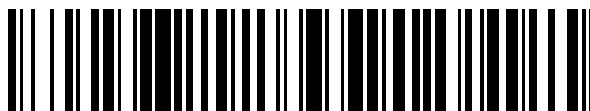


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 951**

51 Int. Cl.:

C07K 14/54 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

C12N 15/861 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2003 E 03757951 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1556411**

54 Título: **Vectores adenovirales que expresan la interleucina-12 de cadena sencilla y el ligando 4-1BB**

30 Prioridad:

11.10.2002 DE 10248141

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

31.01.2014

73 Titular/es:

**PROVECS MEDICAL GMBH (100.0%)
Martinistrasse 52, c/o UKE N30
20246 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**WÄHLER, REINHARD y
SCHNIEDERS, FRANK**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 440 951 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

Vectores adenovirales que expresan la interleucina-12 de cadena sencilla y el ligando 4-1BB.

5 La presente invención se refiere a vectores adenovirales, que comprenden secuencias de ácido nucleico que codifican para interleucina (IL)-12 de cadena sencilla (IL-12 de cadena sencilla, "*single chain IL-12*" o sclL-12) y la proteína coestimuladora 4-1BB, así como la utilización de estos vectores para la terapia génica, en particular para el tratamiento de tumores.

10 Las enfermedades cancerosas siguen representando una de las causas de muerte más frecuentes de los seres humanos en los países industrializados. El carcinoma hepatocelular (HCC) es, por ejemplo, una enfermedad cancerosa con un tiempo de supervivencia medio de 6 meses en caso del diagnóstico de uno o varios tumores grandes (Llovet J.M. *et al.*, Hepatology, 1999, 29:62-67). Si bien los enfoques terapéuticos utilizados en la actualidad, que comprenden ablación por radiofrecuencia, quimioterapia e inyección percutánea de etanol (PEI),
15 presentan un cierto éxito en el caso de tumores pequeños, sin embargo demuestran ser insuficientes en la lucha contra tumores grandes.

Por tanto, en el estado de la técnica se propuso tratar HCC mediante terapia génica. Los procedimientos de tratamiento con terapia génica se basan en la administración de un ácido nucleico, que normalmente se absorbe en
20 la célula tumoral y que presenta secuencias que destruyen la célula tumoral. A este respecto se desarrollaron un gran número de estrategias alternativas, por medio de las cuales las secuencias de ácido nucleico transferidas pueden provocar una destrucción de las células tumorales. Un resumen de las estrategias correspondientes para el tratamiento del HCC se encuentra en Ruiz *et al.* (Dig.Dis. 2001, 19: 324-332). En esta publicación se clasifican los ácidos nucleicos que se estudian hoy en día en ensayos clínicos para un tratamiento del HCC en el ser humano
25 según la estrategia de tratamiento en uno de los 4 grupos siguientes:

(1) Transferencia de supresores tumorales:

30 Esta estrategia se basa en que el ácido nucleico utilizado para la terapia génica contiene un gen, cuyo producto génico inhibe el crecimiento del tumor o induce apoptosis en las células tumorales. La mayoría de los ensayos clínicos se basan en una transferencia del gen p53.

(2) Inmunoterapia génica:

35 Esta estrategia se basa en que el ácido nucleico utilizado para la terapia génica comprende secuencias, cuyos productos génicos activan el sistema inmunitario del paciente y desencadenan una reacción inmunitaria dirigida contra las células tumorales. La propia reacción inmunitaria conduce entonces a la destrucción del tumor. Se han propuesto numerosas citocinas, moléculas coestimuladoras y moléculas específicas de tumor para una inmunoterapia génica.

40 Lieschke *et al.* expresan interleucina-12 en células tumorales CMS-5.

(3) Terapia génica suicida:

45 En este modo de proceder el ácido nucleico utilizado para la terapia génica codifica para un producto génico, por ejemplo para una enzima, que transforma una sustancia activa no tóxica en un agente citotóxico para la célula tumoral.

(4) Transferencia de virus oncolíticos:

50 Para esta forma de terapia génica se utilizan vectores de ácido nucleico basados en secuencias virales. Los vectores con secuencias virales oncolíticas presentan un promotor específico de tumor, que controla la replicación del virus, de modo que se posibilita un crecimiento selectivo de los virus en las células tumorales.

55 Por tanto, en la inmunoterapia génica relevante para la presente solicitud (también denominada inmunoterapia) se administran ácidos nucleicos que comprenden secuencias que activan el sistema inmunitario y lo dirigen al tumor. Básicamente, el sistema inmunitario reconoce además de antígenos también estructuras específicas de tumor en células tumorales. Por tanto, la activación del sistema inmunitario puede conducir a una destrucción del tumor mediante los componentes del sistema inmunitario.

60 El documento WO 00/41508 describe una terapia de combinación de cáncer mediante activación de moléculas coestimuladoras de las células inmunitarias, por medio de dos vectores adenovirales que codifican o bien para las dos subunidades diferentes de IL-12 o bien para ligando 4-1BB.

65 En el estado de la técnica se conocen numerosas moléculas que estimulan el sistema inmunitario o modulan una reacción inmunitaria, en particular las citocinas. Ya hace tiempo se estableció que las citocinas también presentan

actividades antitumorales. Por ejemplo se informó que IL-12 es un estimulador de la inmunidad celular y presenta una fuerte actividad antitumoral (Brunda *et al.*, J. Exp. Med. 1993, 178:1223-1230). Sin embargo, la administración de la propia proteína IL-12 recombinante como agente antitumoral fracasó porque la citocina presenta efectos secundarios tóxicos en la dosificación terapéutica (Lotze *et al.*, Ann.N.Y.Acad.Sci., 1997, 795:440-454; y Cohen J. Science, 1995, 270:908).

Por tanto, se propuso introducir en el tumor un ácido nucleico que codifica para una citocina y con ello posibilitar una activación local del sistema inmunitario. Hock *et al.* (Proc. Natl. Acad.Sci. USA, 1993, 90: 2774-2778) describen, por ejemplo, la transferencia del gen de interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-7 (IL-7), TNF o IFN- γ en líneas de células tumorales y la utilización de las líneas de células tumorales para la inducción de tumores en animales. Todas las líneas de células tumorales transgénicas generan una reacción de rechazo contra las células tumorales, estando implicadas, en función de la citocina utilizada, diferentes células del sistema inmunitario de los animales de ensayo en la reacción de rechazo (CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺).

También se estudiaron vectores que codifican para IL-12, para determinar su idoneidad para la inmunoterapia. La IL-12, que también se denomina CMLF ("cytotoxic lymphocyte maturation factor", factor de maduración de linfocitos citotóxicos) o NKSF ("natural killer cell stimulatory factor", factor estimulador de células citolíticas naturales), es una citocina heterodimérica que se forma de manera natural por linfocitos B periféricos tras su activación. La proteína consta de dos subunidades con pesos moleculares relativos de 40 y 35 kDa, que están unidas entre sí a través de puentes disulfuro. Los puentes disulfuro son esenciales para la actividad biológica. Tal como ya se indica mediante los diferentes nombres, la proteína estimula la proliferación de linfoblastos humanos activados y activa las células citolíticas naturales.

En Pützer *et al.* se expresaron interleucina-12 y B7-1 mediante un vector adenoviral en células tumorales. En Carrol *et al.* se utilizaron virus vaccinia para la expresión de B7-1 e interleucina-12.

Vectores que codifican para las diferentes subunidades de esta proteína, se utilizaron para el tratamiento de tumores (Barajas *et al.*, Hepatology, 2001, 33: 52-61; Mazzolini *et al.*, Cancer Gene Therapy, 1999, 6: 514-522). Además, estos vectores se utilizaron en combinación con otras secuencias para la terapia inmunitaria, en particular en combinación con secuencias para una proteína coestimuladora, que se encontraban en el mismo o en otro vector, para el tratamiento de tumores (Gyorffy *et al.*, J.Immunology, 2001, 166: 6212-6217; Martinet *et al.*, Gene Therapy, 2002, 9: 786-792; Martinet *et al.*, Journal of National Cancer Institute, 2000, 92: 931-936; Guinn *et al.*, J. Immunology, 1999, 162: 5003-5010; y Emtage *et al.*, J. Immunology, 1998, 160: 2531-2538).

Anderson *et al.* usaron virus adenoasociados que expresan en las células una proteína de fusión de interleucina-12 específica.

La IL-12 se ha expresado además ya como IL-12 de cadena sencilla con buena actividad, es decir como proteína en la que se unieron las diferentes subunidades para dar una proteína de fusión (Lieschke *et al.*, Nature Biotechnology, 1997, 15: 35-40). En un procedimiento terapéutico adicional se propuso extraer del paciente células tumorales y tratarlas *in vitro* con un plásmido, que codifica para IL-12 de cadena sencilla o IL-12 y un coestimulador (documento US2002/0018767). Tras este tratamiento *in vitro* las células tumorales deben reimplantarse. Por consiguiente, el procedimiento comprende varias intervenciones en el paciente y una reimplantación de células tumorales en los pacientes, lo que podría hacer que muchos pacientes se negaran a un tratamiento correspondiente.

Ninguno de los ácidos nucleicos utilizados hasta el momento ha podido imponerse para el tratamiento de mamíferos, preferentemente para el tratamiento del ser humano. Aunque, por ejemplo, los procedimientos de tratamiento descritos en la publicación de Ruiz *et al.* (citada anteriormente) parten de una dosificación muy alta del vector utilizado para el tratamiento (3×10^9 - $2,5 \times 10^{13}$ "plaque forming units", unidades formadoras de placa, UFP, por dosificación), se establece que o bien no se obtuvo ningún resultado o bien sólo se obtuvieron resultados negativos mediante los ensayos clínicos correspondientes. Sin embargo, precisamente la dosificación de los ácidos nucleicos es un factor crítico para la terapia génica, dado que en caso de una dosificación demasiado alta pueden esperarse efectos secundarios o una liberación del vector mediante la salida del vector fuera del tumor.

Por consiguiente, la presente invención se basaba en el objetivo de poner a disposición vectores que pueden utilizarse con una eficacia mejorada para la inmunoterapia.

Este objetivo se solucionó ahora sorprendentemente mediante vectores virales, que comprenden secuencias de ácido nucleico que codifican para IL-12 de cadena sencilla y la proteína coestimuladora 4-1BB, siendo el vector un vector adenoviral.

Por consiguiente, según la invención se estableció sorprendentemente que los vectores que codifican para IL-12 de cadena sencilla y la proteína coestimuladora 4-1BB son adecuados en un grado especial para el tratamiento de tumores en el marco de una inmunoterapia. Mediante la inmunoterapia se elimina no sólo el tumor primario sino también las metástasis. El efecto sinérgico de las proteínas codificadas mediante los constructos según la invención en la inmunoestimulación posibilita la utilización de los ácidos nucleicos en dosificaciones menores que lo que se

propuso en el estado de la técnica. La dosificación menor presenta menos efectos secundarios, tal como un riesgo menor de una enfermedad autoinmune para los pacientes, y al mismo tiempo una seguridad mejorada en caso de su utilización en la práctica clínica. La probabilidad de una propagación del virus es menor que en el caso de los vectores conocidos. La dosificación menor posibilita además tratar masas tumorales mayores o varios focos tumorales al mismo tiempo, sin generar efectos secundarios.

La utilización del gen de IL-12 de cadena sencilla ahora espacio en el vector para la expresión de los ácidos nucleicos en comparación con la utilización de genes que codifican para las dos subunidades de la IL-12. Por consiguiente, esta secuencia posibilita la utilización de vectores relativamente pequeños, tales como por ejemplo los vectores adenovirales, en los que a pesar de ello se encuentran dos o más genes foráneos, que potencien la inmunoterapia, además del gen para IL-12 de cadena sencilla.

Los vectores según la invención están destinados para el tratamiento de mamíferos, en particular para el tratamiento de seres humanos. Las siguientes referencias a determinadas secuencias génicas se refieren por consiguiente preferentemente a secuencias humanas. Sin embargo, las secuencias génicas pueden proceder también de otras especies o modificarse en el marco de los intervalos de homología indicados (que se determinaron para la presente solicitud por medio del software BLAST) con procedimientos conocidos en el estado de la técnica, siempre que la actividad de las proteínas (inmunoestimulante y/o unión a células T) permanezca en el intervalo de por lo menos el 50%, preferentemente por lo menos el 70% de la actividad correspondiente del producto génico humano. Los intervalos de homología indicados se refieren a la región que codifica en el gen nativo para la actividad biológica. Siempre que se empleen secuencias de ácido nucleico que codifican para proteínas de fusión, el intervalo de homología se refiere por consiguiente a la parte que codifica para dicha actividad biológica (IL-12, coestimulador 4-1BB). Están comprendidas las variaciones de la secuencia génica que conducen a una potenciación de la actividad de las proteínas.

En el marco de la presente invención se emplea la expresión "secuencias que codifican para una proteína coestimuladora" para denominar secuencias que en caso de expresión en células humanas generan proteínas, que se encuentran como proteínas de superficie celular y a las que se unen específicamente receptores de las células T. En el caso de la unión a una célula T, las proteínas coestimuladoras potencian la reacción inmunitaria. En el estado de la técnica se conocen las proteínas coestimuladoras correspondientes, por ejemplo ligando 4-1BB (4-1BBL), B7-1 (también denominada CD80) y B7-2.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, el vector comprende secuencias que codifican para la proteína coestimuladora ligando 4-1BB, en particular secuencias con una homología de secuencia de por lo menos el 40%, preferentemente por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con la secuencia mostrada en la figura 21, presentando la proteína codificada por la secuencia la capacidad de unirse específicamente a células T. En el estado de la técnica se conocen pruebas de actividad adicionales para 4-1BBL (Vinay DS, Kwon BS. *Semin. Immunol.*, 1998, 10:481-9. Review; Kwon *et al.*, *Mol Cells.*, 2000, 10:119-26).

En el marco de la presente invención, una proteína se denomina IL-12 de cadena sencilla, cuando la proteína consta de una secuencia de aminoácidos que comprende las dos subunidades de la IL-12 natural como proteína de fusión. Las secuencias de ácido nucleico que codifican para una IL-12 de cadena sencilla presentarán normalmente una homología de secuencia de por lo menos el 40%, preferentemente por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con las secuencias mostradas en las figuras 19 y 20. Las secuencias mostradas representan la parte de IL-12 del gen de fusión. El experto en la técnica conoce secuencias que unen las subunidades y en caso de determinar la homología no se tienen en cuenta. La IL-12 de cadena sencilla presenta además una actividad inmunoestimulante, que no es esencialmente peor que la actividad correspondiente de la IL-12 natural en forma heterodimérica. Uno de los efectos de la IL-12 humana en la inmunoestimulación consiste en iniciar la liberación de interferón gamma. La actividad inmunoestimulante de la IL-12 de cadena sencilla asciende a por lo menos el 50%, preferentemente por lo menos el 70% de la actividad correspondiente de la IL-12 natural. La actividad de las proteínas puede compararse mediante procedimientos de prueba *in vitro* conocidos (por ejemplo utilizando pruebas *in vitro* para una comparación de actividad de IL-12 en Lieschke *et al.*, citado anteriormente). Según una forma de realización especialmente preferida de la invención, la actividad inmunoestimulante de la IL-12 de cadena sencilla es incluso mayor, o esencialmente mayor, que la actividad correspondiente de la IL-12 natural.

En una forma de realización adicional, la presente invención comprende además vectores que codifican para citocinas adicionales, para proteínas con actividad citocina y/o para proteínas coestimuladoras. Se denominan proteínas con actividad citocina, proteínas que presentan la actividad inmunoestimulante de una citocina, pero no presentan ninguna relación estructural con las citocinas. En el estado de la técnica se conocen agonistas de citocina correspondientes, por ejemplo anticuerpos frente a receptor de citocina agonistas.

Por consiguiente, además de dichas secuencias específicas que codifican para IL-12 de cadena sencilla y la proteína coestimuladora 4-1BB, los vectores según la invención pueden presentar secuencias que codifican para una o varias citocinas adicionales, que activan las células T y/o B, o una o varias proteínas coestimuladoras adicionales.

La invención se refiere en particular a vectores, que comprenden secuencias que codifican para IL-12 de cadena sencilla, ligando 4-1BB e IL-2. En el marco de la presente invención una proteína se denomina IL-2, cuando se codifica por una secuencia que presenta una homología de secuencia de por lo menos el 40%, preferentemente de por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con la secuencia mostrada en la figura 22. Las secuencias que codifican para IL-2 utilizadas en el marco de la presente invención presentan además esencialmente la actividad inmunoestimulante de la IL-2 natural, es decir en el marco de la presente invención se utilizan secuencias que codifican para IL-2, que presentan *in vitro* una actividad inmunoestimulante, que corresponde por lo menos a aproximadamente el 70% de la actividad de la IL-2 natural. En el estado de la técnica se conocen procedimientos *in vitro* correspondientes para la determinación de la actividad IL-2. Preferentemente se utiliza el procedimiento descrito en Gillis *et al.* (J Immunol., 1978, 120 (6): 2027-32) para la determinación de la actividad.

En una forma de realización adicional, los vectores según la invención comprenden además de las secuencias que codifican para IL-12 de cadena sencilla, ligando 4-1BB e IL-2, además secuencias que codifican para la proteína coestimuladora B7-1 y/o B7-2.

En el marco de la presente invención una proteína coestimuladora se denomina B7-1 (o B7-2), cuando se codifica por un gen que presenta una homología de secuencia de por lo menos el 40%, preferentemente por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con la secuencia mostrada en la figura 23A (o B).

Según una forma de realización de la presente invención, los vectores comprenden además secuencias que posibilitan la expresión de las secuencias codificantes. Por tanto, los vectores según la invención pueden comprender un promotor y uno o varios sitios de entrada de ribosoma internos (IRES). Los promotores pueden presentar especificidad de tumor, es decir sólo expresarse en el tumor, o no ser activos en todas las células.

En determinadas formas de realización de la invención se prefieren promotores no específicos, dado que los promotores correspondientes por regla general se expresan mejor y estos vectores pueden utilizarse para el tratamiento de diferentes tumores.

Según la invención, se obtuvo una expresión especialmente elevada de los genes inmunoestimuladores con vectores que son por lo menos tricistrónicos y se caracterizan además porque por casete de expresión sólo contienen un promotor y para cada cistrón, que no se encuentra directamente detrás del promotor, presentan una secuencia de IRES. Al utilizar varios promotores en un casete de expresión, se estableció concretamente que éstos podían inhibirse mutuamente. Una combinación de promotores y secuencias de IRES condujo a una mejor expresión. Al utilizar secuencias de IRES diferentes entre sí en un vector resulta la ventaja adicional de que puede minimizarse la frecuencia de recombinación entre estas secuencias.

Al utilizar vectores tetracistrónicos puede ser ventajoso repartir los cistrones en varios casetes de expresión (véanse los ejemplos). En este caso, preferentemente hay un promotor por casete de expresión. Mediante el reparto en dos casetes de expresión, que preferentemente presentan en el vector una distancia máxima entre sí, los promotores se separan espacialmente y por consiguiente se reduce la inhibición mutua.

Las secuencias descritas presentan la ventaja especial de que las proteínas pueden expresarse especialmente bien en células humanas. Por consiguiente, el efecto ventajoso de las secuencias descritas para la inmunoterapia se basa según esta forma de realización también en la elevada expresión de las secuencias codificantes.

En el marco de la presente invención, los vectores constan preferentemente de ADN.

En el marco de la presente invención, un vector se denomina "vector viral", cuando se trata de una secuencia de ácido nucleico que comprende las secuencias de origen adenoviral, que permiten el empaquetamiento del ácido nucleico en envueltas virales.

En función del origen viral de las secuencias, los vectores pueden encontrarse como vectores adenovirales, vectores adenoasociados, vectores lentivirales, vectores VHS, vectores retrovirales, vectores baculovirales o vectores de virus Semliki-Forrest. En el caso de los vectores adenovirales puede tratarse de vectores adenovirales de primera (deleciones en las regiones E1 y E3 del sistema de clonación AdEasy; que puede obtenerse por ejemplo de QBiogene GmbH, Heidelberg) o de segunda generación (deleciones en E1, E2, E3, E4, etc.) o vectores adenovirales dependientes de un auxiliar. En el estado de la técnica se conocen de manera amplia vectores correspondientes (Nicklin SA, Baker AH. Curr Gene Ther., 2002, 2:273-93; Mah *et al.*, Clin Pharmacokinet., 2002, 41:901-11).

En una forma de realización especialmente preferida, la invención se refiere a un vector adenoviral, que comprende secuencias que codifican para IL-12 de cadena sencilla, ligando 4-1BB e IL-2. Los vectores adenovirales presentan la ventaja especial de que hay vectores correspondientes, que están autorizados para la utilización en la terapia génica del ser humano. Por consiguiente, los vectores son seguros para determinadas aplicaciones (por ejemplo tratamiento de tumores con administración local). Los vectores adenovirales pertenecen a los sistemas de vectores que se utilizan con mayor frecuencia en la práctica clínica y para los que existen la mayor cantidad de datos con

respecto a la seguridad de utilización.

Sin embargo, la cantidad de las secuencias foráneas de ácido nucleico que puede absorberse en vectores adenovirales es limitada. Por tanto, hasta el momento no era posible absorber más de dos genes que codifican para proteínas inmunoestimuladoras en un vector correspondiente. El desarrollo de vectores descrito en detalle a continuación soluciona este problema por primera vez y posibilita por consiguiente vectores adenovirales que, en comparación con los vectores conocidos, codifican para más proteínas inmunoestimuladoras. Por consiguiente, mediante la presente invención se ponen a disposición vectores de 3 genes adenovirales especialmente ventajosos, que también pueden denominarse vectores tricistrónicos. Además, por primera vez se ponen a disposición vectores adenovirales que expresan 4 genes, habiéndose repartido éstos en los ejemplos en dos casetes de expresión.

La presente invención se refiere además a partículas virales que comprenden los vectores según la invención. Se denominan partículas virales o viriones los ácidos nucleicos que están rodeados por las proteínas de envuelta de un virus.

Según una forma de realización adicional, la presente invención se refiere a fármacos que comprenden las partículas virales o los vectores según la invención. Las partículas virales o vectores según la invención pueden administrarse simplemente mezclados con un vehículo o junto con adyuvantes adicionales. Las partículas virales o vectores según la invención pueden introducirse, por ejemplo, en liposomas o liposomas con adenovirus competentes para la replicación (RCA; véase Yoon *et al.*, Curr Cancer Drug Targets, 2001, 1:85-107), encontrarse como adenovirus revestidos con polietilenglicol, como adenovirus enlazados a anticuerpos (es decir como virus que están unidos a un anticuerpo que presenta especificidad para el virus y un marcador celular, preferentemente un marcador celular tumoral), mezclados con RCA, como casete en un RCA o como RCA condicionante para la multiplicación en el tumor (RCA condicionante: RCA con la función E1 bajo la regulación de un promotor específico de tumor; van der Poel *et al.*, J Urol., 2002, 168:266-72).

La dosificación exacta de la partícula viral depende de la enfermedad que vaya a tratarse, del tipo de la forma de aplicación y de la estructura del vector utilizado y puede determinarse en cada caso por el experto en la materia mediante procedimientos convencionales. Los ácidos nucleicos según la invención posibilitan una destrucción o reducción significativa del tumor ya con una dosificación especialmente reducida. El fármaco presenta preferentemente una concentración por unidad de dosificación de no más de 1×10^{11} , preferentemente no más de 1×10^{10} , no más de 1×10^9 o no más de 1×10^7 . Sin embargo, la dosificación puede encontrarse también claramente por debajo de dichos intervalos e incluso ascender a no más de 1×10^6 . Los datos de dosificación se refieren en este caso al número de partículas virales infecciosas. En un modelo de tumor de rata pudo demostrarse que todos los animales sobrevivían a la inyección de tumor durante un tiempo de más de un año en el caso de un tratamiento con una dosificación de 5×10^7 partículas virales infecciosas. A un tratamiento con una dosificación de 5×10^5 partículas virales infecciosas sobrevivieron todavía aproximadamente el 90% de los animales. Por el contrario, todos los animales del grupo control murieron en los primeros 50 días tras la inyección de tumor. Estas dosificaciones se encuentran varios órdenes de magnitud por debajo de las dosificaciones que se propusieron en el estado de la técnica para tratamientos correspondientes.

El fármaco está formulado de manera que los vectores pueden suministrarse bien al tumor. Preferentemente, el fármaco se encuentra como disolución para inyección intratumoral. En el estado de la técnica se conoce la producción de disoluciones correspondientes. Alternativamente a esto, el fármaco puede estar formulado como material de soporte que libera el vector tras la implantación en el tumor a lo largo de un determinado periodo de tiempo. En el estado de la técnica se conocen materiales de vehículo correspondientes, tal como por ejemplo sulfato de celulosa o similar.

La presente invención se refiere finalmente a las partículas virales o vectores para el tratamiento de tumores, en particular para el tratamiento de tumores sólidos, tales como HCC, cáncer intestinal, cáncer de mama, etc. en el ser humano.

Según una forma de realización alternativa, la presente invención se refiere a la utilización de las partículas virales vectores para el tratamiento de enfermedades infecciosas o enfermedades por priones. Ya se ha propuesto una terapia inmunoestimulante, también en forma de una terapia génica, para el tratamiento de enfermedades infecciosas correspondientes (véase van der Meide *et al.*, Vaccine., 2002, 20:2296-302).

Por consiguiente, el efecto inmunoestimulante de las partículas virales y vectores según la invención presenta además potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades infecciosas, tal como por ejemplo para el tratamiento de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por virus de la hepatitis tipo A, B, C (VHA, VHB, VHC), por citomegalovirus (CMV) y por virus de papiloma humano VPH, que pueden conducir entre otros a carcinomas de cuello uterino. Las partículas virales o vectores también pueden utilizarse ventajosamente para el tratamiento de enfermedades por priones, dado que en este caso la inmunoestimulación no específica ha conducido ya en un modelo animal a resultados satisfactorios de curación (Sethi *et al.*, Lancet, 2002, 360:229-30).

Para la utilización médica según la invención, el vector se encuentra en una concentración de no más de 1×10^{11} ,

preferentemente no más de 1×10^{10} , no más de 1×10^9 o no más de 1×10^7 . Sin embargo, la dosificación puede encontrarse también claramente por debajo de dichos intervalos y ascender incluso a no más de 1×10^6 . Los datos de dosificación se refieren en este caso a su vez al número de partículas virales infecciosas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Pueden encontrarse datos más detallados con respecto a la producción y utilización de los vectores mencionados en los ejemplos además en la tesis doctoral de Reinhard Wähler con el tema "Adenovirale Immuntherapie solider Tumore am HCC-Modell der Ratte (*Rattus norvegicus*, Berkenhout 1769)" ("Inmunoterapia adenoviral de tumores sólidos en un modelo de HCC de rata") de la Facultad de Biología de la Universidad de Hamburgo.

Ejemplos

I. Construcción de los vectores Ad-1, Ad-2, Ad-3 y su evaluación *in vitro* e *in vivo*

II. Construcción del vector Ad-4

I. Construcción de los vectores Ad-1, Ad-2, Ad-3 y su evaluación *in vitro* e *in vivo*

1. Producción de los vectores

En primer lugar se clonaron los ADN murinos de scIL-12, 4-1BBL e IL-2 en el plásmido pTrident3 (figura 1). El resultado recibe el nombre de pT3-scIL12[IRES]4-1BBL[IRES]IL2 (sin ilustración). Antes se modificaron las regiones 5' de los marcos de lectura de los tres componentes y su distancia con respecto a los elementos IRES para la formación de un inicio de traducción optimizado.

Se clonó el casete de expresión tricistrónico así construido sin el promotor y las secuencias no traducidas 3' en el plásmido pShuttle-CMV del sistema AdEasy (QBiogene GmbH, Heidelberg). El resultado es el plásmido pShuttle-[CMV]scIL12[IRES]4-1BBL[IRES]IL2 (figura 2). Se comprobó completamente el casete [CMV]scIL12[IRES]4-1BBL[IRES]IL2 del plásmido mencionado en último lugar mediante secuenciación de ADN para determinar que fuera correcto.

Entonces se recombinó este constructo tras la cotransformación con el plásmido pAdEasy1 en la cepa de *E. coli* BJ5183 para dar el plásmido pAd-3 (véase la figura), que contiene todo el ADN recombinante para Ad-3.

Partiendo de pShuttle-[CMV]scIL12[IRES]4-1BBL[IRES]IL2 se clonaron los plásmidos para Ad-2, pShuttle-[CMV]scIL12[IRES]4-1BBL (véase la figura) y para Ad-1, pShuttle-[CMV]scIL12 (véase la figura) y de manera análoga a la producción de pAd-3 se generaron los plásmidos pAd-2 y pAd-1.

Se transfectaron los adenovirus a partir de los precursores plasmídicos tras la liberación por medio de digestión con PacI en células HEK293 y se aislaron y multiplicaron las placas virales que se produjeron (es decir como partículas virales).

Visión general con respecto a los casetes de expresión: figura 1.

Pruebas de expresión

2.1. IL-12

Se infectaron células de hepatoma de rata, McA-RH7777, con los virus (partículas virales) Ad-1, Ad-2 y Ad-3 y se cuantificó la expresión de IL-12 tras tiempos diferentes en el sobrenadante de cultivo celular por medio de ELISA de IL-12 p70.

Visión general: figura 2.

2.2 4-1BBL

Se infectaron células de hepatoma de rata, McA-RH7777, con los virus (partículas virales) Ad-1, Ad-2 y Ad-3 y se comprobó la expresión de IL-12 tras tiempos diferentes por medio de citometría de flujo tras la tinción del 4-1BBL con el anticuerpo TKS-1 (BD Pharmingen, Heidelberg). Ad-1 servía en este caso como control, dado que no puede esperarse ninguna expresión de 4-1BBL.

Visión general: figura 3.

2.3 IL-2

Se infectaron células de hepatoma de rata, McA-RH7777, con los virus (partículas virales) Ad-1, Ad-2 y Ad-3 y se

cuantificó la expresión de IL-12 tras tiempos diferentes en el sobrenadante de cultivo celular por medio de ELISA de IL-2. Ad-1 y Ad-2 servían en este caso como controles, dado que no puede esperarse ninguna expresión de IL-2 (no mostrado).

5 Visión general: figura 4.

3. Evaluación *in vivo*

3.1 Ajuste a escala de la dosis 1

10 Se sometió a prueba el vector Ad-3 (figura 5a) en este modelo de rata para el carcinoma hepatocelular (HCC). Se utiliza la línea celular McA-RH7777 (carcinoma hepatocelular de rata), que es singénica con la rata parda, para el trasplante hepático subcapsular de tumores.

15 Se monitoriza el crecimiento tumoral tras la implantación de 1 millón de células por medio de tomografía de resonancia magnética (MRT) en colaboración con el Prof. Dr. Gerrit Krupski-Berdien de la clínica radiológica del UKE antes y después de la inyección de la partícula viral. La figura 5b muestra la evolución de los volúmenes tumorales entre los días 3 y 12 tras la inyección del virus. El efecto muy claro en este breve periodo de tiempo del vector depende de la dosis y alcanza a la dosis máxima una reducción de los volúmenes tumorales de hasta el 27% del tamaño en el momento de la inyección del virus. Este resultado se documenta en la figura 6 con imágenes de MRT seleccionadas de animales individuales, para ilustrar mejor el tamaño del tumor en relación con el tamaño del animal.

25 Debido a estos datos se estableció la dosis para el tratamiento de larga duración de grupos de animales mayores con hasta 5×10^7 partículas infecciosas por tumor. En estudios posteriores se determinó ahora el efecto de los vectores individuales (Ad-1 a Ad-3) a esta dosis reducida. Tal como se muestra en el esquema en la figura 7, se implantaron los tumores, tras 14 días se trataron entonces 6 animales en los grupos A con el vector y se analizaron los parámetros de la respuesta inmunitaria antitumoral tras 2 semanas más. En cada caso 10 animales forman los grupos B (grupo de larga duración). A diferencia del estudio de ajuste a escala de la dosis (figuras 5 y 6) se implantaron ahora dos tumores, de los que sólo uno se trató con el virus, para determinar los efectos distales de la inmunoestimulación. Los grupos B servían para el análisis de la cinética de larga duración de la reducción tumoral y de la tasa de supervivencia. Tras tres meses en este esquema en el caso de los animales supervivientes le sigue una implantación tumoral intrahepática adicional para evaluar la memoria inmunológica con respecto al reconocimiento de y la lucha contra recidivas de tumor. Durante tres meses más se determina la tasa de supervivencia. Nuestros datos muestran también a la dosis seleccionada de 5×10^7 una contención del crecimiento tumoral en el intervalo de los primeros 14 días. Se observaron los grupos B ya durante 100 días. Los resultados de la reducción tumoral mediante nuestro tratamiento se ilustran en forma de las imágenes de MRT en las figuras 8 a 10.

40 Las figuras documentan que a la dosis seleccionada en el plazo de 7 semanas tras la administración del virus se consiguió una eliminación completa de los tumores hepáticos inyectados pero también los no inyectados. Es representativo el efecto adicional (véase fila Ad-2 en la figura 8-10), de que también se eliminaron completamente las metástasis en el hígado y en la cavidad abdominal (Ad-2, semana 3).

45 El desarrollo de los volúmenes tumorales determinados a partir de los datos de MRT se representa y explica en la figura 11. La evolución del estudio expresada como la tasa de supervivencia en % dentro de los grupos tratados se ilustra en la figura 12. En el marco de los experimentos con animales se comprobó la presencia de IL-12 en el suero de las ratas. Igualmente se determinó la presencia de interferón gamma, que se liberó tras la estimulación de IL-12 de células inmunitarias y es responsable de una gran parte de los efectos antitumorales. También podía comprobarse claramente la presencia de interferón gamma. Adicionalmente a estas determinaciones se comprobó la presencia de células T dirigidas específicamente contra el tumor en una denominada prueba de citotoxicidad. Se caracterizó la respuesta de las células inmunitarias en ese momento también en preparaciones tisulares de los animales tratados. En el tejido tumoral tratado pudo comprobarse la presencia de células CD8+, células CD4+, macrófagos y células citolíticas naturales en una cantidad aumentada en comparación con el tejido tratado con vector control.

3.2 Protocolo para la realización del estudio de larga duración:

60 Se implantaron dos tumores mediante la inyección de células McA-RH7777. Se inyectaron las células en dos lóbulos hepáticos diferentes. Para un tumor se utilizaron 1 millón de células. En este tumor del lado izquierdo se llevó a cabo posteriormente la inyección de virus. Se implantó un tumor adicional en el lado derecho con 650.000 células. Este tumor servía como modelo de metástasis intrahepático. En este tumor se comprobó la eficacia de las células inmunitarias estimuladas en un foco tumoral distal. Los resultados se muestran en las figuras 9 a 12 y 28 a 30.

65

II. Construcción de Ad-4:

Con un sistema de inserción distinto al de la recombinación homóloga en células de *E. coli* se inserta un casete de expresión para B7-1 en la posición de la región E3 adenoviral. Esta región es funcionalmente inactiva, dado que partes grandes de esta región están delecionadas en los vectores empleados en este caso. El casete de expresión dispone de un promotor propio de la fosfoglicerato cinasa humana o un promotor de potencia similar.

La producción de los virus se realiza de manera equivalente a la del protocolo descrito anteriormente.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 Representación de visión general de los vectores Ad-1 a Ad-3.

Figura 2 Determinación de la cantidad de interleucina en el sobrenadante de cultivo celular de células McA-RH7777 tras la transfección con Ad-1, Ad-2 y Ad-3. Las cantidades de vector, que deben utilizarse para los experimentos con animales, se ajustaron con respecto a la expresión idéntica de interleucina-12. La figura 2 muestra la evolución en el tiempo de la expresión a lo largo de 3 días en las células de hepatoma de rata McA-RH7777. Procedimiento: se infectaron células McA-RH7777 a MOI de 10 con Ad-1, Ad-2 o Ad-3. Se acumularon los sobrenadantes en los días 0, 1, 2, y 3 tras la infección. Se determinaron las concentraciones de scIL-12 por medio de ELISA con un anticuerpo anti-IL-12p70 de ratón (Pharmingen).

Figura 3 Comprobación de la presencia de 4-1BBL en los cultivos de células McA-RH7777. Determinación por citometría de flujo de la expresión de 4-1BBL. Ad-2 y Ad-3 expresan 4-1BBL, Ad-1 no lo expresa. Procedimiento: se infectaron células McA-RH7777 con las concentraciones virales equiparadas a MOI 10 con Ad-1, Ad-2 o Ad-3. Se recogieron las células 24 h tras la infección y se incubaron con un anticuerpo monoclonal de rata anti-4-1BBL de ratón (TKS-1, Pharmingen) y para la comprobación se tiñeron con anticuerpo policlonal de cabra anti-Ig de rata conjugado con R-PE (Pharmingen).

Figura 4 Expresión de IL-2 en los cultivos de células McA-RH7777 a lo largo de 3 días. Ad-3 expresa en moles 466 veces más IL-12 que IL-2 (calculado para el día 3). Procedimiento: se infectaron células McA-RH7777 con Ad-3 a MOI 10. Se acumularon los sobrenadantes en el día 0, 1, 2, 3. Se determinaron las concentraciones de IL-2 por medio de ELISA utilizando un anticuerpo anti-IL-2 de ratón (Pharmingen).

Figura 5 Estudio de ajuste a escala de la dosis. Variación del tamaño del tumor en el plazo de 9 días tras el tratamiento con Ad3. Procedimiento: se midieron los volúmenes tumorales por medio de MRT en un intervalo de 9 días. El tamaño de referencia del 100% se refiere al tamaño del tumor en el día 3 tras la inyección del virus (1ª MRT), el tamaño final mostrado en este caso se midió en el día 12 tras la administración del virus (2ª MRT). Se infectó el vector Ad3 (a) en las dosis indicadas (i.p. = partículas infecciosas) en tumores con un tamaño de entre 7 y 11 mm de diámetro (b).

Figura 6 Imágenes de MRT del estudio de ajuste a escala de la dosis. Procedimiento: se examinaron tumores, que se habían tratado con de 10^7 a 10^9 partículas virales infecciosas Ad-3 o con 10^9 partículas infecciosas Ad-GFP (control), en el día 3 y el día 12 tras la inyección por medio de MRT.

Figura 7 Representación esquemática del desarrollo de los ensayos con animales utilizando Ad-1, Ad-2 y Ad-3.

Figura 8 Imágenes de MRT de los tumores antes de la inyección de virus, semana 0.

Figura 9 Imágenes de MRT de los tumores después de la inyección de virus, semana 3.

Figura 10 Imágenes de MRT de los tumores después de la inyección de virus, semana 7.

Figura 11 Representación de la evolución de los tamaños de tumor, calculados a partir de los datos de MRT. Procedimiento: se monitorizaron los volúmenes tumorales totales mediante MRT: un día antes, así como 3 y 7 semanas después de la administración de virus se determinaron los tamaños. Grupo control Ad-GFP: 9 animales; grupos tratados de manera inmunitaria: en cada caso 10 animales en los grupos Ad-1, Ad-2 y Ad-3. En el grupo Ad-1 sólo una rata mostró un crecimiento tumoral progresivo. Todos los animales del grupo control murieron en el plazo de 7 semanas.

Figura 12 Tasa de supervivencia a largo plazo de los animales de ensayo hasta 100 días tras la inyección de virus.

Figura 13 Mapa del vector pTrident3.

Figura 14 Mapa del vector pShuttle-[CMV]IL12[IRES]4-1BBL[IRES]IL-2.

Figura 15 Mapa del vector pShuttle-[CMV]IL12[IRES]4-1BBL.

Figura 16 Mapa del vector pShuttle-[CMV]IL12.

Figura 17 Mapa del vector pAd-3.

Figura 18 Secuencia del casete de expresión tricistónico, que contiene ADN murinos, corresponde al inserto Ad-3 de la figura 1.

Figura 19 Secuencia codificante de la IL-12 humana de 40 kDa.

Figura 20 Secuencia codificante de la IL-12 humana de 35 kDa.

Figura 21 Secuencia codificante del 4-1BBL humano.

Figura 22 Secuencia codificante de la IL-2 humana.

Figura 23 Secuencia codificante de las B7-1 y B7-2 humanas.

Figuras 24 a 27 Secuencia de diferentes vectores

Figura 28 Representación de la eficacia en un periodo de tiempo de observación de hasta un año. El gráfico muestra el porcentaje de ratas vivas en cada momento (tasa de supervivencia 1 = 100% de los animales de un grupo). Grupos de tratamiento: Ad-3, 5×10^6 (n=12), Ad-3, 5×10^7 (n=10). Grupo control: 5×10^8 Ad-GFP (n=9). En este estudio de larga duración se implantaron dos tumores hepáticos en cada animal. 2 semanas más tarde (en el día 0 en la ilustración) se trató uno de los dos tumores una vez mediante una inyección de vector. El volumen tumoral se encontraba a aproximadamente 1 ml en ese momento. La figura muestra que los animales control (tratados con Ad-GFP) morían en el plazo de 47 días tras la inyección de vector. En el grupo tratado con 5×10^6 i.u. ("unidad infecciosas" o partículas infecciosas) de Ad-3 un animal murió tras 90 días y en el grupo tratado con 5×10^7 i.u. de Ad-3 sobrevivieron todos los animales. "Nueva exposición": en el grupo tratado con 5×10^7 i.u. de Ad-3 se implantaron en todos los animales 92 días (13 semanas) tras la inyección de vector de nuevo tumores en el hígado. El implante celular tumoral desapareció sin tratamiento adicional en los 10 animales.

Figura 29 Representación de los efectos sobre el crecimiento tumoral tras el tratamiento con Ad-1 y Ad-3 en comparación con un vector control (Ad-GFP). A este respecto se aplicaron para Ad-1 y Ad-3 dos niveles de dosis diferentes y se determinaron los tamaños de tumor 2 semanas tras el tratamiento. Número de animales por grupo: n=3. La figura muestra la variación de los volúmenes tumorales a diferentes dosis de vector de Ad-1 y Ad-3. Se aplicaron 1×10^6 células tumorales MH-7777A en el lóbulo hepático derecho y dos semanas después se inyectó el vector en el tumor izquierdo. Se llevaron a cabo exámenes de MRT un día antes y 13 días después de la aplicación de vector. A 5×10^6 i.u. de Ad-1 el volumen tumoral medio aumenta claramente mientras que a 1×10^7 i.u. de Ad-1 sólo aumenta mínimamente. Este aumento sólo mínimo puede establecerse para Ad-3 ya a una dosis de 5×10^6 i.u., por el contrario a 1×10^7 i.u. ya es evidente una reducción. Con ello se demuestra que Ad-3 es claramente más eficaz que Ad-1. Los valores para 1×10^7 i.u. de Ad-3 se determinaron en el día 3 y el día 12 tras la inyección de vector. Los controles (Ad-GFP) aumentan mucho en el plazo del periodo de tiempo de observación de 2 semanas. No se tuvieron en cuenta para el cálculo las metástasis extrahepáticas en los animales en los que aparecieron.

Listado de secuencias

<110> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

<120> Ácidos nucleicos y su utilización para la terapia génica

<130> P61712

<140> documento DE 102 48 141.5

<141> 11-10-2002

<160> 11

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 5252

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector con casete de expresión tricistónico como inserto

5

<400> 1

tagtaatcaa ttacgggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg cgttacataa	60
cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata	120
atgacgtatg ttcccatagt aacgccaaata gggactttcc attgacgtca atgggtggag	180
tatttaagggt aaactgcccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc aagtacgccc	240
cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta catgacctta	300
tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgctattac catggtgatg	360
cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg atttccaagt	420
ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg ggactttcca	480
aaatgtcgta acaactccgc ccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt acggtgggag	540
gtctatataa gcagagctgg tttagtgaac cgtcagatcc gctagagatc tggatccgaa	600
ttcgccgcca ccatgggtcc tcagaagcta accatctcct ggtttgccat cgttttgctg	660
gtgtctccac tcatggccat gtgggagctg gagaaagacg tttatgttgt agaggtggac	720
tggactcccg atgcccctgg agaaacagtg aacctcacct gtgacacgcc tgaagaagat	780
gacatcacct ggacctcaga ccagagacat ggagtcatag gctctggaaa gacctgacc	840
atcactgtca aagagtttct agatgctggc cagtacacct gccacaaagg aggcgagact	900
ctgagccact cacatctgct gctccacaag aaggaaaatg gaatttggtc cactgaaatt	960
ttaaaaaatt tcaaaaacaa gactttcctg aagtgtgaag caccaaatta ctccggacgg	1020
ttcacgtgct catggctggg gcaaagaaac atggacttga agttcaacat caagagcagt	1080
agcagttccc ctgactctcg ggcagtgaca tgtggaatgg cgtctctgtc tgcagagaag	1140
gtcacactgg accaaagggg ctatgagaag tattcagtgt cctgccagga ggatgtcacc	1200
tgcccactg ccgaggagac cctgcccatt gaactggcgt tggaagcacg gcagcagaat	1260
aaatatgaga actacagcac cagcttcttc atcagggaca tcatcaaacc agacccgccc	1320
aagaacttgc agatgaagcc tttgaagaac tcacaggtgg aggtcagctg ggagtaccct	1380

ES 2 440 951 T3

gactcctgga gcactcccca tccctacttc tccctcaagt tctttgttcg aatccagcgc 1440
 aagaaagaaa agatgaagga gacagaggag ggggtgtaacc agaaaggtgc gttcctcgta 1500
 gagaagacat ctaccgaagt ccaatgcaaa ggcgggaatg tctgcgtgca agctcaggat 1560
 cgtattaca attcctcatg cagcaagtgg gcatgtgttc cctgcagggt ccgatccggt 1620
 ggcggtggct cgggcggtgg tgggtcgggt ggcggcggat ctagggtcat tccagtctct 1680
 ggacctgcca ggtgtcttag ccagtcccg aacctgctga agaccacaga tgacatggtg 1740
 aagacggcca gagaaaagot gaaacattat tctgcactg ctgaagacat cgatcatgaa 1800
 gacatcacac gggaccaaac cagcacattg aagacctgtt taccactgga actacacaag 1860
 aacgagagtt gcctggctac tagagagact tcttcacaa caagaggag ctgcctgcc 1920
 ccacagaaga cgtctttgat gatgaacctg tgccttggtg gcatctatga ggacttgaag 1980
 atgtaccaga cagagttcca ggccatcaac gcagcacttc agaatcacia ccatcagcag 2040
 atcattctag acaagggcat gctgggtggc atcgatgagc tgatgcagtc tctgaatcat 2100
 aatggcgaga ctctgcgcca gaaacctct gtgggagaag cagacctta cagagtgaag 2160
 atgaagctct gcctcctgct tcacgccttc agcaccgcg tctgacct caacagggtg 2220
 atgggtatc tgagctccgc ctgagaattg atccggatta gtccaatttg ttaaagacag 2280
 gatgaagctt aaaacagctc tgggggtgta cccacccag aggccacgt ggcggctagt 2340
 actccggtat tgcggtaccc ttgtacgct gttttatact cccttccgt aacttagacg 2400
 caaaaacca agttcaatag aagggggtac aaaccagtac caccacgaac aagcacttct 2460
 gtttccccgg tgatgtcgta tagactgctt gcgtgggtga aagcgacgga tccgttatcc 2520
 gcttatgtac ttcgagaagc ccagtaccac ctcggaatct tcgatgcgtt gcgctcagca 2580
 ctcaacccca gagtgtagct taggctgatg agtctggaca tccctcaccg gtgacggtgg 2640
 tccaggctgc gttggcggcc tacctatggc taacgccatg ggacgctagt tgtgaacaag 2700
 gtgtgaagag cctattgagc tacataagaa tccctcggcc cctgaatgcg gctaatacca 2760
 acctcggagc aggtggctac aaaccagtga ttggcctgtc gtaacgcgca agtccgtggc 2820
 ggaaccgact actttgggtg tccgtgtttc cttttatttt attgtggctg cttatggtga 2880
 caatcacaga ttgttatcat aaagcgaatt ggattgcggc cgcgccacca tggaccagca 2940
 cacacttgat gtggaggata ccgcggatgc cagacatcca gcaggtaactt cgtgccctc 3000
 ggatgcggcg ctccctcagag ataccgggt cctgcgggac gctgcgctcc tctcagatac 3060
 tgtgcgcccc acaaatgcg cgtcccccac ggatgctgac taccctgcg ttaatgttcg 3120
 ggatgcgag ggcgcgtggc cgcctgact gaacttctgt tccgcacc caaagctcta 3180
 tggcctagtc gctttgggtt tgcgtcttct gatcgccgc tgtgttccca tcttcaccg 3240
 caccgagctt cggccagcgc tcacaatcac cactcgcgc aacctgggtg cccgagagaa 3300
 taatgcagac caggtcaccc ctgtttccca cattggctgc cccaacacta cacaacaggg 3360
 ctctcctgtg ttgcgaagc tactggctaa aaaccaagca tcgttgtgca atacaactct 3420

ES 2 440 951 T3

gaactggcac agccaagatg gagctgggag ctcatacctt tctcaagggtc tgagggtacga 3480
 agaagacaaa aaggagtttg tggtagacag tcccgggctc tactacgtat ttttggaact 3540
 gaagctcagt ccaacattca caaacacagg ccacaagggtg cagggctggg tctctcttgt 3600
 tttgcaagca aagcctcagg tagatgactt tgacaacttg gccctgacag tggaaactgtt 3660
 ccttctctcc atggagaaca agtttagtga ccgttccttg agtcaactgt tgctcctgaa 3720
 ggctggccac cgcctcagtg tgggtctgag ggcttatctg catggagccc aggatgcata 3780
 cagagactgg gagctgtctt atcccaacac caccagcttt ggactctttc ttgtgaaacc 3840
 cgacaacca tgggaatgag aactatcctt cttgtgactg gcgcgcctga tcaatcgatg 3900
 tttaaacgtt attttccacc atattgccgt cttttggcaa tgtgaggggc cggaaacctg 3960
 gccctgtctt cttgacgagc attcctaggg gtctttcccc tctcgccaaa ggaatgcaag 4020
 gtctgttgaa tgcctggaag gaagcagttc ctctggaagc ttcttgaaga caaacaaagt 4080
 ctgtagcgac cctttgcagg cagcgggaacc cccacctgg cgacaggtgc ctctgcccgc 4140
 aaaagccacg tgtataagat acacctgcaa aggcggcaca accccagtgc cacgttgtga 4200
 gttggatagt tgtggaaaga gtcaaatggc tctcctcaag cgtattcaac aaggggctga 4260
 aggatgccc gaaggtaccc cattgtatgg gatctgatct ggggcctcgg tgcacatgct 4320
 ttacgtgtgt ttagtcgagg ttaaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac ggggacgtgg 4380
 ttttcttttg aaaaacacga ttctcgagac tagtgccacc atgtacagca tgcagctcgc 4440
 atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc gcaccactt caagctccac 4500
 ttcaagctct acagcgggaag cacagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca 4560
 cctggagcag ctgttgatgg acctacagga gctcctgagc aggatggaga attacaggaa 4620
 cctgaaactc cccaggatgc tcaccttcaa attttacttg cccaagcagg ccacagaatt 4680
 gaaagatctt cagtgcctag aagatgaact tggacctctg cggcatgttc tggatttgac 4740
 tcaaagcaaa agctttcaat tgggaagatgc tgagaatttc atcagcaata tcagagtaac 4800
 tgttgtaaaa ctaaagggtc ctgacaacac atttgagtgc caattcgatg atgagtcagc 4860
 aactgtggtg gactttctga ggagatggat agccttctgt caaagcatca tctcaacaag 4920
 cctcaataa ctatgtaacg cgtgctagca tggccggccg cggccgcccg cgtcagagcc 4980
 taagcttcta gataagatat ccgatccacc ggatctagat aactgatcat aatcagccat 5040
 accacatttg tagaggtttt acttgcttta aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg 5100
 aaacataaaa tgaatgcaat tgttgttgtt aacttgctta ttgcagctta taatggttac 5160
 aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat ttttttact gcattctagt 5220
 tgtggtttgt ccaaactcat caatgtatct ta 5252

<210> 2

<211> 987

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 440 951 T3

<400> 2

```

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctccctc      60
gtggccatat gggaaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat    120
gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg    180
accttggacc agagcagtga ggtcttaggc totggcaaaa ccttgaccat ccaagtcaaa    240
gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg    300
ctctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag    360
aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc    420
acctgctggt ggctgacgac aatcagta ct gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga    480
ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc    540
agagggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgccctgcca    600
gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat    660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgacct acccaagaac    720
ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac    780
acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag    840
agcaagagag aaaagaaa tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc    900
cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcggggc caggaccgct actatagctc atcttggagc    960
gaatgggcat ctgtgccctg cagttag                                     987

```

5 <210> 3
 <211> 762
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 3

ES 2 440 951 T3

atgtggcccc ctgggtcagc ctcccagcca ccgccctcac ctgccgaggc cacaggtctg 60
catccagcgg ctgcacctgt gtccctgcag tgcgggtcca gcatgtgtcc agcgcgcagc 120
ctcctccttg tggctacctt ggtcctcctg gaccacotca gtttggccag aaacctcccc 180
gtggccactc cagacccagg aatgttccca tgccttcacc actcccaaaa cctgctgagg 240
gccgtcagca acatgctcca gaaggccaga caaactctag aattttaccc ttgcacttct 300
gaagagattg atcatgaaga tatcacaaaa gataaaacca gcacagtggg ggccctgttta 360
ccattggaat taaccaagaa tgagagttgc ctaaattcca gagagacctc tttcataact 420
aatgggagtt gcctggcctc cagaaagacc tcttttatga tggccctgtg ccttagtagt 480
atztatgaag acttgaagat gtaccaggtg gagttcaaga ccatgaatgc aaagottctg 540
atggatccta agaggcagat ctttctagat caaaacatgc tggcagttat tgatgagctg 600
atgcaggccc tgaatttcaa cagtgcagct gtgccacaaa aatcctcctt tgaagaaccg 660
gatttttata aaactaaaat caagctctgc atacttcttc atgctttcag aattcggggca 720
gtgactattg atagagtgat gagctatctg aatgcttctt aa 762

<210> 4

<211> 768

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

gtcatggaat acgcctctga cgcttcaactg gaccccgagg ccccggtggc tcccgcgccc 60
cgcgctcgcg cctgcgcgt actgccttgg gccctggctg cggggctgct gctgctgctg 120
ctgctcgtctg ccgcctgcgc cgtcttcttc gccctgccct gggcctgtgc cggggctcgc 180
gcctcgcccg gctccgaggc cagcccgaga ctccgcgagg gtcccgagct ttgcgccgac 240
gatcccgccg gcctcttgga cctgcggcag ggcattgttg cgcagctggt ggcccaaaat 300
gttctgctga tgcaggggct cctgagctgg tacagtacc caggcctggc aggcgtgtcc 360
ctgacggggg gcctgagcta caaagaggac acgaaggagc tgggtggtggc caaggctgga 420
gtctactatg tcttctttca actagagctg cggcgctgtg tggccggcga gggctcaggc 480
tccgtttcac ttgcgtgca cctgcagcca ctgcgtctg ctgctggggc cgcgcacctg 540
gctttgaccg tggacctgcc accgcctcc tccgaggctc ggaactcggc cttcggtttc 600
cagggccgct tgcgtcacct gagtgcggc cagcgcctgg gcgtccatct tcacactgag 660
gccagggcac gccatgcctg gcagcttacc cagggcgcca cagtcttggg actcttcagg 720
gtgacccccg aaatcccagc cggactcctt tcaccgaggt cggaataa 768

<210> 5

<211> 473

<212> ADN

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 5

ES 2 440 951 T3

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaatte ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttcgac aaagaaaaca aagaaaacac agctacaact ggagcattta 120
ctgctggatt tacagatgat tttgaatgga attaataatt acaagaatcc caaactcacc 180
aggatgctca catttaagtt ttacatgccc aagaaggcca cagaactgaa acagcttcag 240
tgtctagaag aagaactcaa acctctggag gaagtgctga atttagctca aagcaaaaac 300
tttcaacttaa gaccocaggga cttaatcagc aatatcaacg taatagttct ggaactaaag 360
ggatctgaaa caacattcat gtgtgaatat gcagatgaga cagcaaccat tgtagaatth 420
ctgaacagat ggattacctt ttgtcaaagc atcatctcaa cactaacttg ata 473

<210> 6

<211> 865

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

atggggccaca cacggaggca gggaacatca ccatccaagt gtccatacct caattttcttt 60
cagctcttgg tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtgttatcca cgtgaccaag 120
gaagtgaaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgttga agagctggca 180
caaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatgggtgc tgactatgat gtctggggac 240
atgaatatat ggcccagtac aagaaccgga ccatctttga tatcactaat aacctctcca 300
ttgtgatcct ggctctgccc ccatctgacg agggcacata cgagtgtgtt gttctgaagt 360
atgaaaaaga cgctttcaag cggaacacc tggctgaagt gacgttatca gtcaaagctg 420
acttccctac acctagtata tctgactttg aaattccaac ttotaatatt agaaggataa 480
tttgctcaac ctctggaggt tttccagagc ctcaacctct ctgggttgaa aatggagaag 540
aattaaatgc catcaacaca acagtttccc aagatcctga aactgagctc tatgctgtta 600
gcagaaactg gatttcaata tgaacaacca ccacagcttc atgtgtctca tcaagtatgg 660
acatttaaga gtgaatcaga ccttcaactg gaatacaacc aagcaagagc attttctctga 720
taacctgctc ccatcctggg ccattacctt aatctcagta aatggaatth ttgtgatatg 780
ctgcctgacc tactgctttg cccaagatg cagagagaga aggaggaatg agagattgag 840
aagggaagt gtacgcctg tataa 865

<210> 7

<211> 972

15 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 7

ES 2 440 951 T3

```

atgggactga gtaacattct ctttgtgatg gccttcoctgc tctctggtgc tgctcctctg      60
aagattcaag cttatttcaa tgagactgca gacctgccat gccaatattgc aaactctcaa      120
aaccaaagcc tgagtgaact agtagtattt tggcaggacc aggaaaactt ggttctgaat      180
gaggtatact taggcaaaga gaaatttgac agtgttccatt ccaagtatat gggccgcaca      240
agttttgatt cggacagttg gacctgaga cttcacaatc ttcagatcaa ggacaagggc      300
ttgtatcaat gtatcatcca tcacaaaaag cccacaggaa tgattcgcat ccaccagatg      360
aattctgaac tgtcagtgtc tgctaacttc agtcaacctg aaatagtacc aatttctaatt      420
ataacagaaa atgtgtacat aaatttgacc tgctcatcta tacacggtta cccagaacct      480
aagaagatga gtgttttgct aagaaccaag aattcaacta tcgagtatga tgggtattatg      540
cagaaatctc aagataatgt cacagaactg tacgacgttt ccatcagctt gtctgtttca      600
ttccctgatg ttacgagcaa tatgaccatc ttctgtattc tggaaactga caagacggcg      660
cttttatctt caccctttct tatagagctt gaggaccttc agcctcccc agaccacatt      720
ccttggatta cagctgtact tccaacagtt attatatgtg tgatggtttt ctgtctaatt      780
ctatggaaat ggaagaagaa gaagcggcct cgcaactctt ataaatgtgg aaccaacaca      840
atggagaggg aagagagtga acagaccaag aaaagagaaa aaatccatat acctgaaaga      900
tctgatgaag cccagcgtgt ttttaaaagt tcgaagacat cttcatgoga caaaagtgat      960
acatgttttt aa                                                                972

```

<210> 8

<211> 11746

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Shuttle para Ad-3

10

<220>

<221> misc feature

<222> (1) .. (11746)

<223> "N" = "A", "G", "C" o "T"

15

<400> 8

ES 2 440 951 T3

aatgcgcgcgn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnttaatta annntccctt ccagctctct	60
gcccccttttg gattgaagcc aatatgataa tgaggggggtg gagtttgtga cgtggcgcg	120
ggcgtgggaa cggggcggtt gacgtagtag tgtggcgga gtgtgatgtt gcaagtgttg	180
cggaacacat gtaagcgacg gatgtggcaa aagtgaagtt tttggtgtgc gccgggtgtac	240
acaggaagtg acaatttttcg cgcgggtttta ggcggtatgtt gtagtaaatt tgggcgtaac	300
cgagtaagat ttggccattt tcgcgggaaa actgaataag aggaagtga atctgaataa	360
ttttgtgtta ctcatagcgc gtaannnta atagtaatca attacgggtt cattagttca	420
tagcccatat atggagttcc gcgttacata acttacggta aatggccgc ctggctgacc	480
gcccacacgac ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat	540
agggactttc cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg taaactgcc acttggcagt	600
acatcaagtg tatcatatgc caagtagcc cctattgac gtcaatgacg gtaaattggc	660
cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta	720
cgtattagtc atcgtatta ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atggcggtg	780
atagcggttt gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt	840
gttttggcac caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg cccattgac	900
gcaaattggc ggtaggcgtg tacgggtgga ggtctatata agcagagctg gtttagtgaa	960
cgcgcagatc cgctagagat ctggatccga attcgccgc accatgggtc ctcagaagct	1020
aacctctcc tggtttgcca tcgttttgcg ggtgtctcca ctcatggcca tgtgggagct	1080
ggagaaagac gtttatgttg tagaggtgga ctggactccc gatgcccctg gagaaacagt	1140
gaacctcacc tgtgacacgc ctgaagaaga tgacatcacc tggacctcag accagagaca	1200
tggagtcata ggctctggaa agacctgac catcactgtc aaagagtttc tagatgctgg	1260
ccagtacacc tgccacaaaag gaggcgagac tctgagccac tcacatctgc tgctccacaa	1320
gaaggaaaaat ggaatttggc cactgaaat tttaaaaaat ttcaaaaaca agactttcct	1380
gaagtgtgaa gcaccaaatt actccggacg gttcacgtgc tcatggctgg tgcaaagaaa	1440
catggacttg aagttcaaca tcaagagcag tagcagttcc cctgactctc gggcagtgac	1500
atgtggaatg gcgtctctgt ctgcagagaa ggtcacactg gaccaaaggg actatgagaa	1560

ES 2 440 951 T3

gtattcagtg	tectgccagg	aggatgtcac	ctgcccact	gccgaggaga	ccctgccc	1620
tgaactggcg	ttggaagcac	ggcagcagaa	taaataatgag	aactacagca	ccagcttctt	1680
catcagggac	atcatcaaac	cagaccgcc	caagaacttg	cagatgaagc	ctttgaagaa	1740
ctcacaggtg	gaggtcagct	gggagtagcc	tgactcctgg	agcactcccc	attcctactt	1800
ctccctcaag	ttctttgttc	gaatccagcg	caagaaagaa	aagatgaagg	agacagagga	1860
ggggtgtaac	cagaaagggtg	cgttcctcgt	agagaagaca	tctaccgaag	tccaatgcaa	1920
aggcgggaat	gtctgcgtgc	aagctcagga	tgcctattac	aattcctcat	gcagcaagtg	1980
ggcatgtgtt	ccctgcaggg	tccgatccgg	tggcggtggc	tggggcggtg	gtgggtcggg	2040
tggcggcgga	tctaggttca	ttcctagtctc	tggacctgcc	aggtgtctta	gccagtcccc	2100
aaacctgctg	aagaccacag	atgacatggg	gaagacggcc	agagaaaagc	tgaacatta	2160
ttcctgcact	gctgaagaca	tcgatcatga	agacatcaca	cgggaccaa	ccagcacatt	2220
gaagacctgt	ttaccactgg	aactacacaa	gaacgagagt	tgccctggcta	ctagagagac	2280
ttcttcacaca	acaagaggga	gctgcctgcc	cccacagaag	acgtctttga	tgatgacct	2340
gtgccttggt	agcatctatg	aggacttgaa	gatgtaccag	acagagtctc	aggccatcaa	2400
cgcagcactt	cagaatcaca	accatcagca	gatcattcta	gacaagggca	tgctggtggc	2460
catcgatgag	ctgatgcagt	ctctgaatca	taatggcgag	actctgcgcc	agaaacctcc	2520
tgtgggagaa	gcagacctt	acagagtga	aatgaagctc	tgcatcctgc	ttcacgcctt	2580
cagcaccgcg	gtcgtgacca	tcaacagggt	gatgggctat	ctgagctccg	cctgagaatt	2640
gatccggatt	agtcgaattt	gttaaagaca	ggatgaagct	taaaacagct	ctggggttgt	2700
accaccccca	gaggccacg	tggcggttag	tactccggta	ttgcggtacc	cttgtacgcc	2760
tgtttttatac	tcccttcccg	taacttagac	gcacaaaacc	aagttcaata	gaagggggta	2820
caaaccagta	ccaccacgaa	caagcacttc	tgtttccccg	gtgatgtcgt	atagactgct	2880
tgcgtgggtg	aaagcgacgg	atccgttatc	cgttatgta	cttcgagaag	cccagtagca	2940
cctcggaatc	ttcgatgcgt	tgcgctcagc	actcaacccc	agagtgtagc	ttaggtgat	3000
gagtctggac	atccctcacc	ggtgacggtg	gtccaggctg	cgttgccggc	ctacctatgg	3060
ctaaccgcat	gggacgctag	ttgtgaacaa	ggtgtgaaga	gcctattgag	ctacataaga	3120
atcctccggc	ccctgaatgc	ggctaatacc	aacctcgag	cagggtgtca	caaaccagtg	3180
attggcctgt	cgtaacgcgc	aagtcctggg	cggaaaccgac	tactttgggt	gtccgtgttt	3240
cctttttat	tattgtggct	gcttatgggtg	acaatcacag	attgttatca	taaagcgaat	3300
tggattgagg	cgcgcgccac	atggaccagc	acacacttga	tgtggaggat	accgcggatg	3360
ccagacatcc	agcaggtact	tcgtagccct	cggatgcggc	gctcctcaga	gataccgggc	3420
tcctcgcgga	cgcgtgcgtc	ctctcagata	ctgtgcgcgc	cacaaatgcc	gcgctcccca	3480
cggatgctgc	ctaccctgcg	gttaatgttc	gggatcgga	ggccgcgtgg	ccgcctgcac	3540
tgaacttctg	ttcccgccac	ccaaagctct	atggcctagt	cgttttggtt	ttgctgcttc	3600

ES 2 440 951 T3

tgatcgccgc	ctgtgttccct	atcttcaccc	gcaccgagcc	tgggccagcg	ctcacaatca	3660
ccacctcgcc	caacctgggt	acccgagaga	ataatgcaga	ccaggteacc	ccgttttccc	3720
acattggctg	ccccaaact	acacaacagg	gctctcctgt	gttcgccaag	ctactggcta	3780
aaaaccaagc	atcgtttgtg	aatacaactc	tgaactggca	cagccaagat	ggagctggga	3840
gctcatacct	atctcaaggc	ctgaggtacg	aagaagacaa	aaaggagttg	gtggtagaca	3900
gtcccgggct	ctactacgta	tttttggaac	tgaagctcag	tccaacattc	acaaacacag	3960
gccacaaggc	gcagggtcgg	gtctctcttg	ttttgcaagc	aaagcctcag	gtagatgact	4020
ttgacaactt	ggccctgaca	gtggaactgt	tcccttgctc	catggagaac	aagttagtgg	4080
accgttcctg	gagtcaactg	ttgctcctga	aggetggcca	ccgcctcagt	gtgggtctga	4140
gggettattc	gcatggagcc	caggatgcac	acagagactg	ggagctgtct	tatcccaaca	4200
ccaccagctt	tggactcttt	cttctgaaac	ccgacaaccc	atgggaatga	gaactatcct	4260
tcttgtgact	ggcgcgctg	atcaatcgat	gtttaaacgt	tattttccac	catattgccg	4320
tcttttgga	atgtgagggc	ccggaaacct	ggccctgtct	tcttgacgag	cattcctagg	4380
ggcttttccc	ctctcgccaa	aggaatgcaa	ggctctgttg	atgtcgtgaa	ggaagcagtt	4440
cctctggaag	cttcttgaag	acaaacaacg	tctgtagcga	ccctttgcag	gcagcggaac	4500
cccccaacct	gcgacaggtg	cctctgcggc	caaaagccac	gtgtataaga	tacacctgca	4560
aaggcggcac	aaccccagtg	ccacgtttgt	agttggatag	ttgtggaaaag	agtcaaattg	4620
ctctcctcaa	gcgtattcaa	caaggggctg	aaggatgccc	agaaggtaac	ccatcgtatg	4680
ggatctgata	tggggcctcg	gtgcacatgc	tttacgtgtg	tttagtcgag	gttaaaaaaa	4740
cgtctaggcc	ccccgaacca	cggggacgtg	gttttccttt	gaaaaacacg	attctcgaga	4800
ctagtgccac	catgtacagc	atgcagctcg	catcctgtgt	cacattgaca	cttgtgtctc	4860
ttgtcaacag	cgcacccact	tcaagctcca	cttcaagctc	tacagcggaa	gcacagcagc	4920
agcagcagca	gcagcagcag	cagcagcagc	acctggagca	gctgttgatg	gacctacagg	4980
agctcctgag	caggatggag	aattacagga	acctgaaact	cccaggatg	ctcaccttca	5040
aattttactt	gccaagcag	gccacagaat	tgaagatct	tcagtgccta	gaagatgaac	5100
ttggacctct	gcggcatgtt	ctggatttga	ctcaaagcaa	aagctttcaa	ttggaagatg	5160
ctgagaattt	catcagcaat	atcagagtaa	ctgttgtaaa	actaaagggc	tctgacaaca	5220
catttgagtg	ccaattcgat	gatgagtcag	caactgtggc	ggactttctg	aggagatgga	5280
tagccttctg	tcaaagcatt	atctcaacaa	gcctcaata	actatgtaac	gcgtgctagc	5340
atggccggcc	gcggccggcg	ccgtctgagc	ctaagcttct	agataagata	tccgatccac	5400
cggatctaga	taactgatca	taatcagcca	taccacattt	gtagaggttt	tacttgcttt	5460
aaaaaacctc	ccacacctcc	ccctgaacct	gaaacataaa	atgaatgcaa	ttgttgttgt	5520
taacttgttt	attgcagctt	ataatggtta	caaataaagc	aatagcatca	caaatttcac	5580
aaataaagca	tttttttcac	tgcattctag	ttgtggtttg	tccaaactca	tcaatgtatc	5640

ES 2 440 951 T3

ttaaogcnmn ntaaggggtgg gaaagaatat ataaggtggg ggtcttatgt agttttgtat	5700
ctgtttttgca gcagccgccc ccgccatgag caccaactcg tttgatggaa gcattgtgag	5760
ctcatatttg acaacgcgca tgcccccattg ggccgggggtg cgtcagaatg tgatgggctc	5820
cagcattgat ggtcgccccg tcctgccccg aaactctact accttgacct acgagaccgt	5880
gtctggaacg ccgttgagaga ctgcagcctc cgccgcccgt tcagccgctg cagccaccgc	5940
ccgcgggatt gtgactgact ttgctttcct gagcccgctt gcaagcagtg cagcttcccc	6000
ttcatccgcc cgcgatgaca agttgacggc tcttttggca caattggatt ctttgacccg	6060
ggaacttaab gtctgtttctc agcagctgtt ggatctgcgc cagcaggttt ctgccttgaa	6120
ggcttctctc cctcccaatg cggtttaaaa cataaataaa aaaccagact ctgtttggat	6180
ttggatcaag caagtgtctt gctgtcttta tttaggggtt ttgcgcgcgc ggtaggcccc	6240
ggaccagcgg tctcggtcgt tgagggtcct gtgtattttt tccaggacgt ggtaaagggtg	6300
actctggatg ttcagataca tgggcataag cccgtctctg ggggtggagg agcaccactg	6360
cagagcttca tgctgcgggg tgggtgtgta gatgatccag tcgtagcagg agcgtgggc	6420
gtggtgccta aaaatgtctt tcagtagcaa gctgattgcc aggggcaggc ccttggtgta	6480
agtgtttaca aagcggttaa gctgggatgg gtgcatacgt ggggatatga gatgcatctt	6540
ggactgtatt tttaggttgg ctatgttccc agccatatcc ctccggggat tcatgttgtg	6600
cagaaccacc agcacagtgt atccggtgca cttgggaaat ttgtcatgta gcttagaagg	6660
aaatgcgtgg aagaacttgg agacgccctt gtgacctcca agattttcca tgcattcgtc	6720
cataatgatg gcaatgggcc cacgggcggc ggccctgggc aagatatctc tgggatcact	6780
aacgtcatag ttgtgttcca ggatgagatc gtcataggcc atttttacaa agcgcgggcg	6840
gaggggtgca gactgcggta taatggttcc atccggccca ggggcgtagt taccctcaca	6900
gatttgcatt tcccacgctt tgagttcaga tggggggatc atgtctacct gcggggcgat	6960
gaagaaaacg gtttccgggg taggggagat cagctgggaa gaaagcagg tccctgagcag	7020
ctgcgaacta ccgcagccgg tgggcccgtg aatcacacct attaccgggt gcaactggta	7080
gttaagagag ctgcagctgc cgtcatcct gagcaggggg gccacttcgt taagcatgtc	7140
cctgaotcgc atgttttccc tgaccaaata cgcagaagg cgtcgcgcgc ccagcgatag	7200
cagttcttgc aaggaagcaa agtttttcaa cggtttgaga ccgtccgccc taggcattgct	7260
tttgagcgtt tgaccaagca gttccaggcg gtcccacagc tcggtcacct gctctacggc	7320
atctcgatcc agcatatctc ctctgttctc gggttggggc ggctttcgt gtacggcagt	7380
agtcggtgct cgtccagacg ggccagggtc atgtctttcc acgggcgcag ggtcctcgtc	7440
agcgtagtct gggtcacggg gaaggggtgc gctccgggct gcgcgctggc caggggtgcgc	7500
ttgaggctgg tccctgctgg gctgaagcgc tgccggtctt cgcctcgcc gtccggcagg	7560
tagcatttga ccatggtgtc atagtccagc cctccgcgg cgtggccctt ggccgcagc	7620
ttgcccttgg aggaggcgcc gcacgagggg cagtgcagac ttttgagggc gtagagcttg	7680

ES 2 440 951 T3

```

ggcgcgagaa ataccgattc cggggagtag gcacccgcgc cgcaggcccc gcagacggtc 7740
tcgcattcca cgagccaggt gagctctggc cgttcggggt caaaaaccag gtttccccc 7800
tgctttttga tgcgtttctt acctctgggt tccatgagcc ggtgtccacg ctccgtgacg 7860
aaaaggctgt ccgtgtcccc gtatacagac tnnngtttaa acgaattcnn natataaaat 7920
gcaagggtgt gctcaaaaaa tcaggcaaa cctcgcgcga aaaagaaagc acatcgtagt 7980
catgctcatg cagataaagg caggtaagct ccggaaccac cacagaaaaa gacaccatct 8040
ttctctcaaa catgtctgcg ggtttctgca taaacacaaa ataaaaatac aaaaaaacat 8100
ttaaacatta gaagcctgtc ttacaacagg aaaaacaacc cttataagca taagacggac 8160
tacggccatg ccggcgtgac cgtaaaaaaa ctggtcaccg tgattaaaaa gcaccaccga 8220
cagctcctcg gtcattgtcc gagtcataat gtaagactcg gtaaacacat caggttgatt 8280
catcggtcag tgctaaaaag cgaccgaaat agcccggggg aatacatacc cgcaggcgta 8340
gagacaacat tacagcccc ataggaggta taacaaaatt aataggagag aaaaacacat 8400
aaacacctga aaaacccctc tgctaggca aaatagcacc ctcccgctcc agaacaacat 8460
acagcgcttc acagcggcag cctaacagtc agccttacca gtaaaaaaga aaacctatta 8520
aaaaaacacc actcgacacg gcaccagctc aatcagtcac agtgtaaaaa agggccaagt 8580
gcagagcgag tatatatagg actaaaaaat gacgtaacgg ttaaagtcca caaaaaacac 8640
ccagaaaacc gcacgcgaac ctacgcccag aaacgaaagc caaaaaacc acaacttct 8700
caaactgtca ctccggtttt ccacggttac gtaacttccc attttaagaa aactacaatt 8760
cccaacacat acaagttact ccgccctaaa acctacgtca ccgcgccgt tcccacgccc 8820
cgcgccacgt cacaaactcc accccctcat tatcatattg gtttcaatcc aaaataaggt 8880
atattattga tgatnnntta attaaggatc cnnccgggtg gaaataccgc acagatgcgt 8940
aaggagaaaa tacgcacatc ggcgtctctc cgcttctctg ctcactgact cgctgcgctc 9000
ggctgttcgg ctgcggcgag cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac ggttatccac 9060
agaatcaggg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggcagggaa 9120
ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca 9180
caaaaatcga cgctcaagtc agagggtggc aaaccgcaca ggactataaa gataccaggc 9240
gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata 9300
cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgtttct catagctcac gctgtaggta 9360
tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccgttca 9420
gcccgaaccg tgcgccttat ccggtaaact tcgtcttgag tccaaccgg taagacacga 9480
cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtagggg 9540
tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagga cagtatttgg 9600
tatctgcgt ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccg 9660
caaacaaacc accgctggta gcggtggttt tttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag 9720

```

ES 2 440 951 T3

```

aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggctctgacg ctcagtggaa 9780
cgaaaactca cgttaagggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat 9840
ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc 9900
tgacagttac caatgcttaa tcagtgaggo acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc 9960
atccatagtt gcctgactcc cegtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc 10020
tgccccaggt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca cgggctccag atttatcagc 10080
aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc 10140
catccagtct attaatgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt 10200
gcgcaacgtt gttgnnnnaa aaaggatctt cacctagatc cttttcacgt agaaagccag 10260
tccgcagaaa cggctctgac cccggatgaa tgtcagctac tgggctatct ggacaagggg 10320
aaacgcaagc gcaaagagaa agcaggtagc ttgcagtggg cttacatggc gatagctaga 10380
ctgggcggtt ttatggacag caagcgaacc ggaattgccg gctggggcgc cctctggtaa 10440
ggttggggaag cctgcaaaag taaactggat ggctttctcg ccgccaagga tctgatggcg 10500
caggggatca agctctgac aagagacagg atgaggatcg ttctgcctga ttgaacaaga 10560
tggattgcac gcaggttctc cggccgcttg ggtggagagg ctattcggct atgactgggc 10620
acaacagaca atcggctgct ctgatgcgc cgtgttccgg ctgtcagcgc aggggcgccc 10680
ggttcttttt gtcaagaccg acctgtccgg tgccctgaat gaactgcaag acgaggcagc 10740
gggctatctg tggctggcca cgacgggctt tcttgcgcg gctgtgctcg acgttgtcac 10800
tgaagcggga agggactggc tgcctattggg cgaagtgcgc gggcaggatc tctgtcatc 10860
tcaccttgct cctgccgaga aagtatccat catggctgat gcaatgcggc ggctgcatac 10920
gcttgatcgc gctacctgcc cattcgacca ccaagcgaag catcgcatcg agcgagcacg 10980
tactcggatg gaagccggtc ttgtcgatca ggatgatctg gacgaagagc atcaggggct 11040
cgcgcagcc gaactgttcg ccaggctcaa ggcgagcatg cccgacggcg aggatctcgt 11100
cgtgacccat ggcgatgcct gcttgccgaa tatcatgggt gaaaatggcc gcttttctgg 11160
attcatcgac tgtggccggc tgggtgtggc ggaccgctat caggacatag cgttggtac 11220
ccgtgatatt gctgaagagc ttggcggcga atgggctgac cgcttctcgt tgctttacgg 11280
tatcgccgct cccgatctgc agcgcatcgc cttctatcgc cttcttgacg agttcttctg 11340
aattttgtta aaatttttgt taaatcagct ctttttttaa ccaataggcc gaaatcggca 11400
acatccctta taaatcaaaa gaatagaccg cgatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga 11460
acaagagtc actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc 11520
agggcgatgg ccactacgt gaaccatcac ccaaatcaag ttttttgcgg tcgaggtgcc 11580
gtaaagctct aaatcggaac cctaaaggga gccccgatt tagagcttga cggggaaagc 11640
cggcgaacgt ggcgagaaaag gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg 11700
caagtgtagc ggtcacgctg cgcgtaacca ccacaccgc gcgctt 11746

```

<211> 10633
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Shuttle para Ad-2

<220>
 <221> misc feature
 10 <222> (1) .. (10633)
 <223> "N" = "A", "C", "G" o "T"

<400> 9

```

aatgcgcgcgn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnttaatta annntccctt ccagctctct 60
gcccccttttg gattgaagcc aatatgataa tgagggggtg gagtttgtga cgtggcgcg 120
ggcgtgggaa cggggcgggg gacgtagtag tgtggcgga gttgtgatgtt gcaagtgttg 180
cggaacacat gtaagcgacg gatgtggcaa aagtgcgtt tttggtgtgc gccggtgtac 240
acaggaagtg acaatttttcg cgcggtttta ggcggatgtt gtagtaaatt tgggcgtaac 300
cgagtaagat ttggccattt tcgcgggaaa actgaataag aggaagtga atctgaataa 360
ttttgtgtta ctcatagcgc gtaannnnnta atagtaatca attacggggt cattagtcca 420
tagcccata atggagtcc gcgttacata acttacggtt aatggcccg cgtgctgacc 480
gccccacgac ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat 540
agggactttc cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg taaactgcc acttggcagt 600
acatcaagtg tatcatatgc caagtacgc ccctattgac gtcaatgacg gtaaattggc 660
cgccctggcat tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta 720
cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgttg 780
atagcggttt gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt 840
gttttggcac caaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg cccattgac 900
gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga ggtctatata agcagagctg gtttagtgaa 960
cgcgcagatc cgctagagat ctggatccga attcgcgcgc accatgggtc ctcagaagct 1020
aaccatctcc tggtttgcca tcgttttgcg ggtgtctcca ctcatggcca tgtgggagct 1080
ggagaaagac gtttatgttg tagaggtgga ctggactccc gatgcccctg gagaaacagt 1140
gaacctcacc tgtgacacgc ctgaagaaga tgacatcacc tggacctcag accagagaca 1200
tggagtcata ggctctggaa agacctgac catcactgtc aaagagtttc tagatgctgg 1260
ccagtacacc tgccacaaaag gaggcgagac tctgagccac tcacatctgc tgctccacaa 1320
gaaggaaaat ggaatttggg cactgaaat tttaaaaaat ttcaaaaaca agactttcct 1380
gaagtgtgaa gcaccaaatt actccggacg gttcacgtgc tcatggctgg tgcaaagaaa 1440
catggacttg aagttcaaca tcaagagcag tagcagttcc cctgactctc gggcagtgac 1500
atgtggaatg gcgtctctgt ctgcagagaa ggtcacactg gaccaaaggg actatgagaa 1560
    
```

15

ES 2 440 951 T3

gtattcagtg tcoctgccagg aggatgtcac ctgccccaaact gccgaggaga ccoctgcccat 1620
 tgaactggcg ttggaagcac ggcagcagaa taaatatgag aactacagca ccagcttctt 1680
 catcagggac atcatcaaac cagacccgcc caagaacttg cagatgaagc ctttgaagaa 1740
 ctacacagtg gaggtcagct gggagtaccc tgactcctgg agcaactccc attoctactt 1800
 ctccctcaag ttctttgttc gaatccagcg caagaaagaa aagatgaagg agacagagga 1860
 ggggtgtaac cagaaagggt cgttcctcgt agagaagaca tctaccgaag tccaatgcaa 1920
 aggggggaat gtctgcgtgc aagctcagga tcgctattac aattcctcat gcagcaagtg. 1980
 ggcattgtgt ccoctgcaggg tccgatccgg tggcggtggc tggggcggtg gtgggtcggg 2040
 tggcgggcga tctagggtca ttccagtctc tggacctgcc aggtgtctta gccagtcccg 2100
 aaacctgctg aagaccacag atgacatggg gaagacggcc agagaaaagc tgaaacatta 2160
 ttcttgcact gctgaagaca tcgatcatga agacatcaca cgggacccaa ccagcacatt 2220
 gaagacctgt ttaccactgg aactacacaa gaacgagagt tgccctggcta ctagagagac 2280
 ttcttccaca acaagaggga gctgcctgcc cccacagaag acgtctttga tgatgacctt 2340
 gtgccttggg agcatctatg aggacttgaa gatgtaccag acagagtctc aggccatcaa 2400
 cgcagcactt cagaatcaca accatcagca gatcattcta gacaagggca tgctggtggc 2460
 catcgatgag ctgatgcagt ctctgaatca taatggcgag actctgcgcc agaaacctcc 2520
 tgtgggagaa gcagacctt acagagtga aatgaagctc tgcctcctgc ttacgcctt 2580
 cagcaccgcg gtcgtgacca tcaacagggt gatgggctat ctgagctccg cctgagaatt 2640
 gatccggatt agtccaattt gttaaagaca ggatgaagct taaaacagct ctggggttgt 2700
 acccacccca gagggccacg tggcggtag tactccggta ttgcggtaac cttgtacgcc 2760
 tgttttatac tcccttcccg taacttagac gcacaaaacc aagttcaata gaagggggta 2820
 caaaccagta ccaccacgaa caagcacttc tgtttccccc gtgatgtcgt atagactgct 2880
 tgcggtggtg aaagcgacgg atccgttatc cgcttatgta cttcgagaag ccagtagca 2940
 cctcggaatc ttgatgcgt tgcgtcagc actcaacccc agagtgtagc ttaggctgat 3000
 gagtctggac atccctcacc ggtgacggtg gtccaggctg cgttgggcgc ctacctatgg 3060
 ctaacgccat gggacgctag ttgtgaacaa ggtgtgaaga gcctattgag ctacataaga 3120
 atcctccggc cctgaatgc ggctaattcc aacctcggag cagggtggtca caaaccagtg 3180
 attggcctgt cgtaacgcgc aagtccgtgg cggaaccgac tactttgggt gtccgtgttt 3240
 ccttttattt tattgtggct gcttatggtg acaatcacag attgttatca taaagcgaat 3300
 tggattgagg ccgcgccacc atggaccagc acacacttga tgtggaggat accgcggatg 3360
 ccagacatcc agcaggtact tcgtgcccc ctgatgcggc gctcctcaga gataccgggc 3420
 tccctgcgga cgctgcgctc ctctcagata ctgtgcgccc cacaaatgcc gogctcccca 3480
 cggatgctgc ctacctgcg gttaatgttc gggatcgcga ggccgcgtgg ccgcctgcac 3540
 tgaacttctg ttcccgcac ccaaagctct atggcctagt cgttttgggt ttgctgcttc 3600

ES 2 440 951 T3

tgatogcggc	ctgtgttcc	atcttcaccc	gcaccgagcc	tggccagcg	ctcacaatca	3660
ccacctcgcc	caacctgggt	acccgagaga	ataatgcaga	ccaggtcacc	cctgtttccc	3720
acattggctg	ccccaacact	acacaacagg	gctctcctgt	gttcgccaag	ctactggcta	3780
aaaaccaagc	atcgttgtgc	aatacaactc	tgaactggca	cagccaagat	ggagctggga	3840
gctcatacct	atctcaaggt	ctgaggtacg	aagaagacaa	aaaggagtgt	gtggtagaca	3900
gtcccgggct	ctactacgta	tttttggaac	tgaagctcag	tccaacattc	acaaacacag	3960
gccacaaggt	gcagggctgg	gtctctcttg	ttttgcaagc	aaagcctcag	gtagatgact	4020
ttgacaaact	ggcctgaca	gtggaactgt	tcccttgctc	catggagAAC	aagttagtgg	4080
acggttccct	gagtcaactg	ttgtctctga	aggctggcca	cgcctcagt	gtgggtctga	4140
gggcttatct	gcctggagcc	caggatgcat	acagagactg	ggagctgtct	tatcccaaca	4200
ccaccagctt	tggactcttt	cttgtgaaac	cgcacaaccc	atgggaatga	gaactatcct	4260
tcttgtgact	ggcgcgatcc	gatccaccgg	atctagataa	ctgatcataa	tcagccatac	4320
cacatttgta	gaggttttac	ttgcttttaa	aaacctccca	cacctcccc	tgaacctgaa	4380
acataaaatg	aatgcaattg	ttgttggtta	cttgtttatt	gcagcttata	atggttacaa	4440
ataaagcaat	agcatcacia	atttcacaaa	taaagcattt	ttttcactgc	attctagtgt	4500
tggtttgtcc	aaactcatca	atgtatctta	acgcnmnta	agggtgggaa	agaatatata	4560
agggtggggg	cttatgtagt	tttgtatctg	ttttgcagca	gcccgcgcgc	ccatgagcac	4620
caactcgctt	gatggaagca	ttgtgagctc	atatttgaca	acgcgcgatg	ccccatgggc	4680
cgggggtgcg	cagaatgtga	tgggctccag	cattgatggg	cgcctcgctc	tgcccgcaaa	4740
ctctactacc	ttgacctacg	agaccgtgtc	tggaaacgcg	ttggagactg	cagcctccgc	4800
cgcgccttca	gcccgtgcag	ccaccgcccg	cgggatttgt	actgaatttg	ctttcctgag	4860
ccgccttgca	agcagtgcag	cttcccgctc	atccgcccgc	gatgacaagt	tgacggctct	4920
tttggcacaa	ttggattctt	tgaccgggga	acttaatgtc	gtttctcagc	agctgttgga	4980
tctgcgccag	caggtttctg	ccttgaaggc	tccctccctc	cccaatgcgg	tttaaaacat	5040
aaataaaaaa	ccagactctg	tttggatttg	gatcaagcaa	gtgtcttgct	gtctttatct	5100
aggggttttg	cgcgcgcggg	aggcccgggg	ccagcggctc	cggctcgttg	gggtcctgtg	5160
tattttttcc	aggacgtggg	aaaggtgact	ctggatgttc	agatacatgg	gcataagccc	5220
gtctctgggg	tggaggtagc	accactgcag	agcttcatgc	tgcgggggtg	tgttgtagat	5280
gatccagtct	tagcaggagc	gtggggcgtg	gtgcctaaaa	atgtctttca	gtagcaagct	5340
gattgccagg	ggcaggccct	tgggtgaagt	gtttacaaag	cgggttaagt	gggatgggtg	5400
catacgtggg	gatatgagat	gcatcttgga	ctgtattttt	agggttgcta	tgttcccagc	5460
catacccttc	cggggattca	tgttgtgcag	aaccaccagc	acagtgtatc	cgggtgcactt	5520
gggaaatctg	tcatgtagct	tagaaggaaa	tgcgtggaag	aacttgagag	cgcctctgtg	5580
acctccaaga	ttttccatgc	attcgtccat	aatgatggca	atgggcccac	gggcggcggc	5640

ES 2 440 951 T3

ctggggcgaag atattttctgg gatcactaac gtcatagttg tgttccagga tgagatcgtc 5700
 ataggccatt tttacaaagc gcgggcggag ggtgccagac tgccgtataa tgggtccatc 5760
 cggcccaggg gcgtagttac cctcacagat ttgcatttcc cagccttga gttcagatgg 5820
 ggggatcatg tctacctgcg gggcgatgaa gaaaacggtt tccgggtag gggagatcag 5880
 ctgggaagaa agcaggttcc tgagcagctg cgacttaccg cagccggtgg gcccgtaaat 5940
 cacacctatt accgggtgca actggtagtt aagagagctg cagctgccgt catccctgag 6000
 cagggggggcc acttcgttaa gcatgtccct gactcgcag ttttccctga ccaaatccgc 6060
 cagaaggcgc tcgccgccca gcgatagcag ttcttgcaag gaagcaaat ttttcaacgg 6120
 tttgagaccg tccgccgtag gcatgtcttt gagcgttga ccaagcagtt ccaggcggtc 6180
 ccacagctcg gtcacctgct ctacggcatc tcgatccagc atatctctc gtttcgcggg 6240
 ttggggcggc tttcgtgta cggcagtagt cggtgctcgt ccagacgggc cagggtcag 6300
 tctttccacg ggccgagggt cctcgtcagc gtagctctggg tcacggtgaa ggggtgcgct 6360
 ccgggctgcg cgtcggccag ggtgcgcttg aggtcgtcc tgcgtggtgct gaagcgtgct 6420
 cggctcttcgc cctgcgcgtc ggccaggtag catcttgacca tgggtgtcata gtccagcccc 6480
 tccgcggcgt ggcccttggc gcgcagcttg cctctggagg aggcgccga ccaggggcag 6540
 tgcagacttt tgaggcgta gagcttgggc gcgagaaata ccgattccgg ggagtaggca 6600
 tccgcgccgc aggcgccga gacggtctcg catccacga gccaggtgag ctctggccgt 6660
 tcgggggtcaa aaaccagggt tccccatgc tttttgatgc gtttcttacc tctggtttcc 6720
 atgagccggt gtccacgctc ggtgacgaaa aggtcgtccg tgtccccgta tacagactnn 6780
 ngtttaaacg aattcnnat ataaaatgca aggtcgtgct caaaaaatca ggcaaagcct 6840
 cgcgcaaaaa agaaagcaca tcgtagtcat gtcacagcag ataaaggcag gtaagctccg 6900
 gaaccaccac agaaaaagac accatttttc tctcaaacat gtctgcgggt ttctgcataa 6960
 acacaaaata aaataacaaa aaaacattta aacattagaa gcctgtctta caacaggaaa 7020
 aacaaccctt ataagcataa gacggactac ggccatgccg gcgtgaccgt aaaaaaactg 7080
 gtcaccgtga ttaaaaagca ccaccgacag ctctcgggtc atgtccggag tcataatgta 7140
 agactcggta aacacatcag gttgattcat cggtcagtgc taaaaagoga ccgaaatagc 7200
 ccgggggaat acataccgc aggcgtagag acaacattac agccccata ggaggtataa 7260
 caaaattaat aggagagaaa aacacataaa cacctgaaaa accctcctgc ctaggcaaaa 7320
 tagcaccctc ccgtccaga acaacataga gcgcttcaca gggcgagcct aacagtcagc 7380
 cttaccagta aaaaagaaaa cctattaaaa aaacaccact cgacacggca ccagctcaat 7440
 cagtcacagt gtaaaaaagg gccaaagtga gagcgagtat atataggact aaaaaatgac 7500
 gtaacggtta aagtccacaa aaaacaccca gaaaaccgca cgcgaacctc cggccagaaa 7560
 cgaaagccaa aaaaccaca acttcctcaa atcgtcactt ccgttttccc acgttacgta 7620
 acttcccatt ttaagaaaac tacaattccc aacacataga agttactccg ccctaaaacc 7680

ES 2 440 951 T3

tacgtcacc gcccggtcc caccgcccgc gccacgtcac aaactccacc ccctcattat 7740
 catattggct tcaatccaaa ataaggtata ttattgatga tnnnttaatt aaggatccnn 7800
 nogggtgtgaa ataccgcaca gatgogtaag gagaaaatac cgcacagggc gctcttcgcg 7860
 ttctctgctc actgactcgc tgcgctcggg cgttcgggtg cggcgagcgg tatcagctca 7920
 ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacatgtg 7980
 agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca 8040
 taggctcgcg cccctgacg agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa 8100
 ccgacagga ctataaagat accaggcggt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc 8160
 tgttccgacc ctgcgcctta ccggatacct gtcgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc 8220
 gctttctcat agctcagct gtaggtatct cagttcgggtg taggtcgttc gctccaagct 8280
 gggctgtgtg caggaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg 8340
 tcttgagtc aaccgggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag 8400
 gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtg tacagagttc ttgaagtggg ggccctaacta 8460
 cggctacact agaaggacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg 8520
 aaaaagagtt gctagctctt gatccggcaa acaaacacc gctggtagcg gtggtttttt 8580
 tgtttgcaag cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt 8640
 ttctacgggg tctgacgctc agtggaaacga aaactcacgt taagggattt tggcatgag 8700
 attatcaaaa aggatottca cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt ttaaataat 8760
 ctaaagtata tatgagtaaa cttgggtctga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc 8820
 tatctcagcg atctgtctat ttcttccatc catagttgcc tgactccccg tcgtgtagat 8880
 aactacgata cgggagggct taccatctgg cccagtgct gcaatgatac cgcgagaccc 8940
 acgctcaccg gctccagatt tatcagcaat aaaccagcca gccggaaggg ccgagcgcag 9000
 aagtggctct gcaactttat ccgcctccat ccagctctatt aattgttgcc ggaagctag 9060
 agtaagtagt tcgccagtta atagtttgcg caacgttggt gnnnnaaaaa ggatcttcac 9120
 ctagatcctt ttcacgtaga aagccagtc gcagaaacgg tctgacccc ggatgaatgt 9180
 cagctactgg gctatctgga caagggaaaa cgcaagcgca aagagaaagc aggtagcttg 9240
 cagtgggctt acatggcgat agctagactg ggcggtttta tggacagcaa gcgaaccgga 9300
 attgocagct ggggcgcct ctggttaaggg tgggaagccc tgcaaagtaa actggatggc 9360
 tttctcgcg ccaaggatct gatggcgag gggatcaagc tctgatcaag agacaggatg 9420
 aggatcgttt cgcagattg aacaagatgg attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt 9480
 ggagaggcta ttgggtatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg atgccgcgt 9540
 gttccggctg tcagcgcagg ggcgcgggt tttttttgtc aagaccgacc tgtccgggtg 9600
 cctgaatgaa ctgcaagacg aggcagcgcg gctatcgtgg ctggccacga cgggcgttcc 9660
 ttgcgcagct gtgctcgacg ttgtcaactga agcgggaagg gactggctgc tattgggcga 9720

```

agtgcggggg caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct gccgagaaag tatccatcat 9780
ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgtt tgatccggct acctgcccac tcgaccacca 9840
agcgaaacat cgcacgcgag gagcacgtac tcggatggaa gccgggtcttg tcgatcagga 9900
tgatctggac gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgcca ggetcaaggc 9960
gagcatgccc gacggcgagg atctcgtcgt gacccatggc gatgcctgct tgcgaatat 10020
catgggtggaa aatggccgct tttctggatt catcgactgt ggccggctgg gtgtggcgga 10080
ccgctatcag gacatagcgt tggctaccgc tgatattgct gaagagcttg gcggcgaaatg 10140
ggctgacccc ttccctcgtgc tttacgggat cgcgcctccc gattcgcagc gcacgccttt 10200
ctatgccttt cttgacgagt tcttctgaat tttgttaaaa tttttgttaa atcagctcat 10260
tttttaacca ataggccgaa atcggcaaca tcccttataa atcaaaagaa tagaccgca 10320
tagggttgag tggtgttcca gtttggaaac agagtccact attaaagaac gtggactcca 10380
acgtcaaagg gcgaaaaacc gtctatcagg gcgatggccc actacgtgaa ccatcaccca 10440
aatcaagttt tttgcggtcg aggtgccgta aagctctaaa tcggaaccct aaaggagacc 10500
cccgatttag agcttgacgg ggaaagccgg cgaacgtggc gagaaaggaa ggaagaaaag 10560
cgaaaggagc gggcgctagg gcgctggcaa gtgtagcggc cagctgcgc gtaaccacca 10620
cacccgcgcg ctt 10633

```

<210> 10
 <211> 9049
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Shuttle para Ad-1

<220>
 <221> misc feature
 <222> (1) .. (9049)
 <223> "N" = "A", "C", "G" o "T"

<400> 10

```

aatgcgcgcg nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnntaatta annntccctt ccagctctct 60
gccccttttg gattgaagcc aatatgataa tgaggggggtg gagtttgtga cgtggcgcg 120
ggcgtgggaa cggggcgggg gacgtagtag tgtggcgga gtgtgatgtt gcaagtgtgg 180
cggaacacat gtaagcgacg gatgtggcaa aagtgacgtt tttggtgtgc gccggtgtac 240
acaggaagtg acaatttttc cgcggtttta ggcggatgtt gtagtaaatt tggcgtaac 300
cgagtaagat ttggccattt tcgcgggaaa actgaataag aggaagtga atctgaataa 360
ttttgtgtta ctcatagcgc gtaannnnnta atagtaatca attacggggt cattagttca 420
tagcccatat atggagttcc gcgttacata acttacggta aatggccgc ctggctgacc 480
gccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat 540
agggactttc cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg taaactgcc acttggcagt 600

```

ES 2 440 951 T3

acatcaagtg	tatcatatgc	caagtaacgcc	ccctatttgac	gtcaatgacg	gtaaatggcc	660
cgccctggcat	tatgccagct	acatgacctt	atgggaacttt	cctacttgge	agtacatcta	720
cgtattagtc	atcgctatta	ccatggtgat	gcggtttttg	cagtacatca	atgggcgtgg	780
atagcggttt	gactcacggg	gattttccaag	tctccacccc	attgacgtca	atgggagttt	840
gttttggcac	caaaatcaac	gggaactttcc	aaaatgtcgt	aacaactccg	ccccattgac	900
gcaaattgggc	ggtaggcgtg	tacggtggga	ggtctatata	agcagagctg	gtttagttaa	960
ccgtcagatc	cgctagagat	ctggatccga	attcgccgcc	accatgggtc	ctcagaagct	1020
aaccatctcc	tggtttgcca	tcgttttgct	ggtgtctcca	ctcatggcca	tgtgggagct	1080
ggagaaagac	gtttatgttg	tagagggtgga	ctggactccc	gatgcccctg	gagaaacagt	1140
gaacctcacc	tgtgacacgc	ctgaagaaga	tgacatcacc	tggacctcag	accagagaca	1200
tggagtcata	ggctctggaa	agacctgac	catcactgtc	aaagagtttc	tagatgctgg	1260
ccagtacacc	tgccacaaag	gaggcgagac	tctgagccac	tcacatctgc	tgctccacaa	1320
gaaggaaaat	ggaatttggt	ccactgaaat	tttaaaaaat	ttcaaaaaca	agactttcct	1380
gaagtgtgaa	gcaccaaatt	actccggacg	gttcacgtgc	tcattggctgg	tgcaaagaaa	1440
catggacttg	aagtccaaca	tcaagagcag	tagcagttcc	cctgactctc	gggcagtgac	1500
atgtggaatg	gcgtctctgt	ctgcagagaa	ggtcacactg	gaccaaaggg	actatgagaa	1560
gtattcagtg	tccctgcagg	aggatgtcac	ctgcccact	gccgaggaga	ccctgcccac	1620
tgaactggcg	ttggaagcac	ggcagcagaa	taaatatgag	aactacagca	ccagcttctt	1680
catcagggac	atcatcaaac	cagaccgcc	caagaacttg	cagatgaagc	ctttgaagaa	1740
ctcacaggtg	gaggtcagct	gggagtaccc	tgactcctgg	agcactcccc	attcctactt	1800
ctccctcaag	ttctttgttc	gaatccagcg	caagaaagaa	aagatgaagg	agacagagga	1860
ggggtgtaac	cagaaagggtg	cgttcctcgt	agagaagaca	tctaccgaag	tccaatgcaa	1920
aggcgggaat	gtctgcgtgc	aagctcagga	tcgtatttac	aattcctcat	gcagcaagtg	1980
ggcatgtgtt	ccctgcaggg	tccgatccgg	tggcgttggc	tcgggcgggtg	gtgggtcggg	2040
tggcggcgga	tctagggtoa	ttccagtcct	tggacctgcc	aggtgtctta	gccagtcccc	2100
aaacctgctg	aagaccacag	atgacatggt	gaagacggcc	agagaaaagc	tgaaacatta	2160
ttcctgcact	gctgaagaca	tcgatcatga	agacatcaca	cgggaccaa	ccagcacatt	2220
gaagacctgt	ttaccactgg	aactacacaa	gaacgagagt	tgccctggcta	ctagagagac	2280
ttcttcacac	acaagaggga	gctgcctgcc	cccacagaag	acgtctttga	tgatgacctt	2340
gtgccttggt	agcatctatg	aggacttgaa	gatgtaccag	acagagttcc	aggccatcaa	2400
cgcagcactt	cagaatcaca	accatcagca	gatcattcta	gacaagggca	tgctggtggc	2460
catcgatgag	ctgatgcagt	ctctgaatca	taatggcgag	actctgcgcc	agaaacctcc	2520
tgtgggagaa	gcagacctt	acagagttaa	aatgaagctc	tgcatcctgc	ttcacgcctt	2580
cagcaccgcc	gtcgtgacca	tcaacagggt	gatgggctat	ctgagctccg	cctgagaatt	2640

ES 2 440 951 T3

gatccggatt	agtccaat	gttaaagaca	ggatgaagct	tctagataag	atatccgac	2700
caccggatct	agataactga	tcataatcag	ccataccaca	tttgtagagg	ttttacttgc	2760
tttaaaaaac	ctcccacacc	tccccctgaa	cctgaaacat	aaaatgaatg	caattgttgt	2820
tgttaaacttg	tttattgcag	cttataatgg	ttacaaataa	agcaatagca	tcacaaat	2880
cacaaataaa	gcattttttt	cactgcattc	tagttgtgg	ttgtccaaac	tcataaatgt	2940
atcttaacgc	nnnntaagg	tgggaaagaa	tatataaggt	gggggtctta	tgtagt	3000
tatctgtttt	gcagcagccg	ccgcccgcac	gagcaccac	tcgtttgatg	gaagcattgt	3060
gagctcatat	ttgacaacgc	gcattgcccc	atgggcccgg	gtgcgtcaga	atgtgatggg	3120
ctccagcatt	gatggtcgcc	ccgtcccgcc	cgcaaactct	actaccttga	cctacgagac	3180
cgtgtctgga	acgcggttgg	agactgcagc	ctccgcccgc	gottcagccg	ctgcagccac	3240
cgccccgggg	attgtgactg	actttgcttt	cctgagcccc	cttgcaagca	gtgcagcttc	3300
ccgttcaccc	gcccgcgatg	acaagttgac	ggctcttttg	gcacaattgg	attctttgac	3360
ccgggaactt	aatgtcgttt	ctcagcagct	gttggaatctg	cgccagcagg	tttctgccct	3420
gaaggcttcc	tccccccca	atgcgggttta	aaacataaat	aaaaaaccag	actctgtttg	3480
gatttggatc	aagcaagtgt	cttgctgtct	ttatttaggg	gttttgccgc	cgcggtaggc	3540
ccgggaccag	cgtctcgggt	cgttgagggt	cctgtgtatt	ttttccagga	cgtggtaaag	3600
gtgactctgg	atgttcagat	acatgggcac	aagcccgtct	ctgggggtgga	ggtagcacca	3660
ctgcagagct	tcattctgcg	gggtgggtgt	gtagatgac	cagtcgtagc	aggagcgtg	3720
ggcgtgggtg	ctaaaaatgt	ctttcagtag	caagctgatt	gccaggggca	ggcccttgg	3780
gtaagtgttt	acaaagcgg	taagctggga	tgggtgcata	cgtggggata	tgagatgcat	3840
cttggactgt	attttttag	tggctatgtt	cccagccata	tccctccggg	gattcatgtt	3900
gtgcagaacc	accagcacag	tgtatccgg	gcacttggga	aatttgtcat	gtagcttaga	3960
aggaaatg	tggaagaact	tggagacg	cttgtgacct	ccaagat	ccatgcattc	4020
gtccataatg	atggcaatgg	gccacgggc	ggcgccctgg	gcgaagatat	ttctgggac	4080
actaacgtca	tagttgtgtt	ccaggatgag	atcgtcatag	gccat	caaagcggg	4140
gcggaggggtg	ccagactgcg	gtataatgg	tccatccggc	ccagggg	agttaccctc	4200
acagatttgc	atttccacg	ctttgagttc	agatgggggg	atcatgtcta	cctgcggggc	4260
gatgaagaaa	acggtttccg	gggtagggga	gatcagctgg	gaagaaagca	ggttccctgag	4320
cagctgcgac	ttaccgcagc	cgggtggccc	gtaaatcaca	cctattaccg	ggtgcaactg	4380
gtagttaaga	gagctgcagc	tgcggtcacc	cctgagcagg	ggggccactt	cgttaagcat	4440
gtccctgact	cgcattgttt	ccctgaccaa	atccgcccaga	aggcgctcgc	cgcccagcga	4500
tagcagttct	tgaagggaag	caaagttttt	caacggtttg	agaccgtccg	ccgtaggcat	4560
gcttttgagc	gtttgaccaa	gcagttccag	gcggtcccac	agctcgggtca	cctgctctac	4620
ggcatctcga	tccagcatat	ctcctcgttt	cgcgggttgg	ggcggttttc	gctgtacggc	4680

ES 2 440 951 T3

agtagtcggt gctcgccag acgggccagg gtcattgtctt tccacgggag cagggtcctc 4740
 gtcagcgtag tctgggtcac ggtgaagggg tgcgctccgg gctgcgcgct ggccagggtg 4800
 cgcttgaggc tggctctgct ggtgctgaag cgctgcgggt ctteggccctg cgcgtcggcc 4860
 aggtagcatt tgaccatggt gtcattagtcc agccctctcg cggcgtggcc cttggcgcg 4920
 agcttgccct tggaggaggc gccgcacgag gggcagtgca gacttttgag ggcgtagagc 4980
 ttggggcgca gaaataccga ttccggggag taggcattcg cggcgaggc cccgcagacg 5040
 gtctcgcatc ccacgagcca ggtgagctct ggccgttcgg ggtcaaaaac caggtttccc 5100
 ccattgctttt tgatgggttt cttacctctg gtttccatga gccgggtgtc acgctcgggtg 5160
 acgaaaaggc tgtccgtgtc ccgtatata gactnnngtt taaacgaatt cnnnatataa 5220
 aatgcaaggc gctgctcaaa aaatcaggca aagcctcgcg caaaaaagaa agcacatcgt 5280
 agtcattgtc atgcagataa aggcaggtaa gctccggaac caccacagaa aaagacacca 5340
 tttttctctc aaacatgtct ggggttttct gcataaacac aaaataaaat aacaaaaaaa 5400
 catttaaaac ttagaagcct gtcttacaac aggaaaaaca acccttataa gcataagacg 5460
 gactacggcc atgcggggt gaccgtaaaa aaactgggtc cgtgattaa aaagcaccac 5520
 cgacagctcc tcgggtcatgt ccggagtcac aatgtaagac tcggtaaaca catcagggtg 5580
 attcatcggt cagtgtctaa aagcgaccga aatagccgg ggaatacat accgcaggc 5640
 gtagagacaa cattacagcc cccataggag gtataacaaa attaatagga gagaaaaaca 5700
 cataaacacc tgaaaaacc tctgcctag gcaaaatagc accctccgc tccagaacaa 5760
 catacagcgc ttcacagcg cagcctaaca gtcagcctta ccagtaaaaa agaaaaccta 5820
 ttaaaaaaac accactcgac acggcaccag ctcaatcagt cacagtgtaa aaaagggcca 5880
 agtgcagagc gagtatatat aggactaaaa aatgacgtaa cggttaaagt ccacaaaaaa 5940
 caccagaaa accgcacgc aacctacgc cagaaacgaa agcaaaaaa cccacaactt 6000
 cctcaaatcg tcaattccgt tttccacgt tacgttaactt cccattttta gaaaactaca 6060
 attcccaaca catacaagtt actccgccct aaaacctaag tcaccgcgcc cgttcccacg 6120
 ccccgcgcca cgtcacaac tccacccct cattatcata ttggcttcaa tccaaaataa 6180
 ggtatattat tgatgatnnn ttaattaagg atccnnnccg tgtgaaatac cgcacagatg 6240
 cgtaaggaga aaataccgca tcaggcgctc ttccgcttc tcgctcactg actcgtgctg 6300
 ctgggtcgtt cggctgcggc gagcggatc agctcactca aaggcggtaa tacggttatc 6360
 cacagaatca ggggataac caggaaagaa catgtgagca aaaggccagc aaaaggccag 6420
 gaaccgtaaa aaggccggt tgcgtggcgt tttccatagg ctccgcccc ctgacgagca 6480
 tcacaaaaat cgacggtcaa gtcagagggt gcgaaaccgc acaggactat aaagatacca 6540
 ggcgtttccc cctggaagct cctcgtgct ctctctgtt ccgaccctgc cgttacccgg 6600
 atacctgtcc gcttttctc cttegggaag cgtggcgctt tctcatagct cagcgtgtag 6660
 gtatctcagt tcgggtgtag tegtctgct caagctgggc tgtgtgcacg aacccccgt 6720

ES 2 440 951 T3

tcagcccgac	cgctgcgcct	tatccggtaa	ctatcgtctt	gagtccaacc	cggtaaagaca	6780
cgacttatcg	ccactggcag	cagccactgg	taacaggatt	agcagagcga	ggtatgtagg	6840
cggtgctaca	gagttcttga	agtgggtggc	taactacggc	tacactagaa	ggacagtatt	6900
tggatatctg	gctctgctga	agccagttac	cttcggaaaa	agagttggta	gctcttgatc	6960
cggcaaacaa	accaccgctg	gtagcgggtg	tttttttgtt	tgcaagcagc	agattacgcg	7020
cagaaaaaaaa	ggatctcaag	aagatccttt	gatcttttct	acggggctct	acgctcagtg	7080
gaacgaaaaa	tcacgttaag	ggatttttgt	catgagatta	tcaaaaagga	tcttcacctt	7140
gatcctttta	aattaaaaat	gaagttttta	atcaatctaa	agtatatatg	agtaaacttg	7200
gtctgacagt	taccaatgct	taatcagtga	ggcacctatc	tcagcgatct	gtctatttct	7260
ttcatccata	gttgccctgac	tcccgcctgt	gtagataact	acgatacggg	agggcttacc	7320
atctggcccc	agtgcctgca	tgataccgcg	agaccacgc	tcaccggctc	cagatttatc	7380
agcaataaac	cagccagccg	gaagggccga	gcgcagaagt	ggtcctgcaa	ctttatccgc	7440
ctccatccag	tctattaatt	gttgccggga	agctagagta	agtagttcgc	cagttaatag	7500
tttgccgaac	gttggtgnnn	naaaaaggat	cttcacctag	atccttttca	cgtagaaaagc	7560
cagtcgcgag	aaacgggtgt	gaccccgcat	gaatgtcagc	tactgggcta	tctggacaag	7620
ggaaaacgca	agcgcaaaag	gaaagcaggt	agcttgacgt	gggcttacat	ggcgatagct	7680
agactgggcg	gttttatgga	cagcaagcga	accggaattg	ccagctgggg	cgccctctgg	7740
taaggttggg	aagccctgca	aagtaaaact	gatggctttc	tcgccgccaa	ggatctgatg	7800
gogcagggga	tcaagctctg	atcaagagac	aggatgagga	tcgtttcgca	tgattgaaca	7860
agatggattg	cacgcaggtt	ctccggccgc	ttgggtggag	aggctattcg	gctatgactg	7920
ggcacaacag	acaatcggt	gctctgatgc	cgccgtgttc	cggctgtcag	cgcaggggcg	7980
cccggttctt	tttgtcaaga	ccgacctgtc	cggtgccctg	aatgaactgc	aagacgaggc	8040
agcgcggtta	tcgtggctgg	ccacgacggg	cgttccttgc	gcagctgtgc	tcgacgttgt	8100
cactgaagcg	ggaagggact	ggctgctatt	ggcggaagtg	ccggggcagg	atctcctgtc	8160
atctcacctt	gctcctgccg	agaaagtatc	catcatggct	gatgcaatgc	ggcggctgca	8220
tacgcttgat	ccggctacct	gcccattcga	ccaccaagcg	aaacatcgca	tcgagcgagc	8280
acgtactcgg	atggaagccg	gtcttgctga	tcaggatgat	ctggacgaag	agcatcaggg	8340
gctcgcgcca	gccgaactgt	tcgccaggct	caaggcgagc	atgcccgacg	gcgaggatct	8400
cgtcgtgacc	catggcgatg	cctgcttgcc	gaatatcatg	gtggaaaaatg	gccgcttttc	8460
tggatctcat	gaactgtggc	ggctgggtgt	ggcggaaccg	tatcaggaca	tagcgttggc	8520
taccctgat	attgctgaag	agcttggcgg	cgaatgggct	gaccgcttcc	tcgtgcttta	8580
cggtatcgcc	gctcccgatt	cgcagcgcac	cgccttctat	cgccttcttg	acgagttctt	8640
ctgaattttg	ttaaaatttt	tgttaaatac	gttcattttt	taaccaatag	gccgaaatcg	8700
gcaacatccc	ttataaatca	aaagaataga	ccgcgatagg	gttgagtggt	gttcacagttt	8760

ES 2 440 951 T3

ggaacaagag tccactatta aagaacgtgg actccaacgt caaagggcga aaaaccgtct 8820
atcagggcga tggcccacta cgtgaacat caccacaatc aagttttttg cggtcgaggt 8880
gccgtaaagc tctaaatcgg aaccctaaag ggagcccccg atttagagct tgacggggaa 8940
agccggcgaa cgtggcgaga aaggaagga agaaagcgaa aggagcgggc gctagggcgc 9000
tggcaagtgt agcggtcacg ctgcgcgtaa ccaccacacc cgcgcgctt 9049

<210> 11

<211> 38246

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Plásmido, contiene todo el ADN para Ad-3

<220>

<221> misc feature

<222> (1) .. (38246)

<223> "N" = "A", "C", "G" o "T"

<400> 11

nnttaattaa ggatccnnnc ggtgtgaaat accgcacaga tgcgtaagga gaaaataaccg 60
catcaggcgc tcttccgctt cctcgcctac tgactcgcgtg cgcctcggctcg ttccggtgcg 120
gcgagcggta tcagctcact caaaggcgggt aatacggtta tccacagaat caggggataa 180
cgcaggaaaag aacatgtgag caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc 240
gttgctggcg tttttccata ggctccgcc ccttgacgag catcacaaaa atcgacgctc 300
aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac caggcgtttc cccctggaag 360
ctccctcgtg cgcctcctcg ttccgacct gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct 420
cccttcggga agcgtggcgc tttctcatag ctacgctgt aggtatctca gttcgggtgta 480
ggtcgttcgc tccaagctgg gctgtgtgca cgaaccccc gttcagcccg accgctgcgc 540
cttatccggt aactatcgtc ttgagtccaa cccggtaaga cagcacttat cgcactggc 600
agcagccact ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt 660
gaagtgggtg cctaactacg gctacactag aaggacagta tttggatatct gcgctctgct 720
gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc 780
tggtagcgggt ggtttttttg tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca 840
agaagatcct ttgatctttt ctacggggtc tgacgctcag tggaaacgaaa actcacgtta 900
agggattttg gtcattgagat tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa 960
atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaaact tgggtctgaca gttaccaatg 1020
cttaatcagt gaggcacct tctcagcgt ctgtctatct cgttcattca tagttgcctg 1080
actccccgc gtgtagataa ctacgatacg ggagggttta ccatctggcc ccagtgcctgc 1140
aatgataccg cgagaccac gctcacggc tccagattta tcagcaataa accagccagc 1200
cgggaagggc gagcgcagaa gtggctcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa 1260

ES 2 440 951 T3

ttgttgccgg	gaagctagag	taagtagttc	gccagttaat	agtttgcgca	acgttggtgn	1320
nnnaaaagg	atcttcacct	agatcctttt	cacgtagaaa	gccagtcgc	agaaacggtg	1380
ctgaccccg	atgaatgtca	gctactgggc	tatctggaca	agggaaaacg	caagcgcaaa	1440
gagaaagcag	gtagcttgca	gtgggcttac	atggcgatag	ctagactggg	cggttttatg	1500
gacagcaagc	gaaccggaat	tgccagctgg	ggcgccctct	ggtaagggtg	ggaagccctg	1560
caaagtaaac	tggatggctt	tctcgccgcc	aaggatctga	tggcgagggg	gatcaagctc	1620
tgatcaagag	acaggatgag	gatcgtttct	catgattgaa	caagatggat	tgacgcaggg	1680
ttctccggcc	gcttggggtg	agaggtctat	cggctatgac	tgggcacaa	agacaatcgg	1740
ctgctctgat	gccgcctgt	tccggctgtc	agcgaggggg	cggccgggtc	tttttgtcaa	1800
gacgcacctg	tccggtgcc	tgaatgaact	gcaagacgag	gcagcgccgc	tatcgtaggt	1860
ggccacgacg	ggcggttcc	ggcgagctgt	gctcgacgtt	gtcactgaag	cgggaaggga	1920
ctggctgcta	ttgggcgaag	tggcggggca	ggatctcctg	tcatctcacc	ttgctcctgc	1980
cgagaaagta	tccatcatgg	ctgatgcaat	ggggcggtcg	catacgcttg	atccggctac	2040
ctgcccattc	gaccaccaag	cgaaacatcg	catcgagcga	gcacgtactc	ggatggaagc	2100
cggctcttgc	gatcaggatg	atctggacga	agagcatcag	gggtcgcgc	cagccgaact	2160
gttcgccagg	ctcaaggcga	gcctgccgga	cggcgaggat	ctcgtcgtga	cccatggcga	2220
tgcctgcttg	cgaatatca	tgggtgaaaa	tggccgcttt	tctggattca	tgcactgtgg	2280
cgggtgggtg	gtggcggaac	gctatcagga	catagcgctg	gtaccctgtg	atattgctga	2340
agagcttggc	ggcgaatggg	ctgaccgctt	cctcgtgctt	tacggtatcg	ccgctcccgga	2400
ttcgcagcgc	atcgccctct	atcgccctct	tgacgagttc	ttctgaattt	tgtcaaaatt	2460
tttgttaaat	cagctcattt	tttaaccaat	agggcgaaat	cggcaacatc	ccttataaat	2520
caaaagaata	gaccgcgata	gggttgagtg	ttgttccagt	ttggaacaag	agtccactat	2580
taaagaacgt	ggactccaac	gtcaaagggc	gaaaaaccgt	ctatcagggc	gatggcccac	2640
tacgtgaacc	atcacccaaa	tcaagttttt	tgcggtcgag	gtgccgtaaa	gctctaaatc	2700
ggaaccctaa	agggagcccc	cgatttagag	cttgacgggg	aaagccggcg	aacgtggcga	2760
gaaagggaag	gaagaaagcg	aaaggagcgg	gcgctagggc	gctggcaagt	gtagcgggtca	2820
cgtgcgcgt	aaccaccaca	ccgcgcgcgt	taatgcgcgc	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	2880
nnnnttaatt	aannntccct	tccagctctc	tgcccccttt	ggattgaagc	caatatgata	2940
atgaggggg	ggagtttgtg	acgtggcgcg	ggcggtggga	acggggcggg	tgacgtagta	3000
gtgtggcgga	agtgtgatgt	tgcaagtgtg	gcggaacaca	tgtaagcgac	ggatgtggca	3060
aaagtgaact	ttttgggtgtg	cgcgggtgta	cacaggaagt	gacaattttc	gcgcggtttt	3120
aggcggatgt	tgtagtaaat	ttgggcgtaa	ccgagtaaga	tttggccatt	ttcgcgggaa	3180
aactgaataa	gaggaagtga	aatctgaata	atcttgtgtt	actcatagcg	cgtaannnnt	3240
aatagtaatc	aattacgggg	tcattagttc	atagcccata	tatggagttc	cgcgttacat	3300

ES 2 440 951 T3

aacttacggt aaatggcccg cctggctgac cgcaccaacga ccccccgcga ttgaagtoaa	3360
taatgaagta tgttcccata gtaacgcga tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg	3420
agtatttacg gtaaacctgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc	3480
ccccatttga cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgcccag tacatgaact	3540
tatgggactt tcctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatgggtga	3600
tgcgggttttgc gcagtacatc aatgggcgtg gatagcgggt tgactcacgg ggattttcaa	3660
gtctccaccc cattgacgtc aatgggagtt tgttttggca ccaaaatcaa cgggaactttc	3720
caaaatgtcg taacaactcc gcccatttga cgcgaatggg cggtaggcgt gtacgggtggg	3780
agggtctatat aagcagagct ggtttagtga accgtcagat ccgctagaga tctggatccg	3840
aattgcgcgc caccatgggt cctcagaagc taaccatctc ctggttttgc atcgttttgc	3900
tgggtgtctcc actcatggcc atgtgggagc tggagaaaga cgtttatggt gtagagggtg	3960
actggactcc cgatgcccct ggagaaacag tgaacctcac ctgtgacacg cctgaagaag	4020
atgacatcac ctggacctca gaccagagac atggagtcac aggcctctgga aagacctga	4080
ccatcactgt caaagagttt ctagatgctg gccagtacac ctgccacaaa ggaggcgaga	4140
ctctgagcca ctacatctg ctgctccaca agaaggaaaa tggaaatttg tccactgaaa	4200
tttttaaaaaa tttcaaaaac aagactttcc tgaagtgtga agcaccacaa tactccggac	4260
ggttcacgtg ctcatggctg gtgcaaagaa acatggactt gaagttcaac atcaagagca	4320
gtagcagttc cctgactct cgggcagtga catgtggaat ggcgtctctg tctgcagaga	4380
aggtcacact ggaccaaagg gactatgaga agtatccagt gtccctgccag gaggatgtca	4440
cctgcccac tgccgaggag accctgccca ttgaactggc gttggaagca cggcagcaga	4500
ataaatatga gaactacagc accagcttct tcatcaggga catcatcaaa ccagaccgc	4560
ccaagaactt gcagatgaag cctttgaaga actcacaggt ggaggtcagc tgggagtacc	4620
ctgactcctg gagcactccc cattcctact tctccctcaa gttctttgtt cgaatccagc	4680
gcaagaaaga aaagatgaag gagacagagg aggggtgtaa ccagaaagggt gcgttcctcg	4740
tagagaagac atctaccgaa gtccaatgca aaggcgggaa tgtctgcgtg caagctcagg	4800
atcgctatta caattcctca tgcagcaagt gggcatgtgt tccctgcagg gtccgatccg	4860
gtggcgggtg ctggggcggg ggtgggtcgg gtggcggcgg atctagggtc attccagttc	4920
ctggacctgc cagggtgtct agccagtccc gaaacctgct gaagaccaca gatgacatgg	4980
tgaagacggc cagagaaaaa ctgaaacatt attcctgcac tgetgaagac atcgatcatg	5040
aagacatcac acgggaccaa accagcacat tgaagacctg tttaccactg gaactacaca	5100
agaacgagag ttgcctggct actagagaga cttcttccac aacaagaggg agctgcctgc	5160
ccccacagaa gacgtctttg atgatgacc tgtgccttgg tagcatctat gaggacttga	5220
agatgtacca gacagagttc caggccatca acgcagcact tcagaatcac aaccatcagc	5280
agatcattct agacaagggc atgcgggtgg ccacgatga gctgatgcag tctctgaatc	5340

ES 2 440 951 T3

ataatggcga	gactctgcgc	cagaaacctc	ctgtgggaga	agcagacct	tacagagtga	5400
aaatgaagct	ctgcacctg	cttcacgct	tcagcaccgc	cgctgtgacc	atcaacagg	5460
tgatgggcta	tctgagctcc	gcctgagaat	tgatccggat	tagtccaatt	tgttaaagac	5520
aggatgaagc	ttttaaaaca	gctctgggg	tgtaccacc	ccagaggccc	acgtggcggc	5580
tagtactccg	gtattgcgg	acccttgtag	gcctgtttta	tactcccttc	ccgtaactta	5640
gacgcacaaa	accaagttca	atagaagggg	gtacaaacca	gtaccaccac	gaacaagcac	5700
ttctgtttcc	ccggtgatgt	cgtatagact	gcttgcggtg	ttgaaagcga	cggatccgtt	5760
atccgcttat	gtacttcgag	aagcccagta	ccacctcgga	atcttcgatg	cgttcgcctc	5820
agcactcaac	cccagagtgt	agcttaggct	gatgagctct	gacatccctc	accggtgacg	5880
gtgggtccagg	ctgcgttggc	ggcctacct	tggctaaccg	catgggacgc	tagttgtgaa	5940
caaggtgtga	agagcctatt	gagctacata	agaatccctc	ggcccttgaa	tccggctaat	6000
cccaacctcg	gagcaggtgg	tcacaaacca	gtgattggcc	tgtcgtaacg	cgaagtcgc	6060
tggcggaacc	gactactttg	ggtgtccgtg	tttccctttta	ttttattgtg	gctgcttatg	6120
gtgacaatca	cagattgtta	tcataaagcg	aattggattg	cggccgcgat	atcgaccagc	6180
acacacttga	tgtggaggat	accgcggatg	ccagacatcc	agcaggtaact	tctgtccctc	6240
cggatgcggc	gctcctcaga	gataccgggc	tctcgcggga	cgtcgcctc	ctctcagata	6300
ctgtgcgccc	cacaaatgcc	gcgtcccca	cggatgctgc	ctaccctgcg	gttaatgttc	6360
gggatcgcga	ggccgcgtgg	ccgcctgcac	tgaacttctg	ttcccgccac	ccaaagctct	6420
atggcctagt	cgttttggtt	ttgctgcttc	tgatcgccgc	ctgtgttctc	atcttcaccc	6480
gcaccgagcc	tggccagcg	ctcacaatca	ccacctcgcc	caacctgggt	acccgagaga	6540
ataatgcaga	ccaggtcacc	cctgtttccc	acattggctg	ccccaacact	acacaacagg	6600
gctctcctgt	gttcgccaaag	ctactggcta	aaaaccaagc	atcgttgtgc	aatacaactc	6660
tgaactggca	cagccaagat	ggagctggga	gctcatacct	atctcaaggt	ctgaggtaac	6720
aagaagacaa	aaaggagtgt	gtggtagaca	gtcccggggt	ctactacgta	tttttggaac	6780
tgaagctcag	tccaacattc	acaaacacag	gccacaaggt	gcagggtctg	gtctctcttg	6840
ttttgcaagc	aaagcctcag	gtagatgact	ttgacaactt	ggccctgaca	gtggaactgt	6900
tcccttgctc	catggagaaac	aagttagtg	accgttctct	gagtcgaact	ttgctcctga	6960
aggctggcca	ccgctcagct	gtgggtctga	gggttatct	gcattggagcc	caggatgcac	7020
acagagactg	ggagctgtct	tatcccaaca	ccaccagctt	tggactcttt	cttgtgaaac	7080
ccgacaaccc	atgggaatga	gaactatcct	tcttgtgact	ggcgcgctg	atcaatcgat	7140
gtttaaacgt	tattttccac	cataattgcg	tcttttggca	atgtgagggc	ccggaacct	7200
ggccctgtct	tcttgacgag	cattcctagg	ggtctttccc	ctctcgccaa	aggaatgcaa	7260
ggtctgttga	atgtcgtgaa	ggaagcagtt	cctctgggaag	cttcttgaag	acaaacaacg	7320
tctgtagcga	ccctttgcag	gcagcggaac	ccccacctg	gcgacaggtg	cctctgcggc	7380

ES 2 440 951 T3

caaaagccac gtgtataaga tacacctgca aaggogggcac aaccccagtg ccacgtttgtg 7440
 agttggatag ttgtggaaag agtcaaattg ctctcctcaa gcgtattcaa caaggggctg 7500
 aaggatgccc agaaggtacc ccattgtatg ggatctgacg tggggcctcg gtgcacatgc 7560
 tttaactgtg tttagtcgag gttaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac ggggacgtgg 7620
 ttttcctttg aaaaacacga ttctcgagac tagtgccacc atgtacagca tgcagctcgc 7680
 atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc gcacccactt caagctccac 7740
 ttcaagctct acagcggag cacagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca 7800
 cctggagcag ctgttgatgg acctacagga gctcctgagc aggatggaga attacaggaa 7860
 cctgaaactc cccaggatgc tcaccttcaa attttacttg cccaagcagg ccacagaatt 7920
 gaaagatctt cagtgcctag aagatgaact tggacctctg cggcatgttc tggatttgac 7980
 tcaaagcaaa agcttttcaat tggaagatgc tgagaatttc atcagcaata tcagagtaac 8040
 tgttgtaaaa ctaaagggct ctgacaacac atttgagtgc caattcgatg atgagtcagc 8100
 aactgtggtg gactttctga ggagatggat agccttctgt caaagcatca tctcaacaag 8160
 ccctcaataa ctatgtaacg cgtgctagca tggcggggcg cggcggggc cgctcgagcc 8220
 taagcttcta gataagatat ccgatccacc ggatctagat aactgatcat aatcagccat 8280
 accacatttg tagaggtttt acttgcttta aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg 8340
 aaacataaaa tgaatgcaat tgttgttgtt aacttgttta ttgcagctta taatggttac 8400
 aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat ttttttact gcattctagt 8460
 tgtggtttgt ccaaactcat caatgtatct taacgcnnnn taagggtggg aaagaatata 8520
 taagggtggg gtcttatgta gttttgtatc tgttttgagc cagccggcgc cgccatgagc 8580
 accaactcgt ttgatggaag cattgtgagc tcataattga caacgcgcac gcccccatgg 8640
 gccgggggtg gtcagaatgt gatgggctcc agcattgatg gtgcgcccg cctgcgccga 8700
 aactctacta ccttgaccta cgagaccgtg tctggaacgc cgttgagagc tgcagcctcc 8760
 gccgcgcgtt cagccgctgc agccaccgcc cgcgggattg tgactgactt tgccttctctg 8820
 agcccgcttg caagcagtg agcttcccg tcatccgccc gcgatgacaa gttgacggct 8880
 ctttttggac aattggattc tttagccgg gaacttaatg tcgtttctca gcagctgttg 8940
 gatctgcgcc agcagggttc tgcctgaag gcttccctcc ctcccaatgc ggtttaaaac 9000
 ataaataaaa aaccagactc tgtttggatt tggatcaagc aagtgtcttg ctgtctttat 9060
 tttaggggtt tgcgcgcgcg gtaggcccgg gaccagcggc ctcggtcgtt gagggctctg 9120
 tgtatttttt ccaggacgtg gtaaagggtg ctctggatgt tcagatacat gggcataagc 9180
 ccgtctctgg ggtggaggta gcaccactgc agagcttcat gctgcggggg ggtgtttag 9240
 atgatccagt cgtagcagga gcgctgggcg tggcgccaa aaatgtcttt cagtagcaag 9300
 ctgattgcca ggggcaggcc ctgggtgtaa gtgtttacaa agcgggttaag ctgggatggg 9360
 tgcatacgtg gggatatgag atgcactctg gactgtattt ttagggtggc tatgttccca 9420

ES 2 440 951 T3

gccatatccc tccggggatt catgttgtgc agaaccacca gcacagtgtg tccgggtgcac 9480
 ttgggaaatt tgtcatgtag cttagaagga aatgcgtgga agaacttgga gacgcccttg 9540
 tgacctccaa gattttccat gcattcgtcc ataatgatgg caatggggcc acgggcggcg 9600
 gcctggggcg agatatctct gggatcacta acgtcatagt tgtgttccag gatgagatcg 9660
 tcataggcca tttttacaaa gcgcggggcg aggggtgccag actgcggtat aatggttcca 9720
 tccggcccag gggcgtagtt accctcacag atttgcattt cccacgcttt gagttcagat 9780
 ggggggatca tgtctacctg cggggcgatg aagaaaacgg tttccggggg aggggagatc 9840
 agctgggaag aaagcagggt cctgagcagc tgcgacttac cgcagccggg gggcccgtaa 9900
 atcacacctg ttaccgggtg caactggtag ttaagagagc tgcagctgcc gtcacccctg 9960
 agcagggggg ccacttcggt aagcatgtcc ctgactcgca tgttttccct gaccaaattc 10020
 gccagaaggg gctcgcgcgc cagcgatagc agttcttgca aggaagcaaa gtttttcaac 10080
 ggtttgagac cgtccgcgtt aggcattgct ttgagcgttt gaccaagcag ttccaggcgg 10140
 tcccacagct cggtcacctg ctctacggca tctcgatcca gcatatctcc tcgtttcgcg 10200
 ggttggggcg gctttcgtct tacggcagta gtcggtgctc gtccagacgg gccagggtca 10260
 tgtctttcca cgggcgcagg gtctcgtca gcgtagtctg ggtcacggtg aaggggtgcg 10320
 ctccgggctg cgcgctggcc aggggtgcgt tgaggctggt cctgctggtg ctgaagcgt 10380
 gccggtcttc gccctgcgcg tcggccagggt agcatttgac catggtgtca tagtccagcc 10440
 cctccgcggc gtggcccttg gcgcgcagct tgcccttgga ggaggcgcg cagcaggggc 10500
 agtgcagact tttgagggcg tagagcttgg gcgcgagaaa taccgattcc ggggagtagg 10560
 catccgcgcg gcaggccccc cagacgggtc cgcattccac gagccagggt agctctggcc 10620
 gttcggggtc aaaaaccagg tttcccccct gctttttgat gcgtttctta cctctggttt 10680
 ccatgagcgg gtgtccacgc tcggtgacga aaaggctgtc cgtgtccccg tatacagact 10740
 tgagaggcct gtctcagagc ggtgttccgc ggtcctctc gtatagaaac tcggaccact 10800
 ctgagacaaa ggctcgcgtc caggccagca cgaaggagc taagtgggag gggtagcgtt 10860
 cgttgtccac taggggggtc actcgtcca ggggtgtgaag acacatgtcg cctctctcgg 10920
 catcaaggaa ggtgattggt ttgtaggtgt aggcacgtg accgggtgtt cctgaagggg 10980
 ggctataaaa ggggggtggg gcgcgttcgt cctcactctc ttccgcacg ctgtctgcga 11040
 gggccagctg ttgggggtgag tactccctct gaaaagcggg catgacttct gcgctaagat 11100
 tgtcagtttc caaaaacgag gaggatttga tattcacctg gccgcgggtg atgccttga 11160
 ggggtggcgc atccatctgg tcagaaaaga caatcttttt gttgtcaagc ttggtggcaa 11220
 acgacccgta gagggcggtt gacagcaact tggcgatgga gcgcagggtt tggtttttgt 11280
 cgcgatcggc gcgctccttg gccgcgatgt ttagctgcac gtattcgcgc gcaacgcacc 11340
 gccattcggg aaagacgggt gtgcgctcgt cgggcaccag gtgcacgcgc caaccgcgtt 11400
 tgtgcagggt gacaaggcca acgctgggtg ctacctctcc gcgtaggcgc tcgttggtcc 11460

ES 2 440 951 T3

agcagagggcg gccgccttg cgcgagcaga atggcggttag ggggtctagc tgcgtctegt 11520
 ccgggggggtc tgcgtccacg gtaaagaccc cgggcagcag gcgcgcgtcg aagtagtcta 11580
 tcttgcatcc ttgcaagtct agcgctgct gccatgcgcg ggcggcaagc gcgcgtctgt 11640
 atgggttgag tgggggaccc catggcatgg ggtgggtgag cgcggaggcg tacatgccgc 11700
 aaatgtcgta aacgtagagg ggctctctga gtattccaag atatgtaggg tagcatcttc 11760
 caccgcggat gctggcgcg acgtaatcgt atagtctgtg cgaggagcg aggaggtcgg 11820
 gaccgaggtt gctacggcg ggctgctctg ctcggaagac tatctgcctg aagatggcat 11880
 gtgagttgga tgatatggtt ggacgctgga agacgttgaa gctggcgtct gtgagacctt 11940
 ccgcgtcacg caggaaggag gcgtaggagt cgcgcagctt gttgaccagc tcggcggtga 12000
 cctgcacgtc tagggcgcg tagtccaggg ttctcttgat gatgtcatac ttatctctgc 12060
 cctttttttt ccacagctcg cgggtgagga caaactcttc gcggtctttc cagtactctt 12120
 ggatcggaaa ccgctcggcc tccgaacggt aagagcctag catgtagaac tggttgacgg 12180
 cctggtaggc gcagcatccc ttttctacgg gtagcgcgta tgcctgcgcg gccttcggga 12240
 gcgaggtgtg ggtgagcgca aaggtgtccc tgaccatgac tttgaggtac tggtatattga 12300
 agtcagtgtc gtgcacccg cctgctccc agagcaaaaa gtccgtgcgc tttttggaac 12360
 gcggatttg cagggcgaa gtgacatcgt tgaagagtat ctttcccgcg cgaggcataa 12420
 agttgcgtgt gatcggaag ggtcccgga cctcggaacg gttgttaatt acctggcgcg 12480
 cgagcacgat ctgctcaaag ccggtgatgt tgtggccac aatgtaaagt tccaagaagc 12540
 gcgggatgcc cttgatggaa ggcaattttt taagtctctc gtaggtgagc tcttcagggg 12600
 agctgagccc gtgctctgaa agggcccagt ctgcaagatg agggttggaa gcgacgaatg 12660
 agctccacag gtcacgggcc attagcatth gcaggtggtc gcgaaaggtc ctaaactggc 12720
 gacctatggc cattttttct ggggtgatgc agtagaagggt aagcggtct tgttccagc 12780
 ggtcccatcc aaggttcgcg gctaggtctc gcgcggcagt cactagaggc tcatctccgc 12840
 cgaacttcac gaccagcatg aagggcacga gctgcttccc aaaggcccc atccaagtat 12900
 aggtctctac atcgtaggtg acaaagagac gctcggtgcg aggatgcgag ccgatcggga 12960
 agaactggat ctccgcac caattggagg agtggctatt gatgtggtga aagtagaagt 13020
 ccctgcgacg ggccgaacac tcgtgctggc ttttgtaaaa acgtgcgcag tactggcagc 13080
 ggtgcacggg ctgtacatcc tgcacgaggt tgacctgacg accgcgcaca aggaagcaga 13140
 gtgggaattt gagccctcg cctggcgggt ttggctggtg gtcttctact tcggctgctt 13200
 gtcttgacc gtctggctgc tcgaggggag ttacggtgga tcggaccacc acgcgcgcg 13260
 agcccaaagt ccagatgtcc gcgcgcggcg gtcggagctt gatgacaaca tcgcgcagat 13320
 gggagctgtc catggtctgg agctcccgcg ggcgcaggct aggcgggagc tcttcaggt 13380
 ttacctcgca tagacgggtc agggcgcggg ctagatccag gtgataacct atttccaggg 13440
 gctggttggt ggcgcgctcg atggcttgca agaggccgca tcccgcggc gcgactacgg 13500

ES 2 440 951 T3

taccgcgcgg cgggcgggtgg gccgcggggg tgtccttgga tgatgcatct aaaagcgggtg 13560
acgcggggcga gcccccgag gtaggggggg ctccggaccc gccgggagag ggggcagggg 13620
cacgtcggcg ccgcgcgcgg gcaggagctg gtgctgcgcg cgtaggttgc tggcgaacgc 13680
gacgacgcgg cggttgatct cctgaatctg ggcctctgc gtgaagacga cgggcccggt 13740
gagcttgagc ctgaaagaga gttcgacaga atcaatttcg gtgtcgttga cggcggcctg 13800
gcgcaaaatc tcttgacgt ctctgagtt gtcttgatag gcgatctcgg ccatgaactg 13860
ctcgatctct tctctcggga gatctccgg tccggctcgc tccacgggtg cggcgaggtc 13920
gttggaatg cgggccatga gctgcgagaa ggcggtgagg cctccctcgt tccagacgcg 13980
gctgtagacc acgccccctt cggcatcgcg ggcgcgcatg accacctgcg cgagattgag 14040
ctccacgtgc cgggcgaaga cggcgtagtt tcgcaggcgc tgaaagaggt agttgagggt 14100
ggtggcggtg tgtttctgca cgaagaagta cataaccag cgtcgcaacg tggattcgtt 14160
gatatcccc aaggcctcaa ggcgctccat ggctcgtag aagtcacgg cgaagttgaa 14220
aaactgggag ttgcgcgcgg acacgggtta ctctctctcc agaagacgga tgagctcggc 14280
gacagtgtcg cgcacctcgc gctcaaaggc tacaggggcc tcttctctct cttcaatctc 14340
ctcttccata agggcctccc cttctctctt ttctggcggc ggtgggggag gggggacacg 14400
gcggcgacga cggcgaccc ggaggcggtc gacaaagcgc tcgatcatct ccccgcgcg 14460
acggcgcatg gtctcgggga cggcgcgcc gtctctcgcg ggcgcgagtt ggaagacgcc 14520
gcccgtcatg tcccggttat ggggttgcgg ggggctgcca tgcggcagg atagcgcgct 14580
aacgatgcat ctcaacaatt gttgtgtagg tactccgcc ccgagggacc tgagcgagtc 14640
cgcacgcacc ggatcgga aaacctcgcg aaaggcgctt aaccagtcac agtcgcaagg 14700
taggctgagc accgtggcgg gcggcagcgg gcggcggtcg gggttgtttc tggcgagggt 14760
gctgctgatg atgtaattaa agtaggcggc cttgagacgg cggatggtcg acagaagcac 14820
catgtccttg ggtccggcct gctgaatgcg caggcggtcg gccatgcccc aggtctcgtt 14880
ttgacatcgg cgcaggctct tgtagtagtc ttgcatgagc cttctctacc gcacttcttc 14940
ttctctctcc tcttgctctg catctcttgc atctatcgct gcggcgcgcg cggagtttgg 15000
ccgtagggtg cgcctctctc ctcccatgcg tgtgaccccg aagccctca tcggctgaag 15060
cagggttagg tcggcgacaa cgcgctcggc taatatggcc tgctgcacct gcgtgagggt 15120
agactggaag tcatccatgt ccacaaagcg gtggtatgcg cccgtgttga tgggtgaagt 15180
gcagttggcc ataacggacc agttaacggc ctggtgacct ggctgcgaga gctcgggtga 15240
cctgagacgc gagtaagccc tcgagtcaaa tacgtagtcg ttgcaagtcc gcaccaggta 15300
ctggtatccc accaaaaagt gcggcgcgcg ctggcggtag aggggcccagc gtagggtggc 15360
cggggctccg ggggcgagat cttccaacat aaggcgatga tatccgtaga tgtacctgga 15420
catccagggt atgcccgcgg cgggtggtgga ggcgcgcgga aagtcgcgga cgcggttcca 15480
gatgttgccg agcggaacaa agtgctccat ggtcgggacg ctctggcgcg tcaggcgcg 15540

ES 2 440 951 T3

gcaatcggtg acgctctacc gtgcaaaagg agagcctgta agcgggcact cttccgtggt 15600
ctggtggata aattcgcaag ggtatcatgg cggacgaccg gggttcgagc cccgtatccg 15660
gccgtccgcc gtgatccatg cggttaccgc ccgctgtgag aaccaggtg tgcgacgtca 15720
gacaacgggg gagtgctcct tttggcttcc ttccaggcgc ggcggctgct gcgctagctt 15780
ttttggccac tggccgcgcg cagcgttaagc ggttaggctg gaaagcgaaa gcattaagtg 15840
gctcgtccc tgtagccgga gggttatttt ccaaggggtg agtcgcggga cccccggttc 15900
gagtctcgga ccggccggac tgcggcgaaac gggggtttgc ctccccgtca tgcaagacct 15960
cgcttgcaaa ttccctccga aacagggacg agcccccttt ttgcttttcc cagatgcac 16020
cggctgctgc gcagatgcgc cccctcctc agcagcggca agagcaagag cagcggcaga 16080
catgcagggc accctccct cctcctaccg cgtcaggagg ggcgacatcc gcggttgacg 16140
cggcagcaga tgggtgattac gaacccccgc ggcgcggggc ccggcactac ctggacttgg 16200
aggagggcga gggcctggcg cggctaggag cgcctctctc tgagcggtag ccaagggtag 16260
agctgaagcg tgatacggt gaggcgtacg tgcgcggca gaacctgttt cgcgaccgcg 16320
agggagaggga gcccgaggag atgcgggac gaaagttcca cgcagggcgc gagctgcggc 16380
atggcctgaa tcgcgagcgg ttgctgcgcg aggaggactt tgagcccgac gcgcgaaccg 16440
ggattagtcc cgcgcgcgca cactggcgcg ccgcgacct ggttaaccgca tacgagcaga 16500
cggatgaacca ggagattaac tttcaaaaaa gctttaacaa ccacgtgcgt acgcttgtgg 16560
cgcgcgagga ggtggctata ggactgatgc atctgtggga ctttgtaagc gcgctggagc 16620
aaaacccaaa tagcaagcgc ctcatggcgc agctgttctc tatagtgcag cacagcaggg 16680
acaacgaggc attcagggat gcgctgctaa acatagtaga gcccgagggc cgctggctgc 16740
tcgatttgat aaacatcctg cagagcatag tgggtcgagga gcgcagcttg agcctggctg 16800
acaaggtggc cgcctcaaac tattccatgc ttagcctggg caagtgttac gcccgcaaga 16860
tataccatac cccttacgtt cccatagaca aggaggtaaa gatcgagggg ttctacatgc 16920
gcatggcgct gaaggtgctt accttgagcg acgacctggg cgtttatcgc aacgagcgca 16980
tccacaaggc cgtgagcgtg agccggcggc gcgagctcag cgaccgcgag ctgatgcaca 17040
gcctgcaaaag ggcctggct ggcacgggca gcggcgatag agaggccgag tccactttg 17100
acgcgggcgc tgacctgcgc tgggccccaa gccgacgcgc cctggaggca gctggggccg 17160
gacctgggct ggcggtggca ccgcgcgcg ctggcaacgt cggcggcgtg gaggaatatg 17220
acgaggacga tgagtacgag ccagaggacg gcgagtacta agcggtgatg tttctgatca 17280
gatgatgcaa gacgcaaccg acccggcggt gcgggcggcg ctgcagagcc agccgtccgg 17340
ccttaactcc acggacgact ggcgccaggc catggaccgc atcatgtcgc tgactgcgcg 17400
caatcctgac gcgttccggc agcagccgca ggccaaccg ctctccgcaa ttctggaagc 17460
ggtggctccg gcgcgcgcaa accccacgca cgagaagggt ctggcgatcg taaacgcgct 17520
ggccgaaaac agggccatcc ggcccgacga ggccggcctg gtctacgacg cgctgcttca 17580

gcgcgtggct cgttacaaca ggggcaacgt gcagaccaac ctggaccggc tgggtggggga 17640
 tgtgcgcgag gccgtggcgc agcgtgagcg cgcgcagcag cagggcaacc tgggctccat 17700
 ggttgcaacta aacgccttcc tgagtacaca gcccgccaac gtgcgcgggg gacaggagga 17760
 ctacaccaac tttgtgagcg cactgcggtt aatggtgact gagacaccgc aaagtgaggt 17820
 gtaccagtct gggccagact attttttcca gaccagtaga caaggcctgc agaccgtaaa 17880
 cctgagccag gctttcaaaa acttgacggg gctgtggggg gtgcgggctc ccacaggcga 17940
 ccgcgcgacc gtgtctagct tgctgacgcc caactcgcgc ctgttgctgc tgctaatagc 18000
 gcccttcaag gacagtggca gctgttcccg ggacacatac ctaggtcact tgetgacact 18060
 gtaccgcgag gccataggct agggcatgtt ggacgagcat actttccagg agattacaag 18120
 tgtcagccgc gcgctggggc aggaggacac gggcagcctg gaggcaacc taaactacct 18180
 gctgaccaac cggcggcaga agatccctc gttgcacagt ttaaacagcg aggaggagcg 18240
 cattttgcgc taegtgcagc agagcgtgag ccttaacctg atgcgcgacg gggtaacgcc 18300
 cagcgtggcg ctggacatga ccgcgcgcaa catggaaccg ggcatttatg cctcaaaccg 18360
 gccgtttatc aaccgcctaa tggactactt gcctcgcgcg gccgcctga accccgagta 18420
 tttcaccaat gccatcttga acccgcaactg gctaccgcc cctggtttct acaccggggg 18480
 attcgaggtg cccgagggta acgatggatt cctctgggac gacatagacg acagcgtgtt 18540
 ttccccgcaa ccgcagacc tgctagagtt gcaacagcgc gacgaggcag agggcgcgct 18600
 gcgaaaggaa agcttccgca ggccaagcag cttgtccgat ctaggcgctg cggccccgcg 18660
 gtcagatgct agtagcccat ttccaagctt gatagggtct cttaccagca ctgcaccac 18720
 ccgcgcgcgc ctgctggcg agggaggagta cctaaacaac tcgctgctgc agccgcagcg 18780
 cgaaaaaac ctgcctccg catttcccaa caacgggata gagagcctag tggacaagat 18840
 gagtagatgg aagacgtacg cgcaggagca cagggacgtg ccaggcccg gcccgccac 18900
 ccgtcgtcaa aggcacgacc gtcagcgggg tctggtgtgg gaggacgatg actcggcaga 18960
 cgacagcagc gtccctggatt tgggagggag tggcaaccg tttgcgcacc ttgcgccag 19020
 gctggggaga atgtttttaa aaaaaaaaaa catgatgcaa aataaaaaac tcaccaaggc 19080
 catggcaccg agcgttgggt ttcttgtatt ccccttagta tgcggcgcgc ggcgatgtat 19140
 gaggaaggct ctctccctc ctacgagagt gtggtgagcg ccgcgccagt ggcggcgcg 19200
 ctgggttctc ccttcgatgc tccctggac ccgcggttg tgctccgcg gtacctgcg 19260
 cctaccgggg ggagaaacag catccgttac tctgagttgg caccctatt cgacaccac 19320
 cgtgtgtacc tgggtggaaa caagtcaacg gatgtggcat ccctgaacta ccagaacgac 19380
 cacagcaact ttctgaccac ggtcattcaa aacaatgact acagcccggg ggaggcaagc 19440
 acacagacca tcaatcttga cgaccggtcg cactggggcg gcgacctgaa aaccatcctg 19500
 cataccaaca tgccaaatgt gaacgagttc atgtttacca ataagtttaa ggcgcggtg 19560
 atggtgtcgc gcttgccctac taaggacaat caggtggagc tgaatacga gtgggtggag 19620

ES 2 440 951 T3

ttcacgctgc ccgagggcaa ctactccgag accatgacca tagaccttat gaacaacgcg 19680
 atcgtggagc actacttgaa agtgggcaga cagaacgggg ttctggaaag cgacatcggg 19740
 gtaaagtttg acacccgcaa cttcagactg gggtttgacc ccgtcactgg tcttgatg 19800
 cctggggtat atacaaacga agccttccat ccagacatca ttttgctgcc aggatgcggg 19860
 gtggacttca cccacagccg cctgagcaac ttgttgggca tccgcaagcg gcaacccttc 19920
 caggagggct ttaggatcac ctacgatgat ctggaggggtg gtaacattcc cgcactgttg 19980
 gatgtggacg cctaccaggc gagcttgaaa gatgacaccg aacagggcgg ggggtggcgca 20040
 ggcggcagca acagcagtgg cagcggcgcg gaagagaact ccaacgcggc agccgcggca 20100
 atgcagccgg tggaggacat gaacgatcat gccattccgg gcgacacctt tgccacaagg 20160
 gctgaggaga agcgcgctga ggccgaagca ggggcggaag ctgccgcccc cgctgcgcaa 20220
 cccgaggtcg agaagcctca gaagaaaccg gtgatcaaac ccctgacaga ggacagcaag 20280
 aaacgcagtt acaacctaata aagcaatgac agcaccttca ccagtagcgg cagctggtac 20340
 cttgcataca actacggcga cctcagacc ggaatccgct catggaccct gctttgcaact 20400
 cctgacgtaa cctgcggctc ggagcaggtc tactggctgt tgccagacat gatgcaagac 20460
 cccgtgaact tccgctccac gcgccagatc agcaactttc cgggtggtgg cgccgagctg 20520
 ttgcccgtgc actccaagag cttctacaac gaccaggccg tctactcca actcatccgc 20580
 cagtttaact ctctgaccca cgtgttcaat cgctttcccg agaaccagat tttggcgcg 20640
 ccgccagccc ccaccatcac caccgtcagt gaaaacgttc ctgctctcac agatcacggg 20700
 acgtacccgc tgcgcaacag catcggaggc gtccagcgag tgaccattac tgacgccaga 20760
 cgccgcacct gcccctacgt ttacaaggcc ctgggcatag tctcgcgcgg cgctcctatg 20820
 agccgcactt tttgagcaag catgtccatc cttatatcgc ccagcaataa cacaggctgg 20880
 ggccctgcgt tcccaagcaa gatgtttggc gggggccaaga agcgtccga ccaacaccca 20940
 gtgcgcgtgc gggggcacta ccgcgcgcgc tggggcgcg 21000
 cgcaccaccc tcatgacgc catcgacgc gtggtggagg aggcgcgcaa ctacacgcc 21060
 acgcgccac cagtgtccac agtggacgc gccattcaga ccgtggtg cgagagcccg 21120
 cgctatgcta aaatgaagag acggcggagg cgcgtagcac gtgccaccg ccgccgacc 21180
 ggcactgcgc cccaacgcgc ggcggcgcc ctgcttaacc gcgcacgtcg caccggccga 21240
 cgggcggcca tgcgggccc tcgaaggctg gccgcgggta ttgtcactgt gccccccagg 21300
 tccaggcgac gagcgccgc cgcagcagcc gggccatta gtgctatgac tcagggtcgc 21360
 aggggcaacg tgtattgggt gcgcgactcg gttagcgcc tgcgcgtgcc cgtgcgcacc 21420
 cgcgcgcgc gcaactagat tgcaagaaaa aactacttag actcgtactg ttgtatgtat 21480
 ccagcggcgg cggcgcgcaa cgaagctatg tccaagcgca aaatcaaaga agagatgctc 21540
 caggtcatcg cgcggagat ctatggcccc ccgaagaagg aagagcagga ttacaagccc 21600
 cgaaagctaa agcgggtcaa aaagaaaaag aaagatgatg atgatgaact tgacgacgag 21660

ES 2 440 951 T3

gtggaactgc tgcacgctac cgcgcccagg cgacgggtac agtggaaagg tcgacgcgta 21720
 aaacgtgttt tgcgaccogg caccaccgta gtctttacgc ccggtgagcg ctccaccgcg 21780
 acctacaagc gcgtgtatga tgaggtgtac ggcgacgagg acctgcttga gcaggccaac 21840
 gagcgccctcg gggagtttgc ctacggaaaag cggcataaagg acatgctggc gttgccgctg 21900
 gacgagggga acccaacacc tagcctaaag cccgtaacac tgcagcaggt gctgcccgcg 21960
 cttgcaccgt ccgaagaaaa gcgcggccta aagcgcgagt ctggtgactt ggcaccacc 22020
 gtgcagctga tggtaaccac gcgccagcga ctggaagatg tcttggaata aatgaccgtg 22080
 gaacctgggc tggagcccgga ggtccgcgtg cggccaatca agcaggtggc gccgggactg 22140
 ggcgtcaga ccgtggacgt tcagataccc actaccagta gcaccagtat tgcaccgcg 22200
 acagagggga tggagacaca aacgtccccg gttgcctcag cgggtggcga tgcgcggtg 22260
 caggcggtcg ctgcggccgc gtccaagacc tctacggagg tgcaaacgga cccgtggatg 22320
 ttctcggttt cagccccccg gcgcccgcg ggttcgagga agtacggcgc cgcagcgcg 22380
 ctactgcccg aatatgccct acatccttcc attgcgccta cccccggcta tcgtggctac 22440
 acctaccgcc ccagaagacg agcaactacc cgacgccgaa ccaccactgg aaccgccgcg 22500
 cgcgctcgcc gtgcgcagcc cgtgctggcc ccgatttcg tgcgcagggg ggctcgcgaa 22560
 ggaggcagga ccttgggtgt gccaacagcg cgctaccacc ccagcatcgt taaaagccg 22620
 gtctttgttg ttcttcgaga tatggccctc acctgccgcc tccgtttccc ggtgccggga 22680
 ttccgaggaa gaatgcaccg taggaggggc atggccggcc acggcctgac gggcggcag 22740
 cgtcgtgcgc accaccggcg gcggcgcgcg tcgcaccgct gcctgcgcgg cggtatcctg 22800
 cccctcctta ttccactgat cgcgcggcg attggcgccg tgcgcggaat tgcctccgtg 22860
 gccttcgagg cgcagagaca ctgattaaaa acaagttgca tgtggaaaaa tcaaaataaa 22920
 aagtctggac tctcacgctc gcttgggtct gtaactatct tgtagaatgg aagacatcaa 22980
 ctttgcgtct ctggccccgc gacacggctc gcgccgctc atgggaaact ggcaagatat 23040
 cggcaccagc aatatgagcg gtggcgccct cagctggggc tcgctgtgga gcggcattaa 23100
 aaatttcggg tccaccgtta agaactatgg cagcaaggcc tggaacagca gcacaggcca 23160
 gatgctgagg gataagttga aagagcaaaa ttccaacaa aaggtggtag atggcctggc 23220
 ctctggcatt agcggcggtg tggacctggc caaccaggca gtgcaaaata agattaacag 23280
 taagcttgat ccccgccctc ccgtagagga gcctccaccg gccgtggaga cagtgtctcc 23340
 agaggggctg ggcgaaaagc gtccgcgcc cgacaggga gaaactctgg tgacgcaaat 23400
 agacgagcct cctcgtacg aggaggcact aaagcaaggc ctgccacca cccgtcccat 23460
 cgcgcccatg gctaccggag tgctgggcca gcacacacc gtaacgctgg acctgcctcc 23520
 cccgcgcgac acccagcaga aacctgtgct gccaggcccc accgcgcttg ttgtaaccg 23580
 tccatagcgc gcgtccctgc gccgcgcgc cagcggctcg cgatcgttgc ggcccgtagc 23640
 cagtggcaac tggcaagca cactgaacag catcgtgggt ctgggggtgc aatccctgaa 23700

ES 2 440 951 T3

gcgcgcagca tgcctctgaa tagctaacgt gtogtatgtg tgtcatgtat gcgtccatgt 23760
 cgccgcagca ggagctgctg agccgcgcgc cgccgccttt ccaagatggc taccctctcg 23820
 atgatgccgc agtggctctta catgcacatc tcggggccagg acgcctcgga gtacctgagc 23880
 cccgggctgg tgcagtttgc ccgcgcaccc gagacgtact tcagcctgaa taacaagtct 23940
 agaaacccca cgggtggcgc taccgcacgac gtgaccacag accgggtccca gcgtttgacg 24000
 ctgcggttca tccctgtgga cgtgaggat actgcgtact cgtacaaggc gcggttcacc 24060
 ctagctgtgg gtgataaacg tgtgctggac atggcttcca cgtactttga catccgcggc 24120
 gtgctggaca ggggccttac ttttaagccc tactctggca ctgcctacaa cgccctggct 24180
 cccaagggtg ccccaaatec ttgcgaatgg gatgaagctg ctactgctct tgaaataaac 24240
 ctagaagaag aggacgatga caacgaagac gaagtagacg agcaagctga gcagcaaaaa 24300
 actcacgtat ttgggcaggc gccttattct ggtataaata ttacaaagga gggatttcaa 24360
 ataggtgtcg aaggctcaaac acctaaatat gccgataaaa catttcaacc tgaacctcaa 24420
 ataggagaat ctacgtggta cgaaactgaa attaatcatg cagctgggag agtccttaaa 24480
 aagactacc ccaatgaaacc atgttacggc tcatatgcaa aaccacaaa tgaaaatgga 24540
 gggcaaggca ttcttgtaaa gcaacaaaat ggaaagctag aaagtcaagt ggaaatgcaa 24600
 tttttctcaa ctactgaggc gaccgcaggc aatgggtgata acttgactcc taaagtggta 24660
 ttgtacagtg aagatgtaga tatagaaacc ccagacactc atatttctta catgccact 24720
 attaaggaag gtaactcacg agaactaatg ggccaacaat ctatgcccc aaggcctaatt 24780
 tacattgctt ttagggacaa ttttattggc ctaatgtatt acaacagcac gggtaatatg 24840
 ggtgttcttg cgggccaagc atcgcagttg aatgctgttg tagatttgca agacagaaac 24900
 acagagcttt cataccagct tttgcttgat tccattgggtg atagaaccag gtacttttct 24960
 atgtggaatc aggtctgtga cagctatgat ccagatgtta gaattattga aaatcatgga 25020
 actgaagatg aacttccaaa ttactgcttt ccactgggag gtgtgattaa tacagagact 25080
 cttaccaagg taaaacctaa aacaggctcag gaaaatggat gggaaaaaga tgctacagaa 25140
 ttttcagata aaaatgaaat aagagttgga aataattttg ccattggaaat caatctaat 25200
 gccaacctgt ggagaaatct cctgtactcc aacatagcgc tgtatttgcc cgacaagcta 25260
 aagtacagtc cttccaacgt aaaaatttct gataacccaa acacctacga ctacatgaac 25320
 aagcgagtgg tggctcccg gttagtggac tgctacatta accttgagc acgctggtcc 25380
 cttgactata tggacaacgt caaccattt aaccaccacc gcaatgctgg cctgcgtac 25440
 cgctcaatgt tgcctgggcaa tggctgctat gtgcccctcc acatccaggt gcctcagaag 25500
 ttctttgcca ttaaaaacct ccttctctcg cgggctcat acacctacga gtggaacttc 25560
 aggaaggatg ttaacatggt tctgcagagc tccctaggaa atgacctag ggttgacgga 25620
 gccagcatta agtttgatag catttgctt tacgccacct ttttcccat gggccacaac 25680
 accgcctcca cgcttgaggc catgcttaga aacgacacca acgaccagtc ctttaacgac 25740

ES 2 440 951 T3

tatctctctcg	cgcgcaacat	gctctaccct	ataccgcgca	acgctaccaa	cgtgcccata	25800
tccatccccct	cccgcaactg	ggcggttttc	cgcggctggg	ccttcacgcg	ccttaagact	25860
aaggaaaccc	catcactggg	ctcgggctac	gacccttatt	acacctactc	tggtctctata	25920
ccctacctag	atggaacctt	ttacctcaac	cacaccttta	agaagggtggc	cattaccttt	25980
gactctttctg	tcagctggcc	tggcaatgac	cgcctgctta	cccccaacga	gtttgaaatt	26040
aagcgctcag	ttgacgggga	gggttacaac	gttgcccagt	gtaacatgac	caaagactgg	26100
ttcctgggtac	aaatgctagc	taactacaac	attggctacc	agggcttcta	tatcccagag	26160
agctacaagg	accgcatgta	ctccttcttt	agaaacttcc	agcccatgag	ccgtcaggtg	26220
gtggatgata	ctaaatacaa	ggaetaccaa	caggtgggca	tcctacacca	acacaacaac	26280
tctggatttg	ttggctacct	tgccccacc	atgcgcgaag	gacaggccta	ccctgctaac	26340
ttccccctatc	cgtttatagg	caagaccgca	gttgacagca	ttaccagaa	aaagtttctt	26400
tgcgatcgca	ccctttggcg	catcccatc	tcagtaact	ttatgtccat	gggcgcactc	26460
acagacctgg	gcaaaaacct	tctctacgcc	aactccgccc	acgcgctaga	catgactttt	26520
gaggtggatc	ccatggacga	gccaccctt	ctttatgttt	tgtttgaagt	ctttgacgtg	26580
gtccgtgtgc	accggccgca	cgcggcgctc	atcgaaaccg	tgtacctgcy	cacgcccctc	26640
tgggcccggca	acgccacaac	ataaagaagc	aagcaacatc	aacaacagct	gccgccatgg	26700
gctccagtga	gcaggaactg	aaagccattg	tcaaagatct	tggttggtggg	ccatattttt	26760
tgggcaacct	tgacaagcgc	tttcagggt	ttgtttctcc	acacaagctc	gcctgcgcda	26820
tagtcaatac	ggccggctcg	gagactgggg	gcgtacactg	gatggccttt	gcctggaacc	26880
cgcactcaaa	aacatgctac	ctctttgagc	cctttggctt	ttctgaccag	cgactcaagc	26940
aggtttacca	gtttgagtac	gagtcactcc	tgcgccgtag	cgccattgct	tcttcccccg	27000
accgctgtat	aacgctggaa	aagtccaccc	aaagcgtaca	ggggcccaac	tcggccgcct	27060
gtggactatt	ctgctgcatg	ttctctcacg	cctttgcca	ctggccccaa	actcccatgg	27120
atcacaaccc	caccatgaac	cttattaccg	gggtacccaa	ctccatgctc	aacagtcccc	27180
aggtacagcc	caccctgcgt	cgaaccagg	aacagctcta	cagcttcctg	gagcgccact	27240
cgcctacttt	ccgcagccac	agtgcgcaga	ttaggagcgc	cacttctttt	tgtcacttga	27300
aaaacatgta	aaaataatgt	actagagaca	ctttcaataa	aggcaaatgc	ttttatttgt	27360
acactctcgg	gtgattatct	acccccacc	ttgcgctctg	cgcggtttta	aaatcaaagg	27420
ggttctgccc	cgcctcgcta	tgcgccactg	gcagggacac	gttgcgatac	tggtgttttag	27480
tgctccactt	aaactcaggc	acaaccatcc	gcggcagctc	gggtgaagttt	tcactccaca	27540
ggctgogcac	catcaccaac	gcgttttagc	ggtcggggcg	cgatatcttg	aagtgcgagt	27600
tggggcctcc	gccttgccgc	cgcgagttgc	gatacacagg	gttgccagcac	tggaacacta	27660
tcagcgccgg	gtggtgcacg	ctggccagca	cgtctttgtc	ggagatcaga	tccgcgtcca	27720
ggctctccgc	gttgctcagg	gcgaacggag	tcaacttttg	tagctgcctt	ccccaaaagg	27780

ES 2 440 951 T3

ggcggtgccc aggcctttgag ttgcactgcg accgtagtgg catcaaaagg tgaccgtgcc 27840
 cggctctgggc gttaggatac agcgcctgca taaaagcctt gatctgctta aaagccacct 27900
 gagcctttgc gccttcagag aagaacatgc cgcaagactt gccggaaaac tgattggccg 27960
 gacaggccgc gtgcgtgcacg cagcaacctt gcgcgggtgt ggagatctgc accacatttc 28020
 ggccccaccg gttcttcacg atcttggcct tgctagactg ctcttcacg gcgcgctgcc 28080
 cgtttctgct cgtcacatcc atttcaatca cgtgctcctt atttatcata atgcttccgt 28140
 gtagacactt aagctgcctt tcgatctcag cgcagcgggtg cagccacaac gcgcagcccg 28200
 tgggctcgtg atgcttctag gtcacctctg caaacgactg caggtagcgc tgcagggaatc 28260
 gccccatcat cgtcacaag gtcttgttgc tgggtgaaggc cagctgcaac ccgcgggtgt 28320
 cctcgctcag ccagggtctt catacggccg ccagagcttc cacttgggtca ggcagtagtt 28380
 tgaagtctgc ctttagatcg ttatccacgt ggtacttgtc catcagcgcg cgcgcagcct 28440
 ccattgcctt ctcccacgca gacacgatcg gcacactcag cgggttctac accgtaattt 28500
 cactttccgc ttgcgtgggc tcttctctt cctcttgcgt ccgcatacca cgcgccactg 28560
 ggtcgtcttc attcagccgc cgcactgtgc gcttacctcc tttgccatgc ttgattagca 28620
 ccggtgggtt gctgaaaccc accatttcta gcgcacatc ttctctttct tctcgtctgt 28680
 ccacgattac ctctgggtgat ggcggggcgt cgggcttggg agaaggggcg tcttttttct 28740
 tcttggggcg aatggccaaa tccgcgcgcg aggtcgatgg ccgcgggctg ggtgtgcgcg 28800
 gcaccagcgc gtcttctgat gagtcttct cgtctcggg ctcgatacgc cgcctcatcc 28860
 gcttttttgg gggcgcccg ggaggcggcg gcgacgggga cggggacgac acgtcctcca 28920
 tgggtggggg acgtcgcgc gcacgcgtc cgcgctcggg ggtggtttct cgtgctcct 28980
 ctcccgact ggccatttcc ttctctata ggcagaaaa gatcatggag tcagtcgaga 29040
 agaaggacag cctaaccgcc cctcttgagt tcgccaccac cgcctccacc gatgccgcca 29100
 acgcgcctac cacttcccc gtcgaggcac cccgccttga ggaggaggaa gtgattatcg 29160
 agcaggaccc aggttttcta agcgaagacg acgaggaccg ctcagtacca acagaggata 29220
 aaaagcaaga ccaggacaac gcagaggcaa acgaggaaac agtcgggctg ggggacgaaa 29280
 ggcattggga ctacctagat gtgggagacg acgtgctgtt gaagcatctg cagcgccagt 29340
 gcgcatttat ctgcgacgcg ttgcaagagc gcagcgatgt gcccctcgc atagcggatg 29400
 tcagccttgc ctacgaacgc cactattct caccgcgct acccccaaaa cgccaagaaa 29460
 acggcacatg cgagcccaac ccgcgcctca acttctaccc cgtatttgc gtgccagagg 29520
 tgcttgcac ctatcacatc tttttccaaa actgcaagat acccctatcc tgccgtgcca 29580
 accgcagccg agcggacaag cagctggcct tgccggcagg cgtgtcata cctgatatcg 29640
 cctcgtcaa cgaagtgcga aaaatctttg agggctcttg acgcgacgag aagcgcgcg 29700
 caaacgctct gcaacaggaa aacagcgaaa atgaaagtca ctctggagtg ttggtggaac 29760
 tcgagggtga caacgcgcgc ctacgcgtac taaaacgcag catcgaggtc acccactttg 29820

ES 2 440 951 T3

cctaccoggc acttaaccta ccccccaagg tcatgagcac agtcatgagt gagctgatcg 29880
 tgcgcogtgc gcagcccttg gagagggatg caaatttgca agaacaaaca gaggagggcc 29940
 taccgcagst tggcgacgag cagctagcgc gctggcttca aacgcgcgag cctgccgact 30000
 tggaggagcg acgcaacta atgatggcgc cagtgcctgt taccgtggag cttgagtgc 30060
 tgcagcgggt ctttgctgac cgggagatgc agcgcaagct agaggaaaca ttgcactaca 30120
 cctttcgaca gggctacgta cgccaggcct gcaagatctc caacgtggag ctctgcaacc 30180
 tgggtctcta ccttgggaatt ttgcacgaaa accgccttgg gcaaaacgtg cttcattcca 30240
 cgctcaaggg cgagggcgcgc cgcgactacg tccgcgactg cgtttactta tttctatgct 30300
 acacctggca gacggccatg ggcgtttggc agcagtgcct ggaggagtgc aacctcaagg 30360
 agctgcagaa actgctaag caaaacttga aggacctatg gacggccttc aacgagcgct 30420
 ccggtggcgc gcacctggcg gacatcattt tccccgaacg cctgcttaaa acctgcaac 30480
 agggctctgc agacttcacc agtcaaagca tgttcagaa ctttaggaac tttatcctag 30540
 agcgtctagg aatcttgccc gccacctgct gtgcacttcc tagcgacttt gtgcccatta 30600
 agtaccgga atgcctccg ccgctttggg gccactgcta ccttctgcag ctagccaaact 30660
 accttgcta cactctgac ataatggaag acgtgagcgg tgacgggtcta ctggagtgtc 30720
 actgtcgtg caacctatgc accccgcacc gctccctggt ttgcaattcg cagctgctta 30780
 acgaaagtca aattatcggc acctttgagc tgcagggccc ctgcctgac gaaaagtccg 30840
 cggctccggg gttgaaactc actccggggc tgtggacgtc ggcttacctt cgcaaatctg 30900
 tacctgagga ctaccagcc caccagatta ggttctacga agaccaatcc cgcctgccc 30960
 atgcggagct taccgcctgc gtcattacce agggccacat tcttggccaa ttgcaagcca 31020
 tcaacaaagc ccgccaagag tttctgctac gaaagggacg gggggtttac ttggaccccc 31080
 agtccggcga ggagctcaac ccaatcccc cgccgcgcga gccctatcag cagcagccgc 31140
 gggcccttgc tcccaggat ggcacccaaa aagaagctgc agctgcgcgc gccacccacg 31200
 gacgaggagg aatactggga cagtcaggca gaggaggttt tggacgagga ggaggaggac 31260
 atgatggaag actgggagag cctagacgag gaagcttccg aggtcgaaga ggtgtcagac 31320
 gaaacacgct caccctcggc cgcattcccc tgcgcggcgc ccagaaaatc ggcaaccggt 31380
 tccagcatgg ctacaacctc cgctcctcag gcgcgcgcgc cactgcccgt tgcgcgaccc 31440
 aaccgtagat gggacaccac tgggaaccagg gccggtaagt ccaagcagcc gccgcgcgta 31500
 gcccaagagc aacaacagcg ccaaggctac cgctcatgyc gcgggcacaa gaacgccata 31560
 gttgcttgct tgcaagactg tgggggcaac atctccttcg ccgcgcgctt tcttctctac 31620
 catcacggcg tggccttccc ccgtaacatc ctgcattact accgtcatct ctacagccca 31680
 tactgcaccg gcggcagcgc cagcggcagc aacagcagcg gccacacaga agcaaaggcg 31740
 accggatagc aagactctga caaagcccaa gaaatccaca gcggcggcag cagcaggagg 31800
 aggagcgctg cgtctggcgc ccaacgaacc cgtatcgacc cgcgagctta gaaacaggat 31860

ES 2 440 951 T3

ttttccact ctgtatgcta tatttcaaca gagcaggggc caagaacaag agctgaaaat 31920
 aaaaaacagg tctctgogat cctcaccocg cagctgcctg taccacaaa gcgaagatca 31980
 gcttcggcgc acgctggaag acggcgaggc tctcttcagt aaatactgcg cgttgactct 32040
 taaggactag tttcgcgcgc tttctcaaat ttaagcgoga aaactacgtc atctccagcg 32100
 gccacaccocg gcgccagcac ctgtcgtcag cgcattatg agcaaggaaa tccccacgcc 32160
 ctacatgtgg agttaccagc cacaaatggg acttgcggtt ggagctgcc aagactactc 32220
 aaccogaata aactacatga gcgcgggacc ccacatgata tcccggttca acggaatccg 32280
 cgcaccocga aaccgaattc tcttggaaca ggcggtctatt accaccacac ctcgtaataa 32340
 ccttaatccc cgtagtggc ccgctgcctt ggtgtaccag gaaagtcccg ctcccaccac 32400
 tgtggctactt cccagagacg cccaggccga agttcagatg actaactcag gggcgagct 32460
 tgccggcggc tttcgtcaca ggggtcggtc gcccgggcag ggtataactc acctgacaat 32520
 cagagggcga ggtattcagc tcaacgacga gtccgtgagc tctcgtctg gtctccgtcc 32580
 ggaocggaca tttcagatcg gcggcgcccg ccgtccttca ttcacgcctc gtcaggcaat 32640
 cctaactctg cagacctcgt cctctgagcc gcgctctgga ggcattggaa ctctgcaatt 32700
 tattgaggag tttgtgccat cgggtctactt taaccccttc tcgggacctc ccggccacta 32760
 tccggatcaa tttattccta actttgacgc ggtaaaggac tcggcgagc gctacgactg 32820
 aatgttaagt ggagaggcag agcaactgcg cctgaaacac ctggctccact gtcgccgcca 32880
 caagtgcctt gcccgcgact ccggtgagtt ttgctacttt gaattgcccg aggatcatat 32940
 cgagggcccg gcgcacggcg tccggcttac cgcaccggga gagcttgccc gtagcctgat 33000
 tcgggagttt acccagcgcc cctgctagt tgagcgggac aggggacctt gtgttctcac 33060
 tgtgatthgc aactgtccta accttggaat acatcaagat cctctagtta taactagagt 33120
 acccggggat cttattccct ttaactaata aaaaaaata ataaagcatc acttacttaa 33180
 aatcagttag caaattctg tccagtttat tcagcagcac ctccctgccc tccctccagc 33240
 tctgggtattg cagcttctc ctggctgcaa actttctcca caatctaat ggaatgtcag 33300
 tttcctcctg ttcctgtcca tccgcacca ctatcttcat gttgttgag atgaagcgcg 33360
 caagaccgtc tgaagatacc ttcaaccocg tgtatccata tgacacggaa accggtcctc 33420
 caactgtgcc ttttcttact cctccctttg tatcccccac tgggtttcaa gagagtcccc 33480
 ctgggggtact ctctttgcgc ctatccgaac ctctagttac ctccaatggc atgcttgcg 33540
 tcaaaatggg caacggcctc tctctggagc aggcgggcaa ccttacctcc caaaatgtaa 33600
 ccaactgtgag cccacctctc aaaaaaacca agtcaaacat aaacctgga atatctgcac 33660
 cctcaccagt tacctcagaa gccctaactg tggctgcgc cgcacctcta atggctcgcg 33720
 gcaacacact caccatgcaa tcacaggccc cgttaaccgt gcacgactcc aaacttagca 33780
 ttgccacca aggacccctc acagtgtcag aaggaaagct agccctgcaa acatcaggcc 33840
 cctcaccac caccgatagc agtaccctta ctatcactgc ctacccctc ctaactactg 33900

ES 2 440 951 T3

ccactggtag cttgggcatt gacttgaaag agcccattta tacacaaaat ggaaaactag 33960
 gactaaagta cggggctect ttgcatgtaa cagacgacct aaacactttg accgtagcaa 34020
 ctgggtocagg tgtgactatt aataatactt ccttgcaaac taaagttact ggagccttgg 34080
 gttttgattc acaaggcaat atgcaactta atgtagcagg aggactaagg attgattctc 34140
 aaaacagacg ccttatactt gatgttagtt atccgtttga tgctcaaaac caactaaatc 34200
 taagactagg acagggccct ctttttataa actcagccca caacttggat attaactaca 34260
 acaaaggcct ttacttggtt acagcttcaa acaattccaa aaagcttgag gttaacctaa 34320
 gcactgccaa ggggttgatg tttgacgcta cagccatagc cattaatgca ggagatgggc 34380
 ttgaatttgg ttcacctaat gcaccaaaca caaatccct caaaacaaaa attggccatg 34440
 gcctagaatt tgattcaaac aaggctatgg ttctaaact aggaactggc cttagttttg 34500
 acagcacagg tgccattaca gtaggaaaca aaaataatga taagctaact ttgtggacca 34560
 caccagctcc atctcctaac tgtagactaa atgcagagaa agatgctaaa ctacttttg 34620
 tcttaacaaa atgtggcagt caaatacttg ctacagtttc agttttggct gttaaaggca 34680
 gtttggtccc aatatctgga acagttcaaa gtgctcatct tattataaga tttgacgaaa 34740
 atggagtgct actaaacaat tccttcctgg acccagaata ttggaacttt agaaatggag 34800
 atcttactga aggcacagcc tatacaaacg ctgttggatt tatgcctaac ctatcagctt 34860
 atccaaaatc tcacggtaaa actgccaaaa gtaacattgt cagtcaagtt tacttaaacg 34920
 gagacaaaac taaacctgta acactaacca ttacactaaa cgttacacag gaaacaggag 34980
 acacaactcc aagtgcatac tctatgtcat tttcatggga ctggtctggc cacaactaca 35040
 ttaatgaaat atttgccaca tcctcttaca ctttttcata cattgcccaa gaataaagaa 35100
 tcgttttgtt tatgtttcaa cgtgtttatt tttcaattgc agaaaatttc aagtcatttt 35160
 tcattcagta gtatagcccc accaccacat agcttataca gatcacgta ccttaatcaa 35220
 actcacagaa ccctagtatt caacctgcca cctccctccc aacacacaga gtacacagtc 35280
 ctttctcccc ggctggcctt aaaaagcatc atatcatggg taacagacat attcttaggt 35340
 gttatattcc acacggttcc ctgtcgagcc aaacgctcat cagtgatatt aataaactcc 35400
 ccgggcagct cacttaagtt catgtcgtg tccagctgct gagccacagg ctgctgtcca 35460
 acttgcggtt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg cctacatggg ggtagagtca 35520
 taatcgtgca tcaggatagg gcgggtgtgc tgcagcagcg cgcgaataaa ctgctgccgc 35580
 cgcgctccg tcctgcagga atacaacatg gcagtggctt cctcagcgat gattcgcacc 35640
 gccgcagca taaggcgcct tgtcctccgg gcacagcagc gcaccctgat ctacttaaaa 35700
 tcagcacagt aactgcagca cagcaccaca atattgttca aaatcccaca gtgcaaggcg 35760
 ctgtatccaa agctcatggc ggggaccaca gaaccacgt ggccatcata ccacaagcgc 35820
 aggtagatta agtggcgacc cctcataaac acgctggaca taaacattac ctcttttggc 35880
 atgttgtaat tcaccacctc ccggtaccat ataaacctct gattaaacat ggcgccatcc 35940

ES 2 440 951 T3

```

accaccatcc taaaccagct ggccaaaacc tgcccgcggg ctatacactg caggggaaccg 36000
ggactggaac aatgacagtg gagagcccag gactcgtaac catggatcat catgctcgtc 36060
atgatatcaa tgttggcaca acacaggcac acgtgcatac acttcctcag gattacaagc 36120
tcctcccgcg ttagaaccat atcccaggga acaaccatt cctgaatcag cgtaaattcc 36180
acactgcagg gaagacctcg cacgtaactc acgttggtgca ttgtcaaagt gttacattcg 36240
ggcagcagcg gatgatcctc cagtatggta gcgcggggtt ctgtctcaa aggaggtaga 36300
cgatccctac tgtacggagt gcgcggagac aaccgagatc gtgttggtcg tagtgcatg 36360
ccaaatggaa cgccggacgt agtcatatct cctgaagcaa aaccagggtg gggcggtgaca 36420
aacagatctg cgtctccggt ctgcgcgctt agatcgctct gtgtagtagt tgtagtatat 36480
ccactctctc aaagcatcca ggcccccctt ggcttcgggt tctatgtaaa ctcttcatg 36540
cgccgctgcc ctgataacat ccaccaccgc agaataagcc acaccagcc aacctacaca 36600
ttcgttctgc gagtacaca cgggaggagc ggaagagct ggaagaacca tgtttttttt 36660
tttattccaa aagattatcc aaaacctcaa aatgaagatc tattaagtga acgcgctccc 36720
ctccggtggc gtggtcaaac totacagcca aagaacagat aatggcattt gtaagatggt 36780
gcacaatggc ttccaaaagg caaacggccc tcacgtccaa gtggacgtaa aggetaaacc 36840
cttcagggtg aatctctctc ataaacattc cagcaccttc aaccatgcc aaataattct 36900
catctcgcca ccttctcaat atatctctaa gcaaatcccg aatattaagt ccggccattg 36960
taaaaatctg ctccagagcg cctccacctc tcagcctcaa gcagcgaatc atgattgcaa 37020
aaattcaggt tcttcacaga cctgtataag attcaaaaagc ggaacattaa caaaaatacc 37080
gcgatcccg aggtcccttc gcagggccag ctgaacataa tcgtgcaggt ctgcacggac 37140
cagcgcggcc acttcccgcc cagggaacct gacaaaagaa cccacactga ttatgacacg 37200
catactcgga gctatgctaa ccagcgtagc cccgatgtaa gctttgttgc atgggcggcg 37260
atataaaatg caaggtgctg ctcaaaaaat caggcaaagc ctgcgcgcaa aaagaaagca 37320
catcgtagtc atgctcatgc agataaaggc aggtaaagctc cggaaccacc acagaaaaag 37380
acaccatttt tctctcaaac atgtctgcgg gtttctgcat aaacacaaaa taaaataaca 37440
aaaaaacatt taaacattag aagcctgtct tacaacagga aaaacaacc ttataagcat 37500
aagacggact acggccatgc cggcgtgacc gtaaaaaaac tggtcacggt gattaaaaag 37560
caccaccgac agctcctcgg tcatgtccgg agtcataatg taagactcgg taaacacatc 37620
aggttgattc atcggtcagt gctaaaaagc gaccgaaata gcccggggga atacataccc 37680
gcaggcgtag agacaacatt acagccccc taggaggtat aacaaaatta ataggagaga 37740
aaaacacata aacacctgaa aaacctcctt gcctaggcaa aatagcacc tcccgctcca 37800
gaacaacata cagcgcttca cagcggcagc ctaacagtca gccttaaccag taaaaaagaa 37860
aacctattaa aaaaacacca ctgcacacgg caccagctca atcagtcaca gtgtaaaaaa 37920
gggccaagtg cagagcgagt atatatagga ctaaaaaatg acgtaacggt taaagtccac 37980

```

ES 2 440 951 T3

```

aaaaaacacc cagaaaaccg cacgcgaacc tacgcccaga aacgaaagcc aaaaaaccca 38040
caacttcctc aaatcgtcac ttccgttttc ccacgttacg taacttccca ttttaagaaa 38100
actacaattc ccaacacata caagttactc cgcacctaaa cctacgtcac ccgccccggt 38160
cccacgcccc gcgccacgtc aaaaactcca cccctcatt atcatattgg cttcaatcca 38220
aaataaggta tattattgat gatnnn                                     38246

```

REIVINDICACIONES

1. Vector adenoviral, que comprende secuencias de ácido nucleico que codifican para interleucina (IL)-12 de cadena sencilla y la proteína coestimuladora ligando 4-1BB.
2. Vector según la reivindicación 1, caracterizado porque la expresión de la secuencia que codifica para la proteína coestimuladora ligando 4-1BB en una célula humana provoca que la proteína coestimuladora ligando 4-1BB se encuentre en la superficie de la célula y que puedan unirse específicamente a la misma receptores existentes en la superficie de células T.
3. Vector según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la proteína coestimuladora ligando 4-1BB presenta una homología de secuencia de por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con la SEC ID NO. 4, y presenta la capacidad de unirse específicamente a células T y de potenciar la reacción inmunitaria.
4. Vector según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la IL-12 de cadena sencilla presenta una homología de secuencia de por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con la SEC ID NO. 2 y SEC ID NO. 3, y presenta una actividad inmunoestimulante.
5. Vector según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el ácido nucleico comprende además unas secuencias, que codifican para citocinas, para proteínas con actividad citocina y/o para proteínas coestimuladoras.
6. Vector según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el ácido nucleico comprende además una secuencia que codifica para IL-2, presentando esta secuencia una homología de secuencia de por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con la SEC ID NO. 5, y presentando la proteína codificada por la secuencia una actividad inmunoestimulante.
7. Vector según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el ácido nucleico comprende además unas secuencias, que codifican para una o varias proteínas coestimuladoras, presentando esta secuencia una homología de secuencia de por lo menos el 70%, por lo menos el 80% o por lo menos el 90% con la SEC ID NO. 6 (B7-1) o SEC ID NO. 7 (B7-2), y presentando la proteína codificada por la secuencia la capacidad de unirse específicamente a células T y de potenciar la reacción inmunitaria.
8. Vector según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el ácido nucleico comprende unas secuencias, que presentan una homología de secuencia de por lo menos el 90% con la secuencia mostrada en la SEC ID NO. 2 y 3 (IL-12), en la SEC ID NO. 4 (ligando 4-1BB), en la SEC ID NO. 5 (IL-2) y una de las mostradas en la SEC ID NO. 6 (B7-1) o 7 (B7-2) y codifican, respectivamente, para una proteína, que presenta la actividad de la proteína natural correspondiente.
9. Vector según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el ácido nucleico comprende además uno o varios promotores y uno o varios sitios de entrada de ribosoma.
10. Vector según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque en el caso del vector adenoviral se trata de un vector adenoviral de primera o segunda generación (deleción en E1, E2, E3, E4, etc.) o de un vector adenoviral dependiente de un auxiliar.
11. Vector según la reivindicación 6, caracterizado porque el vector contiene secuencias de ácido nucleico que presentan una homología de secuencia de por lo menos el 90% con la SEC ID NO. 2 y 3, SEC ID NO. 4, SEC ID NO. 5 y dado el caso SEC ID NO. 6 o 7 y codifican, respectivamente, para una proteína que presenta la actividad de la proteína natural correspondiente.
12. Vector según la reivindicación 11, caracterizado además porque comprende las siguientes características:
 - (a) el vector presenta un promotor no específico de tumor, que provoca la expresión de todas las secuencias génicas que codifican para proteínas inmunoestimuladoras; y
 - (b) el vector presenta antes de cada secuencia génica, que no se encuentra directamente detrás del promotor mencionado en (a), una secuencia IRES.
13. Partícula viral, caracterizada porque la partícula viral comprende vectores según una de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Fármaco, caracterizado porque comprende vectores según una de las reivindicaciones 1 a 12 o partículas virales según la reivindicación 13.
15. Fármaco según la reivindicación 14, caracterizado porque el vector se encuentra en una concentración de no más de 1×10^{11} , preferentemente no más de 1×10^{10} , no más de 1×10^9 , 1×10^7 o 1×10^6 , por unidad de

dosificación.

- 5 16. Fármaco según la reivindicación 14 o 15, caracterizado porque el fármaco está formulado como disolución para inyección intratumoral o como material de soporte, que libera el vector tras la implantación en el tumor a lo largo de un determinado periodo de tiempo.
17. Fármaco, caracterizado porque comprende vectores según una de las reivindicaciones 1 a 12 o partículas virales según la reivindicación 13, para el tratamiento de enfermedades infecciosas o enfermedades por priones.
- 10 18. Fármaco según la reivindicación 17 para el tratamiento según la reivindicación 17, caracterizado porque la infección está provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por el virus de la hepatitis tipo A, B o C (VHA, VHB, VHC), por el citomegalovirus (CMV) o por virus de papiloma humano VPH.

Fig. 1:

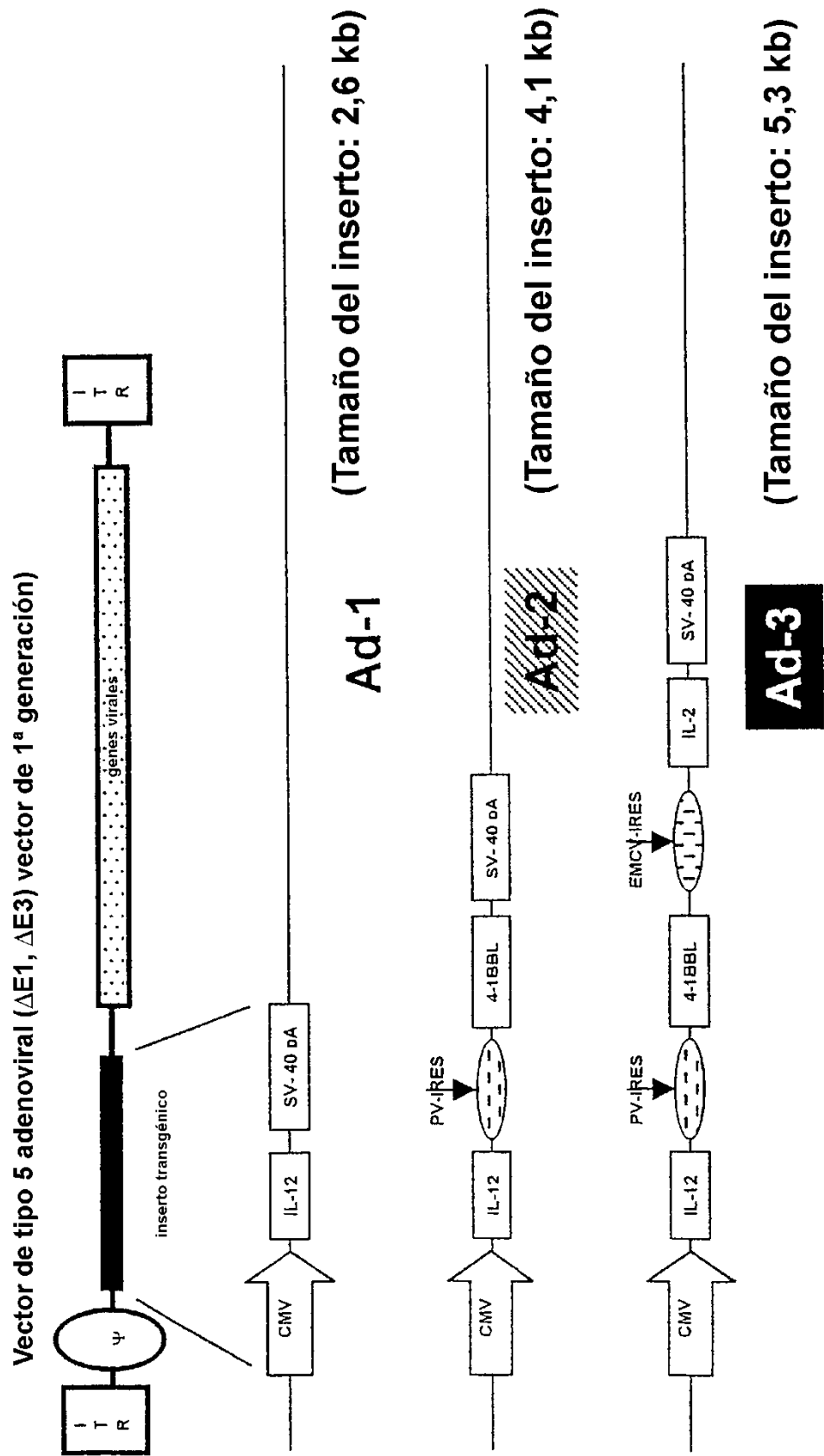
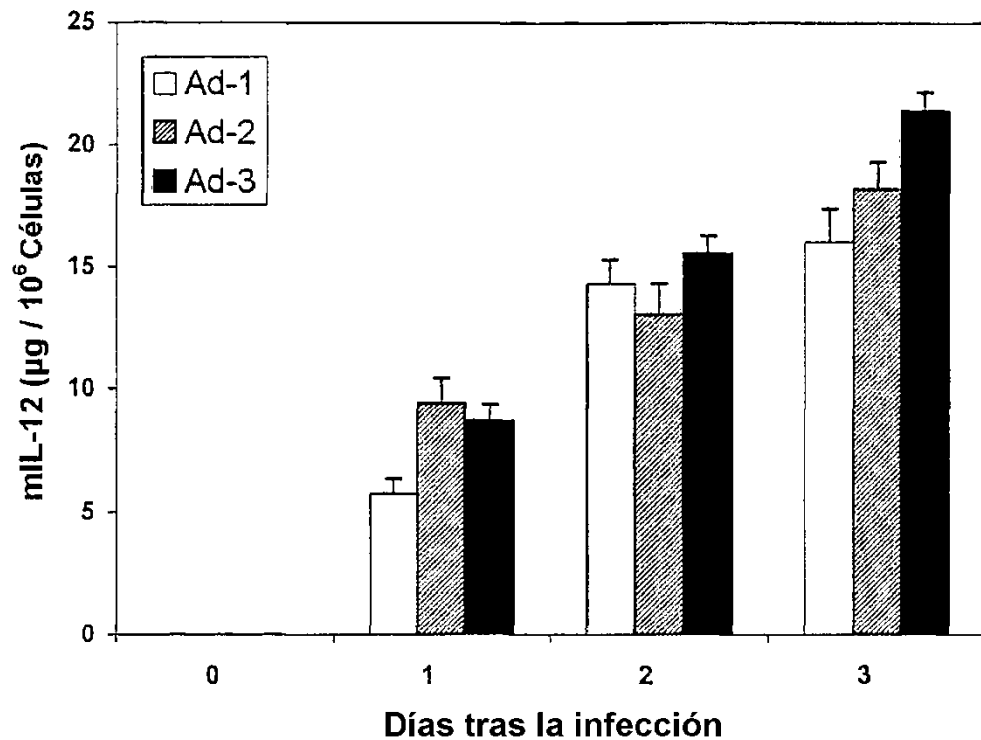


Fig. 2: Determinación de la presencia de interleucina en sobrenadantes de cultivo celular



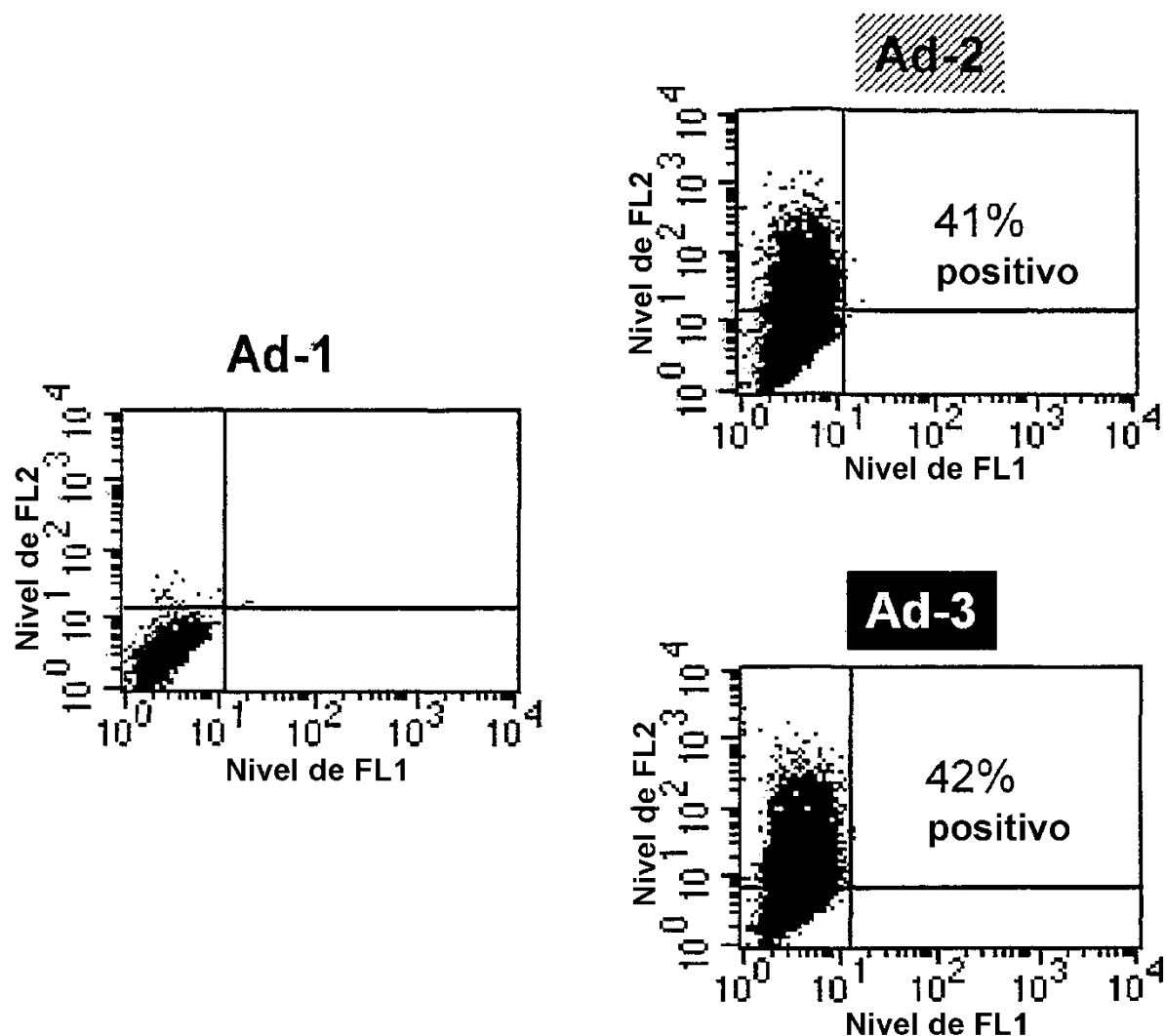
Nivel de IL-12 expresado por Ad-1, Ad-2, Ad-3 tras la equiparación.

Las cantidades de vector, que deben utilizarse para los experimentos con animales, se ajustaron con respecto a la expresión idéntica de interleucina-12.

La figura muestra la evolución en el tiempo de la expresión a lo largo de 3 días en las células de hepatoma de rata McA-RH7777.

Procedimiento: se infectaron células McA-RH7777 a una "multiplicidad de infección" (MOI) de 10 con Ad-1, Ad-2 o Ad-3. Se acumularon los sobrenadantes en los días 0, 1, 2, y 3 tras la infección. Se determinaron las concentraciones de scIL-12 por medio de ELISA con un anticuerpo anti-IL-12p70 de ratón (Pharmingen).

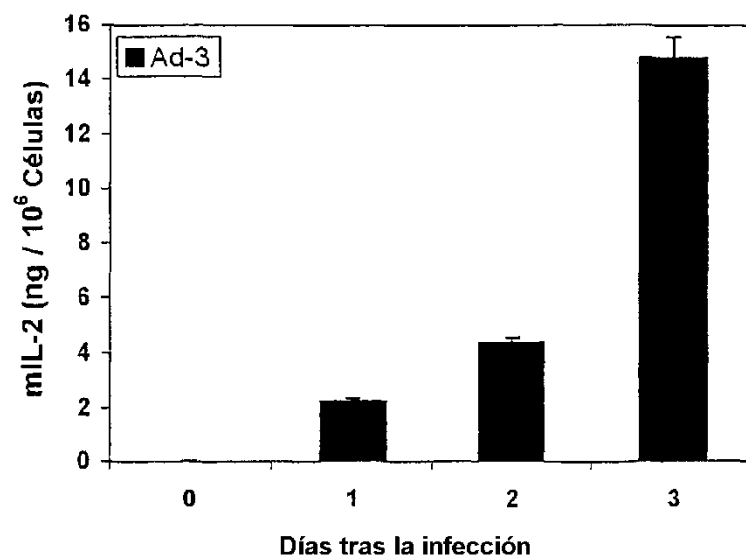
Fig. 3: Comprobación de la presencia de 4-1BBL en el cultivo celular:

**Determinación por citometría de flujo de la expresión de 4-1BBL.**

Ad-2 y Ad-3 expresan 4-1BBL, Ad-1 no lo expresa.

Procedimiento: se infectaron células McA-RH7777 con las concentraciones virales equiparadas a MOI 10 con Ad-1, Ad-2 o Ad-3. Se recogieron las células 24 h tras la infección y se incubaron con un anticuerpo monoclonal de rata anti-4-1BBL de ratón (TKS-1, Pharmingen) y se tiñeron con anticuerpo policlonal de cabra anti-Ig de rata conjugado con R-PE (Pharmingen).

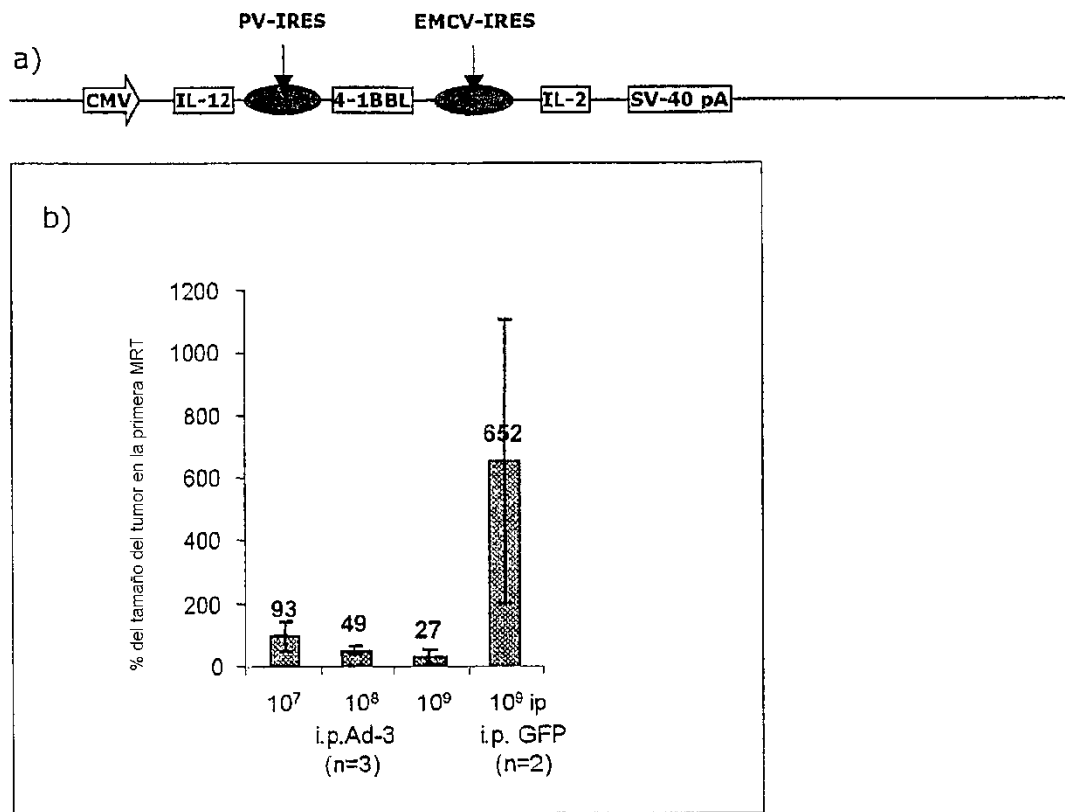
Fig. 4: Expresión de interleucina 2 en el cultivo celular

**Expresión de IL-2 in vitro en células McA-RH7777 a lo largo de 3 días.**

Ad-3 expresa en moles 466 veces más IL-12 que IL-2 (calculado para el día 3).

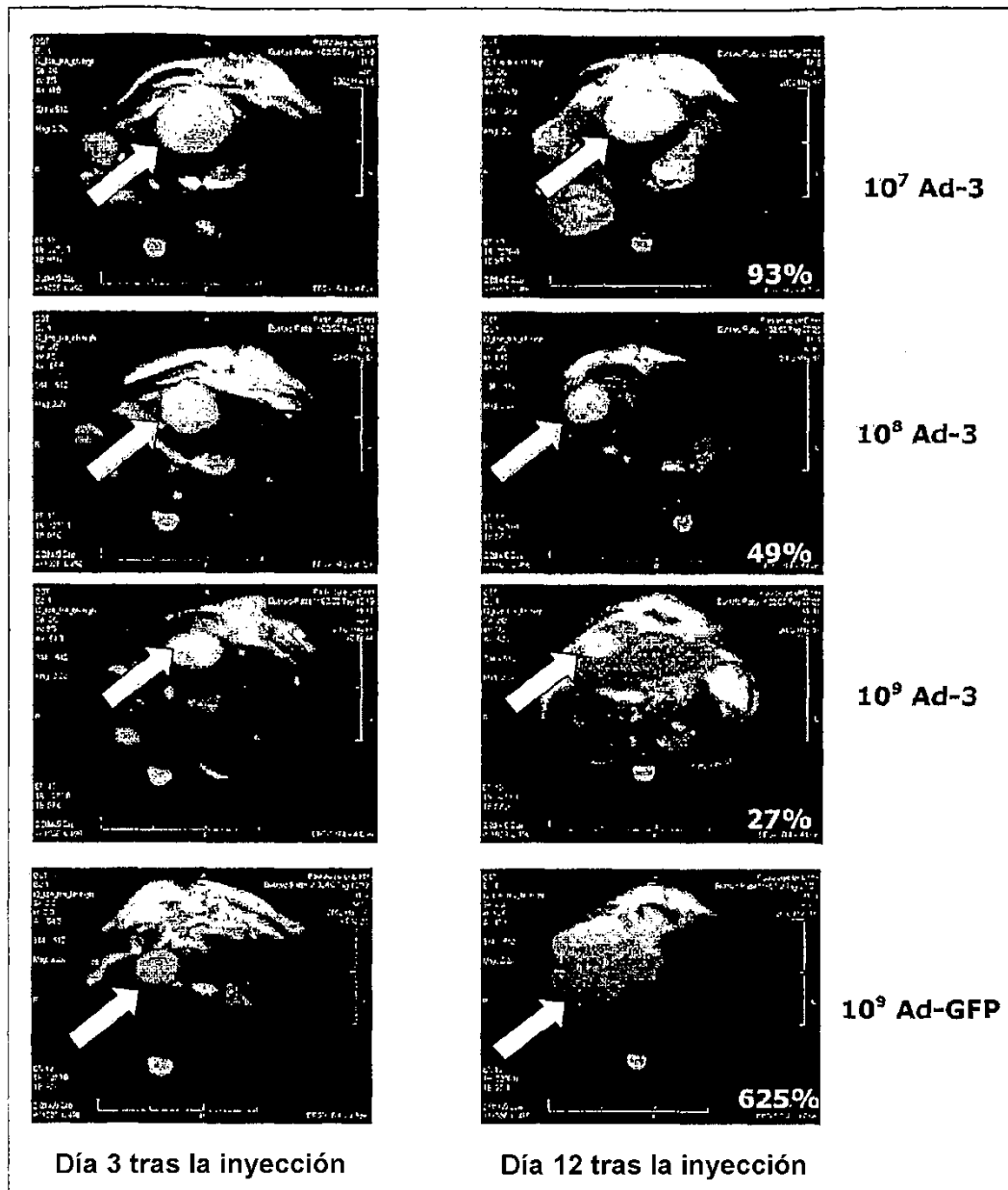
Procedimiento: se infectaron células McA-RH7777 con Ad-3 a MOI 10. Se acumularon los sobrenadantes en el día 0, 1, 2, 3. Se determinaron las concentraciones de IL-2 por medio de ELISA utilizando un anticuerpo anti-IL-2 de ratón (Pharmingen).

Fig. 5: Estudio de ajuste a escala de la dosis

**Variación del tamaño del tumor en el plazo de 9 días tras el tratamiento con Ad3.**

Se midieron los volúmenes tumorales por medio de MRT en un intervalo de 9 días. El tamaño de referencia del 100% se refiere al tamaño del tumor en el día 3 tras la inyección del virus (1ª MRT), el tamaño final mostrado en este caso se midió en el día 12 tras la administración del virus (2ª MRT). Se infectó el vector Ad3 (a) en las dosis indicadas (i.p. = partículas infecciosas) en tumores con un tamaño de entre 7 y 11 mm de diámetro (b).

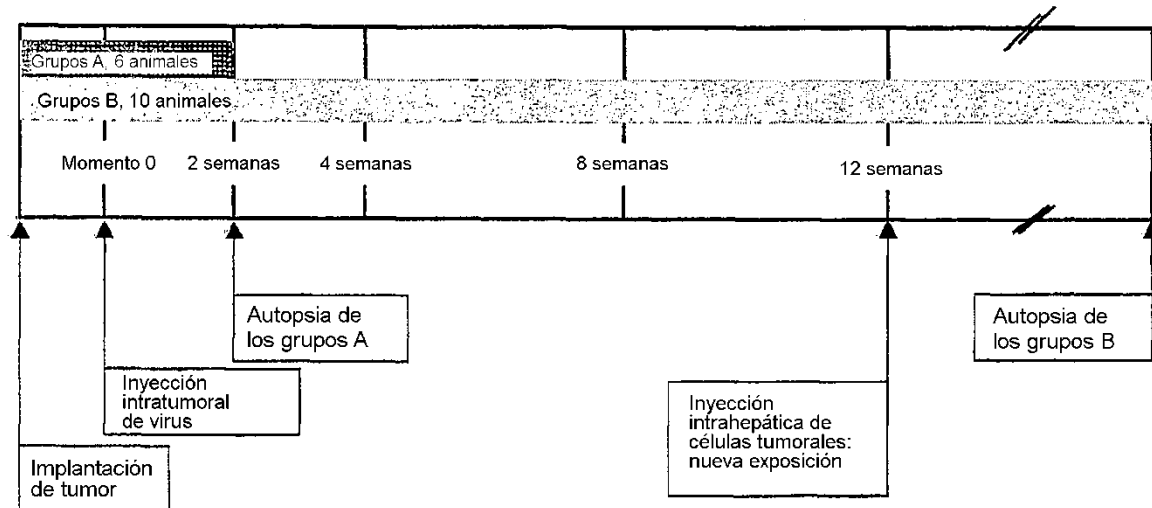
Fig. 6: Imágenes de MRT del estudio de ajuste a escala de la dosis



Examen de MRT para la determinación no invasiva de los tamaños de los tumores.

Se examinaron tumores, que se habían tratado con de 10^7 a 10^9 partículas virales infecciosas Ad-3 o con 10^9 partículas infecciosas Ad-GFP (control), en el día 3 y el día 12 tras la inyección.

Fig. 7



Desarrollo esquemático en el tiempo de la evaluación de Ad1, Ad2, Ad3.

Fig. 8: Tumores antes de la inyección de virus, semana 0

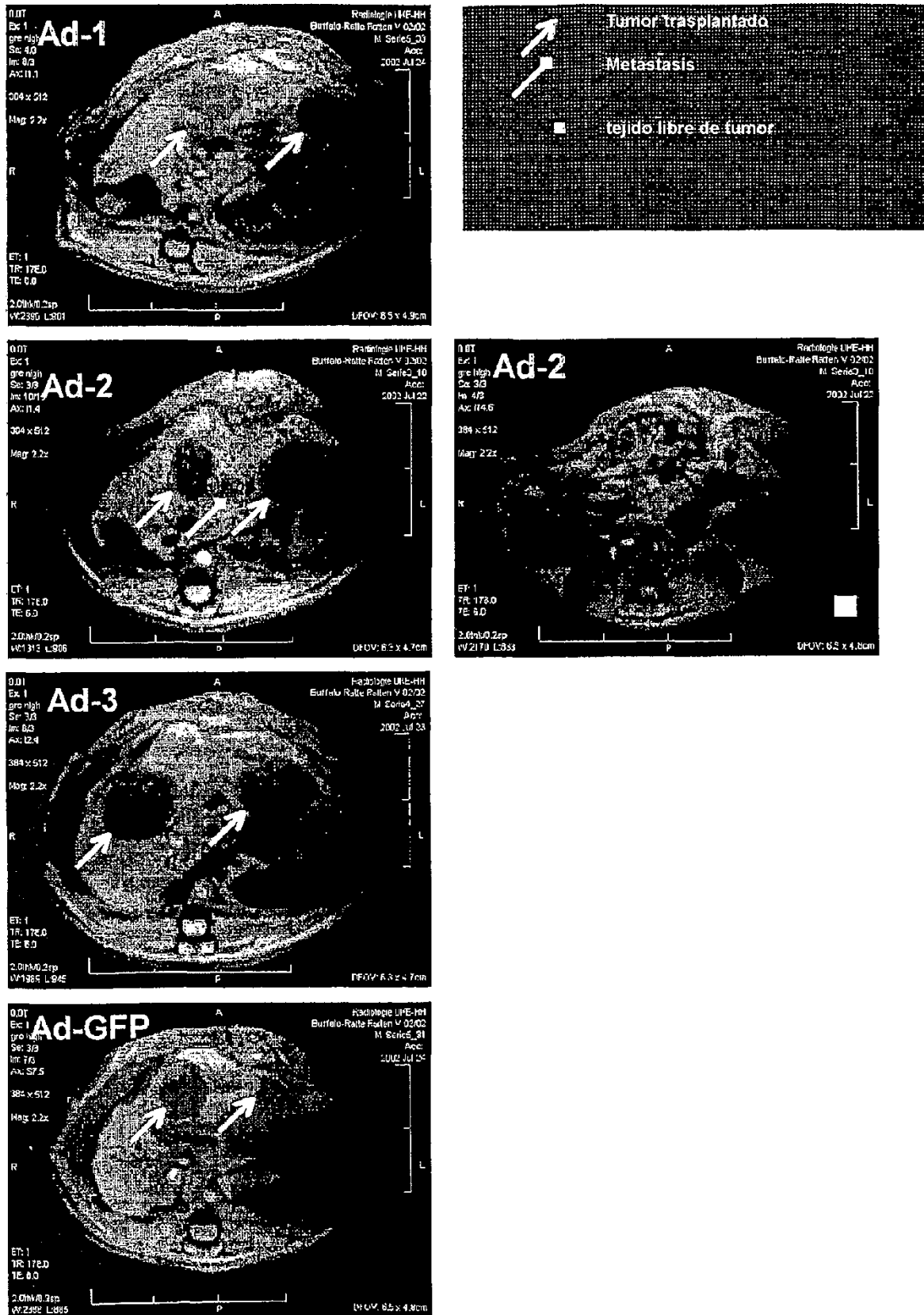


Fig. 9: Tumores después de la inyección de virus, semana 3

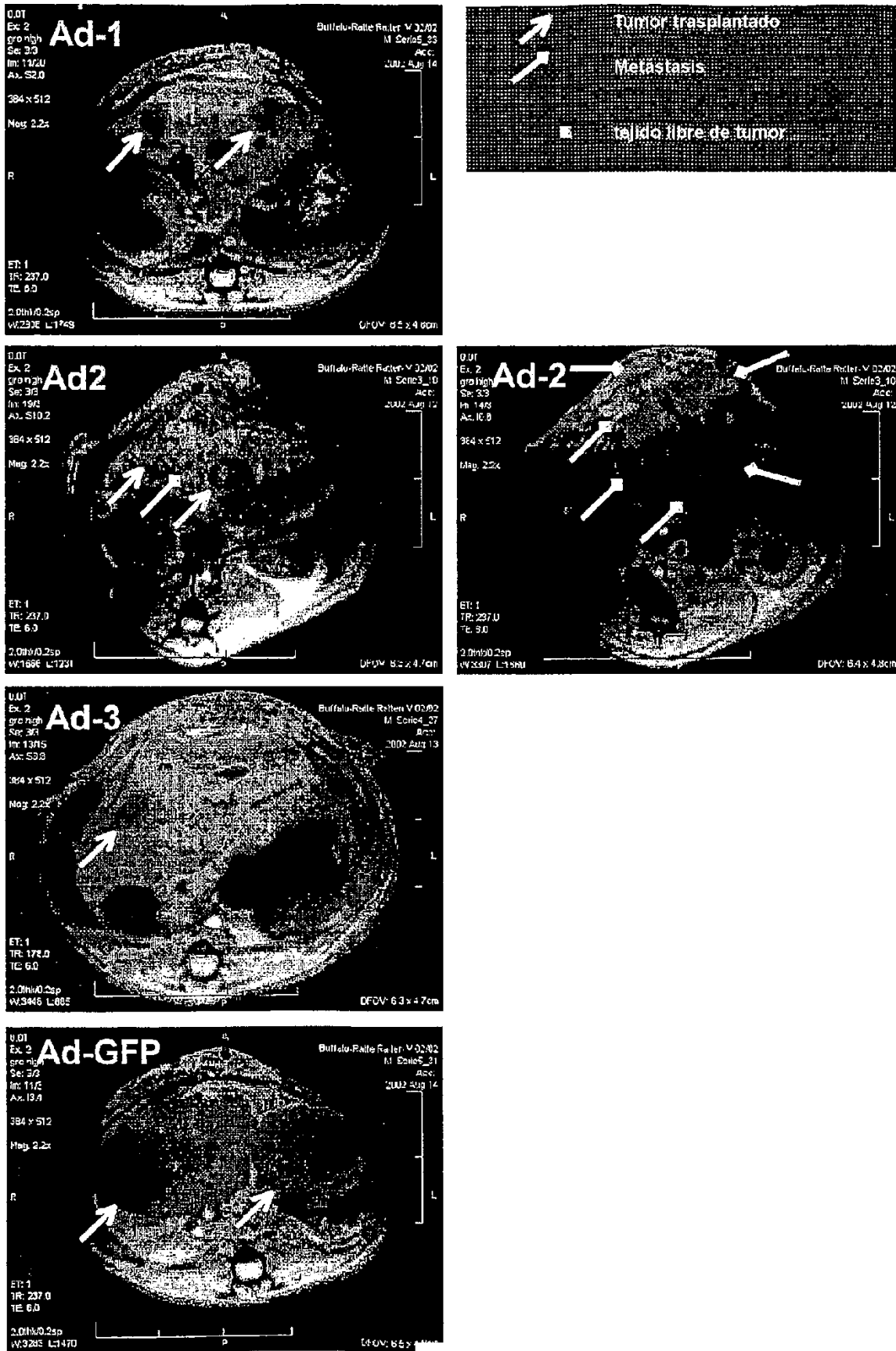


Fig. 10: Tumores después de la inyección de virus, semana 7

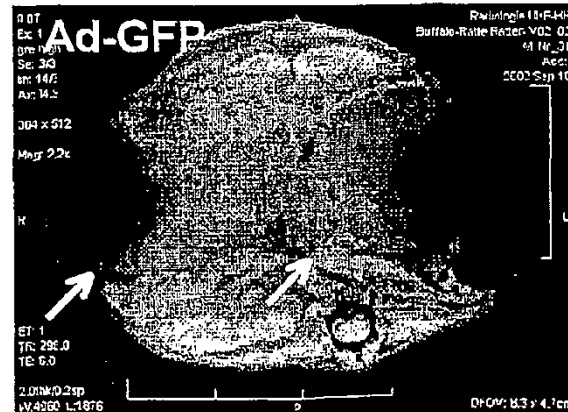
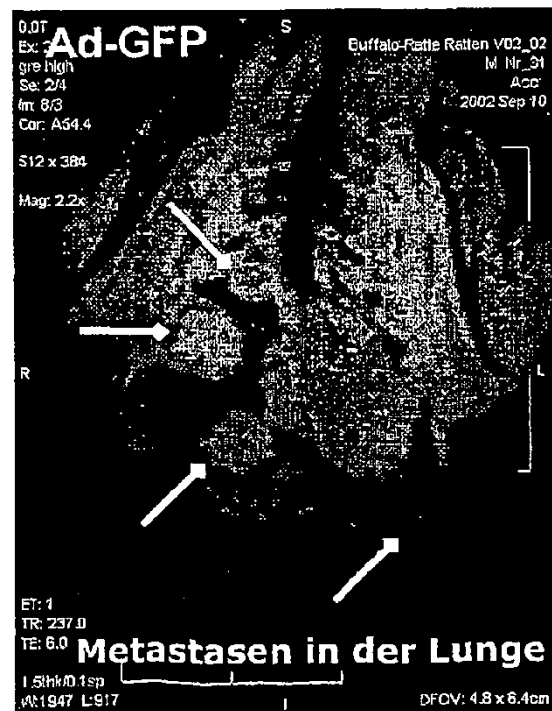
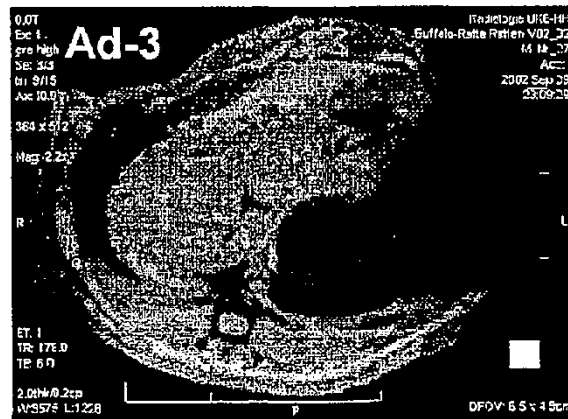
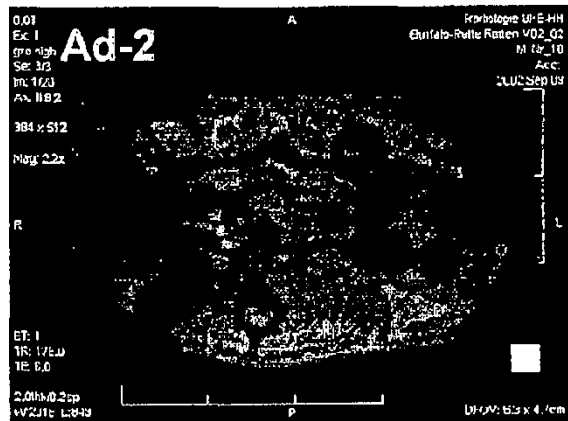
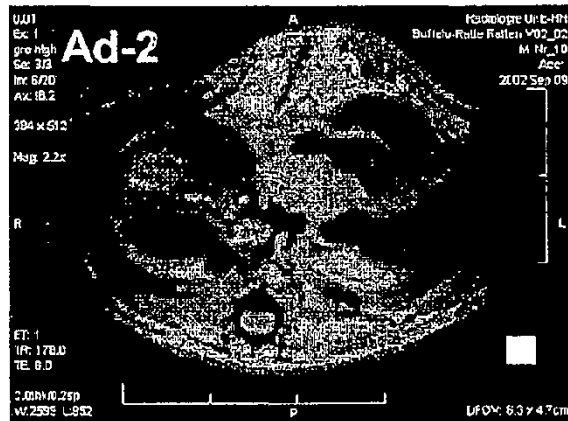
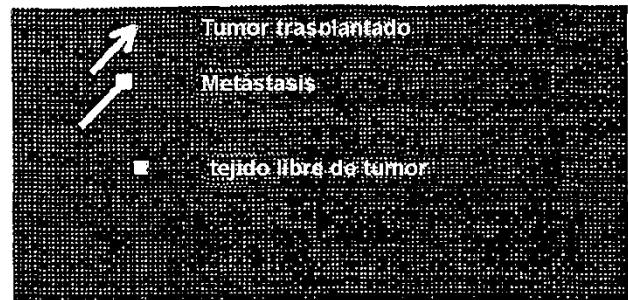
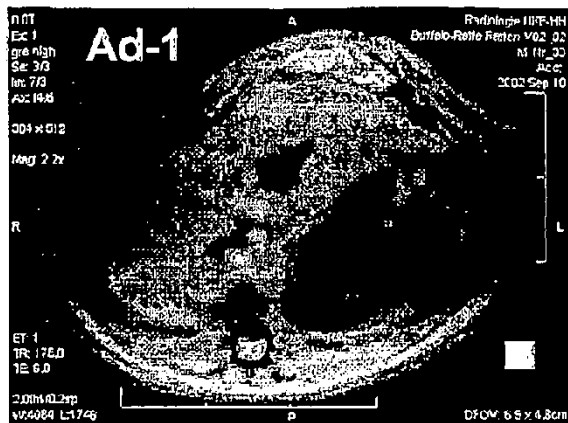
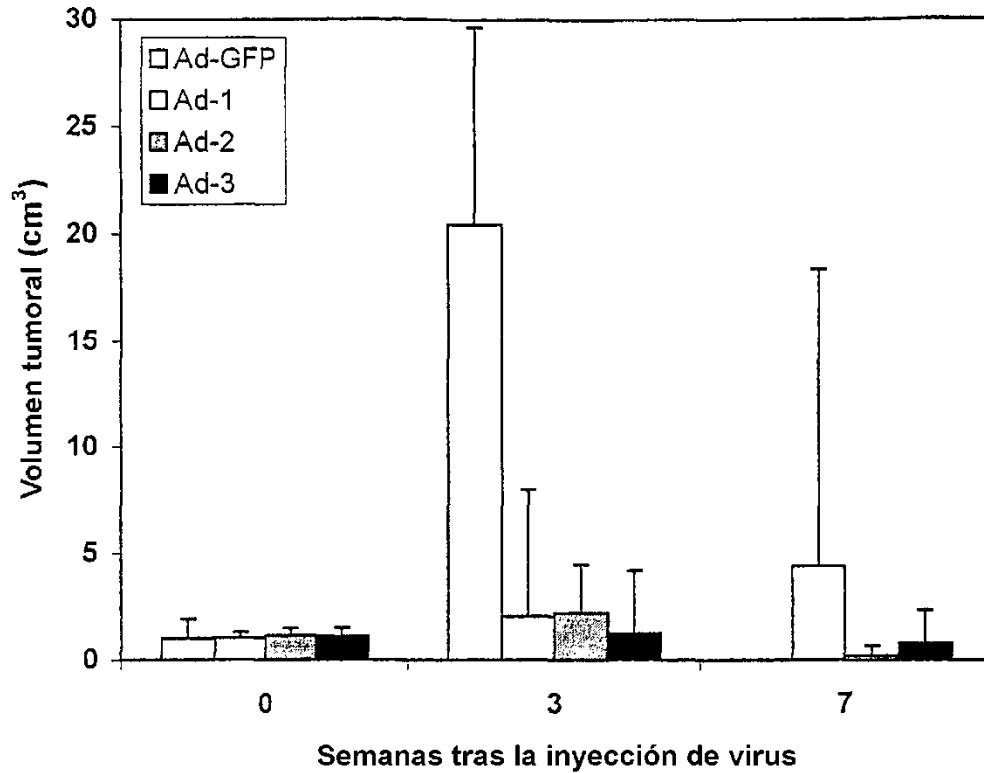


Fig. 11

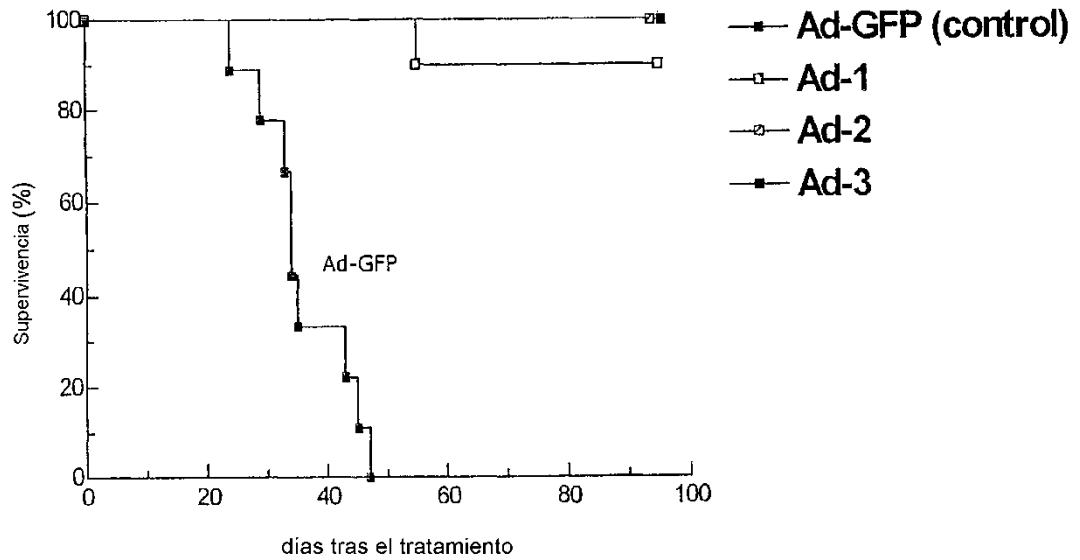


Evolución en 7 semanas de los tamaños de tumor, calculados a partir de los datos de MRT.

Procedimientos: se monitorizaron los volúmenes tumorales totales mediante MRT: un día antes, así como 3 y 7 semanas después de la administración de virus se determinaron los tamaños. Grupo control Ad-GFP: 9 animales; grupos tratados de manera inmunitaria: en cada caso 10 animales en los grupos Ad-1, Ad-2 y Ad-3.

En el grupo Ad-1 sólo una rata mostró un crecimiento tumoral progresivo. Todos los animales del grupo control murieron en el plazo de 7 semanas.

Fig. 12:



Tasas de supervivencia a largo plazo en los grupos tratados hasta 100 días tras la inyección de virus:

Todos los animales del grupo control (Ad-GFP) murieron en el plazo de 7 semanas.

Fig. 13: pTrident3:

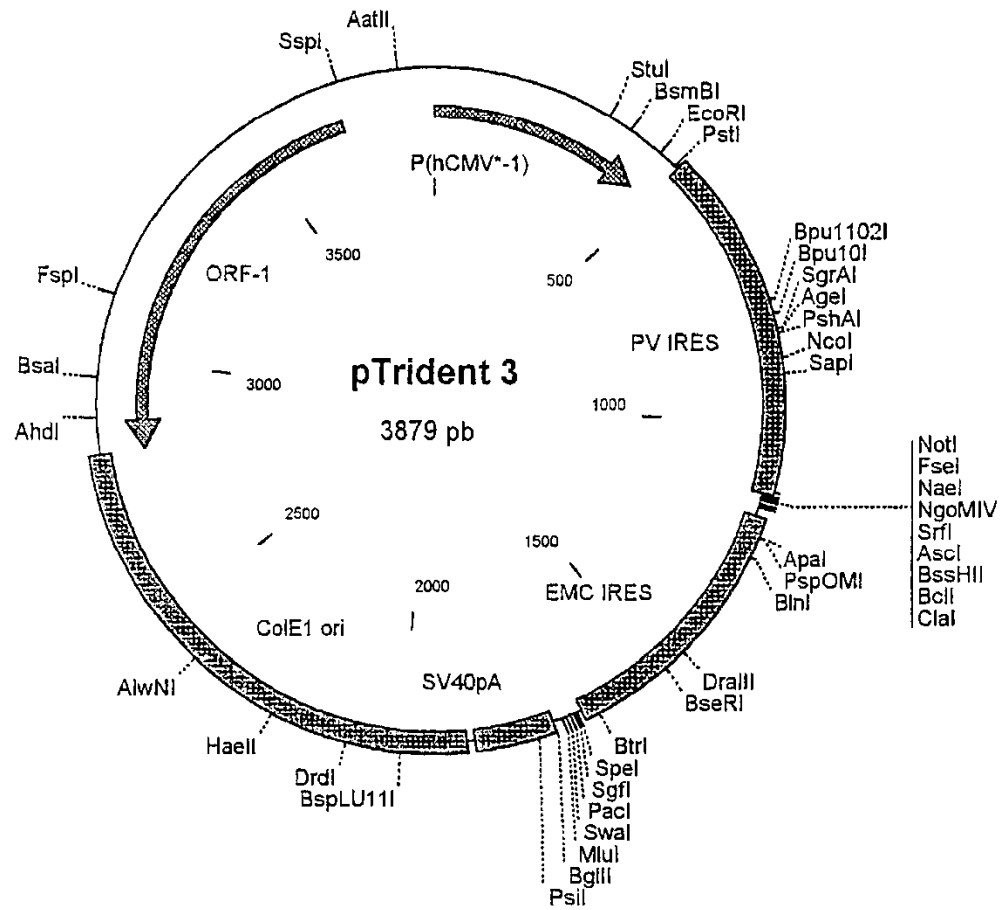


Fig. 14: pShuttle [CMV]IL12[IRES]4-1BBL[IRES]IL-2

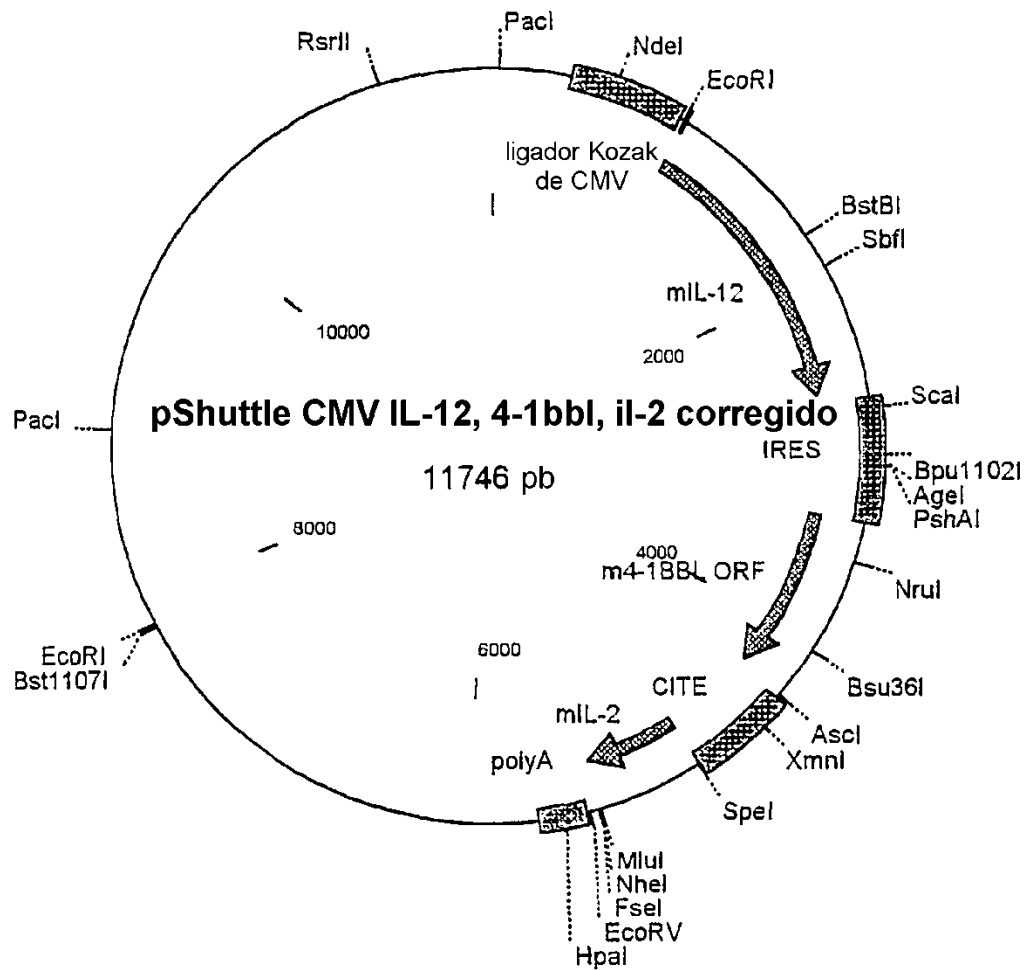


Fig. 15: pShuttle [CMV]IL12[IRES]4-1BBL

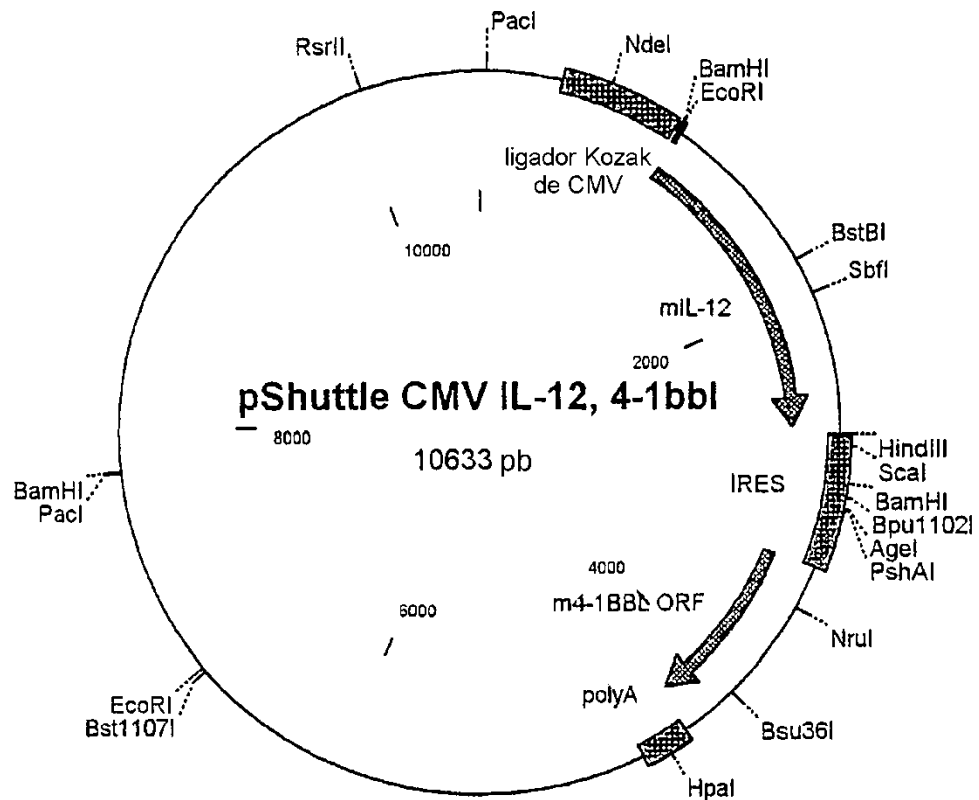


Fig. 16: pShuttle [CMV]IL12

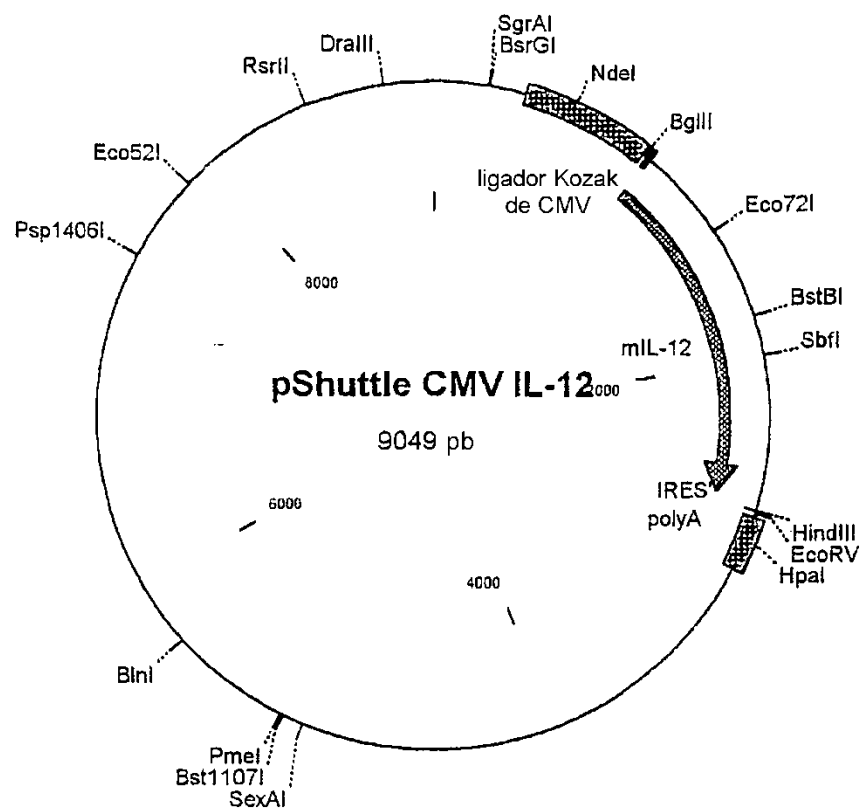


Fig. 17 Mapa del plásmido pAd-3

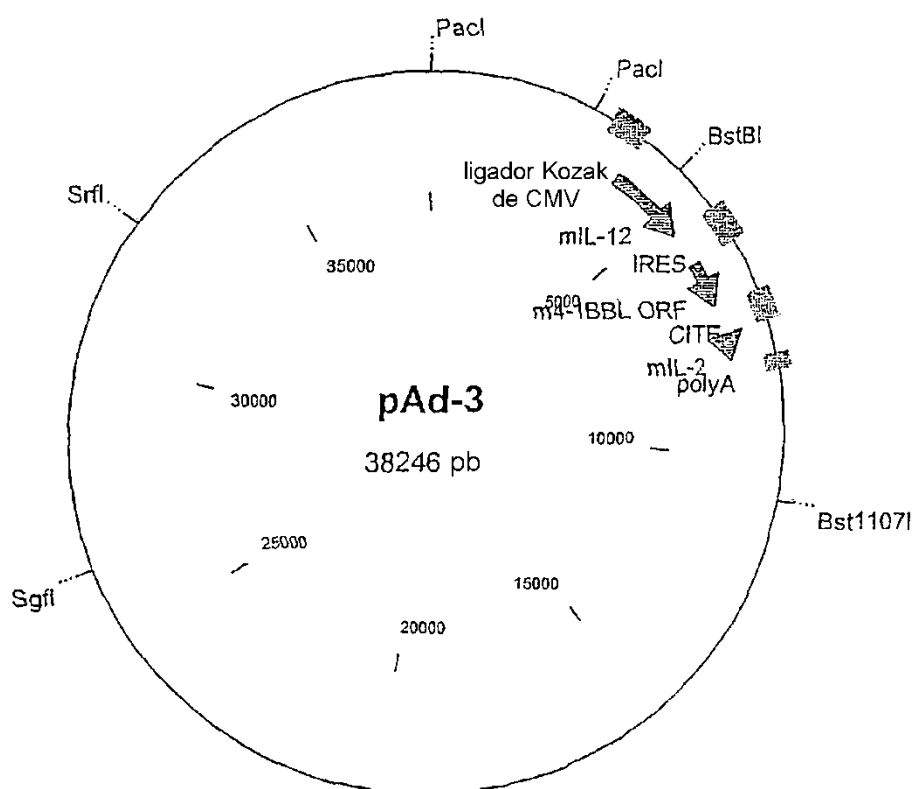


Fig. 18

Secuencia del casete de expresión tricistronicos (con los ADN murinos), corresponde al inserto de Ad-3 de la figura 1.

TAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAA
 CTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTGACGTCAATA
 ATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAG
 TATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCC
 CCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTA
 TGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATG
 CGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGT
 CTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAATCAACGGGACTTTCCA
 AAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAG
 GTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCCTCAGATCCGCTAGAGATCTGGATCCGAA
 TTCGCCGCCACCATGGGTCTCAGAAGCTAACCATCTCCTGGTTTGCCATCGTTTTGCTG
 GTGTCTCCACTCATGGCCATGTGGGAGCTGGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAGGTGGAC
 TGGACTCCCGATGCCCTGGAGAAACAGTGAACCTCACCTGTGACACGCCTGAAGAAGAT
 GACATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACATGGAGTCATAGGCTCTGGAAAGACCTGACC
 ATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGCGGAGACT
 CTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAAGAAGGAAAATGGAATTTGGTCCACTGAAATT
 TTA AAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCTGAAGTGTGAAGCACCAAATTACTCCGGACGG
 TTCACGTGCTCATGGCTGGTGCAAAGAAACATGGACTTGAAGTTCAACATCAAGAGCAGT
 AGCAGTTCCCTGACTCTCGGGCAGTGACATGTGGAATGGCGTCTCTGTCTGCAGAGAAG
 GTCACACTGGACCAAAGGGACTATGAGAAGTATTAGTGTCTGCTGCCAGGAGGATGTCACC
 TGCCCAACTGCCGAGGAGACCCCTGCCCATTGAAGTGGCGTTGGAAGCACGGCAGCAGAAT
 AAATATGAGAACTACAGCACCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCAGACCCGCCC
 AAGAACTTGAGATGAAGCCTTTGAAGAACTCACAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCT
 GACTCCTGGAGCACTCCCATTCCTACTTCTCCCTCAAGTCTTTGTTTGAATCCAGCGC
 AAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAGAGGAGGGGTGAACCAGAAAGGTGCGTTCTCTGTA
 GAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAAAGGCGGGAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGAT
 CGCTATTACAATTCCTCATGCAGCAAGTGGGCATGTGTTCCCTGCAGGGTCCGATCCGGT
 GCGCGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTGGGGTGGCGCGGATCTAGGGTCATTCCAGTCTCT
 GGACCTGCCAGGTGTCTTAGCCAGTCCCGAAACCTGCTGAAGACCACAGATGACATGGTG
 AAGACGGCCAGAGAAAAGCTGAAACATTATTCTGCACTGCTGAAGACATCGATCATGAA
 GACATCACACGGGACCAAACCAGCACATTGAAGACCTGTTTACCACTGGAACTACACAAG
 AACGAGAGTTGCCTGGCTACTAGAGAGACTTCTTCCACAACAAGAGGGAGCTGCCTGCCC
 CCACAGAAGACGTCTTTGATGATGACCCTGTGCCTTGGTAGCATCTATGAGGACTTGAAG
 ATGTACCAGACAGAGTTCCA
 GGCCATCAACGCAGCACTTCAGAATCACAACCATCAGCAGATCATCTAGACAAGGGCAT
 GCTGGTGGCCATCGATGAGCTGATGCAGTCTCTGAATCATAATGGCGAGACTCTGCGCCA
 GAAACCTCCTGTGGGAGAAGCAGACCCCTTACAGAGTGAAAATGAAGCTCTGCATCCTGCT

[illegible]

AAGATGAACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAGCTTCAAT
TGGAAGATGCTGAGAATTCATCAGCAATATCAGAGTAACTGTTGTAAACTAAAGGGCT
CTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGATGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTTCTGA
GGAGATGGATAGCCTTCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAATAACTATGTAACG
CGTGCTAGCATGGCCGGCCGCGGCCGCGGCCGCTCGAGCCTAAGCTTCTAGATAAGATAT
CCGATCCACCGGATCTAGATAACTGATCATAATCAGCCATACCACATTTGTAGAGGTTTT
ACTTGCTTTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAAT
TGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCAC
AAATTCACAAATAAAGCATTTTTTTCAGTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCAT
CAATGTATCTTA

Fig. 19 Secuencia codificante de la IL-12 p40 humana (40 kDa):

ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCTCGTGGCCATATGGGAA
 CTGAAGAAAGATGTTTTATGTCGTAGAAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGT
 GACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTG
 ACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCTG
 CTCCTGCTGCTTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAAT
 AAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACT
 GATTTGACATTTCAGTGTCAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTC
 TCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCCA
 GCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTTACAAGCTCAAGTATGAAACTACACCAGC
 AGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCACTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG
 CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTT
 CAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGC
 CGCAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTG
 CCCTGCAGTTAG

Fig. 20 Secuencia codificante de la IL-12 p35 humana (35 kDa):

```

atgtggccccctgggtcagcctccagccaccgccctcacctgccggggccacaggtctgcatccagcggctcgc
cctgtgtccctgcagtgccggctcagcatgtgtccagcgcgcagcctcctccttggtggctaccctgggtcctcctg
gaccacctcagtttggccagaaacctccccgtggccactccagacccaggaatgttcccatgccttcaccactcc
caaaacctgctgagggccgtcagcaacatgctccagaaggccagacaaactctagaatthttacccttgcaacttct
gaagagattgatcatgaagatatcacaaaagataaaaaccagcacagtgaggcctgtttaccattggaattaacc
aagaatgagagttgcctaaattccagagagacctctttcataactaatgggagttgcctggcctccagaaagacc
tcttttatgatggcctgtgccttagtagtatttatgaagacttgaagatgtaccaggtggagttcaagaccatg
aatgcaaagcttctgatggatcctaagaggcagatctttctagatcaaaacatgctggcagttattgatgagctg
atgcaggccctgaatttcaacagtgagactgtgccacaaaaatcctcccttgaagaaccggatttttataaaaact
aaaatcaagctctgcatacttcttcatgctttcagaattcgggcagtgactattgatagagtgatgagctatctg
aatgcttccctaa

```

Fig. 21. Secuencia codificante del 4-1BBL humano:

[illegible]

Fig. 22 Secuencia codificante de la IL-2 humana:

```
atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaattcttgcacttgtcacaaacagtgcacctacttcaagt
tcgacaaagaaaaacaaagaaaacacagctacaactggagcatttactgctggatttacagatgattttgaatgga
attaataattacaagaatcccaaactcaccaggatgctcacatttaagttttacatgccaagaaggccacagaa
ctgaaacagcttcagtgtctagaagaagaactcaaacctctggaggaagtgtgaatttagctcaaagcaaaac
tttcaacttaagacccagggacttaatcagcaatatcaacgtaatagtctctggaaactaaagggatctgaaacaaca
ttcatgtgtgaatatgcagatgagacagcaaccattgtagaatttctgaacagatggattaccttttgtcaaagc
atcatctcaacactaacttgata
```

Fig. 23A Secuencia codificante de la B7-1 humana (CD80)

atggg ccacacacgg aggcagggaa calcaccatc caagtgcca tacctcaait tcttcagct ctgggtgctg gctggctctt
ctcactctg ttcaggtgtt atccacgtga ccaaggaagt gaaagaagt gcaacgctgt cctgtggica caatgttct gtigaagagc
tggcacaac tcgcatctac tggcaaaagg agaagaaaat ggtgtgact atgatgtctg gggacatgaa tataatggccc
agtacaaga accggaccat ctllgafatc actaataacc tctccattgt gatctggct ctgcgcccac ctgacgaggg cacatacgag
tgtgtgttc tgaagtatga aaaagacgct ttaagcggg aacacctggc tgaagtacg ttaicagtca aagctgactt cctacacct
agtatatctg acttgaaat tccaacttct aatattagaa ggataattg ctcaacctct ggaggtttc cagagcctca cctctcctgg
ttggaaaag gagaagaait aaatgccatc aacacaacag ttcccaaga tctgaaact gagctctatg ctgttagcag aaactggat
ttcaatatga caaccaacca cagcttcctg tgtctcatca agtatggaca ttaagagtg aatcagacct tcaactggaa tacaaccaag
caagagcatt ttctgataa cctgcacca tctggggcca ttaccttaaf ctgagaaaat ggaattttg tgatgtctg cctgacctac
tgcttggccc caagatgcag agagagaagg aggaatgaga gattgagaag ggaaagtga cgcctgtat aa

Fig. 23B Secuencia codificante de la B7-2 humana (CD86)

atg ggactgagta acattctctt tgtgatggcc ttctgctct ctgggtgctg tctctgaag attcaagctt attcaatga gactgcagac
ctgccatgcc aatttgcaaa ctctcaaaac caaagcctga gtgagctagt agtattttg caggaccagg aaaacttgg tctgaatgag
gtatacttag gcaaagagaa attgacagt gtltaticca agtatatggg ccgcacaagt ttgaltcgg acagtggac cctgagactt
cacaatcttc agatcaagga caagggtctg tatcaatgta tcatccatca caaaaagccc acaggaatga ttgcatacca
ccagatgaat tctgaactgt cagtgtctgc taacttcagt caacctgaaa tagtaccaat ttctaataa acagaaaatg tgtacataaa
ttgacctgc tcatctatac acggttacc agaacctag aagatgagt ttltgtaag aaccaagaat tcaactatcg agtatgatgg
tattatgcag aaatctcaag ataatgtcac agaactgtac gacgtttcca tcagctgtc tgtttcatt cctgalgta cgagcaatat
gaccatcttc tgtattctgg aaactgacaa gacggggctt ttaicttac ctctctat agagcttgag gacctcagc ctccccaga
ccacattctt tggattacag ctgtacttcc aacagtiatt atatgtgtga tgglttcig tctaattcia tggaaatgga agaagaagaa
gcggcctgc aactctata aatgtggaac caacacaalg gagagggag agagigaaca gaccaagaaa agagaaaaaa
tccatatacc tgaagatct galgaagccc agcgtgttt taaaagttcg aagacatct catgcgaca aagtgalaca tgttttaa

Fig. 24, Secuencia de pShuttle [CMV] IL12 [IRES] 4-1BBL [IRES] IL-2

AATGCGCCGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTTAATTAANNNTCCCTTCCAGCTCTCT
 GCCCCCTTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCGG
 GGCGTGGGAACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGG
 CGGAACACATGTAAGCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGGTGTAC
 ACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTTAGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAAC
 CGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGAAGTGAAATCTGAATAA
 TTTTGTGTTACTCATAGCGGTAAANNNTAATAGTAATCAATACGGGGTCATTAGTTCA
 TAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACC
 GCCCAACGACCCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
 AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGT
 ACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCC
 CGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTA
 CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
 ATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTT
 GTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTGTAACAACCTCCGCCCATTTGAC
 GCAAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGTTTTAGTGAA
 CCGTCAGATCCGCTAGAGATCTGGATCCGAATTCGCGCCACCATGGGTCTCAGAAGCT
 AACCATCTCCTGGTTTGCCATCGTTTTGCTGGTGTCTCCACTCATGGCCATGTGGGAGCT
 GGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAGTGGACTGGACTCCCGATGCCCTGGAGAAACAGT
 GAACCTCACCTGTGACACGCCTGAAGAAGATGACATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACA
 TGGAGTCATAGGCTCTGGAAAGACCTGACCATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGG
 CCAGTACACCTGCCACAAAGGAGCGGAGACTCTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAA
 GAAGGAAAATGGAATTTGGTCCACTGAAATTTTAAAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCCT
 GAAGTGTGAAGCACCAAATTACTCCGGACGGTTTACGTGCTCATGGCTGGTGCAAGAAA
 CATGGACTTGAAGTTCAACATCAAGAGCAGTAGCAGTTCCCTGACTCTCGGGCAGTGAC
 ATGTGGAATGGCGTCTCTGTCTGCAGAGAAGGTCACTGGACCAAGGGACTATGAGAA
 GTATTCAAGTGTCTGCGCAGGAGATGTACCTGCCCCAAGTCCCGAGGAGACCTGCCCCAT
 TGAAGTGGCGTTGGAAGCACGGCAGCAGAAATAATATGAGAAGTACAGCACCAGCTTCTT
 CATCAGGGACATCATCAACCAGACCCGCCAAGAACTTGCAGATGAAGCCTTTGAAGAA
 CTCACAGGTGGAGGTGAGTGGGAGTACCTGACTCCTGGAGCACTCCCCATTCTACTTT
 CTCCCTCAAGTTCTTTGTTTGAATCCAGCGCAAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAGAGGA
 GGGGTGTAACCAGAAAGGTGCGTTCTCTGTAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAA
 AGGCGGGAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGATCGCTATTACAATTCCTCATGCAGCAAGTG
 GGCATGTGTTCCCTGCAGGGTCCGATCCGGTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTGGG
 TGGCGCGGATCTAGGGTCATTCCAGTCTCTGGACCTGCCAGGTGTCTTAGCCAGTCCCG
 AAACCTGCTGAAGACCACAGATGACATGGTGAAGACGGCCAGAGAAAAGCTGAAACATTA
 TTCTTGCACTGCTGAAGACATCGATCATGAAGACATCACACGGGACCAAACCAGCACATT
 GAAGACCTGTTTACCACTGGAAGTACACAAGAACGAGAGTTGCCTGGCTACTAGAGAGAC
 TTCTTCCACAACAAGAGGGAGCTGCCTGCCCCACAGAAGACGTCCTTTGATGATGACCTT
 GTGCCTTGGTAGCATCTATGAGGACTTGAAGATGTACCAGACAGAGTTCCAGGCCATCAA

CGCAGCACTTCAGAATCACAACCATCAGCAGATCATTCTAGACAAGGGCATGCTGGTGGC
 CATCGATGAGCTGATGCAGTCTCTGAATCATAATGGCGAGACTCTGCCCGAGAAACCTCC
 TGTGGGAGAAGCAGACCCCTTACAGAGTGAAAATGAAGCTCTGCATCCTGCTTCACGCCTT
 CAGCACCCGCGTCGTCACCATCAACAGGGTGATGGGCTATCTGAGCTCCGCCTGAGAATT
 GATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATGAAGCTTAAACAGCTCTGGGGTTGT
 ACCCACCCAGAGGCCACGTGGCGGCTAGTACTCCGGTATTGCGGTACCCTTGTACGCC
 TGTTTTATACTCCCTTCCCGTAACTTAGACGCACAAAACCAAGTTCAATAGAAGGGGGTA
 CAAACCAGTACCACCAGAACAGCACTTCTGTTTTCCCGGTGATGTCGTATAGACTGCT
 TGCGTGGTTGAAAGCGACGGATCCGTTATCCGCTTATGTACTTCGAGAAGCCCAGTACCA
 CCTCGGAATCTTCGATGCGTTGCGCTCAGCACTCAACCCAGAGTGATAGCTTAGGCTGAT
 GAGTCTGGACATCCCTCACCGGTGACGGTGGTCCAGGCTGCGTTGGCGGCCTACCTATGG
 CTAACGCCATGGGACGCTAGTTGTGAACAAGGTGTGAAGAGCCTATTGAGCTACATAAGA
 ATCCTCCGGCCCTGAATGCGGCTAATCCCAACCTCGGAGCAGGTGGTCACAAACCAGTG
 ATTGGCCTGTCTAACCGCGCAAGTCCGTGGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTT
 CCTTTTATTTTATGTGGCTGCTTATGGTGACAATCACAGATTGTTATCATAAAGCGAAT
 TGGATTGCGGCCGCGCCACCATGGACCAGCACACACTTGATGTGGAGGATACCGCGGATG
 CCAGACATCCAGCAGGTACTTCGTGCCCTCGGATGCGGCGCTCCTCAGAGATACCGGGC
 TCCTCGCGGACGCTGCGCTCCTCTCAGATACTGTGCGCCCCACAAATGCCGCGCTCCCCA
 CGGATGCTGCCTACCCCTGCGTTAATGTTCCGGATCGCGAGGCCGCGTGGCCGCTGTCAC
 TGAACCTCTGTTCGCCGCCACCCAAAGCTCTATGGCCTAGTCGCTTTGGTTTGTCTGCTTC
 TGATCGCCGCTGTGTTTCTATCTTCACCCGCAACCGAGCCTCGGCCAGCGCTCACAAATCA
 CCACCTCGCCCAACCTGGGTACCCGAGAGAATAATGCAGACCAGGTACCCCTGTTTCCC
 ACATTGGCTGCCCCAACACTACACAACAGGGCTCTCCTGTGTTCCGCCAAGCTACTGGCTA
 AAAACCAAGCATCGTTGTGCAATACAACCTCTGAACTGGCACAGCCAAGATGGAGCTGSGA
 GCTCATACCTATCTCAAGGTCTGAGGTACGAAGAAGACAAAAGGAGTTGGTGGTAGACA
 GTCCCGGGCTCTACTACGTATTTTGGAACTGAAGCTCAGTCCAACATTACAAACACAG
 GCCACAAGGTGCAGGGCTGGGTCTCTCTTGTTTTGCAAGCAAAGCCTCAGGTAGATGACT
 TTGACAACCTGGCCCTGACAGTGGAACTGTTCCCTTGCTCCATGGAGAACAAGTTAGTGG
 ACCGTTCCTGGAGTCAACTGTTGCTCCTGAAGGCTGGCCACCGCCTCAGTGTGGGTCTGA
 GGCTTATCTGCATGGAGCCAGGATGCATACAGAGACTGGGAGCTGTCTTATCCCAACA
 CCACCAGCTTTGGACTCTTTCTGTGAAACCCGACAACCCATGGGAATGAGAACTATCCT
 TCTTGTGACTGGCGCGCTGATCAATCGATGTTTAAACGTTATTTCCACCATATTGCCG
 TCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCTTAGG
 GGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCTGTAAGGAAGCAGTT
 CCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCTTTGCAGGCAGCGGAAC
 CCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCA
 AAGGCGGCACAACCCACAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAGAGTCAAATGG
 CTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCGAGAAGGTACCCCATTTGTATG
 GGATCTGATCTGGGGCTCGGTGCACATGCTTTACGTGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAAA
 CGTCTAGGCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACACGATTCTCGAGA
 CTAGTGCCACCATGTACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTACATTGACACTTGTGCTCC
 TTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCCACTTCAAGCTCTACAGCGGAAGCACAGCAGC

[illegible]

AGCGTAGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTGCGC
 TTGAGGCTGGTCCTGCTGCTGCTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTGGCCAGG
 TAGCATTTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCCCTCCGCGCGCTGGCCCTTGGCGCGCAGC
 TTGCCCTTGGAGGAGGCGCCGCACGAGGGGCAGTGCAGACTTTTGAGGGCGTAGAGCTTG
 GCGCGAGAAATACCGATTCCGGGGAGTAGGCATCCGCGCCGCAGGCCCCGCAGACGGTC
 TCGCATTCACGAGCCAGGTGAGCTCTGGCCGTTCGGGGTCAAAAACCAGGTTTCCCCCA
 TGCTTTTGTATGCGTTTCTTACCTCTGTTTCCATGAGCCGGTGTCCACGCTCGGTGACG
 AAAAGGCTGTCCGTGTCCCGTATACAGACTNNNGTTTAAACGAATTCNNNATATAAAAT
 GCAAGGTGCTGCTCAAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAGAAAGCACATCGTAGT
 CATGCTCATGCAGATAAAGGCAGGTAAGCTCCGGAACCACCACAGAAAAAGACACCATTT
 TTCTCTCAAACATGTCTGCGGGTTTCTGCATAAACACAAAATAAAATAACAAAAAACAT
 TTAAACATTAGAAGCCTGTCTTACAACAGGAAAAACAACCCTTATAAGCATAAGACGGAC
 TACGGCCATGCCGGCGTGACCGTAAAAAACTGGTCA'CCGTGA'TTAAAAAGCACCCCGA
 CAGCTCCTCGGTGATGTCCGGAGTCATAATGTAAGACTCGGTAAACACATCAGGTTGATT
 CATCGGTGAGTGCTAAAAAGCGACCGAAATAGCCCGGGGAATACATACCCGCAGGCGTA
 GAGACAACATTACAGCCCCCATAGGAGGTATAACAAAATTAATAGGAGAGAAAAACACAT
 AAACACCTGAAAAACCTCCTGCTAGGCAAAATAGCACCCCTCCCGCTCCAGAACAACAT
 ACAGCGCTTCACAGCGGCAGCCTAACAGTCAGCCTTACCAGTAAAAAAGAAAACCTATTA
 AAAAAACACCACTCGACACGGCACCAGCTCAATCAGTCACAGTGTA AAAAAGGGCCAAGT
 GCAGAGCGAGTATATATAGGACTAAAAAATGACGTAACGGTTAAAGTCCACAAAAAACAC
 CCAGAAAACCGCACGCGAACCTACGCCAGAAACGAAAGCCAAAAAACCCACAACCTTCCT
 CAAATCGTCACTTCCGTTTTCACGTTACGTAACCTCCCATTTTAAGAAAAC'TACAATT
 CCCAACACATACAGTTACTCCGCCCTAAACCTACGTCAACCGCCCCGTTCCACGCCCC
 CGCGCCACGTACAAACTCCACCCCCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGT
 ATATTATTGATGATNNNTTAATTAAGGATCCNNNCGGTGTGAAATA'CCGCACAGATGCGT
 AAGGAGAAAAATACCGCATCAGGCGCTCTTCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTC
 GGTGTTTCGGTGC'GGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCAC
 AGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAA
 CCGTAAAAAGGCCGCTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCA
 CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACAGGC
 GTT'TCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGTTACCCGATA
 CCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCTCATAGCTCAGCTGTAGGTA
 TCTCAGTTCCGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCA
 GCCCCACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGA
 CTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGG
 TGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGG
 TATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGG
 CAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAG
 AAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGA
 CGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGAT
 CCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGSTC
 TGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCTGTT

ATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATC
TGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGC
AATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTC
CATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTGCCAGTTAATAGTTT
GCGCAACGTTGTTGNNNNAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACGTAGAAAGCCAG
TCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGA
AAACGCAAGCGCAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGACAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGA
CTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCAGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAA
GGT'TGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATGGCG
CAGGGGATCAAGCTCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGA
TGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCCGGCTATGACTGGGC
ACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCC
GGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGC
GCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCAC
TGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATC
TCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATAC
GCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACG
TACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCT
CGCGCCAGCCGAACTGTTCCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGT
CGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGA^{AA}ATGGCCGCTTTTCTGG
ATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTAC
CCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGG
TATCGCCGCTCCCGATTGCGAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTG
AATTTTGTTAA^{AA}ATTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCA
ACATCCCTTATAAATCAAAGAATAGACCGCGATAGGGTTGAGTGTGTTCCAGTTTGGA
ACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATC
AGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGCGGTGAGGTGCC
GTAAAGCTCTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGC
CGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGG
CAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCGCGCTT

Fig. 25 Secuencia de pShuttle[CMV] IL12 [IRES] 4-1BBL

AATGCGCCGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTTAATTAANNNTCCCTTCCAGCTCTCT
 GCCCTTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCGG
 GCGGTGGGAACGGGGCGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGG
 CGGAACACATGTAAGCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTAC
 ACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTTAGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAAC
 CGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGAAGTGAAATCTGAATAA
 TTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAANNNTAATAGTAATCAATTACGGSGTCATTAGTTCA
 TAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCCTGGCTGACC
 GCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
 AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGT
 ACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCC
 CGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTA
 CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGTATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
 ATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTT
 GTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGAC
 GCAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTTAGTGAA
 CCGTCAGATCCGCTAGAGATCTGGATCCGAATTCGCCGCCACCATGGGTCTCTCAGAAGCT
 AACCATCTCCTGGTTTTGCCATCGTTTTGCTGGTGTCTCCACTCATGGCCATGTGGGAGCT
 GGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAGGTGGACTGGACTCCCGATGCCCCCTGGAGAAACAGT
 GAACCTCACCTGTGACACGCCTGAAGAAGATGACATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACA
 TGGAGTCATAGGCTCTGGAAAGACCTGACCATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGG
 CCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGCGAGACTCTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAA
 GAAGGAAAATGGAATTTGGTCCACTGAAATTTTAAAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCCT
 GAAGTGTGAAGCACCAAAATTAATCCTCGGACGGTTCACGTGCTCATGGCTGGTGCAAAGAAA
 CATGGACTTGGAAGTTCAACATCAAGAGCAGTAGCAGTTCCCTGACTCTCGGGCAGTGAC
 ATGTGGAATGGCGTCTCTGTCTGCAGAGAAGGTCACACTGGACCAAAGGGACTATGAGAA
 GTATTCACTGTCTGCTGCCAGGAGGATGTACCTGCCCAACTGCCGAGGAGACCCTGCCCAT
 TGAAGTGGCGTTGGAAGCACGGCAGCAGAAATAAATATGAGAACTACAGCACCAGCTTCTT
 CATCAGGGACATCATCAAACCAGACCCGCCCAAGAACTTGCAGATGAAGCCTTTGAAGAA
 CTCACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCTGACTCCTGGAGCACTCCCATTCCTACTT
 CTCCCTCAAGTTCTTTGTTTGAATCCAGCGCAAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAGAGGA
 GGGGTGTAACCAGAAAGGTGCGTTCTCGTAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAA
 AGGCGGGAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGATCGCTATTACAATTCCTCATGCAGCAAGTG
 GGCATGTGTTCCCTGCAGGGTCCGATCCGGTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTGGG
 TGGCGGCGGATCTAGGGTCATTCCAGTCTCTGGACCTGCCAGGTGTCTTAGCCAGTCCCG
 AAACCTGCTGAAGACCACAGATGACATGGTGAAGACGGCCAGAGAAAAGCTGAAAACATTA
 TTCTTGCACTGCTGAAGACATCGATCATGAAGACATCACACGGGACCAAACCAGCACATT
 GAAGACCTGTTTACCACTGGAACCTACACAAGAACGAGAGTTGCTTGGCTACTAGAGAGAC
 TTCTTCCACAACAAGAGGGAGCTGCCTGCCCCCACAGAAGACGTCTTTGATGATGACCCT
 GTGCCTTGGTAGCATCTATGAGGACTTGAAGATGTACCAGACAGAGTTCCAGGCCATCAA

CGCAGCACTTCAGAATCACAACCATCAGCAGATCATTTCTAGACAAGGGCATGCTGGTGGC
 CATCGATGAGCTGATGCAGTCTCTGAATCATAATGGCGAGACTCTGCGCCAGAAACCTCC
 TGTGGGAGAAGCAGACCCCTTACAGAGTGAAAATGAAGCTCTGCATCCTGCTTCACGCCTT
 CAGCACCCCGCTCGTGACCATCAACAGGGTGATGGGCTATCTGAGCTCCGCCTGAGAATT
 GATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATGAAGCTTAAACAGCTCTGGGGTTGT
 ACCCACCCAGAGGGCCACGTGGCGGCTAGTACTCCGGTATGCGGTACCCCTGTACGCC
 TGTTTTATACTCCCTTCCCGTAACCTTAGACGCACAAAACCAAGTTCAATAGAAGGGGGTA
 CAAACCAGTACCACCACGAACAAGCACTTCTGTTTTCCCGGTGATGTGATAGACTGCT
 TGCGTGGTTGAAAGCGACGGATCCGTTATCCGCTTATGTACTTTCGAGAAGCCAGTACCA
 CCTCGGAATCTTCGATGCGTTGCGCTCAGCACTCAACCCAGAGTGTAGCTTAGGCTGAT
 GAGTCTGGACATCCCTCACCAGGTGACGGTGGTCCAGGCTGCGTTGGCGGCCTACCTATGG
 CTAAACGCCATGGGACGCTAGTTGTGAACAAGGTGTGAAGAGCCTATTGAGCTACATAAGA
 ATCCTCCGGCCCTGAATGCGGCTAATCCCAACCTCGGAGCAGGTGGTCACAAACCAGTG
 ATTGGCCTGTGTAACGCGCAAGTCCGTGGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTT
 CCTTTTATTTTATTTGTTGGCTGCTTATGGTGACAATCACAGATTGTTATCATAAAGCGAAT
 TGGATTGCGGCCGCGCCACCATGGACCAGCACACACTTGATGTGGAGGATACCGCGGATG
 CCAGACATCCAGCAGGTACTTCGTGCCCCCTCGGATGCGGCGCTCCTCAGAGATACCGGGC
 TCCTCGCGGACGCTGCGCTCCTCTCAGATACTGTGCGCCCCACAAATGCCGCGCTCCCCA
 CGGATGCTGCCTACCCTGCGGTTAATGTTTCGGGATCGCGAGGCCGCGTGCCCGCCTGCAC
 TGAACCTCTGTTCCCGCCACCCAAAGCTCTATGGCCTAGTCGCTTTGGTTTTGCTGCTTC
 TGATCGCCGCTGTGTTCCCTATCTTCACCCGACCGAGCCTCGGCCAGCGCTCACAATCA
 CCACCTCGCCCAACCTGGGTACCCGAGAGAATAATGCAGACCAGGTACCCCTGTTTCCC
 ACAFTGGCTGCCCAACACTACACAACAGGGCTCTCCTGTGTTTCGCCAAGCTACTGGCTA
 AAAACCAAGCATCGTTGTGCAATACAACTCTGAACCTGGCACAGCCAAGATGGAGCTGGGA
 GCTCATACCTATCTCAAGGTCTGAGGTACGAAGAAGACAAAAGGAGTTGGTGGTAGACA
 GTCCCGGGCTCTACTACGTATTTTTGGAACCTGAAGCTCAGTCCAACATTACAAACACAG
 GCCACAAGGTGCAGGGCTGGGTCTCTCTTGTGTTTGAAGCAAAGCCTCAGGTAGATGACT
 TTGACAACCTTGGCCCTGACAGTGAACCTGTTCCCTTGCTCCATGGAGAACAAGTTAGTGG
 ACCGTTCTCGAGTCAACTGTTGCTCCTGAAGGCTGGCCACCGCCTCAGTGTGGGTCTGA
 GGGCTTATCTGCATGGAGCCAGGATGCATACAGAGACTGGGAGCTGTCTTATCCCAACA
 CCACCAGCTTTGGACTCTTTCTGTGAAACCCGACAACCCATGGGAATGAGAACTATCCT
 TCTTGAGTGGCGCGATCCGATCCACCGGATCTAGATAACTGATCATAATCAGCCATAC
 CACATTTGTAGAGGTTTTACTTGCTTTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTGAACCTGAA
 ACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAA
 ATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTCACTGCATTCTAGTTG
 TGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTAACGCGNNNTAAGGGTGGGAAAGAATATATA
 AGGTGGGGGTCTTATGTAGTTTTGTATCTGTTTTGCAGCAGCCGCCGCCCATGAGCAC
 CAACTCGTTTTGATGGAAGCATTTGTGAGCTCATATTTGACAACGCGCATGCCCCCATGGGC
 CGGGGTGCGTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATTGATGGTGCGCCCGTCTGCCCCGAAA
 CTCTACTACCTTGACCTACGAGACCGTGTCTGGAACGCGGTTGGAGACTGCAGCCTCCGC
 CGCCGCTTCAGCCGCTGCAGCCACCGCCCGCGGATTGTGACTGACTTTGCTTTCTCTGAG
 CCCGCTTGCAAGCAGTGCAGCTTCCCGTTCATCCGCCCGGATGACAAGTTGACGGCTCT

TTTGGCACAATTGGATTCTTTGACCCGGGAACCTTAATGTCGTTTCTCAGCAGCTGTTGGA
 TCTGCGCCAGCAGGTTTCTGCCCTGAAGGCTTCCTCCCCCTCCCAATGCGGTTTAAACAT
 AAATAAAAAACCAGACTCTGTTTGGATTGGATCAAGCAAGTGTCTTGCTGTCTTTATTT
 AGGGGTTTTCGCGCGCGGTTAGGCCCGGACCAGCGGTCTCGGTCGTTGAGGGTCTGTG
 TATTTTTTCCAGGACGTGGTAAAGGTGACTCTGGATGTTTCAGATACATGGGCATAAGCCC
 GTCTCTGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCATGCTGCGGGGTGGTGTGTAGAT
 GATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCGTGGTGCCATAAAAGTCTTTTCAGTAGCAAGCT
 GATTGCCAGGGGCAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTACAAAGCGGTTAAGCTGGGATGGGTG
 CATACTGGGGATATGAGATGCATCTTGGACTGTATTTTTAGGTTGGCTATGTTCCAGC
 CATATCCCTCCGGGGATTTCATGTTGTGCAGAACCACCAGCACAGTGTATCCGGTGCACTT
 GGGAAATTTGTATGTAGCTTAGAAGGAAATGCGTGGAAGAACTTGAGACGCCCTTGTG
 ACCTCCAAGATTTTCCATGCATTCTGTCCATAATGATGGCAATGGGCCACGGCGGCGGC
 CTGGGCGAAGATATTTCTGGGATCACTAACGTCATAGTTGTGTTCCAGGATGAGATCGTC
 ATAGGCCATTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCAGACTGCGGTATAATGGTTCCATC
 CGGCCACGGGCGTAGTTACCCTCACAGATTTGCATTTCCACGCTTTGAGTTCAGATGG
 GGGGATCATGTCTACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTCCGGGGTAGGGGAGATCAG
 CTGGGAAGAAAGCAGGTTCTGAGCAGCTGCGACTTACCGCAGCCGGTGGGCCGTAAAT
 CACACCTATTACCGGGTGCAACTGGTAGTTAAGAGAGCTGCAGCTGCCGTATCCCTGAG
 CAGGGGGGCCACTTCGTTAAGCATGTCCCTGACTCGCATGTTTTCCCTGACCAAATCCGC
 CAGAAGCGCTCGCCGCCAGCGATAGCAGTTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAACGG
 TTTGAGACCGTCCGCCGTAGGCATGCTTTTGAGCGTTTGACCAAGCAGTTCCAGGCGGT
 CCACAGCTCGGTACCTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCATATCTCCTCGTTTTCGCGG
 TTGGGGCGGCTTTCTGCTGTACGGCAGTAGTCCGTGCTCGTCCAGACGGGCCAGGGTCATG
 TCTTTCCACGGGCGCAGGGTCTCGTCAGCGTAGTCTGGGTACCGGTGAAGGGGTGCGCT
 CCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTGCGCTTGAGGCTGGTCTGCTGGTGCTGAAGCGCTGC
 CGGTCTTCGCCCTGCGCGTCCGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCC
 TCCGCGCGTGGCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGAGAGGAGGCGCCGACGAGGGGCGAG
 TGCAGACTTTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGCGCGAGAAATACCGATTCCGGGGAGTAGGCA
 TCCGCGCCGCGAGGCCCGCAGACGGTCTCGCATTTCCACGAGCCAGGTGAGCTCTGGCCGT
 TCGGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCCATGCTTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCTGGTTCC
 ATGAGCCCGGTGTCCACGCTCGGTGACGAAAAGGCTGTCCGTGTCCCGTATACAGACTNN
 NGTTTTAAACGAATTCNNNATATAAAATGCAAGGTGCTGCTCAAAAAATCAGGCAAAGCCT
 CGCGCAAAAAGAAAGCACATCGTAGTCATGCTCATGCAGATAAAGGCAGGTAAGCTCCG
 GAACCACCACAGAAAAAGACACCATTTTTCTCTCAAACATGTCTGCGGGTTTCTGCATAA
 ACACAAAATAAAATAACAAAAAACATTTAAACATTAGAAGCCTGTCTTACAACAGGAAA
 AACAACCCTTATAAGCATAAGACGGACTACGGCCATGCCGGCGTGACCGTAAAAAACTG
 GTCACCGTGATTAAAAAGCACCACCGACAGCTCCTCGGTCATGTCCGGAGTCATAATGTA
 AGACTCGGTAAACACATCAGGTTGATTTCATCGGTGCTGCTAAAAAGCGACCGAAATAGC
 CCGGGGGAATACATACCCGCGAGGCGTAGAGACAACATTACAGCCCCCATAGGAGGTATAA
 CAAAATTAAATAGGAGAGAAAAACATATAACACCTGAAAAACCTCCTGCTTAGGCCAAA
 TAGCACCTCCCGCTCCAGAACACATACAGCGCTTCACAGCGGCAGCCTAACAGTCAGC
 CTTACCAGTAAAAAAGAAAACCTATTAAAAAACACCACTCGACACGGCACCGCTCAAT

CAGTCACAGTGTAAAAAAGGGCCAAGTGCAGAGCGAGTATATATAGGACTAAAAATGAC
 GTAACGGTTAAAGTCCACAAAAAACCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCAGAAA
 CGAAAGCCAAAAAACCACAACCTTCCTCAAATCGTCACTTCGGTTTTCCACGTTACGTA
 ACTTCCCATTTTAAGAAAACCTACAATTCCCAACACATACAAGTTACTCCGCCCTAAAACC
 TACGTACCCCGCCCCGTTCCACGCCCCCGCGCCACGTACAAAACTCCACCCCCCTCATTAT
 CATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATNNNTTAATTAAGGATCCNN
 NCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAAATACCGCATCAGGCGCTCTTCCGC
 TTCTTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCA
 CTCAAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTG
 AGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCA
 TAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAA
 CCGGACAGGACTATAAAGATACAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCC
 TGTTCCGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCC
 GCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCT
 GGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTACGCCCCGACCGCTGCGCTTATCCGGTAACATCG
 TCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAG
 GATTAGCAGAGCGAGGTAIGTAGGCGGTGCTACAGAGTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTA
 CGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGG
 AAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGCTAGCGGTGGTTTTTT
 TGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTT
 TTCTACGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACCTCACGTTAAGGATTTTGGTCAAGAG
 ATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAAT
 CTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACC
 TATCTCAGCGATCTGTCTAFTTCGTTTATCCATAGTTGCTGACTCCCCGTCGTGTAGAT
 AACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCC
 ACGCTCACCGGCTCCAGATTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAG
 AAGTGGTCTGCAACTTTATCCGCCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAG
 AGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCAGCAACGTTGTTGNNNNAAAAAGGATCTTCAC
 CTAGATCCTTTTTCAGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGT
 CAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAAACGCAAGCGCAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTG
 CAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGA
 ATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAACTGGATGGC
 TTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGCTCTGATCAAGAGACAGGATG
 AGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTCTCCGGCCGCTTGGGT
 GGAGAGGCTATTTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGT
 GTTCCGGCTGTACGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGC
 CCTGAATGAAGTGAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCC
 TTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGACTGGCTGCTATTGGGCGA
 AGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCTATCTACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCAT
 GGTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCAFTCCGACCACCA
 AGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTGATCAGGA
 TGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACCTGTTCCGCGAGCTCAAGGC

GAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATAT
CATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGA
CCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATG
GGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTTCGCAGCGCATCGCCTT
CTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAATTTTGTTAAAATTTTGTAAATCAGCTCAT
TTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAACATCCCTTATAAATCAAAGAATAGACCGCGA
TAGGGTTGAGTGTGTGTTCCAGTTTGGACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCA
ACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCA
AATCAAGTTTTTTGCGGTCGAGGTGCCGTAAAGCTCTAAATCGGAACCTTAAAGGGAGCC
CCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAG
CGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGTAACCACCA
CACCCGCGCGCTT

Fig. 26 Secuencia de pShuttle [CMV] IL12

AATGCGCCGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTTAATTAANNNTCCCTTCCAGCTCTCT
 GCCCCCTTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCGG
 GGCGTGGGAACGGGGCGGGTGAGGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGG
 CGGAACACATGTAAGCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTAC
 ACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTTAGGCGGATGTGTAGTAAATTTGGGCGTAAC
 CGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAACTGAATAAGAGGAAGTGAAATCTGAATAA
 TTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAANNNNNTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCA
 TAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACC
 GCCCAACGACCCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
 AGGGACTTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGT
 ACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCC
 CGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTA
 CGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGT TTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGG
 ATAGCGGTTT TACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAA TGGGAGTTT
 GTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAAT TCGTAACAACCTCCGCCCCATTGAC
 GCAATGGGCGGTAGGCGGTGACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGT TTAGTGAA
 CCGTCAGATCCGCTAGAGATCTGGATCCGAATTCCGCGCCACCATGGGTCCCTCAGAAGCT
 AACCATCTCCTGGTTTGCCATCGTTTTTGCTGGTGTCTCCACTCATGGCCATGTGGGAGCT
 GGAGAAAGAC TTTTATGTTGTAGAGGTGGACTGGAA TCCCGATGCCCTGGAGAAACAGT
 GAACCTCACCTGTGACACGCCCTGAAGAAGATGACATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACA
 TGGAGTCATA CGCTCTGGAAAGACCCTGACCATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGG
 CCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGCGAGACTCTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAA
 GAAGGAAAATGGAATTTGGTCCACTGAAATTTTAAAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCTT
 GAAGTGTGAASCACCAAATTA TCTCCGGACGGTTTACGTGCTCATGGCTGGTGCAAAGAAA
 CATGGACTTGAAGTTCAACATCAAGAGCAGTAGCAGTTCCCTGACTCTCGGGCAGTGAC
 ATGTGGAATGGCGTCTCTGTCTGCAGAGAAGGTACACTGGACCAAAGGGACTATGAGAA
 GTATTCAAGTCTCTGCCAGGAGGATGTACCTGCCCAACTGCCGAGGAGACCCTGCCCAT
 TGAAGTGGCCTTGGAAAGCACGGCAGCAGAATAAATATGAGAACTACAGCACCAGCTTCTT
 CATCAGGGACATCATCAAACAGACCCGCCCAAGAACTTGCAGATGAAGCCTTTGAAGAA
 CTCACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCTGACTCCTGGAGCACTCCCCATTCTACTT
 CTCCCTCAAGTTCTTTGTTTGAATCCAGCGCAAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAGAGGA
 GGGGTGTAAACAGAAAGGTGCGTTTCTCGTAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAA
 AGGCGGGAAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGATCGCTATTACAATTCCTCATGCAGCAAGTG
 GGCATGTGTTCCCTGCGAGGTTCCGATCCGTTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTGGG
 TGGCGGCGEATCTAGGGTCATTCCAGTCTCTGGACCTGCCAGGTGTCTTAGCCAGTCCCG
 AAACCTGCTGAAGACCACAGATGACATGGTGAAGACGGCCAGAGAAAAGCTGAAACATTA
 TTCTTGCACTGCTGAAGACATCGATCATGAAGACATCACACGGGACCAAACAGCACATT
 GAAGACCTGTTTACCACTGGAAC TACACAAGAACGAGAGTTGCCTGGCTACTAGAGAGAC
 TTCTTCCACAACAAGAGGGAGCTGCCTGCCCCACAGAAGACGTCTTTGATGATGACCCCT
 GTGCCCTTGGTAGCATCTATGAGGACTTGAAGATGTACCAGACAGAGTTCCAGGCCATCAA

CGCAGCACTTCAGAATCACAACCATCAGCAGATCATTCTAGACAAGGGCATGCTGGTGGC
 CATCGATGAGCTGATGCAGTCTCTGAATCATAATGGCGAGACTCTGCGCCAGAAACCTCC
 TGTGGGAGAAGCAGACCCCTTACAGAGTGAAAATGAAGCTCTGCATCCTGCTTCACGCCCTT
 CAGCACCCGCGTCGTGACCATCAACAGGGTGATGGGCTATCTGAGCTCCGCCTGAGAATT
 GATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATGAAGCTTCTAGATAAGATATCCGATC
 CACCGGATCTAGATAACTGATCATAATCAGCCATACCACATTTGTAGAGGTTTACTTGC
 TTTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGT
 TGTAACTTGTATTATGTCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTT
 CACAAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGT
 ATCTTAACGCNNNNTAAGGGTGGGAAAGAATATATAAGGTGGGGGTCTTATGTAGTTTTG
 TATCTGTTTTGTCAGCAGCCGCCGCCCATGAGCACCAACTCGTTTGATGGAAGCATTTGT
 GAGCTCATATTTGACAACGCGCATGCCCCCATGGGCCGGGTGCGTCAGAATGTGATGGG
 CTCCAGCATTTGATGGTGGCCCCGTCTGCCCCGCAAACCTCTACTACCTTGACCTACGAGAC
 CGTGTCTGGAACGCCGTGGGAGACTGCAGCCTCCGCCGCCGCTTCAGCCGCTGCAGCCAC
 CGCCCCGGGATTGTGACTGACTTTGCTTTCTCTGAGCCCGCTTGCAAGCAGTGCAGCTTC
 CCGTTTCATCCGCCCGCGATGACAAGTTGACCGCTCTTTTGGCACAAATTGGATTCTTTGAC
 CCGGGAACCTTAATGTCGTTTCTCAGCAGCTGTTGGATCTGCCCCAGCAGGTTTCTGCCCT
 GAAGGCTTCTCCCTCCCAATGCGGTTTAAACATAAATAAAAAACCAGACTCTGTTTG
 GATTTGGATCAAGCAAGTCTCTTGCTGTCTTTATTTAGGGGTTTTGCGCGCGCGGTAGGC
 CCGGGACCAGCGGTCTCGCTCGTTGAGGGTCTGTGTATTTTTTCCAGGACGTGGTAAAG
 GTGACTCTGGATGTTTCAGCTACATGGGCATAAGCCCGTCTCTGGGGTGGAGGTAGCACCA
 CTGCAGAGCTTCATGCTGCGGGGTGGTGTGTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTG
 GCGGTGGTGCCCTAAAAATCTCTTTCAGTAGCAAGCTGATTGCCAGGGGCAGGCCCTTGGT
 GTAACTGTTTACAAAGCGGTTAAGCTGGGATGGGTGCATACGTGGGGATATGAGATGCAT
 CTTGGACTGTATTTTAGCTTGGCTATGTTCCCAGCCATATCCCTCCGGGGATTCTATGTT
 GTGCAGAACCACCAGCACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGAAATTTGTATGTAGCTTAGA
 AGGAAATGCGTGGAAGAACTTGGAGAGCGCCCTTGTGACCTCCAAGATTTTCCATGCATTC
 GTCCATAATGATGGCAATGCGCCACGGGCGGCGGCCCTGGGCGAAGATATTTCTGGGATC
 ACTAACGTCATAGTTGTGTCCAGGATGAGATCGTCATAGGCCATTTTACAAAGCGCGG
 GCGGAGGGTGCCAGACTGCGGTATAATGGTTCCATCCGGCCCAGGGGCGTAGTTACCCTC
 ACAGATTTGCATTTCCACGCTTTGAGTTTCAGATGGGGGGATCATGTCTACCTGCGGGGC
 GATGAAGAAAACGGTTTCCGGGTAGGGGAGATCAGCTGGGAAGAAAGCAGGTTCTTGAG
 CAGCTGCGACTTACCGCAGCCGGTGGGCCCGTAAATCACACCTATTACCGGTGCAACTG
 GTAGTTAAGAGAGCTGCAGCTGCCGTTCATCCCTGAGCAGGGGGGCACTTCGTTAAGCAT
 GTCCCTGACTCGCATGTTTTCCCTGACCAAATCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGCGA
 TAGCAGTTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTCACACGGTTTGAGACCGTCCGCCGTAGGCAT
 GCTTTTGAGCGTTTGACCAAGCAGTTCCAGGCGGTCCCACAGCTCGGTACCTGCTCTAC
 GGCATCTCGATCCAGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGGCGGCTTTCGCTGTACGGC
 AGTAGTCGGTGCTCGTCCAGACGGGCCAGGGTCATGTCTTTCACGGGCGCAGGGTCTTC
 GTCAGCGTAGTCTGGGTCACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTG
 CGCTTGAGGCTGGTCTGCTGGTGCTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTGGCC
 AGGTAGCATTTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCTCCGCGGCGTGGCCCTTGGCGCGC

AGCTTGCCCTTGGAGGAGGCGCCGACGAGGGGCAGTGCAGACTTTTGAGGGCGTAGAGC
 TTGGGCGCGAGAAATACCGATTCCGGGGAGTAGGCATCCGCGCCGCAGGCCCCGCAGACG
 GTCTCGCATTCCACGAGCCAGGTGAGCTCTGGCCGTTCCGGGGTCAAAAACAGGTTTCCC
 CCAIGCTTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCTGGTTTCCATGAGCCGGTGTCCACGCTCGGTG
 ACGAAAAGGCTGTCCGTGTCCCGTATACAGACTNNNGTTTAAACGAATTCNNNATATAA
 AATGCAAGGTGCTGCTCAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAGAAAGCACATCGT
 AGTCATGCTCATGCAGATAAAGGCAGGTAAGCTCCGGAACCACCACAGAAAAGACACCA
 TTTTTCTCTCAAACATGTCTGCGGGTTTCTGCATAAACACAAAATAAAATAACAAAAAA
 CATTTAAACATTAGAAGCCTGTCTTACAACAGGAAAAACAACCCTTATAAGCATAAGACG
 GACTACGGCCATGCCGGCGTGACCGTAAAAAACTGGTCACCGTGATTAAAAAGCACCAC
 CGACAGCTCCTCGGTCTGTCCGAGTCATAATGTAAGACTCGGTAAACACATCAGGTTG
 ATTATCGGTCAGTGCTAAAAAGCGACCGAAATAGCCCGGGGAATACATACCCGCAGGC
 GTAGAGACAACATTACAGCCCCATAGGAGGTATAACAAAATTAATAGGAGAGAAAAACA
 CATAAACACCTGAAAAACCTCCTGCGCTAGGCCAAAATAGCACCCCTCCCGCTCCAGAACAA
 CATAACAGCGCTTACAGCGGCAGCCTAACAGTCAGCCTTACCAGTAAAAAGAAAACTTA
 TTAaaaaaacaccactcgacacggcaccagctcaatcagtcacagtgtaaaaaagggccca
 agtgeagagcgagtatatataggaactaaaaaatgacgtaacggttaaagtccacaaaaaa
 caccacagaaaaccgcacgcaacctacgcccagaaacgaaagccaaaaaacccacaactt
 cctcaaatcgctcacttccgTTTTCCACGTTACGTAACCTCCCATTTTAAGAAAACCTACA
 ATTCCCAACACATACAAGTTACTCCGCCCTAAAACCTACGTCACCCGCCCGTTCCACG
 CCCCCGCCACGTCACAAACTCCACCCCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAA
 GGTATATTATTGATGATNMNTTAATTAAGGATCCNNNCGGTGTGAAATACCGCACAGATG
 CGTAAGGAGAAAAATACCGCATCAGGCGCTCTTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCG
 CTCGGTCGTTCCGCTGCGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATC
 CACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAG
 GAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCA
 TCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCA
 GCGGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCTGCGCTTACCGG
 ATACCTGTCCGCCCTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTCTCATAGCTCAGCTGTAG
 GTATCTCAGTTCGGGTGTAGGTCGTTCCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGT
 TCAGCCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACA
 CGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGG
 CGGTGCTACAGAGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATT
 TGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATC
 CGGCAAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCG
 CAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTG
 GAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTA
 GATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTG
 GTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCG
 TTCATCCATAGTTGCCGTGACTCCCCGTGCTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACC
 ATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACC GGCTCCAGATTTATC
 AGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTTGCACTTTATCCGC

CTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAG
TTTGCGCAACGTTGTTGNNNNAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACGTAGAAAGC
CAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAG
GGAAAACGCAAGCGCAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAAGTGGGCTTACATGGCGATAGCT
AGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCAGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGG
TAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAACTGGATGGCTTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATG
GCGCAGGGGATCAAGCTCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACA
AGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTG
GGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCG
CCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGC
AGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGT
CACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTC
ATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCA
TACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGC
ACGTAICTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGG
GCTCGCGCCAGCCGAACGTTCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCT
CGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTC
TGGATTATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGC
TACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTA
CGGTATCGCCGCTCCCGATTGCGAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTT
CTGAATTTTGTTAAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCG
GCAACATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGCGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTT
GGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCT
ATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTTTCGGTTCGAGGT
GCCGTAAAGCTCTAAATCGGAACCCCTAAAGGGAGCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAA
AGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGC
TGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCGCGCTT

Fig. 27 Secuencia de pAd-3

NNTTAATTAAGGATCCNNNCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCG
 CATCAGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGCTGCG
 GCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAA
 CGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGC
 GTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTC
 AAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAG
 CTCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCCTGCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCT
 CCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTA
 GGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCGACCGCTGCGC
 CTTATCCGGTAAGTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGC
 AGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTT
 GAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCT
 GAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGC
 TGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAâAAAAGGATCTCA
 AGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACCTCACGTTA
 AGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAAAA
 ATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATG
 CTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTGTTTCATCCATAGTTGCCTG
 ACTCCCCGTGCTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGC
 AATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGC
 CGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAA
 TTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTGCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGN
 NNNAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTG
 CTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGACAAGGGAAAACGCAAGCGCAAA
 GAGAAAGCAGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATG
 GACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTG
 CAAAGTAACTGGATGGCTTTCTCGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGCTC
 TGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGG
 TTCTCAGGCGGCTTGGGTGGAGAGGCTATTGGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGG
 CTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTGAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTGTCAA
 GACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCT
 GGCCACGACGGGCGTTCTTGGCGAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGA
 CTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCTCTCACCTTGCTCCTGC
 CGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTAC
 CTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGC
 CGGTCTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACT
 GTTCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCCACGGCGAGGATCTCGTCTGACCCATGGCGA
 TGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCTATCGACTGTGG
 CCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGA

AGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGA
 TTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAATTTTGTAAATTT
 TTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGCCCCAAATCGGCAACATCCCTTATAAAT
 CAAAAGAATAGACCGCGATAGGGTTGAGTGTGTGTTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCACTAT
 TAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCAC
 TACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGCGGTGAGGTGCCGTAAAGCTCTAAATC
 GGAACCCCTAAAGGGAGCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGCGAACGTGGCGA
 GAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCA
 CGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCGCGCTTAATGCGCCGNNNNNNNNNNNNNNNNNN
 NNNNTTAATTAANNNTCCCTTCCAGCTCTCTGCCCTTTTGGATTGAAGCCAATATGATA
 ATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCGGGGCGTGGGAACGGGGCGGTGACGTAGTA
 GTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAAGCGACGGATGTGGCA
 AAGTGAAGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTT
 AGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAA
 AACTGAATAAGAGGAAGTGAAATCTGAATAATTTTGTGTACTCATAGCGGTAANNNT
 AATAGTAATCAATTACGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACAT
 AACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAA
 TAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGG
 AGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATAAGCCAAGTACGC
 CCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCT
 TATGGGACTTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGA
 TGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAATCACGGGGATTTCCAA
 GTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTC
 CAAAATGTGCTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGG
 AGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAAACCGTCAGATCCGCTAGAGATCTGGATCCG
 AATTGCGCGCCACCATGGGTCCTCAGAAGCTAACCATCTCCTGGTTTGCCATCGTTTTCG
 TGGTGTCTCCACTCATGGCCATGTGGGAGCTGGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAGGTGG
 ACTGGACTCCCGATGCCCTGGAGAAACAGTGAACCTCACCTGTGACACGCCTGAAGAAG
 ATGACATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACATGGAGTCATAGGCTCTGGAAAGACCTGA
 CCATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGCGAGA
 CTCTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAAGAAGGAAAATGGAATTTGGTCCACTGAAA
 TTTTAAAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCCTGAAGTGTGAAGCACCAATTACTCCGGAC
 GGTTACAGTGTCTCATGGCTGGTGCAAGAAACATGGACTTGAAGTTCAACATCAAGAGCA
 GTAGCAGTTCCCTGACTCTCGGGCAGTGACATGTGGAATGGCGTCTCTGTCTGCAGAGA
 AGGTCACTGACCAAGGGACTATGAGAAGTATTCAGTGTCTGCCAGGAGGATGTCA
 CCTGCCCAACTGCCGAGGAGACCTGCCCATTTGAAGTGGCGTTGGAAGCACGGCAGCAGA
 ATAATATGAGAACTACAGCACCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCAGACCCGC
 CCAAGAACTTGCAAGATGAAGCTTTGAAGAACTCACAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACC
 CTGACTCCTGGAGCACTCCCCATTCTACTTCTCCCTCAAGTTCTTTGTTTGAATCCAGC
 GCAAGAAAGAAAGATGAAGGAGACAGAGGAGGGGTGTAACCAGAAAGGTGCGTTCTCTG
 TAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAAAGGCGGGAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGG
 ATCGCTATTACAATTCCTCATGCAGCAAGTGGGCATGTGTTCCCTGCAGGGTCCGATCCG

GTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTGGGGCGGATCTAGGGTCAITCCAGTCT
 CTGGACCTGCCAGGTGTCCTTAGCCAGTCCCGAAACCTGCTGAAGACCACAGATGACATGG
 TGAAGACGGCCAGAGAAAACTGAAACATTATTCTGCACTGCTGAAGACATCGATCATG
 AAGACATCACACGGGACCAAACCAAGCACATTGAAGACCTGTTTACCAGTGGAACTACACA
 AGAACGAGAGTTGCCCTGGCTACTAGAGAGACTTCTTCCACAACAAGAGGGAGCTGCCTGC
 CCCCACAGAAGACGTCTTTGATGATGACCCTGTGCCTTGGTAGCATCTATGAGGACTTGA
 AGATGTACCAGACAGAGTTCCAGGCCATCAACGCAGCACTTCAGAATCACAACCATCAGC
 AGATCATTCTAGACAAGGGCATGCTGGTGGCCATCGATGAGCTGATGCAGTCTCTGAATC
 ATAATGGCGAGACTCTGCGCCAGAAACCTCCTGTGGGAGAAGCAGACCCCTTACAGAGTGA
 AAATGAAGCTCTGCATCCTGCTTCACGCCTTCAGCACCCGCGTCGTGACCATCAACAGGG
 TGATGGGCTATCTGAGCTCCGCCTGAGAATTGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGAC
 AGGATGAAGCTTTTAAAAAGCTCTGGGGTTGTACCCACCCACAGAGGCCACGTGGCGGC
 TAGTACTCCGGTATTGCGGTACCCTTGTACGCCCTGTTTTATACTCCCTTCCCGTAACTTA
 GACGCACAAAACCAAGTTCAATAGAAGGGGGTACAAACCAAGTACCACCACGAACAAGCAC
 TTCTGTTTCCCCGTGATGTGCTATAGACTGCTTGCGTGGTTGAAAGCGACGGATCCGTT
 ATCCGCTTATGTACTTCGAGAAGCCCAGTACCACCTCGGAATCTTCGATGCGTTGCGCTC
 AGCAC'TCAACCCCAGAGTGATAGCTTAGGCTGATGAGTCTGGACATCCCTCACCAGTGACG
 GTGGTCCAGGCTGCGTTGGCGGCCTACCTATGGCTAACGCCATGGGACGCTAGTTGTGAA
 CAAGGTGTGAAGAGCCTATTGAGCTACATAAGAATCCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAAT
 CCCAACCTCGGAGCAGGTGGTCACAAACCAAGTGAATGGCCTGTGTAACCGCGCAAGTCCG
 TGGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTATTTTATTGTGGCTGCTTATG
 GTGACAATCACAGATTGTTATCATAAAGCGAATTGGATTGCGGCCGCATGATCGACCAGC
 ACACACTTGATGTGGAGGATACCGCGGATGCCAGACATCCAGCAGGTACTTCGTGCCCCCT
 CGGATGCGGCGCTCCTCAGAGATACCGGGCTCCTCGCGGACGCTGCGCTCCTCTCAGATA
 CTGTGCGCCCCACAAATGCCGCGCTCCCCACGGATGCTGCCTACCCTGCGGTTAATGTTT
 GGGATGCGGAGGCCGCGTGGCCGCCCTGCACTGAACCTTCTGTTCCCGCCACCCAAAGCTCT
 ATGGCCTAGTCGCTTTGGTTTTGCTGCTTCTGATCGCCGCTGTGTTCTATCTTCACCC
 GCACCGAGCCTCGGCCAGCGCTCACAATCACCACTCGCCCAACCTGGGTACCCGAGAGA
 ATAATGCAGACCAGGTCAACCCCTGTTTCCCACATTGGCTGCCCAACACTACACAACAGG
 GCTCTCCTGTGTTGCCAAGCTACTGGCTAAAAAACCAGCATCGTTGTGCAATACAATC
 TGAAGTGGCACAGCCAAGATGGAGCTGGGAGCTCATACCTATCTCAAGGTCTGAGGTACG
 AAGAAGACAAAAGGAGTTGGTGGTAGACAGTCCCGGGCTCTACTACGTATTTTGGAAAC
 TGAAGCTCAGTCCAACATTACAAACACAGGCCACAAGGTGCAGGGCTGGGTCTCTCTTG
 TTTTGCAAGCAAAGCCTCAGGTAGATGACTTTGACAACTTGGCCCTGACAGTGGAACTGT
 TCCCTTGCTCCATGGAGAACAAGTTAGTGGACCGTTCTTGGAGTCAACTGTTGCTCCTGA
 AGGCTGGCCACCGCCTCAGTGTGGGTCTGAGGGCTTATCTGCATGGAGCCCAGGATGCAT
 ACAGAGACTGGGAGCTGTCTTATCCCAACACCACAGCTTTGGACTCTTCTTGTGAAAC
 CCGACAACCCATGGGAATGAGAACTATCCTTCTTGTGACTGGCGCGCCTGATCAATCGAT
 GTTTAAACGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGAAACCT
 GGCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAA
 GGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACG
 TCTGTAGCGACCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGC

CAAAAAGCCACGTGTATATAAGATAACACCTGCAAAGGCCGGGCACAAACCCAGTGCCACAGCTGTGT
AGTTGGATAGTTGTGGAAAGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTG
AAGGATGCCCAGAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGC
TTTACGTGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAACGTCTAGGCCCCCGAACACGGGGACGTGG
TTTTCTTTGAAAAACACGATTCTCGAGACTAGTGCCACCATGTACAGCATGCAGCTCGC
ATCCTGTGTACATTGACACTTGTGCTCCTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCCAC
TTCAAGCTCTACAGCGGAAGCACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCA
CCTGGAGCAGCTGTTGATGGACCTACAGGAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAATTACAGGA
CCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTTGCCCAAGCAGGCCACAGAATT
GAAAGATCTTCAGTGCTTAGAAGATGAAGTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGAC
TCAAAGCAAAGCTTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTTTCATCAGCAATATCAGAGTAAC
TGTTGTAAAACATAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTTCGATGATGAGTCAGC
AACTGTGGTGGACTTTCTGAGGAGATGGATAGCCTTCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAG
CCCTCAATAACTATGTAACGCGTGCTAGCATGGCCGGCCGGCCGGCCGGCCGGCTCGAGCC
TAAGCTTCTAGATAAGATATCCGATCCACCGGATCTAGATAACTGATCATAATCAGCCAT
ACCACATTTGTAGAGGTTTTACTTGCTTTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTGAACCTG
AAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGTCAGCTTATAATGGTTAC
AAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTTACTGCATTCTAGT
TGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTAACGCNNNNNTAAGGGTGGGAAAGAATATA
TAAGGTGGGGCTTATGTAGTTTTGTATCTGTTTTGTCAGCAGCCGCCGCCGCCATGAGC
ACCAACTCGTTTGATGGAAGCATTTGTGAGCTCATATTTGACAACGCGCATGCCCCATGC
GCCGGGGTGCGTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATTGATGGTCGCCCCGTCCTGCCCGCA
AACTCTACTACCTTGACCTACGAGACCGTGTCTGGAACGCCGTTGGAGACTGCAGCCTCC
GCCGCCGCTTCAGCCGCTGCAGCCACCGCCCGCGGGATTGTGACTGACTTTTGCTTTCTG
AGCCCGCTTGCAAGCAGTGCAGCTTCCCGTTCATCCGCCCGCGATGACAAGTTGACGGCT
CTTTTGGCACAATTGGATTCTTTGACCCGGGAACCTTAATGTGCTTTCTCAGCAGCTGTTG
GATCTGCGCCAGCAGGTTTCTGCCCTGAAGGCTTCTCCTCCCTCCCAATGCGGTTTTAAAC
ATAAATAAAAAACCAGACTCTGTTTGGATTGGATCAAGCAAGTGTCTTGCTGTCTTTAT
TTAGGGGTTTTTGCGCGCGCGGTAGGCCCGGGACCAGCGGTCTCGGTGTTGAGGGTCTG
TGTATTTTTTCCAGGACGTGGTAAGGTGACTCTGGATGTTTCAGATACATGGGCATAAGC
CCGTCTCTGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCATGCTGCGGGGTGGTGTGTAG
ATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCGTGGTGCCATAAAATGTCCTTCAGTAGCAAG
CTGATTGCCAGGGGCAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTTACAAAGCGGTTAAGCTGGGATGGG
TGCATACGTGGGGATATGAGATGCATCTTGGACTGTATTTTTAGGTTGGCTATGTTCCCA
GCCATATCCCTCCGGGGATTTCATGTTGTGTCAGAACCACCAGCACAGTGTATCCGGTGCAC
TTGGGAAATTTGTATGTAGCTTAGAAGGAAATGCGTGGAAGAACTTGGAGACGCCCTTG
TGACCTCCAAGATTTTTCATGCATTCTGTCATAATGATGGCAATGGGCCCACGGGCGGGC
GCCTGGGCGAAGATATTTCTGGGATCACTAACGTCTATAGTTGTGTTCCAGGATGAGATCG
TCATAGGCCATTTTTACAAAGCGCGGGCGGGAGGGTGCCAGACTGCGGTATAATGGTTCCA
TCCGGCCACAGGGGCGTAGTTACCCTCACAGATTTGCATTTCCACGCTTTGAGTTCAGAT
GGGGGGATCATGTCTACCTGCGGGCGGATGAAGAAAACGGTTTTCCGGGGTAGGGGAGATC
AGCTGGGGAAGAAAGCAGGTTCTGTAGCAGCTGCGACTTACCGCAGCCGGTGGGCCCCGTAA

ATCACACCTATTACCGGGTGCAACTGGTAGTTAAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCATCCCTG
 AGCAGGGGGGGCCACTTCGTTAAGCATGTCCCTGACTCGCATGTTTTCCCTGACCAAATCC
 GCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGCGATAGCAGTTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAAC
 GGTTCGAGACCGTCCGCCGTAGGCATGCTTTTGAGCGTTTGACCAAGCAGTTCAGGCGG
 TCCCACAGCTCGGTACCTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCATATCTCCTCGTTTTGCGG
 GGTGGGGCGGCTTTGCTGTACGGCAGTAGTCGGTGCTCGTCCAGACGGGCCAGGGTCA
 TGTCTTTCCACGGGCGCAGGGTCCTCGTCAGCGTAGTCTGGGTCACGGTGAAGGGGTGCG
 CTCCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTGCCTTGAGGCTGGTCCTGCTGGTGCTGAAGCGCT
 GCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTCATAGTCCAGCC
 CCTCCGCGGCGTGGCCCTTGCGCGCAGCTTGCCCTTGAGAGAGGCGCGCACGAGGGGC
 AGTGACAGACTTTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGCGCGAGAAATACCGATTCCGGGGAGTAGG
 CATCCGCGCGCAGGCCCGCAGACGGTCTCGCATTCACGAGCCAGGTGAGCTCTGGCC
 GTTCGGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCATGCTTTTGATGCGTTTCTTAACCTCTGGTTT
 CCATGAGCCGGTGTCCACGCTCGGTGACGAAAAGGCTGTCCGTGTCCCGTATACAGACT
 TGAGAGGCCTGTCTCGAGCGGTGTTCCGCGGTCTCTCGTATAGAACTCGGACCCT
 CTGAGACAAAGGCTCGCGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCTAAGTGGGAGGGGTAGCGGT
 CGTTGTCCACTAGGGGGTCCACTCGCTCCAGGGTGTGAAGACACATGTCCGCCCTCTTCGG
 CATCAAGGAAGGTGATTGCTTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGTGTTCTGAAGGG
 GGCTATAAAAGGGGTGGGGGCGCGTTCGTCTCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCCA
 GGGCCAGCTGTTGGGGTGAGTACTCCCTCTGAAAAGCGGGCATGACTTCTGCGCTAAGAT
 TGTGAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTTGATATTACCTGGCCCGCGGTGATGCCTTTGA
 GGGTGGCCGCATCCATCTGGTCAGAAAAGACAATCTTTTTGTTGTCAAGCTTGGTGGCAA
 ACGACCCGTAGAGGGCGTTGGACAGCAACTTGGCGATGGAGCGCAGGGTTTGGTTTTGT
 CGCGATCGCGCGCTCCTTGCGCGCATGTTTAGCTGCACGTATTCGCGCGCAACGCACC
 GCCATTCCGGGAAAGACGGTGGTGGCTCGTCCGGGCACCAGGTGCACGCGCCAACCGCGGT
 TGTGCAGGGTGACAAGGTCAACGCTGGTGGCTACCTCTCCGCGTAGGCGCTCGTTGGTCC
 AGCAGAGGCGGCGCCCTTGCGCGAGCAGAATGGCGGTAGGGGGTCTAGCTGCGTCTCGT
 CCGGGGGGTCTGCGTCCACGGTAAAGACCCCGGCAGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTA
 TCTTGATCCTTGCAAGTCTAGCGCTGCTGCCATGCGCGGGCGGCAAGCGCGCGCTCGT
 ATGGGTGAGTGGGGGACCCCATGGCATGGGTGGGTGAGCGCGGAGGCGTACATGCCGC
 AAATGTGCTAAACGTAGAGGGCTCTCTGAGTATTCCAAGATATGTAGGGTAGCATCTTC
 CACCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAATCGTATAGTTCTGTGCGAGGGAGCGAGGAGGTGG
 GACCGAGGTTGCTACGGGCGGGCTGCTCTGCTCGGAAGACTATCTGCCTGAAGATGGCAT
 GTGAGTTGGATGATATGGTTGGACGCTGGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCTGTGAGACCTA
 CCGCGTCACGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCCGCGCAGCTTGTGACCAGCTCGGCGGTGA
 CCTGCACGTCTAGGGCGCAGTAGTCCAGGGTTTCTTGATGATGTCATACTTATCCTGTC
 CCTTTTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTCCAGTACTCTT
 GGATCGGAAACCCGTCCGCCCTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGG
 CCTGGTAGGCGCAGCATCCCTTTTCTACGGGTAGCGCGTATGCCTGCGCGGCCCTTCCGGA
 GCGAGGTGTGGGTGAGCGCAAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTACTGGTATTGGA
 AGTCAGTGTGTCGCATCCGCCCTGCTCCAGAGCAAAAAGTCCGTGCGCTTTTGGAAAC
 GCGGATTTGGCAGGGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGTATCTTTCCGCGCGAGGCATAA

AGTTGCGTGTGATGCGGAAGGGTCCCGGCACCTCGGAACGGTTGTTAATTACCTGGGCGG
 CGAGCACGATCTCGTCAAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACAAATGTAAAGTTCCAAGAAGC
 GCGGGATGCCCTTGATGGAAGGCAATTTTTTAAGTTCCCTCGTAGGTGAGCTCTTCAGGGG
 AGCTGAGCCCCGTGCTCTGAAAGGGCCCAGTCTGCAAGATGAGGGTTGGAAGCGACGAATG
 AGCTCCACAGGTACAGGGCCATTAGCATTTCAGAGTGGTCGCGAAAGGTCCCTAAACTGGC
 GACCTATGGCCATTTTTTCTGGGGTGATGCAGTAGAAGGTAAGCGGGTCTTGTTCCAGC
 GGTCCCATCCAAGGTTGCGGGCTAGGTCTCGCGCGGCAGTCACTAGAGGCTCATCTCCGC
 CGAACTTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTCCCAAAGGCCCCCATCCAAGTAT
 AGGTCTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGACGCTCGGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGA
 AGAACTGGATCTCCCGCCACCAATTGGAGGAGTGGCTATTGATGTGGTGAAAGTAGAAGT
 CCCTGCGACGGGCCGAACACTCGTGCTGGCTTTTGTA AAAACGTGCGCAGTACTGGCAGC
 GGTGCACGGGCTGTACATCCTGCACGAGTTGACCTGACGACCGCGCACAAAGGAAGCAGA
 GTGGGAATTTGAGCCCCCTCGCCTGGCGGGTTTGGCTGGTGGTCTTCTACTTCGGCTGCTT
 GTCCCTTGACCGTCTGGCTGCTCGAGGGGAGTTACGGTGGATCGGACCACCACGCCGCGCG
 AGCCCAAAGTCCAGATGTCCGCGCGCGCGGTGCGAGCTTGATGACAAACATCGCGCAGAT
 GGGAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGGCGTCAGGTGAGCGGGAGCTCCTGCAGGT
 TTACCTCGCATAGACGGGTCAGGGCGCGGGCTAGATCCAGGTGATACCTAATTTCCAGGG
 GCTGGTTGGTGGCGGCGTCCGATGGCTTGCAAGAGGCCGCGATCCCGCGCGCGACTACGG
 TACCGCGCGGCGGGCGGTGGGCCGCGGGGGTGTCTTGGATGATGCATCTAAAAGCGGTG
 ACGCGGGCGAGCCCCCGAGCTAGGGGGGGCTCCGACCCCGCGGAGAGGGGGCAGGGG
 CACGTGCGCGCCGCGCGCGGGCAGGAGCTGGTGCTGCGCGCGTAGGTTGCTGCGAACGC
 GACGACGCGCGGGTTGATCTCCTGAATCTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGAGGGCCCCGT
 GAGCTTGAGCCTGAAAGAGAGTTTCGACAGAATCAATTTCCGTGTCGTTGACGGCGGCCTG
 GCGCAAAATCTCCTGCACGTCTCCTGAGTTGTCTTGATAGGCGATCTCGGCCATGAACTG
 CTGATCTCTTCTCCTGGAGATCTCCGCGTCCGGCTCGCTCCACGGTGGCGGCGAGGTC
 GTTGGAATGCGGGCCATGAGCTGCGAGAAGCGTTGAGGCCTCCCTCGTTCCAGACCGG
 GCTGTAGACACGCCCCCTTCCGCGATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGATTGAG
 CTCCACGTGCCGGGCGAAGACGGCGTAGTTTTCGAGGCGCTGAAAGAGGTAGTTGAGGGT
 GGTGGCGGTGTGTTCTGCCACGAAGAAGTACATAACCCAGCGTCGCAACGTGGATTGCTT
 GATATCCCCCAAGGCCTCAAGGCGCTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGCGGAAGTTGAA
 AACTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTTAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGC
 GACAGTGTGCGGCACCTCGCGCTCAAAGGCTACAGGGGCTCTTCTTCTTCTTCAATCTC
 CTCTTCCATAAGGGCCTCCCCTTCTTCTTCTTCTGCGCGCGGTGGGGGAGGGGGGACACG
 GCGGCGACGACGGCGCACCGGGAGGCGGTGACAAAGCGCTCGATCATCTCCCGCGGCG
 ACGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTCTCGCGGGGGCGCAGTTGGAAGACGCC
 GCCCGTCATGTCCCGGTTATGGGTTGGCGGGGGGCTGCCATGCGGCAGGGATACGGCGCT
 AACGATGCATCTCAACAATTGTTGTGTAGGTACTCCGCCGCGAGGGACCTGAGCGAGTC
 CGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGCTCTAACCAGTCACAGTCGCAAGG
 TAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGCGGGCGGCGTGGGGTTGTTTCTGGCGGAGGT
 GCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCGGTCTTGAGACGGCGGATGGTCGACAGAAGCAC
 CATGTCCTTGGGTCCGGCCTGCTGAATGCGCAGGCGGTGCGCCATGCCCCAGGCTTCGT
 TTGACATCGGCGCAGGTCTTTGTAGTAGTCTTGATGAGCCTTTCTACCGGCACCTCTTC

TTCTCCTTCTCTTGTCTGTCATCTCTTGCATCTATCGCTGCGGCGGCGGCGGAGTTTGG
 CCGTAGGTGGCGCCCTCTTCTCTCCATGCGTGTGACCCGAAGCCCTCATCGGCTGAAG
 CAGGGCTAGGTGGCGACAAAGCGCTCGGCTAATATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGT
 AGACTGGAAGTCATCCATGTCCACAAAGCGGTGGTATGCGCCCGTGTGTGATGGTGTAAGT
 GCAGTTGGCCATAACGGACCAGTTAACGGTCTGCTGACCCGGCTGCGAGAGCTCGGTGTA
 CCTGAGACGCGAGTAAGCCCTCGAGTCAAATACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCCAGGTA
 CTGGTATCCCACCAAAAGTGGCGCGCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGTAGGGTGGC
 CGGGGCTCCGGGGGCGAGATCTTCCAACATAAGGCGATGATATCCGTAGATGTACCTGGA
 CATCCAGGTGATGCCGCGCGGCTGGTGGAGGCGCGCGGAAAGTCCGCGACGCGGTTCCA
 GATGTTGCGCAGCGCAAAAGTGCTCCATGGTGGGACGCTCTGGCCGGTCAGGCGCGC
 GCAATCGTTGACGCTTACCGTGCAAAAGGAGAGCCTGTAAGCGGGCACTCTTCCGTGGT
 CTGGTGGATAAATTGCAAGGGTATCATGGCGGACGACCGGGGTTTCGAGCCCCGTATCCG
 GCCGTCCGCCGTGATCCATGCGGTTACCGCCCGCTGTGCAACCCAGGTGTGCGACGTCA
 GACAACGGGGAGTGCTCCTTTTGGCTTCTTCCAGGCGCGGCGGCTGCTGCGCTAGCTT
 TTTTGGCCACTGGCCGCGCGCAGCGTAAGCGGTTAGGCTGGAAGCGAAAGCATTAAAGTG
 GCTCGCTCCCTGTAGCCGAGGGTTATTTTCCAAGGTTGAGTGGCGGGACCCCCGGTTC
 GAGTCTCGGACCGGCCGACTGCGGCGAACGGGGGTTTGCCCTCCCCGTGATGCAAGACCC
 CGCTTGCAAATCCTCCGAAACAGGGACGAGCCCCCTTTTGTCTTTTCCAGATGCATC
 CGGTGCTGCGGCAGATGCGCCCCCTCCTCAGCAGCGGCAAGAGCAAGAGCAGCGGCAGA
 CATGCAGGGCACCCCTCCCCCTCCTCCTACCGCGTCAAGAGGGGCGACATCCGCGGTTGACG
 CGGCAGCAGATGGTGATTACGAACCCCCGCGGCGCGGGCCCCGGCACTACCTGGACTTGG
 AGGAGGGCGAGGGCTGGCGCGGCTAGGAGCGCCCTCTCCTGAGCGGTACCCAAGGGTGC
 AGCTGAAGCGTGATACGCGTGAGGCGTACGTGCCGCGGCAGAACCTGTTTCGCGACCGCG
 AGGGAGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGATCGAAAGTTCCACGCAGGGCGCGAGCTGCGGC
 ATGGCCTGAATCGCGAGCGGTTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGAACCG
 GGATTAGTCCCGCGCGCGCACACGTGGCGGCGCGGACCTGGTAACCGCATACGAGCAGA
 CGGTGAACCAGGAGATTAACCTTTCAAAAAGCTTTAAACACCACGTGCGTACGCTTGTGG
 CGCGCGAGGAGGTGGCTATAGGACTGATGCATCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCTGGAGC
 AAAACCCAAATAGCAAGCCGCTCATGGCGCAGCTGTTCCCTTATAGTGACGACACAGCAGGG
 ACAACGAGGCATTGAGGGATGCGCTGCTAAACATAGTAGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTGC
 TCGATTTGATAAACATCCTGCAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGCAGCTTGAGCCTGGCTG
 ACAAGGTGGCCGCCATCAACTATTCATGCTTAGCCTGGGCAAGTTTTACGCCCGCAAGA
 TATACCATACCCCTTACGTTCCCATAGACAAGGAGGTAAAGATCGAGGGGTTCTACATGC
 GCATGGCGCTGAAGGTGCTTACCTTGAGCGACGACCTGGGCGTTTATCGCAACGAGCGCA
 TCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGCGCGCGAGCTCAGCGACCGCGAGCTGATGCACA
 GCCTGCAAGGGCCCTGGCTGGCACGGGCGAGCGGATAGAGAGGCCGAGTCTTACTTTG
 ACGCGGGCGCTGACCTGCGCTGGGCCCCAAGCCGACGCGCCCTGGAGGCAGCTGGGGCCG
 GACCTGGGCTGGCGGTGGCACCCGCGCGCTGGCAACGTCGGCGGCGTGGAGGAATATG
 ACGAGGACGATGAGTACGAGCCAGAGGACGGCGAGTACTAAGCGGTGATGTTTCTGATCA
 GATGATGCAAGACGCAACGGACCCGCGGCTGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGG
 CCTTAACCTCACGGACGACTGGCGCCAGGTCATGGACCGCATCATGTGCTGACTGCGCG
 CAATCCTGACGCGTTCCGGCAGCAGCCGAGGCCAACCGGCTCTCCGCAATTCTGGAAGC

GGTGGTCCCGGCGCGCGCAAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCGATCGTAAACGCGCT
GGCCGAAAACAGGGCCATCCGGCCCGACGAGGCCGCGCTGCTACGACGCGCTGCTTCA
GCGCGTGGCTCGTTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGA
TGTGCGCGAGGCCGTGGCGCAGCGTGAGCGCGCGCAGCAGCGGGCAACCTGGGCTCCAT
GGTTGCACTAAACGCCCTTCCTGAGTACACAGCCCGCCAACGTGCCGCGGGGACAGGAGGA
CTACACCAACTTTGTGAGCGCACTGCGGCTAATGGTGA CTGAGACACCGCAAAGTGAGGT
GTACAGTCTGGGCCAGACTATTTTTTCCAGACCAGTAGACAAGGCCTGCAGACCGTAAA
CCTGAGCCAGGCTTTCAAAACTTG CAGGGGCTGTGGGGGGTGGGGCTCCACAGGCGA
CCGCGCGACCGTGTCTAGCTTGCTGACGCCCAACTCGCGCCTGTTGCTGCTGCTAATAGC
GCCCTTCACGGACAGTGGCAGCGTGTCCCGGGACACATACCTAGGTCAC TTGCTGACACT
GTACCGCGAGGCCATAGGT CAGGCGCATGTGGACGAGCATACTTTCCAGGAGATTACAAG
TGT CAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGGGCAGCCTGGAGGCAACCCTAAACTACCT
GCTGACCAACCGGCGGCGAGAAGATCCCTCGTTGCACAGTTTAAACAGCGAGGAGGAGCG
CATTTTGCCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTTAACCTGATGCGCGACGGGGTAACGCC
CAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTATGCCTCAAACCG
GCCGTTTATCAACCGCCTAATGGACTACTTGCATCGCGCGGCCGCGTGAACCCCGAGTA
TTTCACCAATGCCATCTTGAACCCGCACTGGCTACCGCCCCCTGGTTTCTACACCGGGGG
ATTTCGAGGTGCCCCGAGGGTAACGATGGATTCTCTGCGGACGACATAGACGACAGCGTGTT
TTCCCCGCAACCGCAGACCCTGCTAGAGTTGCAACAGCGCGAGCAGGCAGAGCGGGCGCT
GCGAAAGGAAAGCTTCCGCAGGCCAAGCAGCTTGTCCGATCTAGGCGCTGCGGCCCGCG
GTCAGATGCTAGTAGCCCATTTCCAAGCTTGATAGGGTCTCTTACCAGCACTCGCACCCAC
CCGCCCCGCGCTGCTGGGCGAGGAGGAGTACCTAAACAAC TCGCTGCTGCAGCCGCAGCG
CGAAAAAAACCTGCCTCCGGCATTTCCCAACAACGGGATAGAGAGCCTAGTGGACAAGAT
GAGTAGATGGAAGACGTACGCGCAGGAGCACAGGGACGTGCCAGGCCCGCGCCCGCCAC
CCGTCGTCAAAGGCACGACCGTCAGCGGGGTCTGTTGTGGGAGGACGATGACTCGGCAGA
CGACAGCAGCGTCCTGGATTGTTGGGAGGAGTGCGCAACCGTTTGCACACCTTCGCCCCAG
GCTGGGGAGAATGTTTTAAAAAAGCATGATGCAAAATAAAAACTCACCAGGC
CATGGCACCGAGCGTTGTTTTCTTGATTTCCCTTAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTAT
GAGGAAAGGTCTCTCCCTCCTACGAGAGTGTGGTGAGCGCGGCGCAGTGCGGGCGCG
CTGGGTTCTCCCTTCGATGCTCCCTGGACCCGCGCTTGTGCCTCCGCGGTACCTGCGG
CCTACCGGGGGGAGAAACAGCATCCGTACTCTGAGTTGGCACCCCTATTGACACCACC
CGTGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCAACGGATGTGGCATCCCTGA ACTACCAGAACGAC
CACAGCAACTTTCTGACCACGGTCAATTCAAAACAATGACTACAGCCCGGGGGAGGCAAGC
ACACAGACCATCAATCTTGACGACCGGTGCGACTGGGGCGGCGACCTGAAAACCATCTG
CATACCAACATGCCAAATGTGAACGAGTTTATGTTTACCAATAAGTTTAAGGCGCGGGTG
ATGGTGTGCGGCTTGCTACTAAGGACAATCAGGTGGAGCTGAAATACGAGTGGGTGGAG
TTCACGCTGCCCCGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATAGACCTTATGAACACCGG
ATCGTGGAGCACTACTTGAAAGTGGGCAGACAGAACGGGGTTCTGGAAAGCGACATCGGG
GTAAAGTTTGACACCCGCAACTTCAGACTGGGGTTTGACCCCGTCACTGGTCTTGTTCATG
CCTGGGGTATATACAAACGAAGCCTTCCATCCAGACATCATTTTGTCTGCCAGGATGCGGG
GTGGACTTCACCCACAGCCGCTGAGCAACTTGTGGGCATCCGCAAGCGGCAACCCCTTC
CAGGAGGGCTTTAGGATCACCTACGATGATCTGGAGGGTGGTAACATTCCCGCACTGTTG

GATGTGGACGCCTACCAGGCGAGCTTGAAAGATGACACCGAACAGGGCGGGGGTGGCGCA
 GGCGGCAGCAACAGCAGTGGCAGCGGCGCGGAAGAGAACTCCAACGCGGCAGCCGCGGCA
 ATGCAGCCGGTGGAGGACATGAACGATCATGCCATTTCGCGGCGACACCTTTGCCACACGG
 GCTGAGGAGAAGCGCGCTGAGGCCGAAGCAGCGGCCGAAGCTGCCGCCCCGCTGCGCAA
 CCGGAGGTGCGAGAAGCCTCAGAAGAAACCGGTGATCAAACCCCTGACAGAGGACAGCAAG
 AAACGCAGTTACAACCTAATAAGCAATGACAGCACCTTCACCCAGTACCGCAGCTGGTAC
 CTTGCATACAACCTACGGCGACCCCTCAGACCGGAATCCGCTCATGGACCCCTGCTTTGCACT
 CCTGACGTAACCTGCGGCTCGGAGCAGGTCTACTGGTCTGTTGCCAGACATGATGCAAGAC
 CCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGCCAGATCAGCAACTTTCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTG
 TTGCCCGTGCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCCAACTCATCCGC
 CAGTTTACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCCGAGAACCAGATTTTGGCGCGC
 CCGCCAGCCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAAAACGTTCTTGCTCTCACAGATCACGGG
 ACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCATTAAGTACGCCAGA
 CGCGGCACCTGCCCCCTACGTTTACAAGGCCCTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTATCG
 AGCCGCACCTTTTGGAGCAAGCATGTCCATCCTTATATCGCCAGCAATAACACAGGCTGG
 GGCTGCGCTTCCCAAGCAAGATGTTTGGCGGGGCCAAGAAGCGCTCCGACCAACACCCA
 GTGCGCGTGCGCGGGCACTACCGCGCGCCCTGGGGCGCGCACAAACGCGGCCGCACTGGG
 CGCACCCCGTTCGATGACGCCATCGACGCGGTGGTGGAGGAGGCGCGCAACTACACGCCC
 ACGCCGCCACCAGTGTCCACAGTGGACGCGGCCATTACAGACCGTGGTGGCGGGAGCCCGG
 CGCTATGCTAAAATGAAGAGACGGCGGAGGCGCGTAGCACGTGCGCCACCGCCGCGACCC
 GGCACTGCCGCCCAACGCGCGGCGGCGGCCCTGCTTAACCGCGCACGTGCGACCGGCCGA
 CGGGCGGCCATGCGGGCCGCTCGAAGGCTGGCCGCGGGTATTGTCACTGTGCCCCCAGG
 TCCAGGCGACGAGCGGCCCGCGCAGCCGCGGCCATTAGTGCTATGACTCAGGGTCGC
 AGGGGCAACGTGTATTGGGTGCGCGACTCGGTTAGCGGCCTGCGCGTGCCCGTGCGCACC
 CGCCCCCGCGCAACTAGATTGCAAGAAAAAACTACTTAGACTCGTACTGTTGTATGTAT
 CCAGCGGCGGCGGCGCGCAACGAAGCTATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTC
 CAGGTTCATCGCGCGGAGATCTATGGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTACAAGCCC
 CGAAAGCTAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATGATGATGATGAACTTGACGACGAG
 GTGGAACCTGCTGCACGCTACCGCGCCAGGCGACGGGTACAGTGGAAAGGTGACGCGTA
 AAACGTGTTTTGCGACCCGGCACCCGCTAGCTTAAAGCCCGTAACACTGCAGCAGGTGCTGCCGCG
 CTTGCACCGTCCGAAGAAAAGCGCGCCCTAAAGCGCGAGTCTGGTGACTTGGCACCCACC
 GTGCAGCTGATGGTACCCAAGCGCCAGCGACTGGAAGATGTCTTGGAAAAAATGACCGTG
 GAACCTGGGCTGGAGCCCGAGGTCCGCGTGCGGCCAATCAAGCAGGTGGCGCCGGGACTG
 GCGTGCGAGACCGTGGACGTTTCAATACCCACTACCAGTAGCACCAGTATTGCCACCGCC
 ACAGAGGGCATGGAGACACAAACGTCCCCGGTTGCCTCAGCGGTGGCGGATGCCGCGTG
 CAGGCGGTGCTGCGGCCGCGTCCAAGACCTCTACGGAGGTGCAAACGGACCCGTGGATG
 TTTCGCGTTTCAGCCCCCGGCGCCCGCGCGTTTCGAGGAAGTACGGCGCCGACAGCGCG
 CTACTGCCCGAATATGCCCTACATCCTTCCATTGCGCCTACCCCCGGCTATCGTGCGTAC
 ACCTACCGCCCCAGAAGACGAGCAACTACCCGACGCGCAACCACCCTGGAACCCGCGC

CGCCGTGCGCGTCGCCAGCCCGTGCTGGCCCCGATTTCCGTGCGCAGGGTGGCTCGCGAA
 GGAGGCAGGACCCTGGTGCTGCCAACAGCGCGCTACCAACCCAGCATCGTTTAAAGCCG
 GTCTTTGTGGTTCTTGAGATATGGCCCTCACCTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGA
 TTCCGAGGAAGAATGCACCGTAGGAGGGGCATGGCCGGCCACGGCCTGACGGGCGGCATG
 CGTCGTGCGCACCAACGGCGGGCGCGCGCTCGCACCGTCGCATGCGCGGCGGTATCCTG
 CCCCCTCCTTATTCCACTGATCGCCGCGCGGATTGGCGCCGTGCCCCGAATTGCATCCGTG
 GCCTTGACAGGCGCAGAGACACTGATTAAAAACAAGTTGCATGTGGAAAAATCAAAATAAA
 AAGTCTGGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGTAACTATTTTGTAGAATGGAAGACATCAA
 CTTTGGCTCTCTGGCCCCGCGACACGGCTCGCGCCCGTTCAATGGGAACTGGCAAGATAT
 CGGCACCAGCAATATGAGCGGTGGCGCCTTCAGCTGGGGCTCGCTGTGGAGCGGCATTAA
 AAATTTCCGTTCCACCGTTAAGAACTATGGCAGCAAGGCCCTGGAACAGCAGCACAGGCCA
 GATGCTGAGGGATAAGTTGAAAGAGCAAAATTTCCAACAAAAGGTGGTAGATGGCCTGGC
 CTCTGGCATTAGCGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCAGTGCAAAATAAGATTAACAG
 TAAGCTTGATCCCCGCCCTCCCGTAGAGGAGCCTCCACCGGCCGTGGAGACAGTGCTCTCC
 AGAGGGGCGTGCGGAAAAGCGTCCGCGCCCCGACAGGGAAGAACTCTGGTGACGCAAT
 AGACGAGCCTCCCTCGTACGAGGAGGCATAAAGCAAGGCCCTGCCACCACCCGTCCTCAT
 CGCGCCCATGGCTACCGGAGTGCTGGGCGCAGCACACACCCGTAACGCTGGACCTGCCTCC
 CCCC GCCGACACCCAGCAGAAACCTGTGCTGCCAGGCCCGACCGCCGTTGTTGTAAACCCG
 TCCTAGCCGCGCGTCCCTGCGCCGCGCGCCAGCGGTCCGCGATCGTTGCGGCCGCTAGC
 CAGTGGAACCTGGCAAAGCACACTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGGTGCAATCCCTGAA
 GCGCCGACGATGCTTCTGAATAGCTAACGTGTCTGATGTGTGTATGTATGCGTCCATGT
 CGCCGCCAGAGGAGCTGCTGAGCCGCGCGCGCCCGCTTTCCAAGATGGCTACCCCTTCG
 ATGATGCCGAGTGCTTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGC
 CCGGGGCTGGTGAGTTTGCCCGCGCCACCGAGACGTACTTCAGCCTGAATAACAAGTTT
 AGAAACCCACGGTGGCGCCTACGCACGACGTGACCACAGACCGGTCCCAGCGTTTGACG
 CTGCGGTTTCATCCCTGTGGACCGTGAGGATACTGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTTACC
 CTAGCTGTGGGTGATAACCGTGTGCTGGACATGGCTTCCACGTACTTTGACATCCGCGGC
 GTGCTGGACAGGGGCCCTACTTTTAAAGCCCTACTCTGGCACTGCCTACAACGCCCTGGCT
 CCCAAGGGTGCCCCAAATCCTTGCGAATGGGATGAAGCTGCTACTGCTCTTGAAATAAAC
 CTAGAAGAAGAGGACGATGACAACGAAGACGAAGTAGAAGGAGCAAGCTGAGCAGCAAAAA
 ACTCACGTATTTGGGCAGGCGCCTTATTCTGGTATAAATATTACAAAGGAGGGTATTCAA
 ATAGGTGTGGAAGGTCAAACACCTAAATATGCCGATAAAACATTTGAACCTGAACCTCAA
 ATAGGAGAATCTCAGTGGTACGAACTGAAATTAATCATGCAGCTGGGAGAGTCCCTTAAA
 AAGACTACCCCAATGAAACCATGTTACGGTTCATATGCAAAACCCACAAATGAAAATGGA
 GGGCAAGGCATTCTTGTAAGCAACAAAATGGAAAGCTAGAAAGTCAAGTGGAAATGCAA
 TTTTCTCAACTACTGAGGCGACCGCAGGCAATGGTGATAACTTGACTCCTAAAGTGGTA
 TTGTACAGTGAAGATGTAGATATAGAAACCCAGACACTCATATTTCTTACATGCCCACT
 ATTAAGGAAGGTAACCTACGAGAACTAATGGGCCAACAATCTATGCCCAACAGGCCTAAT
 TACATTGCTTTTAGGGACAATTTTATTGGTCTAATGTATTACAACAGCACGGGTAATATG
 GGTGTTCTGGCGGGCCAAGCATCGCAGTTGAATGCTGTTGTAGATTTGCAAGACAGAAAC
 ACAGAGCTTTCATACCAGCTTTTGCTTGATTCCATTGGTGATAGAACCAGGTACTTTTCT
 ATGTGGAATCAGGCTGTGACAGCTATGATCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGA

ACTGAAGATGAACTTCCAAATTACTGCTTTCCACTGGGAGGTGTGATTAATACAGAGACT
 CTTACCAAGGTAAAACCTAAAACAGGTCAGGAAAATGGATGGGAAAAAGATGCTACAGAA
 TTTTCAGATAAAAATGAAATAAGAGTTGGAAATAATTTTGCCATGGAAATCAATCTAAAT
 GCCAACCTGTGGAGAAATTTCTGTACTCCAACATAGCGCTGTATTTGCCCGACAAGCTA
 AAGTACAGTCCCTTCCAACGTAAAAATTTCTGATAACCCAAACACCTACGACTACATGAAC
 AAGCGAGTGGTGGCTCCCGGGTTAGTGGACTGCTACATTAACTTGGAGCACGCTGGTCC
 CTTGACTATATGGACAACGTCAACCCATTTAACCACCACCGCAATGCTGGCCTGCGCTAC
 CGCTCAATGTTGCTGGGCAATGGTCGCTATGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCTCAGAAG
 TTCTTTGCCATTAAAAACCTCCTTCTCTGCGGGGCTCATACACCTACGAGTGGAAC TTC
 AGGAAGGATGTTAACATGGTTCTGCAGAGCTCCCTAGGAAATGACCTAAGGGTTGACGGA
 GCCAGCATTAAAGTTTGATAGCATTTCGCTTTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCCACAAC
 ACCGCTCCACGCTTGAGGCCATGCTTAGAAACGACACCAACGACCAGTCTTTAACGAC
 TATCTCTCCGCCGCCAACATGCTCTACCTTATACCGCCAACGCTACCAACGTGCCATA
 TCCATCCCCCTCCCGCAACTGGGCGGCTTTCCGCGGCTGGGCCTTCACGCGCCTTAAGACT
 AAGGAAACCCCATCACTGGGCTCGGGCTACGACCCTTATTACACCTACTCTGGCTCTATA
 CCCTACCTAGATGGAACCTTTTACCTCAACCACACCTTTAAGAAGGTGGCCATTACCTTT
 GACTCTTCTGTCAGCTGGCCTGGCAATGACCGCCTGCTTACCCCAACGAGTTTGAAATT
 AAGCGCTCAGTTGACGGGGAGGGTTACAACGTTGCCAGTGTAACATGACCAAAGACTGG
 TTCTTGGTACAAATGCTAGCTAACTACAACATTGGCTACCAGGGCTTCTATATCCAGAG
 AGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTTAGAACTTCCAGCCCATGAGCCGTCAGGTG
 GTGGATGATACTAAATACAAGGACTACCAACAGGTGGGCATCCTACACCAACACAACAAC
 TCTGGATTTGTTGGCTACCTTGCCCCCACCATGCGCGAAGGACAGGCCTACCCTGCTAAC
 TTCCCTATCCGCTTATAGGCAAGACCGCAGTTGACAGCATTACCCAGAAAAAGTTTCTT
 TGCGATCGCACCTTTTGGCGCATCCCATTTCTCCAGTAACCTTATGTCCATGGGCGCACTC
 ACAGACCTGGGGCCAAAACCTTCTCTACGCCAACTCCGCCCACGCGCTAGACATGACTTTT
 GAGGTGGATCCCATGGACGAGCCCCACCCTTCTTTATGTTTTGTTTGAAGTCTTTGACGTG
 GTCCTGTGACACCGGCCGACCGCGCGCTCATCGAAACCGGTACCTGCGCACGCCCCCTC
 TCGGCCGGCAACGCCACAACATAAAGAAGCAAGCAACATCAACAACAGCTGCCGCCATGG
 GCTCCAGTGAGCAGGAAGTGAAGCCATTGTCAAAGATCTTGGTTGTGGGCCATATTTTT
 TGGGCACCTATGACAAGCGCTTTCCAGGCTTTGTTTCTCCACACAAGCTCGCCTGCGCCA
 TAGTCAATACGGCCGGTTCGCGAGACTGGGGGCGTACACTGGATGGCCTTTGCCTGGAACC
 CGCACTCAAAAACATGCTACCTCTTTGAGCCCTTTGGCTTTTCTGACCAGCGACTCAAGC
 AGGTTTACAGTTTGGAGTACGAGTCACTCCTGCGCCGTAGCGCCATTGCTTCTTCCCCCG
 ACCGCTGTATAACGCTGGAAAAGTCCACCCAAAGCGTACAGGGGCCCAACTCGGCCGCTT
 GTGGACTATTCTGCTGCATGTTTCTCCACGCCCTTGCCAACTGGCCCCAACTCCCATGG
 ATCACAACCCCAACCATGAACCTTATTACGGGGTACCCAACTCCATGCTCAACAGTCCCC
 AGGTACAGCCCACCCTGCGTCGCAACCAGGAACAGCTCTACAGCTTCTTGGAGCGCCACT
 CGCCCTACTTCCGCAGCCACAGTGCAGCAGATTAGGAGCGCCACTTCTTTTGTCACTTGA
 AAAACATGTAAAAATAATGTACTAGAGACACTTTCAATAAAGGCAAATGCTTTTATTTGT
 ACACTCTCGGGTGATTATTTACCCCCACCCTTGCCGTCTGCGCCGTTTAAAAATCAAAGG
 GGTTCGCGCGCATCGCTATGCGCCACTGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTGTTTAG
 TGCTCCACTTAAACTCAGGCACAACCATCCGCGGCAGCTCGGTGAAGTTTCACTCCACA

GGCTGCGCACCATCACCAACGCGTTTAGCAGGTGCGGCGCCGATATCTTGAAGTCGCAGT
TGGGGCCTCCGCCCTGCCGCGCGAGTTGCGATACACAGGGTTGCAGCACTGGAACACTA
TCAGCGCCGGGTGGTGCACGCTGGCCAGCACGCTCTTGTCGGAGATCAGATCCGCGTCCA
GGTCCCTCCGCGTTGCTCAGGGCGAACGGAGTCAACTTTGGTAGCTGCCCTTCCCAAAAAGG
GCGCGTGCCCGAGGCTTTGAGTTGCACTCGCACCGTAGTGGCATCAAAAGGTGACCGTGCC
CGGTCTGGGCGTTAGGATACAGCGCCTGCATAAAAGCCTTGATCTGCTTAAAAGCCACCT
GAGCC"TTTGCGCCTTCAGAGAAGAACATGCCGCAAGACTTGCCGAAAACTGATTGGCCG
GACAGGCCGCGTCTGTCACGCAGCACCTTGCGTCGCTGTTGGAGATCTGCACCACATTTTC
GGCCCCACCGGTTCTTCACGATCTTGCCCTTGCTAGACTGCTCCTTCAGCGCGCGCTGCC
CGTTTTCGCTCGTCACATCCATTTCAATCACGTGCTCCTTATTTATCATAATGCTTCGCT
GTAGACACTTAAGCTCGCCTTCGATCTCAGCGCAGCGGTGCAGCCACAACGCGCAGCCCG
TGGGCTCGTGATGCTTGTAGGTCACTCTGCAAACGACTGCAGGTACGCCTGCAGGAATC
GCCCCATCATCGTCACAAAGGTCTTGTTGCTGGTGAAGGTGAGCTGCAACCCGCGGTGCT
CCTCGTTCAGCCAGGTCTTGCTACGCGCCGCGAGCTTCCACTTGGTCAGGCAGTAGTT
TGAAGTTCCGCTTTAGATCGTTATCCACGTGGTACTTGTCCATCAGCGCGCGCGCAGCCT
CCATGCCCTTCTCCACGCAGACACGATCGGCACACTCAGCGGGTTCATCACCGTAATTT
CACTTTCCGCTTCGCTGGGCTCTTCTCTTCTCTTGCGTCCGCATACCACGCGCCACTG
GGTCGTCTTCATTGAGCCGCGCACTGTGCGCTTACCTCCTTTGCCATGCTTGATTAGCA
CCGGTGGGTTGCTGAAACCCACCATTTGTAGCGCCACATCTTCTCTTCTTCTCGCTGT
CCACGATTACCTCTGGTGATGGCGGGCGCTCGGGCTTGGGAGAAGGGCGCTTCTTTTCT
TCTTGGGCGCAATGGCCAAATCCGCGCCGAGGTGATGGCCGCGGGCTGGGTGTGCGCG
GCACCAGCGCGTCTTGATGAGTCTTCTCGTCTCGGACTCGATACGCGCCCTCATCC
GCTTTTTTGGGGGCGCCCGGGGAGGCGGCGGCGACGGGGACGGGGACGACAGTCTCTCA
TGGTTGGGGGACGTGCGCGCGCACCGCGTCCGCGCTCGGGGGTGGTTTCGCGCTGCTCCT
CTTCCCGACTGGCCATTTCTTCTCTCTATAGGCAGAAAAAGATCATGGAGTCAGTCGAGA
AGAAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGTTCGCCACCACCGCTCCACCGATGCCGCCA
ACGCGCCTACCACCTTCCCCGTGAGGCACCCCGCTTGAGGAGGAGGAAGTGATTATCG
AGCAGGACCCAGGTTTGTAAAGCGAAGACGACGAGGACCGCTCAGTACCAACAGAGGATA
AAAAGCAAGACCAGGACAACGAGAGGCAAACGAGGAACAAGTCGGGCGGGGGACGAAA
GGCATGGCGACTACCTAGATGTGGGAGACGACGTGCTGTTGAAGCATCTGCAGCGCCAGT
GCGCCATTATCTGCGACGCGTTGCAAGAGCGCAGCGATGTGCCCCGCGCATAGCGGATG
TCAGCCTTGCTACGAAACGCCACCTATTCTCACCGCGGTACCCCCCAAACGCCAAGAAA
ACGGCACATGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCCGTATTTGCCGTGCCAGAGG
TGCTTGCCACCTATCACATCTTTTCCAAAACGCAAGATACCCCTATCCTGCCGTGCCA
ACCGCAGCCGAGCGGACAAGCAGCTGGCCTTGCGGCAGGGCGCTGTACATCTGATATCG
CCTCGCTCAACGAAGTGCCAAAAATCTTTGAGGGTCTTGACGCGACGAGAAGCGCGCGG
CAAACGCTCTGCAACAGGAAAAACAGCGAAAATGAAAGTCACTCTGGAGTGTTGGTGGAAC
TCGAGGGTGACAACGCGCGCCTAGCCGTACTAAAACGCAGCATCGAGGTCACCCACTTTG
CCTACCCGGCACTTAACCTACCCCCCAAGGTCATGAGCACAGTCATGAGTGAGCTGATCG
TGCGCCGTGCGCAGCCCTGGAGAGGGATGCAAAATTTGCAAGAACAAACAGAGGAGGGCC
TACCCGCGAGTTGGCGACGAGCAGCTAGCGCGCTGGCTTCAAACGCGCGAGCCTGCCGACT
TGGAGGAGCGACGCAAACTAATGATGGCCGAGTGCTCGTTACCGTGAGCTTGAGTGCA

TGCAGCGGTTCTTTGCTGACCCGGAGATGCAGCGCAAGCTAGAGGAAACATTGCACTACA
 CCTTTTCGACAGGGCTACGTACGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGCAACC
 TGGTCTCCTACCTTGGAAATTTTGACGAAAAACCGCCTTGGGCAAAACGTGCTTCATTCCA
 CGCTCAAGGGCGAGGCGCGCCGCGACTACGTCCGCGACTGCGTTTACTTATTTCTATGCT
 ACACCTGGCAGACGGCCATGGGCGTTTGGCAGCAGTGCTTGGAGGAGTGCAACCTCAAGG
 AGCTGCAGAAACTGCTAAAGCAAAACTTGAAGGACCTATGGACGGCCTTCAACGAGCGCT
 CCGTGGCCGCGCACCTGGCGGACATCATTTTCCCCGAACGCCTGCTTAAAAACCTGCAAC
 AGGGTCTGCCAGACTTCACCAGTCAAAGCATGTTGCAGAACTTTAGGAACCTTTATCCTAG
 AGCGCTCAGGAATCTTGCCCCGCCACCTGCTGTGCACTTCCTAGCGACTTTGTGCCCATTA
 AGTACCGCGAATGCCCTCCGCGCTTTGGGGCCACTGCTACCTTCTGCAGCTAGCCAACCT
 ACCTTGCCCTACCACTCTGACATAATGGAAGACGTGAGCGGTGACGGTCTACTGGAGTGTC
 ACTGTGCTGCAACCTATGCACCCCGCACCGCTCCCTGGTTTGCAATTGCGAGCTGCTTA
 ACGAAAGTCAAATATCGGTACCTTTGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAAAAGTCCG
 CGGCTCCGGGGTTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACGTCCGGCTTACCTTCGCAAATTTG
 TACCTGAGGACTACCACGCCCACGAGATTAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCCGCCAA
 ATGCGGAGCTTACCGCCTGCGTCATTACCCAGGGCCACATTCTTGGCCAATTGCAAGCCA
 TCAACAAAGCCCCGCAAGAGTTTCTGCTACGAAAGGGACGGGGGTTTACTTGGACCCCC
 AGTCCGGCGAGGAGCTCAACCCAATCCCCCGCCGCGCAGCCCTATCAGCAGCAGCCGC
 GGGCCCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAAAAAGAAGCTGCAGCTGCCGCCGCCACCCAG
 GACGAGGAGGAATACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTGGACGAGGAGGAGGAGGAC
 ATGATGGAAGACTGGGAGAGCCTAGACGAGGAAGCTTCCGAGGTCGAAGAGGTGTGAGAC
 GAAACACCGCTCACCTCGGTGCAATTCCTTCGCGGCGCCCCAGAAATCGGCAACCGGT
 TCCAGCATGGCTACAACCTCCGCTCCTCAGGCGCGCCCGGCACTGCCCGTTCCGCGACCC
 AACCGTAGATGGGACACCACTGGAACCAGGGCCGGTAAGTCCAAGCAGCCGCCGCCGTTA
 GCCCAAGAGCAACAACAGCGCCAAGGCTACCGCTCATGGCGCGGGCACAAGAAGGCCATA
 GTTGCTTGCTTGCAAGACTGTGGGGGCAACATCTCCTTCGCCCCCGCTTTCTTCTCTAC
 CATCACGGCGTGGCCTTCCCCCGTAACATCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCA
 TACTGCACCGGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCAACAGCAGCGGCCACACAGAAGCAAAGGCG
 ACCGGATAGCAAGACTCTGACAAAGCCCCAAGAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGCAGGAGG
 AGGAGCGCTGCGTCTGGCGCCCAACGAACCCGTATCGACCCGCGAGCTTAGAAACAGGAT
 TTTTCCCACTCTGTATGCTATATTTCAACAGAGCAGGGGCCAAGAACAAGAGCTGAAAAT
 AAAAAACAGSTCTCTGCGATCCCTCACCCGAGCTGCCTGTATCAGAAAAGCGAAGATCA
 GCTTCGGCGCACGCTGGAAGACGCGGAGGCTCTCTTCAGTAAATACTGCGCGCTGACTCT
 TAAGGACTAGTTTCGCGCCCTTCTCAAATTTAAGCGCGAAAACCTACGTATCTCCAGCG
 GCCACACCCGGCGCCAGCACCTGTGCTCAGCGCCATTATGAGCAAGGAAATTCACAGCC
 CTACATGTGGAGTTACCAGCCACAAATGGGACTTGCGGCTGGAGCTGCCCAAGACTACTC
 AACCCGAATAAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATATCCCGGCTCAACGGAATCCG
 CGCCACCGGAAACCGAATTCTCTTGGAACAGGCGGCTATTACCACCACACCTCGTAATAA
 CCTTAATCCCCGTAGTTGGCCCGCTGCCCTGGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCCACCAC
 TGTGGTACTTCCAGAGACGCCCAGGCCGAAGTTTCAAGTACTAACTCAGGGGCGCAGCT
 TGCGGGCGGCTTTCTGTCACAGGGTGCAGGTGCCCCGGGCAGGGTATAAATCACCTGACAA
 CAGAGGGCGAGGTATTCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCCTCGCTTGGTCTCCGTCC

GGACGGGACATTTTCAGATCGGGCGCGCCGGCCGTCCTTCATTACGCCTCGTCAGGCAAT
 CCTAACTCTGCAGACCTCGTCCTCTGAGCCGCGCTCTGGAGGCATTGGAACCTCTGCAATT
 TATTGAGGAGTTTGTGCCATCGGTCTACTTTAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGCCACTA
 TCCGGATCAATTTATTCCTAACTTTGACGCGGTAAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTG
 AATGTTAAGTGGAGAGGCAGAGCAACTGCGCCTGAAACACCTGGTCCACTGTGCGCGCCA
 CAAGTGCTTTGCCCCGCGACTCCGGTGAGTTTGTCTACTTTGAATTGCCCGAGGATCATAT
 CGAGGGCCCCGGCGCACGGCGTCCGGCTTACCGCCAGGGAGAGCTTGCCCGTAGCCTGAT
 TCGGGAGTTTACCCAGCGCCCCCTGTAGTTGAGCGGGACAGGGGACCCCTGTGTCTCAC
 TGTGATTTGCAACTGTCCTAACCTTGGATTACATCAAGATCCTCTAGTTATAACTAGAGT
 ACCCGGGGATCTTATTCCTTTAACTAATAAAAAAATAATAAAGCATCACTTACTTAA
 AATCAGTTAGCAAATTTCTGTCCAGTTTATTCAGCAGCACCTCCTTGCCCTCCTCCAGC
 TCTGGTATTGCAGCTTCTCCTGGCTGCAAACTTTCTCCACAATCTAAATGGAATGTGAG
 TTTCTCCTGTTCCTGTCCATCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCG
 CAAGACCGTCTGAAGATACCTTCAACCCCGTGTATCCATATGACACGGAAACCGTCTCTC
 CAACTGTGCCTTTTCTTACTCCTCCCTTTGTATCCCCCAATGGGTTTCAAGAGAGTCCCC
 CTGGGGTACTCTCTTTGCGCCTATCCGAACCTCTAGTTACCTCCAATGGCATGCTTGCGC
 TCAAAATGGGCAACGGCCTCTCTCTGGACGAGGCCGGCAACCTTACCTCCCAAAATGTAA
 CCACTGTGAGCCACCTCTCAAAAAAACCAAGTCAAACATAAACCTGGAAATATCTGCAC
 CCGTCACAGTTACCTCAGAAGCCCTAACTGTGGCTGCCGCCGCACCTCTAATGGTCCGG
 GCAACACACTCACCATGCAATCACAGGCCCGCTAACCGTGCACGACTCCAACTTAGCA
 TTGCCACCCAAGGACCCCTCACAGTGTGAGAAGGAAAGCTAGCCCTGCAAACATCAGGCC
 CCGTCACCAACCGATAGCAGTACCCTTACTATCACTGCCTCACCCCTCTAACTACTG
 CCACTGGTAGCTTGGGCATTGACTTGAAAGAGCCCATTTATACACAAAATGGAAAAGTAG
 GACTAAAGTACGGGGCTCCTTTGCATGTAACAGACGACCTAAACACTTTGACCGTAGCAA
 CTGGTCCAGGTGTGACTATTAATAATACTTCCTTGCAAACTAAAGTTACTGGAGCCTTGG
 GTTTTGATTACAAAGGCAATATGCAACTTAATGTAGCAGGAGGACTAAGGATTGATTCTC
 AAAACAGACGCCTTATACTTGATGTTAGTTATCCGTTTGATGCTCAAAACCAACTAAATC
 TAAGACTAGGACAGGGCCCTCTTTTATAAACTCAGCCCACTTGGATATTAATACTACA
 ACAAGGCCCTTACTTGTTTACAGCTTCAAACAATTCAAAAAGCTTGAGETTAACTAA
 GCACTGCCAAGGGTTGATGTTTGACGCTACAGCCATAGCCATTAATGCAGGAGATGGGC
 TTGAATTTGGTTTACCTAATGCACCAACACAAAATCCCCCTCAAAACAAAATTTGGCCATG
 GCCTAGAAATTTGATTCAAACAAGGCTATGGTTTCTAAACTAGGAACTGGCCTTAGTTTGTG
 ACAGCACAGGTGCCATTACAGTAGGAAACAAAATTAATGATAAGCTAACTTTGTGGACCA
 CACCAGCTCCATCTCCTAACTGTAGACTAAATGCAGAGAAAGATGCTAAACTCACTTTGG
 TCTTAACAAAATGTGGCAGTCAAATACTTGCTACAGTTTCAGTTTGGCTGTTAAAGGCA
 GTTTGGCTCCAATATCTGGAACAGTTCAAAGTGCTCATCTTATTATAAGATTTGACGAAA
 ATGGAGTGCTACTAAACAATTCCTTCTGGACCCAGAATATTGGAACCTTAGAAATGGAG
 ATCTTACTGAAGGCACAGCCTATACAAACGCTGTTGGATTTATGCCTAACCTATCAGCTT
 ATCCAAAATCTCACGGTAAACTGCCAAAAGTAAACATTGTCAGTCAAGTTTACTTAAACG
 GAGACAAAAGTAAACCTGTAACACTAACCTTAACTAAACGGTACACAGGAAACAGGAG
 ACACAACTCCAAGTGCATACTCTATGTCATTTTCATGGGACTGGTCTGGCCACAACCTACA
 TTAATGAAATATTTGCCACATCCTCTTACACTTTTTTCATACATTGCCCAAGAATAAAGAA

TCGTTTGTGTTATGTTTCAACGTGTTTATTTTCAATTGCAGAAAATTTCAAGTCATTTT
 TCATTTCAGTAGTATAGCCCCACCACCACATAGCTTATACAGATCACCGTACCTTAATCAA
 ACTCACAGAACCCTAGTATTCAACCTGCCACCTCCCTCCCAACACACAGAGTACACAGTC
 CTTTCTCCCCGGCTGGCCTTAAAAAGCATCATATCATGGGTAACAGACATATTCTTAGGT
 GTTATATTCCACACGGTTTCCTGTCGAGCCAAACGCTCATCAGTGATATTAATAAACTCC
 CCGGGCAGCTCACTTAAGTTCATGTGCTGTCCAGCTGCTGAGCCACAGGCTGCTGTCCA
 ACTTSCGGTTGCTTAACGGGCGGCGAAGGAGAAGTCCACGCCCTACATGGGGGTAGAGTCA
 TAATCGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGCTGCAGCAGCGCGGAATAAACTGCTGCCGC
 CGCCGCTCCGTCTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTGCGACC
 GCCCGCAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCTGATCTCACTTAAA
 TCAGCACAGTAACTGCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAAATCCCACAGTGCAAGGCG
 CTGTATCCAAAGCTCATGGCGGGACCACAGAACCACAGTGGCCATCATACCACAAGCGC
 AGGTAGATTAAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTGGC
 ATGTTGTAATTCAACACCTCCCGGTACCATATAAACCTCTGATTAAACATGGCGCCATCC
 ACCACCATCTTAAACCAGCTGGCCAAAACCTGCCCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCG
 GGACTGGAACAATGACAGTGGAGAGCCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTC
 ATGATATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCCTCAGGATTACAAGC
 TCCTCCCGCTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCC
 ACACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTACATTGCG
 GGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGTCTCAAAGGAGGTAGA
 CGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTGTGGTTCGTAGTGTGATG
 CCAAAATGGAACGCCGGACGTAGTCATATTTCTGAAGCAAAACCAGGTGCGGGCGTGACA
 AACAGATCTGCGTCTCCGGTCTCGCCGCTTAGATCGCTCTGTGTAGTAGTTGTAGTATAT
 CCACTCTCTCAAAGCATCCAGGCGCCCCCTGGCTTCGGGTTCTATGTAACTCCTTCATG
 CGCCGCTGCCCTGATAACATCCACCACCGCAGAATAAGCCACACCAGCCAACCTACACA
 TTCGTTCTGCGAGTCACACACGGGAGGAGCGGGAAGAGCTGGAAGAACCATGTTTTTTTT
 TTTATTCCAAAAGATTATCCAAAACCTCAAAATGAAGATCTATTAAGTGAACGCGCTCCC
 CTCCGGTGGCGTGGTCAAACCTCTACAGCCAAAGAACAGATAATGGCATTGTGAAGATGTT
 GCACAATGGCTTCCAAAAGGCAACGGCCCTCACGTCCAAGTGGACGTAAAGGCTAAACC
 CTTTCAGGGTGAATCTCCTCTATAAACATTCCAGCACCTTCAACCATGCCCAAATAATTCT
 CATCTCGCCACCTTCTCAATATATCTCTAAGCAAATCCCGAATATTAAGTCCGGCCATTG
 TAAAAATCTGCTCCAGAGCGCCCTCCACCTTCAGCCTCAAGCAGCGAATCATGATTGCAA
 AAATTCAGGTTCTTCACAGACCTGTATAAGATTCAAAGCGGAACATTAACAAAAATACC
 GCGATCCCGTAGGTCCCTTCGCAGGGCCAGCTGAACATAATCGTGCAGGTCTGCACGGAC
 CAGCGCGGCCACTTCCCCGCCAGGAACCTTGACAAAAGAACCACACTGATTATGACACG
 CATACTCGGAGCTATGCTAACAGCGTAGCCCCGATGTAAGCTTTGTGTCATGGGCGGCG
 ATATAAAATGCAAGGTGCTGCTCAAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAAGAAAGCA
 CATCGTAGTCATGCTCATGCAGATAAAGGCAGGTAAGCTCCGGAACCACCACAGAAAAAG
 ACACCATTTTTCTCTCAAACATGTCTGCGGGTTTCTGCATAAACACAAAATAAAATAACA
 AAAAAACATTTAAACATTAGAAGCCTGTCTTACAACAGGAAAAACAACCCCTTATAAGCAT
 AAGACGGACTACGGCCATGCCGGCGTGACCGTAAAAAACTGGTCAACCGTGATTAAAAAG
 CACCACCGACAGCTCCTCGGTTCATGTCCGGAGTCATAATGTAAGACTCGGTAAACACATC

```

AGGTTGATTCATCGGTCAGTGCTAAAAAGCGACCGAAATAGCCCGGGGGAATACATACCC
GCAGGCGTAGAGACAACATTACAGCCCCCATAGGAGGTATAACAAAATTAATAGGAGAGA
AAAACACATAAACACCTGAAAAACCCTCCTGCCTAGGCAAAATAGCACCCCTCCCGCTCCA
GAACAACATACAGCGCTTCACAGCGGCAGCCTAACAGTCAGCCTTACCAGTAAAAAAGAA
AACCTATTAAAAAAACACCACTCGACACGGCACCAGCTCAATCAGTCACAGTGTAaaaaa
GGGCCAAGTGCAGAGCGAGTATATATAGGACTAAAAAATGACGTAACGGTTAAAGTCCAC
AAAAAACACCCAGAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCAGAAACGAAAGCCAAAAAACCCA
CAACTTCCTCAAATCGTCACTTCCGTTTTCCACGTTACGTAACTTCCCATTTTAAGAAA
ACTACAATTCCCAACACATACAAGTTACTCCGCCCTAAAACCTACGTACCCGCCCCGTT
CCCACGCCCCGCGCCACGTACAAACTCCACCCCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCA
AAATAAGGTATATTATTGATGATNNN

```

Comentario:

Siempre que estas secuencias contengan N como base indefinida de la construcción o secuenciación, estas anotaciones se llevaron a cabo por el grupo de Bert Vogelstein, Universidad Johns-Hopkins, Baltimore, ML, EE.UU., que puso a disposición el sistema.

Fig. 28:

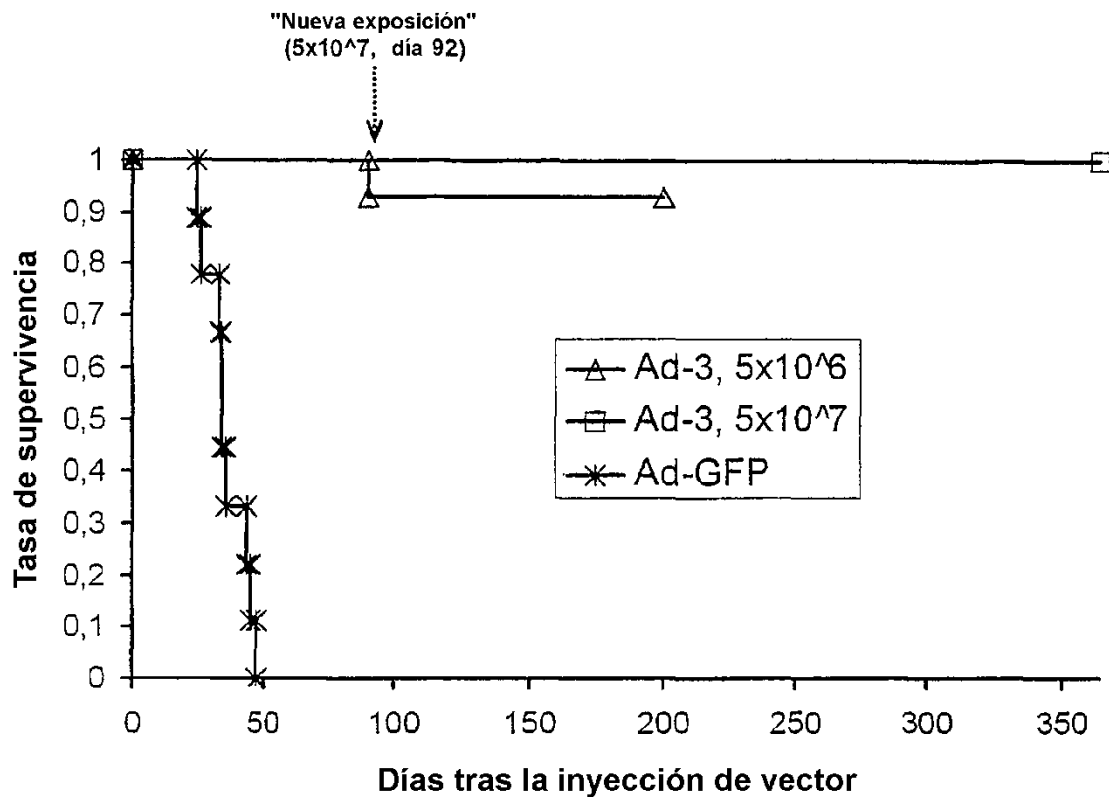


Fig. 29:

