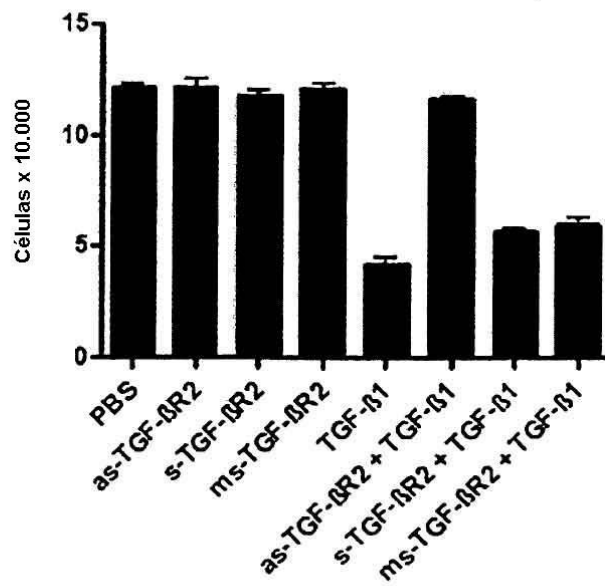


FIGURA 7

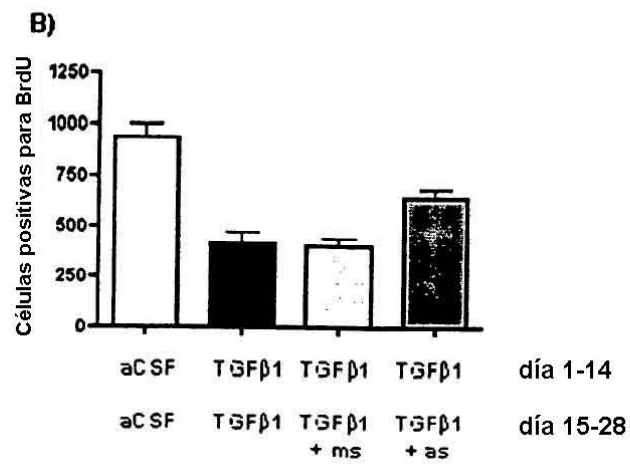
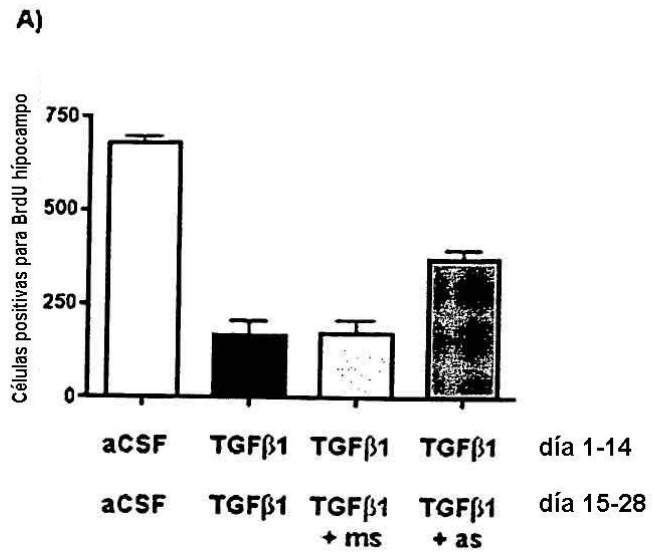


FIGURA 8

