

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 164**

21 Número de solicitud: 201330650

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

03.05.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

04.12.2014

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070377

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓ HOSPITAL UNIVERSITARI VALL
D'HEBRON - INSTITUT DE RECERCA (100.0%)
Passeig Vall d'Hebrón 119-129
08035 BARCELONA ES**

72 Inventor/es:

**MARSAL BARRIL, Sara;
JULIA CANO, Antoni y
TORNERO MOLINA, Jesus**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **PRONÓSTICO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTI-TNFALFA EN PACIENTES DE ARTRITIS REUMATOIDE**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al uso del SNP rs3794271, y/o un SNP que se encuentre en desequilibrio total de ligamiento con el mismo, como marcador en la predicción de la respuesta al tratamiento con anti-TNF en un paciente con AR. La invención también se refiere a métodos para predecir la respuesta al tratamiento con anti-TNF, así como para decidir o recomendar un tratamiento para un paciente con AR basados en la determinación del genotipo para el rs3794271 y/o un SNP que se encuentre en desequilibrio total de ligamiento con el mismo.

ES 2 524 164 A1

DESCRIPCIÓN

Pronóstico de respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa en pacientes de artritis reumatoide

5

La presente invención está relacionada con el campo de la reumatología, más concretamente con la respuesta de los pacientes que sufren de artritis reumatoide al tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

La artritis reumatoide (de ahora en adelante, AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por provocar inflamación crónica principalmente de las articulaciones, y que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. En ocasiones, su comportamiento es extraarticular pudiendo afectar a diversos órganos y sistemas, como los ojos, pulmones y pleura, corazón y pericardio, piel o vasos sanguíneos. Aunque el trastorno es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en que sea una enfermedad crónica y en la forma en la que progresa la enfermedad. La AR puede llegar a ser una enfermedad muy dolorosa e incapacitante.

Aproximadamente el 1% de la población mundial está afectada por la AR, siendo las mujeres tres veces más propensas a la enfermedad que los hombres. Aunque puede aparecer a cualquier edad, la aparición de la enfermedad suele ocurrir entre los 40 y 50 años de edad.

Los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (de ahora en adelante anti-TNFalfa), tales como etanercept, adalimumab, infliximab, se están utilizando con buenos resultados en el tratamiento de pacientes con AR. Estos fármacos detienen la progresión del proceso inflamatorio que perpetua la enfermedad, lo cual reduce la actividad de la enfermedad permitiendo la ganancia sustancial de calidad de vida del paciente.

Sin embargo, entre el 20% y el 40% de los pacientes con AR no responden al tratamiento con anti-TNFalfa, o bien no mantienen su respuesta positiva inicial. Estos

pacientes que no responden al tratamiento con anti-TNFalfa podrían beneficiarse del tratamiento con otros fármacos como el tocilizumab, abatacept, o rituximab, cuyo mecanismo de acción difiere de los anti-TNFalfa. Es conocido que un tratamiento temprano y agresivo resulta crucial para la evolución positiva de los pacientes con AR, y es por ello que sería de gran ayuda poder predecir de antemano aquellos pacientes que no responden al tratamiento. El pronóstico temprano de respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa permitiría descartar dichos fármacos y aplicar una terapia alternativa, con el consiguiente beneficio para el paciente en términos de efectividad del tratamiento y evitando, a su vez, los efectos secundarios asociados a los anti-TNFalfas. Desde el punto de vista económico, y dado que los tratamientos para la AR son muy costosos, la optimización de la terapia de la AR conllevaría también un ahorro significativo del gasto sanitario.

Algunos estudios previos han identificado algunos marcadores de la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa. Por ejemplo, se han estudiado los polimorfismos de la región promotora del gen que codifica para la propia citoquina TNFalfa, así como polimorfismos de los genes *HLA-DR* (complejo de compatibilidad mayor, clase II, DR), *FCGR3* (receptor Fc gamma III) y *IL1RN* (antagonista de receptor de interleuquina 1). Pero los resultados obtenidos en cuanto a la capacidad de predicción de dichos polimorfismos son contradictorios. Recientemente algunos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado asociaciones de ciertos polimorfismos genéticos con la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa (Liu C, *et al*, "Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis", *Mol Med*, 2008, vol. 14, pp. 575-81; Plant D *et al*, "Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci", *Arthritis Rheum*, 2011, vol. 63, pp. 645-53; Krintel SB, *et al*, "Investigation of single nucleotide polymorphisms and biological pathways associated with response to TNFalpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis", *Pharmacogenet Genomics*, vol. 22, pp. 577-89). Sin embargo, ninguno de los polimorfismos encontrados ha demostrado una capacidad predictiva lo suficientemente fiable. En definitiva, hasta el momento no se conocen marcadores que posean la fiabilidad y robustez suficientes para que resulten de utilidad en la práctica clínica.

Por lo tanto, es deseable proporcionar marcadores de predicción de la respuesta al

tratamiento con anti-TNFalfa que puedan ser usados en la práctica clínica y permitan identificar con elevada fiabilidad aquellos pacientes con respuesta negativa a los fármacos anti-TNFalfa.

5 EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado que el polimorfismo de nucleótido simple (de ahora en adelante, SNP) rs3794271 posee una muy elevada capacidad de predicción de respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa en pacientes con AR. Sorprendentemente, las investigaciones llevadas a cabo por los inventores demuestran que la asociación de dicho SNP con una respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa es significativa a nivel de genoma completo. Todos estos experimentos quedan plasmados en la sección experimental de la presente memoria. En base a estos resultados, se puede concluir que el SNP rs3794271 constituye un marcador muy potente para predecir la respuesta al tratamiento de la AR con estos fármacos.

Así, un aspecto de la invención se refiere al uso del SNP rs3794271 como marcador en la predicción de la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa en un paciente con AR.

Los ejemplos más abajo demuestran que el SNP rs3794271 predice la respuesta al tratamiento de forma más precisa cuando el anti-TNFalfa es infliximab y etanercept. Por lo tanto, en una realización particular, la invención se refiere al uso del SNP rs3794271 como marcador en la predicción de la respuesta al tratamiento con infliximab y etanercept en un paciente con AR

A diferencia de otros marcadores descritos en el estado de la técnica, el rs3794271 ha demostrado proporcionar una capacidad predictiva lo suficientemente elevada como para poder ser utilizado como una herramienta de toma de decisiones en la práctica clínica, proporcionando una información muy valiosa a la hora de optimizar el tratamiento farmacológico para el paciente con AR.

El término "polimorfismo de nucleótido simple", también denominado "polimorfismo de un solo nucleótido" (o "SNP" por sus siglas en inglés), se entiende como una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina

(C) o guanina (G)) de una secuencia del genoma. En ocasiones, sin embargo, en el estado de la técnica se considera que cambios de unos pocos nucleótidos, así como pequeñas inserciones y deleciones (indels), también pueden ser consideradas como SNP. Si la SNP se da con una frecuencia superior al 1% en la población general se
5 considera una variante común mientras que si la frecuencia es inferior al 1% se considera una variante rara. En la presente invención, los términos “SNP” y “polimorfismo de nucleótido simple” se utilizan indistintamente e incluyen tanto los polimorfismos de un solo nucleótido como los que implican cambios en unos pocos nucleótidos, pequeñas deleciones o inserciones.

10

El SNP rs3794271 se encuentra situado en el cuarto intrón del gen *SLCO1C1* en el cromosoma humano 12p12.2 (Secuencia de referencia NCBI del cromosoma: NC_000012.11, fecha de publicación 31 de agosto de 2012) y define una variabilidad genética en la posición 20860093 de dicho cromosoma (según el ensamblado del
15 genoma humano GRCh37/hg19, febrero 2009).

Dado que los seres humanos son diploides (es decir, que poseen dos juegos de cromosomas autosómicos en cada célula), un determinado polimorfismo está presente en los dos cromosomas, materno y paterno. Cada SNP tiene dos secuencias de una
20 base alternativas llamadas “alelos”. En relación con el SNP rs3794271 esto quiere decir que un individuo puede presentar la forma polimórfica G en los dos cromosomas, es decir, puede presentar dos alelos G para este SNP (individuo homocigoto G para ese SNP, o GG). Alternativamente el individuo podría presentar la forma alternativa A en los dos cromosomas en la posición del SNP, es decir, dos alelos A para el SNP
25 (individuo homocigoto A, o AA), o bien puede tener un alelo de cada tipo (individuo heterocigoto, GA o AG).

Los inventores han encontrado que, en pacientes con AR, la presencia de G en la posición del SNP rs3794271 es indicativo de una mala respuesta al tratamiento con
30 infliximab o etanercept. Según los resultados obtenidos por los inventores, los individuos heterocigotos G para este SNP tienen una alta predisposición a no responder al tratamiento con infliximab o etanercept. En el caso de los individuos homocigotos G para este SNP, esa predisposición a una mala respuesta es aún mayor. El genotipado del SNP rs3794271 permite, por lo tanto, predecir la respuesta
35 de un paciente de AR al tratamiento con estos fármacos con una elevada precisión.

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un método *in vitro* para predecir la respuesta de un paciente de AR al tratamiento con anti-TNFalfa que comprende determinar, a partir de una muestra aislada del paciente, el genotipo para el SNP rs3794271, donde la presencia de al menos un alelo G (en la posición del SNP rs3794271) es indicativo de mala respuesta al tratamiento. Este mismo aspecto se podría formular como un método *in vitro* para predecir la respuesta de un paciente de AR al tratamiento con anti-TNFalfa que comprende determinar, a partir de una muestra aislada del paciente, el genotipo para el SNP rs3794271, donde la presencia de dos alelos distintos de G en la posición del SNP rs3794271 es indicativo de buena respuesta al tratamiento. Dicho de otra manera, la presencia de la forma alternativa A en los dos alelos, es decir, la presencia de dos alelos A en la posición del SNP rs3794271, indica predisposición a una buena respuesta al tratamiento.

En una realización particular, el método *in vitro* de la invención es para determinar la respuesta al tratamiento de un anti-TNFalfa seleccionado de entre infliximab o etanercept.

Otra realización particular contempla que la predisposición a una mala respuesta a infliximab o etanercept se asocia a la presencia de dos alelos G (en la posición del SNP rs3794271), es decir, la predisposición a una mala respuesta se asocia a los individuos homocigotos GG en la posición del SNP.

Por “mala respuesta” se entiende que el paciente no responde al tratamiento. Por “buena respuesta” se entiende que el paciente sí responde al tratamiento. La respuesta al tratamiento se puede determinar por medios conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, por medio de la respuesta EULAR (Fransen J *et al*, “The Disease Activity Score and the EULAR response criteria”, *Clin Exp Rheumatol*, 2005, vol. 23 (Supl. 39)). La respuesta EULAR clasifica a los pacientes sometidos a terapia para el tratamiento de AR en buenos, moderados o no respondedores. En los estudios clínicos, los pacientes con una buena o moderada respuesta han demostrado una mejoría significativa en la capacidad funcional y menor progresión del daño articular, mientras que en los pacientes no respondedores la actividad de la enfermedad no se reduce significativamente.

35

Los criterios de respuesta del EULAR aplican el DAS28 para sus consideraciones. El índice DAS28 consiste en el recuento de 28 de las articulaciones dolorosas e inflamadas del paciente, la velocidad de eritrosedimentación (VES) y, opcionalmente, la valoración global del paciente mediante una escala visual de 0 a 100. En una escala
5 continua que va de 0 a 9,4, el nivel de actividad de la enfermedad según el DAS28 se interpreta como Bajo ($\text{DAS28} \leq 3,2$), Moderado ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$), o Alto ($\text{DAS28} > 5,1$). La respuesta del EULAR clasifica a los pacientes utilizando la magnitud de cambio en el DAS28 entre un punto basal y un punto final, y el nivel de actividad según el DAS28 alcanzado en el punto final. La reducción de 1,2 (dos veces el error de
10 medición) del DAS28 en un paciente individual se considera como un cambio significativo. Así, un paciente que tiene un cambio significativo (reducción $\text{DAS28} > 1,2$) y también alcanza un nivel de actividad Bajo (DAS28 punto final $\leq 3,2$), se clasifica como buen respondedor. Por el contrario, un paciente que no reduce el DAS28 en más de 0,6, sin importar cuál es el valor DAS28 final, siempre se considera un paciente no
15 respondedor a la terapia. A su vez, los pacientes que reducen el DAS28 entre 0,6 y 1,2 pero su valor DAS28 final es mayor que 5,1, también se consideran pacientes no respondedores. El resto de pacientes, es decir, aquellos que no entran dentro de la clasificación de buenos respondedores ó no respondedores, tienen una respuesta intermedia y se categorizan como respondedores moderados.

20

Así pues, con respecto al criterio EULAR, la predisposición a una mala respuesta indica que el paciente es un no respondedor EULAR mientras que la predisposición a una buena respuesta indica que el paciente es un respondedor bueno o moderado EULAR. En una realización particular de la presente invención, la predisposición a una buena
25 respuesta indica que el paciente es un respondedor bueno EULAR.

El método de la presente invención proporciona una herramienta muy valiosa para el especialista médico a la hora de prescribir el tratamiento farmacológico más adecuado para el paciente con AR. El especialista podrá descartar el tratamiento con infliximab y
30 etanercept en un paciente concreto clasificado como predispuesto a una mala respuesta en función del método de la invención y recomendar un tratamiento alternativo que tendrá mayores posibilidades de ser efectivo en ese paciente concreto. El paciente evitará así verse sometido a un tratamiento poco efectivo, con el consiguiente ahorro de un tiempo muy valioso para su recuperación y evitando los
35 posibles efectos secundarios derivados del infliximab o el etanercept. Por otro lado, los

pacientes que tengan predisposición a una buena respuesta según el método de la invención (es decir, aquellos que presenten dos alelos diferentes de G para el SNP rs3794271), se beneficiarán de un tratamiento con infliximab o etanercept.

- 5 Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un método para decidir o recomendar un tratamiento para un paciente con AR que comprende determinar el genotipo para el SNP rs3794271, donde si el paciente presenta al menos un alelo G en la posición del SNP rs3794271, es decir, si el paciente presenta predisposición a una mala respuesta al tratamiento, se recomienda una terapia que excluya anti-
10 TNFalfa. En una realización particular, los anti-TNFalfa a excluir a la hora de prescribir la terapia son infliximab y etanercept. En una realización particular, la terapia que excluya infliximab y etanercept se recomienda si el paciente presenta la forma polimórfica G en los dos alelos, es decir, si el paciente es homocigoto GG para el rs3794271. En otra realización, si el paciente presenta dos alelos diferentes de G
15 (generalmente dos alelos A) en la posición del rs3794271, es decir, si el paciente tiene predisposición a una buena respuesta al tratamiento, se recomienda una terapia que incluya infliximab o etanercept.

- En una realización particular, el método para decidir o recomendar un tratamiento para
20 un paciente con AR según la invención comprende, además, determinar variables clínicas del paciente y/o determinar otros marcadores biológicos.

- Está ampliamente aceptado que las variaciones genéticas nunca están aisladas en el genoma. Puesto que las SNPs forman parte de una cadena continua de DNA (i.e.
25 cromosoma), van a existir otras variaciones cercanas en el cromosoma que se co-hereden con una frecuencia muy similar y, por tanto, contengan un nivel de información muy similar al del polimorfismo de interés. Estas variaciones cercanas altamente correlacionadas se conocen como bloques de desequilibrio de ligamiento. Estos bloques, que caracterizan todo el genoma humano y han sido caracterizados por
30 el proyecto internacional HapMap, son regiones claramente delimitadas y diferenciadas del genoma y que presentan una baja probabilidad de recombinación. El SNP rs3794271 se encuentra en un bloque de desequilibrio de ligamiento, definido por la SEC ID NO: 1, que se extiende desde el exón número 13 de la secuencia transcrita del gen *PDE3A* (Secuencia de referencia NCBI: NM_001244683, secuencia de
35 Referencia NC_000012.11, ensamblado primario GRCh37.p10, 30 Octubre 2012)

hasta el sexto exón de la secuencia transcrita del gen *SLCO1C1* (Secuencia de referencia NCBI: NM_001145945, Secuencia de Referencia NC_000012.11, ensamblado primario GRCh37.p10, 30 Octubre 2012), incluyendo la región intergénica entre ambos genes. Dentro de esta región es posible encontrar SNPs que se encuentran en muy alto desequilibrio de ligamiento con el rs3794271, es decir, SNPs cuyos alelos tienen una correlación muy significativa con los alelos de rs3794271. El desequilibrio de ligamiento es una medida de la correlación de las frecuencias alélicas entre dos loci genéticos polimórficos ubicados en un mismo cromosoma. En la mayoría de las ocasiones el desequilibrio de ligamiento se extiende en distancias muy cortas, del orden de kilobases. La región definida por la SEC ID NO: 1 constituye un locus de predisposición a mala respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa (preferentemente infliximab o etanercept), ya que el experto en la materia entenderá que los SNPs que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271 en esta región ofrecen la misma capacidad de predicción de respuesta al tratamiento que el rs3794271.

15

Por consiguiente, la presente invención también contempla el uso de un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271 como marcador en la predicción de la respuesta al tratamiento con un anti-TNFalfa en un paciente con AR. En una realización particular el anti-TNFalfa es infliximab o etanercept. Asimismo, la invención contempla un método *in vitro* para predecir la respuesta de un paciente de AR al tratamiento con un anti-TNFalfa que comprende determinar, a partir de una muestra aislada del paciente, el genotipo para un SNP que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271, donde la presencia de al menos un alelo correlacionado con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de mala respuesta al tratamiento. Este mismo aspecto se podría formular como un método *in vitro* para predecir la respuesta de un paciente de AR al tratamiento con anti-TNFalfa que comprende determinar, a partir de una muestra aislada del paciente, el genotipo para un SNP que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271, donde la presencia de dos alelos no correlacionados con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de buena respuesta al tratamiento. En una realización particular el anti-TNFalfa se selecciona de entre infliximab o etanercept.

Por “alelo correlacionado” se entiende el alelo (forma polimórfica) que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el alelo G (la forma polimórfica G) en el rs3794271 (r^2)

>50%). Esto quiere decir que el alelo G en el SNP rs3794271 y el alelo correlacionado con éste se heredan juntos con una probabilidad muy alta.

5 Preferentemente, el SNP en desequilibrio de ligamiento según la invención se encuentra en el locus de predisposición a mala respuesta al tratamiento con infliximab o etanercept definido por la SEC ID NO: 1.

10 En una realización particular de la invención el SNP en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271 se selecciona del grupo que consiste en los SNPs definidos en la Tabla 3. En otra realización particular, el SNP en desequilibrio de ligamiento es un SNP que se encuentra en alto desequilibrio de ligamiento con el rs3794271. Se entiende por SNP en “alto desequilibrio de ligamiento” a aquellos SNPs cuyo coeficiente de desequilibrio de ligamiento en relación al rs3794271 es superior a 0,8 (ver Tabla 3).

15 La invención también contempla la combinación de SNPs que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271 como marcadores en la predicción de la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa, preferentemente infliximab o etanercept, en un paciente con AR, así como un método *in vitro* para predecir la respuesta de un paciente de AR al tratamiento según la invención que comprende determinar el
20 genotipo de una combinación de SNPs que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271. En ciertas realizaciones, se combina el rs3794271 con al menos un SNP en desequilibrio de ligamiento con el mismo, preferentemente uno de los que se encuentra en el locus de predisposición a mala respuesta al tratamiento con infliximab o etanercept definido por la SEC ID NO: 1 y que están reflejados en la Tabla
25 3. En otras realizaciones, los SNPs a combinar se seleccionan del grupo que consiste en rs10770707, rs1473993, rs10770704, rs10770702, rs959346, rs3751218, rs11045392, rs11045390, rs74406912, rs954866 y rs10770701. En realizaciones particulares la combinación comprende el rs3794271 y el rs11045392.

30 La muestra necesaria para llevar a cabo el método de la invención puede ser cualquier tejido o fluido aislado del cuerpo del paciente, por ejemplo, sangre, suero, plasma, saliva, orina o pelo. En una realización particular de la invención la muestra es de sangre o saliva. En otra realización particular, la muestra aislada del paciente es una muestra de ADN. Sin embargo, el método de la presente invención no comprende el
35 paso de extraer o proporcionar dicha muestra del paciente.

En una realización particular, el paciente es de una población seleccionada del grupo que consiste en población caucásica, población asiática y población centroamericana.

5 El estado de la técnica proporciona diversos métodos para determinar el genotipo en una región determinada. Por ejemplo, en una realización particular, la determinación del genotipo comprende la amplificación de la región de la cadena de ácidos nucleicos en la que se encuentra el SNP, por ejemplo, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El estado de la técnica comprende métodos para diseñar
10 cebadores para llevar a cabo la amplificación de cualquier región deseada dentro de una cadena de ácidos nucleicos conocida. El diseño de cebadores puede hacerse de forma automática utilizando programas bioinformáticos que están a disposición del experto en la materia.

15 En una realización particular, la determinación del genotipo comprende la secuenciación de toda o parte de la cadena de ácidos nucleicos de la muestra aislada. En otra realización, la determinación del genotipo comprende la hibridación de la cadena de ácidos nucleicos de la muestra con sondas específicas. Preferentemente la hibridación se lleva a cabo en condiciones de alta especificidad.

20 En otra realización, la determinación del genotipo se lleva a cabo mediante una o varias técnicas de análisis de ADN seleccionadas del grupo que consiste en polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), amplificación aleatoria de ADN polimórfico (RAPD), polimorfismos en la longitud de fragmentos amplificados
25 (AFLPD), todas ellas técnicas de genotipado que son bien conocidas para el experto en la materia.

La determinación del genotipo puede requerir de varias de las técnicas mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la determinación del genotipo puede llevarse a cabo
30 mediante amplificación e hibridación, o bien mediante amplificación y secuenciación, o bien mediante amplificación y RAPD. El experto en la materia determinará en cada caso cuál es la técnica más apropiada para determinar el genotipo.

En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de medios para determinar el
35 genotipo para el SNP rs3794271, y/o al menos un SNP que se encuentre en

desequilibrio de ligamiento con el mismo en un método *in vitro* según se ha descrito más arriba, para predecir la la respuesta de un paciente con AR al tratamiento con un anti-TNFalfa, preferentemente un anti-TNFalfa seleccionado de entre infliximab o etanercept. En una realización particular los medios son sondas de hibridación
5 específicas para el SNP rs3794271 o para un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el mismo. En otra realización particular los medios son cebadores específicos para amplificar la SEC ID NO: 1 o alguna región comprendida dentro de la SEC ID NO: 1. En otra realización particular los medios son cebadores específicos para llevar a cabo la determinación del genotipo mediante RAPD.

10

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un kit para predecir la respuesta al tratamiento con un anti-TNFalfa en un paciente con AR que comprende medios para determinar el genotipo para el SNP rs3794271, y/o al menos un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el mismo, e instrucciones para llevar a cabo dicha
15 determinación y para la interpretación de los resultados, donde dichas instrucciones para la interpretación de resultados indican que la presencia al menos un alelo G para el SNP rs3794271 y/o la presencia de al menos un alelo correlacionado con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de mala respuesta al tratamiento. Alternativamente o junto con lo anterior, las instrucciones
20 para la interpretación de resultados podrán indicar que la presencia de dos alelos distintos de G para el SNP rs3794271 y/o la presencia de dos alelos no correlacionados con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de buena respuesta al tratamiento. En una realización particular de este aspecto de la invención, el kit es para predecir la respuesta a un
25 anti-TNFalfa seleccionado de entre infliximab o etanercept.

En una realización particular, el kit comprende medios para determinar el genotipo para el SNP rs3794271 e instrucciones para llevar a cabo dicha determinación y para la interpretación de los resultados, donde dichas instrucciones para la interpretación de
30 resultados indican que la presencia dos alelos G para el SNP rs3794271 es indicativo de mala respuesta al tratamiento.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o
35 pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los

expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las
5 posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

EJEMPLOS

Pacientes

10

Un total de 315 pacientes de AR fueron incluidos en el presente estudio. Todos los pacientes fueron recogidos como parte del consorcio Immune-Mediated Inflammatory Disease Consortium (IMIDC). Los pacientes de AR fueron recogidos a partir de las consultas externas de los departamentos de reumatología de 12 Hospitales
15 Universitarios españoles. Los criterios de selección fueron los siguientes: a) cumplir con los criterios de clasificación de la AR de 1987 del American College of Rheumatology b) edad superior a 18 años c) caucásicos europeos y nacidos en España d) que hubieran recibido una terapia anti-TNFalfa (infliximab, etanercept ó adalimumab) como su primer tratamiento biológico g) un valor DAS28 basal $\geq 3,2$.

20

El consentimiento informado fue obtenido de todos los participantes y los protocolos fueron revisados y aprobados por los comités éticos institucionales locales. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

25 Definición de la Respuesta a Tratamiento

La respuesta a tratamiento anti-TNFalfa se midió mediante los cambios absoluto y relativo del DAS28, así como la respuesta EULAR. El DAS28 final fue medido a las 12 semanas de tratamiento. El cambio absoluto del DAS28 (Δ DAS28) se define como el
30 cambio en DAS28 entre el tiempo basal y el tiempo final (DAS28basal – DAS28semana12); El EULAR divide la respuesta a anti-TNFalfa entre tres categorías: bueno, moderado y no respondedor.

35

Extracción de DNA, selección de SNPs y genotipado

El DNA genómico fue aislado de sangre venosa mediante el Chemagic Magnetic Separation Module I (PerkinElmer). Un total de 4 SNPs fueron evaluados: i) rs10520789 a ~727 kb del extremo 5' del gen nuclear receptor subfamilia 2, grupo F, miembro 2 (*NR2F2*) (cromosoma 15q26.2), ii) rs11870477 a ~264 kb del extremo 3' del gen "mitogen-activated protein kinase kinase" 6 (*MAP2K6*) (cromosoma 17q24.3), iii) rs1539909 a ~955 kb del extremo 3' del gen "cerebellin 2 precursor" (*CBLN2*) (cromosoma 18q22.3), iv) rs3794271 en el cuarto intrón del gen "solute carrier organic anion transporter family, member 1C1" (*SLCO1C1*) (cromosoma 12p12.2).

El genotipado de las SNPs fue realizado mediante la plataforma de genotipado Taqman (Life Technologies). Los ensayos Taqman seleccionados fueron: C__30397748_20 (rs10520789, *NR2F2*), C__32133788_10 (rs11870477, *MAP2K6*), C__7536165_10 (rs1539909, *CBLN2*) y C__27502188_10 (rs3794271, *SLCO1C1*). Las condiciones de termociclado fueron: 50°C durante 2 min y 95°C durante 10 minutes, seguido por 40 ciclos de 92°C durante 15 segundos y 60°C durante 1 min. Todas la lecturas de PCR y de punto final fueron realizadas mediante un ABI PRISM7900 HT sequence detection system (Life Technologies). El error de genotipado fue estimado mediante el genotipado por duplicado de un 10% de las muestras.

20 Análisis estadístico

Se utilizó la regresión lineal multivariante para testar la asociación del Δ DAS28 utilizando el DAS28 basal como covariable. El test alélico Chi-cuadrado se usó para testar la asociación con las respuestas EULAR. Se llevó a cabo la corrección del nivel de significación mediante el método de Bonferroni (alfa = 0,0124). Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el software R (<http://cran.r-project.org/>). Los cálculos de poder se realizaron mediante el software Quanto (v 1.2.4, <http://hydra.usc.edu/gxe/>) y el método online Genetic Power Calculator (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/gpc/>). Todas las SNP fueron analizadas para desviaciones del Equilibrio Hardy-Weinberg.

Para investigar el efecto de variables de confusión de la asociación genética observada con la respuesta EULAR, se utilizó un modelo de regresión lineal. Las variables evaluadas fueron edad al diagnóstico, edad de tratamiento con anti-TNFalfa, duración de la enfermedad, DAS28 basal, hábito tabáquico, género, número de

erosiones, presencia de factor reumatoide (RF) y presencia de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP). La presencia de un efecto específico de fármaco fue evaluado también mediante el ajuste de un modelo de regresión logístico incluyendo un término de interacción entre el genotipado de la SNP y el tipo de terapia anti-TNFalfa tal como está descrito en Plant *et al* (*supra*).

RESULTADOS

Usando una cohorte de 315 pacientes de AR, testamos 4 loci para respuesta anti-TNFalfa. La tasa de genotipado fue de >99% y el error de genotipado de 0%. Todas las 4 SNPs estaban en Equilibrio Hary-Weinberg ($P>0,5$). Las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Edad en diagnostico (años, media \pmSD)	43 \pm 12
No. Mujeres (%)	257(81)
Duración de la enfermedad (meses, media \pm SD)	11 \pm 8
No. Anti-CCP positivos (%)	239(79)
DAS28 basal (media \pm SD)	5,5 \pm 1,1
No. RF positivo (%)	246(78)
No. Tratados con infliximab (%)	115(36)
No. Tratados con etanercept (%)	113(36)
No. Tratados con adalimumab (%)	87(28)
Tabaquismo (%) ^a	78(25)
No. EULAR No respondedores ^b (%)	77(24)
No. EULAR buenos respondedores ^b (%)	105(33)
No. EULAR respondedores moderados ^b (%)	133(42)
^a Fumadores actuales.	
^b Determinado en la semana 12 del tratamiento	

15

En el análisis de respuestas EULAR buenos vs no respondedores se encontró una significación estadística muy alta entre la SNP rs3794271 con la respuesta a tratamiento ($P = 1,74E-5$, OR (95% CI) = 2,63 (1,68-4,12). A su vez, añadiendo el

grupo de respondedores anti-TNFalfa EULAR moderados al grupo de pacientes buenos respondedores, la asociación se mantuvo muy significativa ($P = 2,69E-4$, Odds Ratio (OR, 95%CI) = 1,98 (1,37-2,89)). Ninguno de los otros marcadores testados mostró una asociación significativa incluso a niveles nominales ($P < 0,05$). Las frecuencias genotípicas de rs3794271 para las tres categorías EULAR y los valores Δ DAS28 promedios se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencias genotípicas de rs3794271 para las tres categorías EULAR y los valores Δ DAS28 promedios

10

rs3794271 genotipo	AA		AG		GG	
	Número (%)	Δ DAS (media \pm SD)	Número (%)	Δ DAS (media \pm SD)	Número (%)	Δ DAS (media \pm SD)
Bueno	58 (18,5)	2,7 \pm 1,0	41 (13,1)	2,7 \pm 1,0	5 (1,6)	2,4 \pm 0,6
Moderado	53 (16,9)	1,7 \pm 0,8	67 (21,4)	1,6 \pm 0,7	12 (6,4)	1,9 \pm 1,0
No respondedor	20 (6,4)	0,0 \pm 1,1	43 (13,7)	0,1 \pm 0,7	14 (4,5)	-0,2 \pm 1,0

Los resultados demuestran que la el SNP rs3794271 está asociado a la predicción de la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa. La capacidad del SNP es muy elevada para predecir aquellos pacientes que son malos respondedores según el criterio EULAR (a diferencia de los buenos respondedores), y también para predecir aquellos pacientes que son malos respondedores según el criterio EULAR (diferenciándolos de los buenos y moderados).

En un análisis secundario, se evaluó la presente asociación genética después de controlar para diferentes variables de confusión. Para cualquier variable analizada como variable de confusión, el cambio en el coeficiente de regresión y la significación estadística fue despreciable. Este resultado confirma que la relación entre el SNP y la respuesta a anti-TNF es estable e independiente de cualquier variable clínica. También se testó para la presencia de interacción con cada una de las covariables clínicas mediante la inclusión de un término de interacción adicional al modelo de regresión lineal, pero ninguna resultó significativa. Este resultado confirma que la

asociación de la SNP no interacciona con ninguna otra variable clínica. Sin embargo, el análisis de efectos tratamiento-específicos permitió hallar una interacción significativa entre la presencia de adalimumab y la respuesta a anti-TNFalfa ($P = 0,045$). Mediante el test de Breslow-Day se testaron las diferencias de asociación entre los pacientes tratados con adalimumab contra los otros 2 tratamientos (infiximab y etanercept) y se encontró una evidencia sugestiva de heterogeneidad ($P = 0,078$). Analizando cada tratamiento por separado, no se halló asociación de la SNP rs3794271 con la respuesta a tratamiento en pacientes tratados con adalimumab ($P = 0,37$), mientras que se obtuvo una sustancial evidencia de asociación para infiximab ($P = 0,0046$) y etanercept ($P = 0.00028$). Estos resultados indican que la capacidad del SNP rs3794271 para predecir la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa es más precisa cuando se refiere a los fármacos anti-TNFalfa infiximab y etanercept.

Adicionalmente, se llevó a cabo un metaanálisis para combinar la evidencia de asociación para el SNP rs3794271 con la respuesta a anti-TNFalfa en el presente estudio con la del estudio GWAS previo elaborado por Krintel *et al* (supra). El método de efectos-fijos implementado en el paquete de software "rmeta" fue utilizado para estimar el Odds Ratio (OR) promedio. Se utilizó la herramienta de software (METAL) (<http://www.sph.umich.edu/csg/abecasis/metal/index.html>) para calcular el P-value combinado. En esta aproximación, los valores de significación se ponderan de acuerdo con el tamaño muestral de cada uno de los estudios. Los ORs se calcularon en base al alelo menor y al riesgo de ser un "No respondedor" EULAR. La variación en el riesgo explicada por la SNP rs3794271 fue estimada en la muestra de replicación utilizando la aproximación propuesta por So HC *et al*, ("Evaluating the heritability explained by known susceptibility variants: a survey of ten complex diseases", *Genet Epidemiol*, 2011, vol. 35, pp. 310-7). Combinando la evidencia estadística del GWAS y el presente estudio de asociación, se encontró una asociación significativa a escala genómica para la SNP rs3794271 con la respuesta a anti-TNFalfa ($P = 3,34E-10$). El efecto sumario de combinar ambos estudios fue OR(95% CI) = 2,91 (2,57-3,25).

Se evaluó la dosis alélica comparando el tamaño del efecto con 1 ó 2 copias del alelo menor (G). El tamaño del efecto para el genotipo heterocigoto fue significativo OR (95% CI) = 3,0 (1,6-5,9). El tamaño del efecto para el genotipo homocigoto fue aún mayor OR (95% CI) = 8,1 (3,3-19,7). Estos resultados indican que la asociación entre una mala respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa para individuos heterocigotos con

G en la posición del SNP rs3794271 es muy elevada, y que dicha asociación es aún mayor para los pacientes homocigotos GG.

También se llevó a cabo un estudio de la región del genoma en la que se encuentra ubicado el rs3794271. Este estudio reveló la existencia de dos picos de muy alta recombinación (regiones "hotspot") en el exón número 13 de la secuencia transcrita del gen *PDE3A* y en el sexto exón de la secuencia transcrita del gen *SLCO1C1* que delimitan un bloque de desequilibrio de ligamiento claramente diferenciado del resto del genoma. Este bloque, definido por la SEC ID NO: 1, concentra SNPs que se encuentran en alto desequilibrio de ligamiento con el rs3794271. Estos resultados indican que el bloque de desequilibrio de ligamiento definido por la SEC ID NO: 1 constituye un locus de predisposición a la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa. La secuencia correspondiente al fragmento del gen *PDE3A* que se encuentra incluida en este locus de predisposición va desde la posición 1 hasta la posición 33662 de la SEC ID NO: 1. La secuencia correspondiente al fragmento del gen *SLCO1C1* que se encuentra incluida en este locus de predisposición va desde la posición 44910 de la secuencia número 1 hasta la posición 61065. La SEC ID NO: 1 contiene también la secuencia intergénica entre *PDE3A* y *SLCO1C1* (desde la posición 33663 hasta la posición 44909). El SNP rs3794271 ocupa la posición 56714 En la SEC ID NO: 1.

20

La Tabla 3 incluye los SNPs del locus de predisposición a mala respuesta al tratamiento (SEC ID NO: 1) que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271, así como el alelo menos frecuente (A1), el alelo más frecuente (A2) y el alelo correlacionado con la variante G (alelo de riesgo) para cada uno de ellos. El alelo de riesgo es la forma polimórfica en la posición de cada uno de los SNPs que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con la forma G del SNP rs3794271. Los alelos de riesgo, por lo tanto, proporcionan la misma información de cara a la predisposición a la respuesta al tratamiento.

30 Tabla 3. SNPs en desequilibrio de ligamiento con el rs3794271 en el locus de predisposición a mala respuesta al tratamiento con infliximab o etanercept.

Posición en la SEC ID NO: 1	Referencia	Posición en cromosoma 12	LD ¹	A1 ²	A2 ²	Alelo de riesgo ^{2,3}
2186	rs10841585	20805565	0,53	G	A	G
4269	rs10841586	20807648	0,57	A	G	A

Posición en la SEC ID NO: 1	Referencia	Posición en cromosoma 12	LD ¹	A1 ²	A2 ²	Alelo de riesgo ^{2,3}
7739	rs4451779	20811118	0,60	T	G	T
13643	rs10743388	20817022	0,66	C	G	C
14099	rs10770689	20817478	0,60	T	C	T
15772	rs6487129	20819151	0,58	G	A	G
17061	rs10770691	20820440	0,58	C	G	C
17492	rs11045376	20820871	0,56	C	T	C
18105	rs11045378	20821484	0,57	T	A	T
24396	rs10770695	20827775	0,63	T	C	T
25316	rs12301364	20828695	0,61	A	G	A
26141	rs10841593	20829520	0,61	G	A	G
27013	rs151131008	20830392	0,61	TTTTTC	T	TTTTTC
28335	rs11045385	20831714	0,62	T	C	T
29216	rs10770701	20832595	0,81	A	G	A
30640	rs954866	20834019	0,85	A	G	A
34206	rs3809209	20837585	0,74	C	T	C
34785	rs7305718	20838164	0,77	C	T	C
37058	rs74406912	20840437	0,85	GT	G	GT
37436	rs11045390	20840815	0,85	T	C	T
37460	rs11045392	20840839	0,84	T	C	T
37742	rs2203493	20841121	0,75	A	T	A
38709	rs137927950	20842088	0,66	T	TTC	T
40201	rs2417861	20843580	0,77	C	T	C
45688	rs3751218	20849067	0,95	G	A	G
48707	rs959346	20852086	0,83	G	A	G
48942	rs10770702	20852321	0,83	T	G	T
50162	rs10743389	20853541	0,51	T	C	T
52382	rs10770704	20855761	0,83	T	C	T
52973	rs71939085	20856352	0,59	TTGA	T	TTGA
53200	rs10743390	20856579	0,58	T	C	T
53894	rs11392906	20857273	0,69	T	TC	T
53895	rs201855778	20857274	0,69	G	GC	G
54088	rs10770705	20857467	0,53	A	C	A
54097	rs10770706	20857476	0,69	G	A	G
54283	rs78690605	20857662	0,69	C	CAGAT	C
54906	rs10505868	20858285	0,69	C	T	C
56271	rs1473993	20859650	0,87	C	T	C
56605	rs3838816	20859984	0,54	AT	A	AT
56714	rs3794271	20860093	1,00	G	A	G
58072	rs10770707	20861451	0,99	A	T	A

¹ LD = coeficiente de disequilibrio de ligamiento

Posición en la SEC ID NO: 1	Referencia	Posición en cromosoma 12	LD ¹	A1 ²	A2 ²	Alelo de riesgo ^{2,3}
² Más de 1 nucleótido implica que el SNP consiste en una inserción/delección						
³ Calculado para población caucásica						

En definitiva, se encontraron evidencias contundentes de la asociación entre el locus definido por los genes *PDE3A*, *SLCO1C1*, y su región intergénica, particularmente la región definida por la SEC ID NO: 1 con la respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa en pacientes con AR. Según los resultados obtenidos, esta asociación es particularmente significativa para los fármacos infliximab y etanercept y para los pacientes homocigotos GG en la posición del SNP rs3794271.

El gen *SLCO1C1* es una proteína de membrana que pertenece a la familia de polipéptidos transportadores de anión orgánico OATP1. Este grupo de proteínas tiene una amplia especificidad de sustrato y ha demostrado jugar un papel importante en la absorción, distribución y excreción de fármacos, incluyendo metotrexato. Hasta el momento, la proteína codificada por *SLCO1C1* se ha asociado principalmente al transporte de estradiol y hormona tiroidea. Sin embargo, el hecho de que este gen codifique para cuatro variantes transcritas diferentes incrementa la probabilidad de que posea más funcionalidades.

El gen *PDE3A* codifica para una fosfodiesterasa (PDE) que hidroliza mensajeros secundarios importantes como adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y guanósín monofosfato cíclico (cGMP). Las PDE de nucleótidos cíclicos han demostrado tener funciones inmunomoduladoras importantes y se han considerado por sí solas como dianas importantes en el manejo de enfermedades autoinmunes como la AR. Por ejemplo, La inhibición de PDE ha demostrado reducir la producción de TNF en monocitos estimulados por lipopolisacárido.

25

REIVINDICACIONES

1. Método *in vitro* para predecir la respuesta de un paciente con artritis reumatoide (AR) al tratamiento con un inhibidor de factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFalfa) seleccionado de entre infliximab o etanercept que comprende determinar, a partir de una muestra aislada del paciente, el genotipo para el polimorfismo de nucleótido simple (SNP) rs3794271, y/o al menos un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el mismo, donde
 - i. La presencia de al menos un alelo G para el SNP rs3794271 es indicativo de mala respuesta al tratamiento mientras que la presencia de dos alelos distintos de G para el SNP rs3794271 es indicativo de buena respuesta al tratamiento, y/o
 - ii. La presencia de al menos un alelo correlacionado con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de mala respuesta al tratamiento mientras que la presencia de dos alelos no correlacionados con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de buena respuesta al tratamiento.
2. Método según la reivindicación 1, donde la presencia de dos alelos G para el SNP rs3794271 es indicativo de predisposición a una mala respuesta al tratamiento.
3. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el genotipo se determina para el SNP rs3794271.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la muestra aislada se selecciona del grupo que comprende plasma, sangre, suero y saliva.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la determinación del genotipo se lleva a cabo mediante una técnica de análisis de ADN seleccionada del grupo que consiste en secuenciación, hibridación, Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), Amplificación aleatoria de ADN polimórfico (RAPD), reacción en cadena de la polimerasa

(PCR) o Polimorfismos en la longitud de fragmentos amplificados (AFLPD), y combinaciones de las mismas.

- 5
6. Método para decidir o recomendar un tratamiento para un paciente con AR que comprende determinar el genotipo para el SNP rs3794271, y/o un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el mismo, según se define en las reivindicaciones 1-5, donde si el paciente tiene predisposición a una mala respuesta al tratamiento se recomienda una terapia que excluya infliximab y etanercept.
- 10
7. Método para decidir o recomendar un tratamiento para un paciente con AR que comprende determinar el genotipo para el SNP rs3794271, y/o un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el mismo, según se define en las reivindicaciones 1-5, donde si el paciente tiene predisposición a una buena
- 15
- respuesta al tratamiento se recomienda una terapia que incluya infliximab o etanercept.
8. Método según la reivindicación 6, donde se determina el genotipo para el SNP rs3794271, según se define en las reivindicaciones 3-5 y si el paciente
- 20
- presenta al menos un alelo G se recomienda una terapia que excluya infliximab y etanercept.
9. Método según la reivindicación 6, donde se determina el genotipo para el SNP rs3794271 según se define en las reivindicaciones 3-5 y si el paciente presenta
- 25
- dos alelos distintos de G se recomienda una terapia que incluya infliximab o etanercept.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 6 y 7, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se encuentra situado en el locus de
- 30
- predisposición a mala respuesta al tratamiento definido por la SEC ID NO: 1.
11. Método según la reivindicación 10, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se selecciona del grupo que consiste en rs10841585, rs10841586, rs4451779, rs10743388, rs10770689, rs6487129, rs10770691, rs11045376, rs11045378,
- 35
- rs10770695, rs12301364, rs10841593, rs151131008, rs11045385, rs10770701, rs954866, rs3809209, rs7305718, rs74406912, rs11045390, rs11045392,

rs2203493, rs137927950, rs2417861, rs3751218, rs959346, rs10770702, rs10743389, rs10770704, rs71939085, rs10743390, rs11392906, rs201855778, rs10770705, rs10770706, rs78690605, rs10505868, rs1473993, rs3838816 y rs10770707.

5

12. Método según la reivindicación 11, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se selecciona del grupo que consiste en rs10770707, rs1473993, rs10770704, rs10770702, rs959346, rs3751218, rs11045392, rs11045390, rs74406912, rs10770701 y rs954866.

10

13. Uso del SNP rs3794271, y/o un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el mismo, como marcador en la predicción de la respuesta al tratamiento con un anti-TNFalfa seleccionado entre infliximab y etanercept en un paciente con AR.

15

14. Uso según la reivindicación 13, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se encuentra situado en el locus de predisposición a mala respuesta al tratamiento definido por la SEC ID NO: 1.

20

15. Uso según la reivindicación 14, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se selecciona del grupo que consiste en rs10841585, rs10841586, rs4451779, rs10743388, rs10770689, rs6487129, rs10770691, rs11045376, rs11045378, rs10770695, rs12301364, rs10841593, rs151131008, rs11045385, rs10770701, rs954866, rs3809209, rs7305718, rs74406912, rs11045390, rs11045392, rs2203493, rs137927950, rs2417861, rs3751218, rs959346, rs10770702, rs10743389, rs10770704, rs71939085, rs10743390, rs11392906, rs201855778, rs10770705, rs10770706, rs78690605, rs10505868, rs1473993, rs3838816 y rs10770707.

25

30

16. Uso según la reivindicación 15, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se selecciona del grupo que consiste en rs10770707, rs1473993, rs10770704, rs10770702, rs959346, rs3751218, rs11045392, rs11045390, rs74406912, rs10770701 y rs954866.

35

17. Uso según la reivindicación 13, donde el marcador es el SNP rs3794271.

18. Kit para predecir la respuesta al tratamiento con un anti-TNFalfa seleccionado de entre infliximab o etanercept en un paciente con artritis reumatoide que comprende medios para determinar el genotipo para el SNP rs3794271, y/o al menos un SNP que se encuentre en desequilibrio de ligamiento con el mismo, e instrucciones para llevar a cabo dicha determinación y para la interpretación de los resultados, donde dichas instrucciones para la interpretación de resultados indican que la presencia de al menos un alelo G para el SNP rs3794271 y/o la presencia de al menos un alelo correlacionado con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de mala respuesta al tratamiento mientras que la presencia de dos alelos distintos de G para el SNP rs3794271 y/o la presencia de dos alelos no correlacionados con el alelo G del rs3794271 para el SNP en desequilibrio de ligamiento es indicativo de buena respuesta al tratamiento.
19. Kit según la reivindicación 18, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se encuentra situado en el locus de predisposición a mala respuesta al tratamiento definido por la SEC ID NO: 1.
20. Kit según la reivindicación 19, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se selecciona del grupo que consiste en rs10841585, rs10841586, rs4451779, rs10743388, rs10770689, rs6487129, rs10770691, rs11045376, rs11045378, rs10770695, rs12301364, rs10841593, rs151131008, rs11045385, rs10770701, rs954866, rs3809209, rs7305718, rs74406912, rs11045390, rs11045392, rs2203493, rs137927950, rs2417861, rs3751218, rs959346, rs10770702, rs10743389, rs10770704, rs71939085, rs10743390, rs11392906, rs201855778, rs10770705, rs10770706, rs78690605, rs10505868, rs1473993, rs3838816 y rs10770707.
21. Kit según la reivindicación 20, donde el SNP en desequilibrio de ligamiento se selecciona del grupo que consiste en rs10770707, rs1473993, rs10770704, rs10770702, rs959346, rs3751218, rs11045392, rs11045390, rs74406912, rs10770701 y rs954866.
22. Kit según la reivindicación 18 donde los medios son para determinar el genotipo para el SNP rs3794271 y las instrucciones indican que la presencia de al menos un alelo G para el SNP rs3794271 es indicativo de mala respuesta

al tratamiento, mientras que la presencia de dos alelos distintos de G para el SNP rs3794271 es indicativo de buena respuesta al tratamiento.

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110>	Hospital Vall d'Hebron	
<120>	Pronóstico de respuesta al tratamiento con anti-TNFalfa en pacientes de artritis reumatoide	
<130>	P2678ES00	
<160>	1	
<170>	PatentIn version 3.5	
<210>	1	
<211>	61065	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	1	
	taaatgatga tgttggaata gattggacca atgaaaatga tcgtctactg gtttgcataa	60
	tgtgtataaaa gttggctgat atcaatgggc cagctaaatg taaagaactc catcttcagt	120
	ggacagatgg tattgtcaat gaattttatg aacaggtaac tgaccactgt ttaatacagc	180
	ttaatctgta cttacaggtt gctcatgaat tgctcaaagc ttctaacagc tatgaaagta	240
	tgatcactct attttatatt catacttttg tcagaaaatg cactgggtcaa ttttgatcag	300
	gagacaaaaa gtgacgtata aaaattggac taaaatataa tcatagaact ctatgataaa	360
	agttatgtgc aagcatttgg gggaagaaga tattgagata gtggaagtca gatgttagga	420
	agatccttga aatactgttt ttttatagat ttatttatta tcatagaagg tagtttaaat	480
	gtatatggag tagcttgat gtatatggta gtttaaagt atatgcatat cacattaatt	540
	tcacttactt tcctaaaaaa tttatttatt atcatagaag gtagtttaaa tgtacatgga	600
	atagtttata tgtatatgta tatggtagtt cgaatgtatc tgtatattag attaacttca	660
	cttttgtaaa aaaattaata agagcattat gtgaaaaagc taaaagaaa tagacatttc	720
	atttgacatg ataactaaga gttacagac tactcagaaa gctaccacaa ttacataagc	780
	tgggggtgat cctcctgaca ttaccctaca cccatcagaa tgcacttgaa ccttcctggt	840
	tggcactgtg aaccactctt aaaaagaatg tggagggtgaa ggagcatgca taaaggacag	900
	gaataagtga cagaaaagca tgtggaaaaa aatgaaggta tttactcttg gggaaatata	960
	actgtcttca gatatttaaa agagtgacat actaatttag aaatcgggta atcaacattg	1020
	ctgtggagat taaagaagat aaattatata acatacttag cacaggatct gattcataaa	1080
	aaaagttaga tccctctcta ctgccctaaa aaaggatga atataccagt ctatagaagt	1140
	tattgggagg tagtgttcag gtcaatgtca gaaagaaatt tatattgcta aaggatcca	1200
	aaaaataggc tgagacacca tattaatggt aataaattga ctgtcattgg acatgtttaa	1260
	acaagagatt agaatgaaat tttatgggta ctataggtag gattcatata tagaatgaaa	1320
	gatttttttt attttattat actttaagtt ttaggttaca tgtgcacaac gtgcaggttt	1380
	gttacatata tatacatgtg ccctgttgggt gtgctgcgcc cattaactca tcatttagca	1440
	ttagatatat ctctaatgc tatccctccc tcctcccccc accccacaac agtccccagt	1500

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

gtgtgatggt	ccccctcctc	tgtccatgtg	ttctcattgt	tcagttccca	cctatgagtg	1560
agaacatgcy	gtgtttgggt	ttttgtcctt	gcygatagttt	gctgagaatg	atggtttcca	1620
gtttcatcca	tgtccctaca	aaggacatga	actcatcctt	ttttatggct	gcatagtatt	1680
ccatggtgta	tatgtgccac	attttcttaa	tccagtctat	cattgttgga	catttggggt	1740
ggttccaagt	ctttgctatt	gtgaatagtg	cctcaataaa	catacatgtg	catgtgtcct	1800
tatagcagca	tgattttag	tcctttgggt	atatacccag	taatgggatg	gctgggtcaa	1860
atggtatctc	tagttctaga	tccttgagga	atagccacac	tgacttccac	agttgttgaa	1920
ctagtttaca	gtcccaccaa	cagtgtaaaa	gtgttcctat	ttctccacat	cctctccagc	1980
acctgttggt	tcctgacttt	ttaatgattg	ccattctaac	tggtgtgaga	tggtatctcg	2040
ttgtggtttt	gatttgcatt	tcactgatgg	ccagtgatga	tgagcatttt	ttcatgtgtc	2100
ttttggctgc	ataaatgtct	tcctttgaga	agtgtctggt	catatccttc	accactttt	2160
tgatgggggt	gtttgttttt	ttcttgtaaa	tttgtttgag	ttcattgtag	attctggata	2220
ttagcccttt	gtcagatgag	taggttgcaa	aaatcttctc	ctaaaacat	aaaaacccta	2280
gaagaaaacc	taggcaatac	cattcaggac	ataggcatgg	gcaaggactt	catgtctaaa	2340
acacaaaag	caatggcaac	aaaaaccaa	attgacaaat	ggggatctca	tcaaaactaaa	2400
gagcttctgc	acagcaaaaag	aaactacat	cagagtgaac	aggcaacct	cagaatggga	2460
gaaagttttg	tgtttttaaa	acatcatgaa	atcatgtatt	gcctttccta	agaatgggat	2520
taattcataa	atctcgaaat	atggaaatgc	agaaaaatgt	aaattaaagg	gaaaattcat	2580
gtataataat	accacttctt	aggcataatt	gttgctgata	ttttgggata	tttcttttat	2640
taattttgct	agataactgc	tggttaaaaa	tctccctttt	ttcctcagaa	acatttgaag	2700
cacttcaaaa	taaaacattt	gtacagtaat	attattaaac	atatagataa	ataagaatat	2760
cagaaaccac	acaatcacag	gagatatatt	aaaattcaaa	caaatctgg	gataaggtaa	2820
ccccttgaat	tgagcaataa	attcttttaa	gctttctgga	agccaaagca	aaaaaaggaa	2880
aataggctac	atattatata	ttttaaaaaa	attgttctca	ctattgcatt	tttttttttg	2940
agatggagtc	tcactctgtc	accctggaat	gcagtggcac	gatctcagct	caccgcaacc	3000
tccgcctcct	gggttcaagt	gattctcctg	cctcagcctc	ccaagtagct	gggattacag	3060
gcacctgcca	ctacaccag	ctaatttttt	gtatttttaa	tagagacgga	gtttcacat	3120
gttgccagg	ctggctctga	tttgcccact	ttggcatccc	aaagtgctgg	gattacaggc	3180
gtgagccacc	acgcccagcc	tcaccattgc	atcttctgtc	atctatattc	tcatataaaa	3240
gacactgact	tgtgtgatta	aaatatcatc	tacttataca	ttagaattta	gactttctgt	3300
atctctcctt	gataaaaagc	aaaaacctca	agttcagaaa	agtactaatt	agcaacagtg	3360
ttctataggt	aaccttagca	cttgaggtag	gatcctttag	ctgtcaagta	aagaagtttg	3420
tgcattaatg	cctgggggtt	tacatattta	caaatttcag	atgccagggtg	aatgttgact	3480
tcacttgat	tttatttcta	gggtgatgaa	gaggccagcc	ttggattacc	cataagcccc	3540
ttcatggatc	gttctgctcc	tcagctggcc	aaccttcagg	aatccttcat	ctctcacatt	3600

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

gtggggcctc	tgtgcaactc	ctatgattca	gcaggactaa	tgccctggaaa	atgggtggaa	3660
gacagcgatg	agtcaggaga	tactgatgac	ccagaagaag	aggaggaaga	agcaccagca	3720
ccaatgaag	aggaaacctg	tgaaaataat	gaatctccaa	gtaagttcta	aaacctagtt	3780
ctaatgtggt	ttccctggga	ttgctttctt	acttttagatg	aattttatgc	ttcttatgaa	3840
atacacaata	cttcaagtct	aaacatcatt	tgccggagttt	gactacggat	agctcccttc	3900
cccaatatca	taataataga	aatcccagac	tatggaatct	ataataataa	cacatatgat	3960
aaaagatat	cttctccgtc	atgaagtcac	gaagttagaa	aaaaataata	ataaggagtt	4020
gaagcctatt	cttcagggta	tctgggtttt	tgtttgtttt	ttgttttttg	aggcagagtc	4080
ttgctctgtc	accaggctg	gcgtgcagtg	gcacgatctc	ggctcactgc	aagctccgcc	4140
tcccaggttc	atgccattct	cctgcctcag	cctcctgagt	agctgggact	acaggtgcgc	4200
aactactac	ccggcttttt	tttttttttt	tttttttttt	gtattttgag	tagagatcgg	4260
gtttcaccat	gtagccagg	atggtctcga	tctcctgacc	ttgtgatctg	cctgcctcga	4320
cctcccaaag	tgctgggatt	acaggcgtga	gccaccgcgc	ccagctgctt	caggttatgt	4380
tagcgattta	aaagtgaaa	aatttcagtt	accataaaga	ccagtcatag	gtttttattg	4440
gcttggttag	gggaactcca	tgtgaataga	taggaggtag	tattcatttg	ttcattcaac	4500
agacatttat	tgagcatctg	ctctgtgcca	ggtatccttc	caggtactag	agatagagtt	4560
gtggggaaaa	aaagacaaaa	aataaaataa	aatccttgcc	cttatagaag	tacattctag	4620
tgggatcagt	agacaataag	caaaacaagt	gagtatatct	atagtatggt	aaatacagta	4680
ttatttactg	tagtgataaa	tgctgagaaa	tatgagagta	aaaataaaag	gagggagata	4740
tgaaatatta	tagagatagg	ttaaaatttt	aggtaagata	tccagggata	ggaaagatgt	4800
aaagcagggg	aagatttgta	aaaagaaaaa	gaaaagacct	gcaagaagca	agggagtgct	4860
ccctggggct	gtatgtggaa	agaggattcc	aaagagagga	gaaagcaacc	tgtgcaaagg	4920
tccgggggatg	tacattgggt	ggggtgttca	gggagcagca	ggagaactgg	gatagctgga	4980
gcagcaagac	agaggcagcc	gggaacgaac	tgtccaaggg	agagaataca	gtcatggggt	5040
cttagttgct	gtttctgggt	gggccagtaa	agccccttcc	tcatccact	gttctgctta	5100
tcactagaga	cagaaactaa	aaacctgggt	ttcaggtgct	aaaagcctaa	aacaaaacaa	5160
aacagaagaa	cagcaacaac	aaataagtca	gcctggacaa	gcttggaagg	tgggactctg	5220
taggtcacgg	taagtgttgt	ggcttttact	ctgagtaaga	tgggaaatcg	tcagtggttt	5280
tgaacggaag	agttagtaga	ctcaacttac	attttaactg	gactgcttca	gctgctctat	5340
tgagaatatg	cttgggggtg	agaagggagc	aaggatagac	atagggcggt	cagttaggag	5400
accattgaaa	ttatccaagt	gagagatgcc	tgtgactttg	aaccagggca	gtagcaacag	5460
tgacagtgac	aacctatcac	atgtgataat	tggctggagt	gcatcatgtg	gccaatctaa	5520
cctatttagc	ttaattgact	atgaaatcat	ttttatttat	gcctctaaag	ctactctcct	5580
atttatcctg	tcatgaaaca	aatagtgact	aatagcataa	ttagtaaaaa	tccatgacct	5640

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

ttgcaatgat	attgcacaaa	tactgctcct	aagaacatag	tatgtgattt	ctgtctacct	5700
ttacagataa	agtacaatct	taatatcctc	aaggttctta	ccaaaaatac	aaccagtgaa	5760
agacattctg	atcatttcgt	gcctatTTTT	atcacagtca	ggataatgca	caacttgggt	5820
cattccaacc	atcttgtaag	gagattaacc	ttctactgat	ccattttgct	ctcatataag	5880
caccttgttg	taggcacaca	taagcaaaca	taaagaagtc	cttatcaatt	atgaacttat	5940
gaagtaaaat	tttgcaaatt	gagttttaga	tcagatctgg	cctgttaatt	actttttgta	6000
gaatggggga	aaattaaagt	tgTTTTTctt	caatatgcta	ctgtcaaagt	aattatattt	6060
catttatctg	atgcaaataa	aaagacttcc	attagaaaat	ttgtactaat	cttgagattc	6120
agagctagaa	gccaagactt	ggaattcatg	ggttattcat	tcattTTTTT	cacttaataa	6180
acatgtatta	gttttctctt	tttgtttggt	ttcatttcaa	agagccaggt	agtttgctgt	6240
cttactaaga	ataagacagt	ttttccactg	aatgaaggta	ttgtcagctt	agcctctgga	6300
aaagctttgt	tcccaggggc	cctgacttac	tgctctttga	actcaaacac	atggaaaata	6360
cagacgcaca	gatccaggca	ttgggaattg	aaggaccag	gccaggagac	ttaacaggct	6420
caacttgca	acctagcctt	tagcagcaaa	tgctacaacc	acataattcca	tttctttctg	6480
ttctgtaggg	ttgggttgct	ataccttcca	gtttttatca	agttcactaa	agcaggaatg	6540
agagactttt	tgggttctgt	ttgctcatgc	cttccaaaag	ttaactgacc	acattatatt	6600
acaatttaaa	aatatcccat	ccacaatgat	ttgatactgt	agctttggaa	atattatctt	6660
taaagtattt	ctttacaacc	aagaaaatga	taaatatgga	gcaacattag	tatttaccaa	6720
atattggcca	catagagtaa	cagaatttta	gaaatgaagg	gggaatcaat	gcttatcagt	6780
tagctgcctc	actttacata	tattaaacta	aggctcagaa	atttaaataa	cattgcaagg	6840
ttgtagaacc	agaaagggaa	cctaggtctc	ttaattttta	acttcaatgc	ttttggctct	6900
cagtaatggt	aatatcagaa	ttcatactgg	ctaaaatggt	taccttgact	ttgcctaata	6960
cttaggtttc	agaaaaaaaa	aaatatgcac	agataacttc	tgtagtttgt	aaaacttggg	7020
gatgtcccag	gaaacagaat	aaaatgtttc	aatatggtat	cctaggaaaa	gaaggttttt	7080
atcccacctt	ataattaaat	ctgaaagatt	cctacagtga	actaagaggt	tcctaataa	7140
gtactaagct	gcatttagaa	ttggagcaat	gaaaggctct	ttgttctcct	ttcaaaaggt	7200
tccagtacag	aacaatttgg	ctcccaatac	aggcatgttt	tagaccacct	gcaggctcta	7260
atctacgcaa	atattatttgg	tacaaacttt	cttctacgtc	accttcttat	tcagtataat	7320
tccagagagg	tttattgcta	acatttaaca	gtattaataa	gagaacagtt	gctctcatgg	7380
ggactgccct	ggaaggaaaa	aagaggaaaa	ttgagctttt	gttagcttct	tccctatgaa	7440
tgactgccca	tcaatgtgta	taactttaag	atgaaataat	caccttaaac	tgaagagtgt	7500
ttgctacaac	tgtgattcaa	acctgtcctt	cagacagggg	tcctctgtaa	ctctcttgat	7560
tcaaaggatt	agcttaaaaa	gtatattaac	atttaaacat	ttctcaacag	aatttgattt	7620
ataacaaaaa	cgaagtagaa	atagacaagt	agagatagaa	gagtaatttt	taatttgctt	7680
taaaaaatct	gatgtattaa	tgtattttat	tgactttcat	agaaagaatt	caaatttatt	7740

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

taaatttcaa	ttgtatctac	tgcccttggt	aggaggcttt	caaatggaag	aattgatata	7800
aggggtcttg	gctgtgccc	catacacttt	tgcctatgtc	ccagttcttc	aaactttgct	7860
tggaatactg	ctagctcctt	ttcaccagt	gttatttaat	tctcattact	tacatccagc	7920
ccaggtacca	ggccttttaa	aaaaaaaaatt	ctacctaatt	ttccacagtt	tgtgtcattt	7980
gtgttgccat	ggtttgatgt	atcaaagaga	aattgcacca	gacatttggt	aaaaatggca	8040
acgaaggcgt	tattcaagac	tactgtaata	ggggagacag	attgaactct	gttgaagcaa	8100
aaggtgggag	aattgttcaa	tgctgctgtg	agctagttaa	aaagtgctgg	aggatgttat	8160
gtgagcattg	gtagtatga	ttaagccacc	tgttaattgg	tacttactaa	agttaggctc	8220
ctacctcca	acagagacta	ggagataggc	ctgcctgctg	gcctaccttt	cttctttcct	8280
tccatccttc	cttctttcat	ttaaactctt	tttaaatttt	aaaattttaa	ttttattttg	8340
taagactgca	aagctaatta	gaggctggga	gaagatttat	ctatattcca	gaggggcaga	8400
gaaagaattt	gctattacag	gttttctaaa	gtaaagtgtc	taacaagagg	gaggtcaggg	8460
gcctatagtc	tagaagtcta	aaatagtgtc	aaactgagag	aatggcaag	cccattctgg	8520
tcacaagaat	atgtctgtca	taaaacatag	cacatgtatt	tcagtttttg	tcttcttggc	8580
actctctctt	acagagagac	tgtaaactcc	tttaaggcaa	gatctgagct	taattgatct	8640
gtgtttccaa	agtatcctgg	aaagtatttg	ccagttagtt	tgagtccatc	tcatgaagaa	8700
attatgaata	tcataatttt	tttttctttt	tgactctgcc	tgtgttcatt	tccctcagca	8760
ctcattcaat	ttaataattg	tcattctgtg	tctatatggt	tcaaaattaa	ttcaagataa	8820
tttaatgtcc	tttttattca	ctgtgtttta	aaaattaatt	ttattctgta	cagtacaaga	8880
aatttctgca	gtatatcaaa	ataaaactgt	taaaagaatg	actagccctt	ccacaaagat	8940
gttggcagat	gacctccaag	tttctttgtc	acccccatag	aaattggctt	tttttctttc	9000
attattgtgc	tattattaag	acttttcttt	tttttcttgc	tcccagagta	agtcatatct	9060
acttcattaa	atagacccaa	atatcccttt	tgatcttctt	gctaacttgt	actgtttttt	9120
ttaattgttt	atctactttt	gtagagacag	cagtctcact	ttattttatt	ctgtagaaac	9180
aggacctcac	tatgtttccc	aggctggttt	ggaacccttg	acgtcaagtg	atcctcttgc	9240
ttcagcctcc	caagtagcta	agattacagg	cagcatgagc	caccatagcc	agcatgaact	9300
attaactctt	taatgcagtc	tcaattagat	cagcatctcc	tgtagaccac	tttttcgtat	9360
tagttttatt	tttaccactt	atcaatactt	catcatttac	ctggaaatgt	ggaacaaaaa	9420
ctagagagaa	aattattcat	ttagtaaact	tttactgaat	gctttagtaa	agtctaggtc	9480
ttcacagata	ttacatatac	acaaaagtaa	agagaaaagt	ccatatacca	ggtgatatgg	9540
tttggctgtg	ttcccaccca	accctcatct	tgaattgtag	ttcccataat	ccccatgtgt	9600
cgtgggaggg	acctgggtggg	aggtaatcga	atcataaggg	gagttacccc	catgctactg	9660
ttctcatgac	agtgagtgac	ttgtcacaag	atgtgctggt	tttataagag	gcttttcccc	9720
ctttccttgg	cacttctctc	tttgtatgac	catgtgaaga	aggatgtttg	cttccccttc	9780

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

caccatgatt	ataatctcct	gaggcctcca	tagccctgtc	agtcaattaa	atctcttttc	9840
tttgtaaatt	actcagtctt	gggagttctt	tatagcagtg	tgaaaatgga	ctaatacagt	9900
aagttggtac	cagaagtggg	gtgctgatat	aaagataccc	aaaattgtgg	aagcaacttt	9960
ggaacacagt	aacaggcaga	gattggaaca	gtttggaggg	ctcagaagaa	gacaggaaaa	10020
tgacagaaag	tttggaactt	cctggagatt	ggaggggtcat	atggtttggc	tgtgtctcca	10080
cccaaacta	atcttaaatt	cccatgtggt	gtggagggac	ccggtgggag	ataattgtat	10140
catcatggca	agtcttttct	atgctgttct	cgtgatagtg	aataagtctc	acaagatcta	10200
atggttttta	aaagaggagt	tcctttgcac	aagttctctt	tttggtctgct	gccatccatg	10260
taagatgtga	gttgcttctc	cttgccttcc	tgtatgattg	tgaggcttcc	tgagcaacat	10320
ggaactgtga	gtgagtgctc	aattaaacct	ctttcctttg	taaattgccc	agtctcaggt	10380
atgtctttgt	cagctgcatg	gaaatggacg	aatacagtaa	attggtactg	gtagagttgg	10440
gtgctgctga	aaagacaacc	aagaatgtgg	aaacgacttt	ggaactgggt	aacaggaaga	10500
ggttggaaaca	gtttggaggg	ctcagaagaa	aaaagaaaat	gtgagaaagt	tagtttggaa	10560
ttttctagag	acttgttgaa	tggctttgac	aaaaaatgct	gatagtgata	tgaacaatga	10620
agtccaggct	gaggtggtct	cagatggaga	tgaggaactt	gtcgagaact	ggagcaaatg	10680
tgactcttgt	tctgttttag	caaagagact	ggcagcatta	tccccctgcc	ctagagattt	10740
gtggaacttt	gaacttcaga	gagatgattt	acggtatctg	gtgggagaaa	tttctaagca	10800
gcaaagcatt	caaaggcaac	ttgggtgctc	ttaaaggcat	tccattttat	aagggagca	10860
gaacataaaa	atcagaaaaa	tttgcagtct	ggcaatgcaa	tagaaaagaa	aatcccattt	10920
tgtgaggata	aatccaagcg	agctgcagaa	atctgcataa	gtaatgagga	gccaactggt	10980
aatccccaag	acaatgggga	aaatgtctcc	agtatatgtc	agaggtcttc	atggcagccc	11040
ctcccatcac	aggcctaggg	gcctaggagg	aaaaagtggg	ttaatgggct	gggttcaggg	11100
tccctgagca	gtgtgcagcc	tagggacttg	gttccctgca	tcccaaccac	tccagttgtc	11160
actgaaagag	gccaaggtac	agcttgggct	gttgcttgag	aggggtggacg	cctcaagcct	11220
tggcaccttc	catgtggtgt	tgagcctgtg	agtaaacaga	agtaaagaac	tgaggtttgg	11280
gaacctctgc	ctatatttca	gaggggtgtac	ggaaatgctt	ggatgatcag	gcagaagttt	11340
gctgcagggg	tggggcagtc	atgcagaacc	tctgctaggg	cagtgtggaa	gggaaatgta	11400
gggtcagagc	taccacacag	agttactact	ggggcagtg	ctaattggaac	tgtgagaaga	11460
gagccactgt	cctccagacc	ccagaatggt	agatccacca	acagctggca	ccatgtgcct	11520
ggaaaagcca	cagacactca	atgccagccc	atgaaagcat	ccatgagggg	ggctgtaccc	11580
tgtaaagcca	caggggcaga	gctgcccac	actataggat	gcccctcttt	gccttccacc	11640
atgcttgtca	ggtctctcca	gccatgtgaa	actgtaagtc	caataaactt	ctttcttttg	11700
taaattgccc	ggtcttgggt	atgtctttat	cagtagcatg	aaaacggact	aatatggagg	11760
actcagaaga	caggaaaata	taggaaagtt	tggaacttct	agagacttgt	tgaatggcac	11820
tgacaaaaat	gctgatagtg	atatggacaa	taaactccag	gctgaggtgg	tctcagataa	11880

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

agatgaggaa	cttgttgaga	actggagtaa	aagtcactct	tgttttgctt	accctgcaga	11940
gccacagggg	caaagctgcc	caagaacacc	tcctgcatca	ttttgacctg	gatgtgagac	12000
atggagtcaa	aggagatcag	ttttgaactt	taaggtttaa	tgactgccct	attgaatfff	12060
agacttgcat	ggggcctgta	gcgcctttgt	ttcagcaagg	aaactggtgg	cattttgctc	12120
tagccctaga	gatctgtgaa	actttgaact	tgagggagat	gatttagggg	atctggccga	12180
agaaatctct	aagcagcaaa	gactcaaga	ggtgactttg	gtgctattaa	aatctctcag	12240
ttttatgtat	tcagaaaagac	atggtttgga	attggaactt	atctttaaga	gggaagctga	12300
gcataaaaat	tcagaaaatt	tgcaacctga	ggatgtgata	gaaaagaaaa	acccatffff	12360
tgaggagaaa	ctcaagtggg	ctgcagaaaa	tttgcataag	taacaaggag	ccaaatgtta	12420
atcaccaaga	caatggagaa	aatgtctcca	gggcatgtca	gagaccttag	tggcagtccc	12480
tcctatcata	gacccagagg	cctaggcaga	aaaaacgatt	tcacaggcca	ggccccagac	12540
cctctgctgt	gtgcagccta	gggacttggt	gccgtgagtc	ccagctgttt	cagccatggc	12600
agaaaggggc	caatgtacag	ctcaggttgt	ggcttcagag	ggtgcaagcc	cgaagccttg	12660
gcaactcca	tatcatgtta	ggtctgtggt	gtgcagaaga	cagaaattga	ggtctgggaa	12720
cctccaccta	gattaaagag	gatgtatggc	aatgcctgga	tgtcctggca	gaagtttgct	12780
acaggggtgg	agccctcatg	gagaacctct	gctagggcag	tatggaaggg	aaatgtgggg	12840
ttggcgccac	cacacagagt	tcctactggt	gactgcaca	gtggagctgt	aagaagaggg	12900
ccattgtcct	ccagaccccc	gaatggtaga	tccaccaaca	gcttgactg	tgcacctgga	12960
aaagccacag	gcagtcaatg	ccagcctgtg	aaagcagctg	gaggggaggt	gctgtaccct	13020
gcaaagccac	aggggcaaag	ctgcccaagg	ctgtgggagc	acacctcttg	catcattttg	13080
acctggatat	gagacatgga	gtcaaaggag	atcattffff	aactttaagg	tataacaact	13140
gcccttttga	atfffftagact	tgcatgggac	gtgtagcccc	tttgttttgg	cagatttctc	13200
ccatttgga	tgattgtatt	taccagtg	ctgtaccatc	attgtatctg	ggaagtaact	13260
aacttgcttt	tgattttgca	ggtttatagg	cagaaaggac	ttgccttg	tcagatgaga	13320
ccttgactt	ggacttttgg	gttaatgctg	gaatgagtta	agacattggg	ggacttttgg	13380
aaaggcaaga	ttgtgttttg	aaatgtgagg	atattagttt	tgggagaggt	gaggggcaga	13440
ataatatgat	ttggctatgt	caccacccaa	atctcatctt	gaattgtagt	ttacataatc	13500
tccatgtgtt	gcgggagggg	cccagtgggg	ggtaattgaa	tcatgggggt	ggttattgtc	13560
atgctgctgt	tcttgttata	atgagttctt	atgagatcta	atggttttgt	aagggacttt	13620
tccccctttg	cttggcactt	ctctcttctt	gccaccatgt	gaattaagga	catgtttgct	13680
tccccctcca	ccatgattat	gtttcctgag	gcctccccag	ccctgtggaa	ctgtgagtca	13740
attaaacctc	tttcttttat	aaattaccca	gtcttgagca	gttttttata	gcagcatgag	13800
aatggactaa	tacaccaggg	aaattcacia	tctaattggg	ggatcttagc	tgaacttctg	13860
aactcttggc	tcaagtctaa	aatcgtcact	tagatgaggg	tactgagagt	taaattgat	13920

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

tctggttgct	tggaaaagaa	cagacctctc	ttctaagctg	tctaccagct	gcctacttta	13980
cctctctact	cagaggtctt	ccagacactt	catgttcaga	atacctctat	tcattttctg	14040
ctgatatggt	tttgcgtgtg	ccccacccaa	atctcatttt	gaattgtagc	tccaataatt	14100
ctcatgtggt	gtggaaagga	cccaatggga	gacacttgaa	tcatgagggc	agtttcccc	14160
atattgttct	cctggtactg	aataagtcac	ggatctgatg	attttataag	gggtttcctc	14220
ttttgcttga	ctctctcatt	ctctttttgc	ctgacaccat	gtaagacatg	ccttttgcct	14280
tctgccatgt	ttgtgagacc	tccccagcca	tgtggaactc	ttgagtccat	taaacctctt	14340
ttttctttgt	aaattatcca	gtctcaggtg	tgtctttatc	agcagtgtga	aattgactaa	14400
cacaccctca	aatatactcc	tcatccaacc	ttccctttct	cagtacatct	taccaacata	14460
ctcaactgct	caggccagaa	aacagggttg	tctctgattc	ctccctctta	attccctacc	14520
tctaactcagt	tgccaagtcc	tgttgattct	cccatacaaa	tatatctcat	atttattgac	14580
ttttcttcat	tttcattacc	cctgtcctaa	tccagtcacc	acctccatac	aatattgtac	14640
caactgggcc	atctccctcc	ctttctgctg	actttcaaag	actccataag	actcagtata	14700
aatgtacctg	cttgttcact	attttcttac	tagagtaaaa	gcctgctgct	ggcaagcatc	14760
atatttatct	tgtctgtcag	agggtcacta	gaactgagga	caacattttg	gtacatatca	14820
ggtgattcat	aaatagataa	ggaatttaga	aacctcaata	gtgaatgctg	acattaaata	14880
gtcttctttg	aaatataatt	ttttctgttt	aaattggggt	tattattttt	cctcaattaa	14940
aggatgtaat	tctgtgaaaa	tttttcttaa	tatttgcattg	ttgaaaactt	tgaatcattt	15000
ggtcaaagaa	aatgtaaatg	attttctttt	taaatgcata	cgtgctgatg	tataagatct	15060
gtacaggttt	gtccaaggct	ccctcacaga	ccctatggtc	tagaagagaa	actatttgga	15120
atatatgaaa	ataagatttg	agtttatttt	ttttaagtag	ggtactcatt	tattcagatt	15180
aatagacaga	agcaaataat	tttccaaagt	agatgtaaaa	aatgtacatt	cctataagca	15240
atatattagt	tctaattggt	aaattcttcg	tctacacttg	attttttata	gtcattttca	15300
ttttagctat	tccaagtagg	catagagtgc	tcttatgtta	tagttttcat	ttgcatttcc	15360
ctgtcttatg	taatatgcaa	ctttttgtat	ttttaatcaa	tatatatttg	tacatattta	15420
tgtggggcac	atgatatttt	gctacattca	tcaaagtgtg	aatgattaaa	tcaggatatt	15480
tagaatatct	gtcacctcga	gtatttgtca	tttctttttt	tttttttttt	ttttttgaga	15540
ccgagtctca	gtctgtcacc	cagtctggag	ggcagtgcca	cattctcagc	tactgcaag	15600
ctcactccgt	ctcctgggtt	gaagtgattc	tcctgcctca	gcccccaag	tagctaggac	15660
aggcatatgc	caccatgccc	ggctaatttt	tgtattttta	gtagagatgg	ggtttcacca	15720
tgttgccag	gctggtctta	aactcctgac	ctcaagtggg	ccatccgcct	cggcctccca	15780
aagtgctggg	attacaggca	tgagccactg	cacccggcca	tatttatcat	ttctatgtgt	15840
tgggaagtcc	cctcttccca	ctatttttaa	gtatgcaata	cattattttt	aacaataatc	15900
accttactct	gctatcgaag	aacttattta	ttctaactag	tatgtttgtg	ctcattaatc	15960
aatatctctt	cattcctcct	aacccccaac	catacacctc	tctcagcttc	tgatgtctgt	16020

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

cattctacc	tcacttccat	gagatcaact	tttctagctc	ccacataaga	gtgagagcat	16080
gagatatttg	tctttattgc	tagacttatt	tcatttaaca	taatgatctc	cagttccatt	16140
aatgatgctg	caaatgtcat	aatthttattc	tttttatgtc	tgaatattat	tccattgtgt	16200
atgtatacca	cattttcttt	atccattcat	cagttgatgg	acacttaggt	tgattccata	16260
tctttgctat	tgtgaagact	gctgcaataa	atatgggggt	gcaattatct	ttttaatata	16320
ctaatttctt	ttcctttgat	aaatacccag	tagtgggatt	gctagatcat	atggtagttc	16380
tcttttgaga	ttttgagaaa	tctgcatact	gttttccata	gtggctatac	caacttatat	16440
acctacaac	agtgttatga	gttccctttt	ctccacatcc	ttgccagcat	ctgttgtttt	16500
tctgttttta	gtaatagcca	ttctaactgg	ggtaagatga	tatctcattg	tggttttgat	16560
ttgcatattc	ctggtgatta	gtgatattga	gcattttttc	atatacctgt	tggtccattg	16620
tatgttttct	tttcagaaat	gtctattcat	gtccttgccc	actttttaat	agaatttttt	16680
tgtttttggt	ttttaactgt	tgcttgattt	tcttgatat	tctggatatt	agttccttgt	16740
tgtatgaaca	atthtgcatat	atthttcttcc	attctataga	ttttctcttc	actatgttga	16800
ttcatttgct	atacagaagg	ttttcgtttt	tagtttagtc	ccatttgtct	gtatttgttt	16860
ttgttgccctg	ggtttttgag	gtcttaatca	taataatctt	tgcttaggtc	aatgtcctat	16920
agaacttccc	ttatgttgtc	ttctaacagt	tttatagttt	ttggctttac	ttaagtcttt	16980
aatctatctt	gagttgattt	ttgtatatag	tgagaaatgg	agtctagttt	cattcttctg	17040
catgtgaata	tccaattttc	ccagcaccac	ttattaaaaa	agatgtcctt	tcttcaatat	17100
atgttcttgg	cacctttgtc	ataaatcagt	tggctataaa	tacatgcatt	tatttctgga	17160
gtctatgttt	tattggctca	tatgtccatt	tataactaa	caccatgctg	ttttgtttac	17220
tatacccttg	aagcatattt	tgaagtcagg	tagtgtgggtg	cctccatctt	tgttcttttc	17280
gttcaggatt	gctttggcta	ctcaagctct	tttttggttc	catagagatt	ttggaattgt	17340
ttttcctggt	tttctgaata	atgtattggt	atthtaaaaa	taaagattgc	gggggaggag	17400
ccaagatggc	cgaacaggaa	cagctccggt	ctacagctcc	cagcgtgggtg	gatgcagaag	17460
atggtgattt	ctgcatttcc	atctgaggta	ccgggttcat	ctctctaggg	agtgcgagac	17520
agtggcgca	ggtcagtggg	tgcgcgacc	gtcgcgagc	caaagcaggg	cgaggcattg	17580
cctcacttgg	gaaacgcaag	gggtcaggga	gttccctttc	ccagtcaaag	aaaggggtga	17640
cagatggcac	ctggaaaatc	aggtcactcc	cacctgaata	ctgcgctttt	ccgacgggct	17700
taaaaaacgg	cgcaccatga	gattatatcc	cgcacctggc	ttggagggtc	ctacgcccac	17760
agagtctcgc	tgattgctag	cacagcagtc	tgagatcaa	ctgcaaggcg	gcagtgaggc	17820
tgggggaggg	gcgcccgcca	ttgcccaggc	ttgattaggt	aaacaaagca	gccaggaagc	17880
tcgaactggg	tggagcccac	cacagctcaa	ggaggcctgc	ctgcctctgt	aggctccacc	17940
tctgggggca	gggcacagac	aaacaaaaag	acagcagtaa	cctctgcaga	cttaaattgtc	18000
cctgtctgac	agctttgaag	agagcagtgg	ttctcccagc	atgcagctgg	agatctgaga	18060

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

acaggcagac	tgccctcctca	agtgggtccc	tgaccctga	cccctgagca	gcctaactgg	18120
gaggcacccc	ccagtagagg	aacactgaca	cctcacatgg	caggg tactc	caacagacct	18180
gcagctgagg	gtcctgtctg	ttagaaggaa	aactaaciaa	cagaaaggac	atccacacca	18240
aaaacccatc	tgtacatcac	catcatcaaa	gaccaaagt	agataaaacc	acaagatgg	18300
ggaaaaaaca	gaacagaaaa	actggaaact	ctaaaaagca	gagcaccaat	cctcctccaa	18360
aggaacgcag	ttcctcacca	gcaacggaac	aaagctagat	ggagaatgac	tttgacgagc	18420
tgagagaaga	aggcttcaga	cgatcaaatt	actccgagct	acgggaggac	attcaaacca	18480
aaggcaaaga	agttgaaaac	tttgaaaaaa	at tttagaaga	atgtataact	agaataacca	18540
atacagagaa	gtgcttaaag	gagctgatgg	agctgaaaac	caaggctcga	gaactacgtg	18600
aagaatgcag	aagcctcagg	agccgatgtg	atcaactgga	agaaacggta	tcagcgatgg	18660
aagatgaaat	gaatgaaatg	aagcgagaag	ggaagtgtag	agaaaaaaga	ataaaaagaa	18720
acgagcaaag	cctccaagaa	atatgggact	atgtgaaaag	accaaactta	cgctctgattg	18780
gtgtacctga	aagtgatggg	gagaatggaa	ccaagtggga	aaacatgctg	caggatatta	18840
tccaggagaa	cttccccaat	ctagcaaggc	aggccaacgt	tcagattcag	gaaatacaga	18900
gaacaccaca	aagatactcc	tcaagaagag	caactccaag	acacataatt	gtcagattca	18960
ccaaagttga	aatgaaggaa	aaaatgttaa	gggcagccag	agagaaaggt	cgggttacc	19020
tcaaagggaa	gcccatacaga	ctaacagcag	atctctcggc	agaaacccta	caagccagaa	19080
gagagtgggg	gccaatattc	aacattctta	aagaaaagaa	tttccaacc	agaatttcat	19140
atccagccaa	actaagcttc	ataagcgaag	gagaaataaa	atactttaca	gacaagcaaa	19200
tgctgagaga	ttttgtcacc	accaggcctg	ccctaaaaga	gctcctgaag	gaagcactaa	19260
acatggaaag	gaacaaccag	taccagctgc	tgcaaaatca	tgccaagatg	taaagacat	19320
cgagactagg	aagaaactac	ataaactaac	gagcaaaata	accagctaac	atcataatga	19380
caggatcaaa	ttcacacata	acaatattaa	ctttaaatgt	aatggacta	aatgctccaa	19440
ttaaagaca	cagactggca	aattggataa	agagtcaaga	ccaatcagtg	tgctgtattc	19500
aggaaacca	tctcactgct	agacacacat	aggctcaaaa	taaaaggatg	gaggcagatc	19560
taccaagcaa	atggaaaaca	aaaaaaggca	gggattgcaa	tcctagtctc	tgataaaaca	19620
gactttaaac	caacaaagat	caaagagac	aaagaaggcc	attacataat	ggtaaaggga	19680
tcaattcaac	aagaagagct	aactatccta	aatatataatg	caccaataa	aggagacca	19740
agattcataa	agcaagtcct	gagtgcacta	caaagagact	tagactcca	caattaata	19800
atgggagact	ttaacacccc	actgtcaaca	ttagacagat	caacgagaca	gaaagtcaac	19860
aaggatacc	aggaattgaa	ctcagctctg	caccaagcgg	acctaataga	catctacaga	19920
actctccacc	ccaaatcaat	agaatataca	tttttttcag	caccacacca	cacctattcc	19980
aaaattgacc	acataattgg	aagtaaagct	ctcctcagca	aatgtaaaag	gacagaaatt	20040
atacaaaact	atctctcaga	ccacagtgca	atccagctag	aactcaggat	taagaatctc	20100
actcaaaact	gctcaactgc	atggaaactg	aacaacctgc	tcctgaatga	ctactgggta	20160

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

cataacgaaa	tgaaggcaga	aataaagatg	ttctttgaaa	ccaaggagaa	caaagacaca	20220
acataccaga	atctctggga	cgcattcaaa	gcagtggtga	gagggaaatt	tatagcacta	20280
aatgcccaca	agagaaagca	ggaaagatcc	aaaattgaca	ccctaacatc	acaattaaaa	20340
gaactagaaa	agcaagagca	aacacattca	aaagctagca	gaaggcaaga	aataactaag	20400
atcagagcag	aactgaagga	aatagagaca	caaaaaaccc	ttcaaaaaat	taatgaatcc	20460
aggagctggt	tttttgaaa	gatcaacaaa	attgatagac	cactagcaag	actaataaag	20520
aaaaaaagag	agaagaatca	aatagacgca	ataaaatag	ataaagggga	tatcaccacc	20580
gatcccacag	aaatacgcac	taccatcaga	gaatactaca	aacacctcta	cgcaaataaa	20640
ctagaaaatc	tagaagaaat	ggataaattc	ctcgacacat	acactctccc	aagactaaac	20700
caggaagaag	ttgaatctct	gaatagacca	ataacaggat	ctgaaattgt	ggcaataatc	20760
aatagtttac	caacaaaaaa	gagtccagga	ccagatggat	tcacagctga	attctaccag	20820
aggtacaagg	aggaactggt	accattcctt	ctgaaactat	tccaatcaat	agaaaaacag	20880
ggaatcctcc	ctaactcatt	ttatgaggct	agcatcatcc	tgataccgaa	gccaggcaga	20940
gacacaacaa	aaaaagataa	ttttagacca	atatccttga	tgaacattga	tgcaaaaaatc	21000
ctcaataaaa	tactggcaaa	ctgaatccag	cagcacatca	aaaagcttat	ccacaatgat	21060
caagtgggct	tcatccctgg	gatgcaaggc	tggttcaata	tacgcaaadc	aataaatgta	21120
atccagcata	taaacagagc	caaagacaaa	aaccaaatga	ttatctcaat	agatgcagaa	21180
aaagcctttg	acaaaattca	acaacccttc	atgctaaaaa	ctctcaataa	attaggtatt	21240
gatgggacat	atttcaaaat	aataagagct	atctatgaca	aaccacagc	caatatcata	21300
ctgaatgggc	aaaaactgga	agcattccct	ttgaaaactg	gcacaagaca	gggatgccct	21360
ctctcaccac	tctattcaa	catagtgttg	gaagttctgg	ccaaggcaat	taggcaggag	21420
aaggaaataa	agggatttca	attaggaaaa	gaggaagtca	aattgtccct	gtttgcagat	21480
gacatgattg	tatatctaga	aaacccatt	gtctcagccc	aaaatctcct	taagctgata	21540
agcaacttca	gcaaagtctc	aggatacaaa	atcaatgtac	aaaaatcaca	agcattctta	21600
tacaccaaca	gacaaataga	gagccaaatc	atgagtgaac	tcccattcac	aattgcttca	21660
aagagaataa	aatacctagg	aatccaactt	acaagggatg	tgaaggacct	cttcaaggag	21720
aactacaaac	cactgctcaa	ggaaataaaa	gaggataaaa	acaaatggaa	gaacattcca	21780
tgctcatggg	taggaagaat	caatatcgtg	aaaatggcca	tactgcccaa	ggtaatttac	21840
agattcaatg	ccatccccat	caagctacca	atgcctttct	tcacagaatt	ggaaaaaact	21900
actttaagt	tcatatggaa	caaaaaaaga	gcccgcacg	ccaagtcaat	cctaagccaa	21960
aagaacaaag	gctggaggca	tcacactacc	tgacttcaaa	ctatactaca	aggctagagt	22020
aacaaaaaca	gcatggtact	ggtacaaaaa	cagagatata	caagaatgga	acagaacaga	22080
gccctcagaa	ataacgctgc	atatctacaa	ctatctgatc	tttgacaaac	ctgagaaaaa	22140
caagcaatgg	ggaaaggatt	ccctatttaa	taaagtgtgc	tgggaaaact	ggctagccat	22200

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

atgtagaaag	ctgaaactgg	atcccttct	tacaccttat	acaaaaatca	attcaagatg	22260
gattaaagac	ttaaactgta	gacctaaaac	cataaaaacc	ctagaagaaa	acctaggcat	22320
taccattcag	gacataggca	tgggcaagga	cttcatgtct	aaaacaccaa	aagcaatggc	22380
aacaaaagac	aaaattgaca	aatgggatct	aattaaacta	aagagcttct	gcacagcaaa	22440
agaaactacc	atcagagtga	acaggcaacc	tacaaaatgg	gagaaaatth	tcacaaccta	22500
ctcatctgac	aaagggctaa	tatccagaat	ctacaatgaa	ctcatacaaa	tttacaagaa	22560
aaaaacaac	aaccccatca	aaaagtgggc	gaaggacatg	aacagacact	tttcaaaaga	22620
agacatttat	gcagccaaaa	aacacatgaa	aaaatgctca	tcatcactgg	ccatcagaga	22680
aatgcaaadc	aaaaccacaa	tgagacacca	tctcacacca	tttagaatgg	caatcattaa	22740
aaagtcagga	aaccacaggt	actggaaagg	atgtggagaa	ataggaacac	ttttactctg	22800
ttggtgggac	tgtaaactag	ttcaaccatt	gtggaagtca	gtgtggcgat	tcctcagggg	22860
tctagaactg	gaaataccat	ttgaccagc	catcccatta	ctgggtatat	acccaaagga	22920
ctataaatca	tgctgctata	aagacacatg	cacacgtatg	tttattgctg	cattattcac	22980
aatagcaaag	acttggaaac	aacccaaatg	tccaacaatg	atagactgga	ttaagaaaat	23040
gtggcacata	tacaccatgg	aatactatgc	agccataaaa	aatgatgagt	tcatgtcctt	23100
tgtagggaca	tggatgaaat	tggaaaacat	cattctcagt	aaactattgc	aagaacaaaa	23160
aaccaagac	cgcatattct	cactcatagg	tgggaattga	acaatgagaa	cacatggaca	23220
caggaagggg	aatatcacac	tggggactgt	tgtgggggtg	ggggaggggg	gagggatagc	23280
attgggagat	atacctaag	ctagatgacg	agtttagtgg	tgcagtgcac	cagcatggca	23340
catgtataca	tatgtaacta	acctgcacaa	tgtgcacatg	taccctaaaa	cttaaagtat	23400
aataaaaata	aaaataaaaa	aaataaaaat	aaaaataaag	attgactga	atccatacat	23460
tgcttgggta	gaatggatcat	tttaacaata	ttaatacttc	agatccatga	tcatgggatg	23520
tctttgcatt	cggtgtgtgt	gtcttcaacg	tgtttcatca	gatttttgta	gttttccatg	23580
tagaggtctt	tatccatctt	ggttaaattt	atttctaatt	ttttatagct	attgtaaaag	23640
ggattgcctt	cttaatttct	ttgtcagcta	gttcatcatt	ggtatataga	aatactactg	23700
atTTTTTgt	atattgattt	ttgtatcctg	caactttact	caatttattt	atcagatcta	23760
agagTTTTTt	gatggagtct	atgTTTTtct	agatatagga	ttatgtcatc	tacaaagagg	23820
gacaatttga	cttctctttt	tccagtttgg	atgcctgatt	gttctgagta	ggacttctag	23880
tacaattttg	aatagcagca	gtgatagtga	gcacctgtc	cttttctagt	tcttagagga	23940
aaggctttca	actttccaca	ttcaatatga	tattagctgt	ggttttatta	tgtgtgggtg	24000
ttattatggt	gaggcatggt	ccttcttagt	atTTTTtagt	tttatcatga	agtgatggtg	24060
aattttatca	aatgcttttt	ctgcatatat	tgagaggata	gatgcaaaaa	agcattttta	24120
tgcaagtca	cccagtactg	aactttttat	tgttgggagt	ctttattgct	gatttaactc	24180
gattacttat	tattgggtcta	tttaggtttt	ctatttcttc	ctgattcaat	cttggtatat	24240
gtgtccagga	atTTtatccat	ttcatctagg	ttttctagtt	tgctaataca	tacttgttca	24300

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

aaatagtctc	tgatactttt	gtattttctgt	gctatcagtt	ataatgtctc	ctttttcatt	24360
tctgatttta	tttttgagg	tcttctcatt	tttcttggtt	agtctagcta	gtggcttatt	24420
cattttgttt	atcttttcaa	aaaaccaact	tttgtttcct	tgacacattg	tactttttaa	24480
atttttat	tatttagttc	tcttatcttt	attatttctt	ttattctact	acttttgggc	24540
ctagttagtt	attgcttctc	aagttccttg	aggtgcatta	ttaggttgct	tatttgaaac	24600
atttttagtt	ttttgttggt	gatatttatt	gtgttaaact	tccttttgac	tactactttg	24660
tgttgtttcc	attttcattt	gtttcaagaa	atttattgat	ttattcctta	attatctctt	24720
tgacccaaag	gtcattcaga	gacatttttt	ttaattttca	tgtatttata	cagtttccaa	24780
agtttctttt	gttattgatt	tctagtttta	ttcattgtgg	tctgagaaga	aacttgatat	24840
aatttagatt	tttaaaaaat	gttttgagac	ttattttgta	tcctagcatc	tggtctatcc	24900
tggagaatag	ttccatgtgc	tgacaatgag	tactctgcag	ctgttcaaca	aaatgttctg	24960
taaatatctg	tgaagtccat	tgccctaaaa	tgcagtttaa	atccaacgtt	tatttattaa	25020
ttttctgtct	agatgagctg	tctggttctg	agagtgggat	gttgaattcc	tcaactat	25080
ttgtgttgaa	gtgtctctct	cccttagat	ctattaatgt	ttgctttgca	tatatctggg	25140
tgtgatactg	cttctcagcc	ttttggctaa	gatcaggttt	agtatctggt	tgctctggta	25200
ttggtgcata	tatgtttaga	actattctat	cctcttactg	aattgatctc	gttgtcatta	25260
tataatgact	gtgtcttctt	tttactgttt	tgacttaatt	tctgtttcat	ctaataaag	25320
tatagctact	cttgcttttt	tgcttttggt	tgcatgaagt	atatttttct	gtctttcact	25380
tctagtctat	atctgtcttt	tctatctttt	acttctagtc	tgtatctgtg	tacaggtgag	25440
atgagcttct	tagcacataa	ttaagtcatg	ttctttaatc	aattcaccca	ttctatgtct	25500
tgtgaatgga	aatcttagtc	tgtttacacc	caaggtgatt	atcgatatct	gagtcttcat	25560
tcctgtcatt	ttgttaattg	atataaatt	gttatgtata	tcttttgttc	ctttctctct	25620
ctctctctct	gtcttattgt	ttatcattgc	agttgggtgg	ttttctgtag	tgctaacatt	25680
tgattccttt	catttcctta	tttgtgtttg	ctctaccagt	gggttttata	ctttcaagtg	25740
ttttcataat	gatagatatc	atccttttgc	tttcacatgt	cagcctccct	gaggtat	25800
ttgtagtgct	ggtctagtg	tgatgaattc	tctgagcttt	gcttctgtga	gaaaagactt	25860
tatttttctc	tcatttataa	aggacaactt	ggctgggtat	atggtttttt	ctttcagtga	25920
cttgaatata	ttatcccat	atctcctgga	ctgaatgatt	tctgctgaga	aatctgttag	25980
tctgattgga	gtttccttat	aagttactag	atacttttct	tttgctgttt	ttagaactct	26040
ctatgtcttt	gacttttttt	tttttttttt	ttgagatgga	gtctcgctct	gtccccatg	26100
ctggagtgca	gtggcgtgat	ctcagctcac	tgcaagctcc	gcctcctggg	ttcacaccat	26160
tctcctgcct	cagcctccc	agtagctggg	actacaggca	cacgccacca	tgcttggtta	26220
attttttgta	tttttagtag	agatggagtt	tcaccgtgtt	aggcaggatt	gtctcgatct	26280
cctgacctcg	tgatctgcct	gtcttggcct	ccgaaagtgc	tgggattaca	ggcgtgagcc	26340

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

accgcacca	gccatctttg	acttttgaaa	gtttggtctac	aatgcaccac	ggggaggacc	26400
ttgaatttta	tttgtgtgag	tttctctgag	cttcctgcat	ctagatgtct	aaatctcttt	26460
ttgtagact	tgggaagttt	tcacctataa	ttttgttaa	caggttttct	gtccctttta	26520
tttcttttc	accttctggg	acactgaaaa	ttcaaataatg	tcatgcaagc	tttgttcatt	26580
attattattt	tttatgtttt	tagtgttcat	ctgactgggt	tatgtcaaaa	gacctgtctt	26640
caaattctga	ttctttcttc	aacttgatat	agtctattgt	taaaactttt	gaatgtattt	26700
tgtatttctt	tcaatgaatt	cttcattcca	gagtttgtct	ttggttcttt	gtttttatac	26760
ctgtctcttt	agtaaatttc	tcattcatat	tatgaattgt	ttttctgagt	tgtagtctat	26820
ctcactgaga	taggctttaa	tattgttatt	ttgaattatc	tgggatttca	aaaaattctt	26880
attcattgga	atctgttgct	ggaggattat	tttgttcatt	tggaggtgtc	atattttctt	26940
gctttttcac	atctcttggtg	tctttgcagt	ggtatctgtg	tatctgggtg	agcagttgct	27000
tgttctaatt	tttttttctt	ttctttttat	ttgagacaga	gtctcgctct	gtcaccagg	27060
ctggagtgca	gtggcaccat	cttggcttac	tgcaacctcc	gcctcccggg	ttcaagcaat	27120
tctcctgcct	cagccttcca	agtagctggg	attacaggtg	cccgccacca	tgcttggtca	27180
attttttgta	tttttagtag	agacgggggt	ttaccatggt	agccaggatg	gtctcaatct	27240
ccagacctcg	tgatctgcct	gtctcagcct	tccaaagtgc	tgagattaca	gccgatttat	27300
taaattatct	tttgtcaggg	aaactttttc	ttgaagggtg	atctatgctg	ccagttgggt	27360
aaagttcctt	ggcttttgat	tttgggtgca	ggcagtagca	tagtctctat	gatttatttg	27420
actgtaaaca	gtatcagtag	tatctatgat	tccttcagtg	gcttagagtg	tggttattag	27480
tggaagcctg	ttgtaaaatt	ttgctgggga	cagggatgtg	atgtgaatca	gtcttttagac	27540
cccagtggtg	gcagcagtg	gccacatgtg	cctctcctaa	gctgctcagg	acttggtgga	27600
tatgtgggtc	ctgggtgtgag	ctccctctct	gaagcaatgc	catcacatga	tttccaggca	27660
gctctctgta	tcagtttcag	agaccacatg	ggttgacaga	cttccccaaag	gctaggactg	27720
caggagtaca	tggtgggaat	gtggatggct	ggattcattc	acttaatctt	tcctcatatt	27780
ttagggagcc	tctctaggct	catagatgat	gctagctgag	caggctgcct	tacttctctc	27840
ttcttcctta	ccttaggcat	ttcctgtaat	ttctctgttg	aattcaaaat	tatattttag	27900
atgataagtc	tgattaccta	ctcactccat	tggttcttct	ctgtggagca	ggcaagtacc	27960
agatgcctct	agcctaccgt	cttgaagaca	ccctccaaga	caagtttctt	aaaggaggta	28020
tgctaaggta	gaaccttttt	tttgttagaa	gttataaaat	tccaatggaa	tgagtatata	28080
caaaaagaga	acattattgg	ttcatgtaaa	catgatgttg	gctattatca	gtgcttactt	28140
gttctctgct	ttgtctctgc	ctcacctgcc	taacagcttg	ttctttcagc	cttgctttct	28200
tcatgaagct	ggaactgtag	ccagctctaa	gttcacttca	tgccagatgc	ataagcaaag	28260
gagaaaggat	ctccaattac	acctcgcaaa	ccgacattca	ttctgtgcaa	atgagaaata	28320
tctcagggga	ggactcaggc	ccgacttggg	ccacacacac	accattggc	cagtcactgt	28380
gaaacaattt	tgtagactgg	ttgtgagggc	agaagtagaa	tttaacaacc	ttttctggaa	28440

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

ccacataatt	gaaggaaggg	ggaaaagttc	cccctaaatg	atthttggacg	cacagttacc	28500
agaagaagag	ataaagataa	ggagaagaaa	aaggaaaaaa	taaaaacaga	aacagtatat	28560
actctaggag	gtacatatgg	agtatcatgg	gaatthtagaa	gaaagagatt	atthtcttaga	28620
agaattcagt	gaaatctgat	ggagtcttta	aaaaatgaag	gaatatatac	tctcaagtgg	28680
ttgcaaagaa	catttcagga	tagacaatac	cagcttgaaa	atatgagttc	agtgtagatg	28740
ttttaaaaat	aagaaaagca	gagtagttaa	gtgtagttaa	ctacactttg	aaattaatth	28800
ttagthttatt	ttatthtttt	gagatggaat	ctcgctctgt	tgcccaggct	ggagtgcagt	28860
ggctctatct	cagctcactg	caagctccgc	ctcctgggth	cacaccattc	tctgcctca	28920
acctcctgag	tagctgggac	tactggcgcc	tgccaccacg	cctggthaat	ttthttgtatt	28980
tttagtagag	acagggtthc	accgtgthtag	ccaggatggt	ctcaatctcc	tgagctcgtg	29040
atthcgcccg	ctthggcctcc	caaagtgctg	ggattcacag	acgtgagcca	ctgcaccag	29100
cctgaaatta	atthttthtagt	ccacatgaag	cagatgagga	acatcaaaac	catctthtaa	29160
tatatcagtc	ttgtagatgt	ttgtgaatta	aattgattga	cagagacaga	ctaacaagaa	29220
gthattthcag	tgatctatgt	ggaaagtctt	gagagcctga	atgthaatgag	aataatacca	29280
agatataagc	agaatctthg	actgaacatt	gccaaatatt	aaatactgth	cctagthtatt	29340
tgthcagthgat	atththtaatga	ttatthgccat	ctthcctctth	ththccccatt	ctccaaaact	29400
gcattattat	aatatacagth	attataatat	atatattata	tatataataa	tatatatata	29460
atataatata	atataataag	gthtatggatt	aactcctctt	aattatctga	aaagagataa	29520
cgthtcatgthg	ctcagcacac	aactaagthag	tctgattthg	tgththththt	ththatttht	29580
ttagaaaaga	agactthtcaa	aaggagaaaa	atctactgcc	aaataactca	gcacctctta	29640
cagaaccaca	agatgthggaa	gaaagthcatt	gaagaggagc	aacggthtggc	aggcatagaa	29700
aatcaatccc	tggaccagac	ccctcagthcg	cactcttcag	aacagatcca	ggctatcaag	29760
gaagaagaag	aagagaaag	gaaaccaaga	ggcgaggaga	taccaacca	aaagccagac	29820
cagthgacaat	ggatagaatg	ggctgthgtht	ccaaacagat	tgactthgtca	aagactctct	29880
tcaagccagc	acaacattth	gacacaacac	tgtagaaatt	tgagatgggc	aaatggctat	29940
tgcatththg	gattctthcg	atththgtgthg	tataththth	cagthgaggta	cattgthtaa	30000
aactthththg	tcaaagaag	ththcacattg	caacaccagc	ththctaaggat	thththtaagga	30060
gggaatatat	atgthgthgthg	gtatataagc	tcccacatag	atacatgthaa	aacatattca	30120
cacctatgca	cgcacacaca	tacacactga	aggccacgat	tgctggctcc	acaattthtagt	30180
aacattthata	ttaagatata	tatatagthg	thctactgthgat	ataataaatc	ataaaggaaa	30240
ccaaatcaca	aaggagatg	tgtggctthtag	caaggaaaca	gtgcaggaaa	tgtaggttac	30300
caactaagca	gctththgctc	ttagthactga	gggatgaaag	ththccagagca	ththattthgaa	30360
tctgatacat	cctgccaaca	ctgthgthgthg	gtgthgthgthg	gtgthgthgthg	gtgthgthgthg	30420
gtgthgaaaga	gagacagaag	ggaatggtht	gagagggtgc	ththgtgthgat	gtgthgthgat	30480

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

atgtaaagag	atTTTTgtgg	tttaagtaac	tcagaatagc	tgtagcaaat	gactgaatac	30540
atgtgaacaa	acagaaggaa	gttcaactctg	gagtgctctt	gggaggcagc	cattccaaat	30600
gccctcctcc	atTTtagcttc	aataaagggc	ctTTtgctga	tggagggcac	tcaagggctg	30660
ggtgagaggg	ccacgtgTTT	ggtattacat	tactgctatg	caccacttga	aggagctcta	30720
tcaccagcct	caaaccCGaa	agactgaggc	atTTTccagt	ctacttgcct	aatgaatgta	30780
taggaactgt	ctatgagtat	ggatgtcact	caactaagat	caaatcacca	tttaagggga	30840
tggcattctt	tatacctaaa	cacctaagag	ctgaagtcag	gtctTTTaat	caggttagaa	30900
ttctaaatga	tgccagagaa	ggcttgggaa	attgtacttc	agcgtgatag	cctgtgtctt	30960
cttaatttgc	tgcaaaaatat	gtggtagaga	aagaaaagga	aacagaaaaa	tcactctggg	31020
ttatatagca	agagatgaag	gagaatatTT	caacacaggg	TTTTTgtgTT	gacataggaa	31080
aagcctgatt	ctTggcaact	gttgtagTTT	gtctTTTcagg	ggtgaaggTc	ccactgacaa	31140
cccctgtTgt	ggtgtTccac	acgctgtTTg	tTgggtagc	tTccatcggc	agtctggccc	31200
attgtcagTc	atgctTctTc	Tggccgggga	gattatagag	agattgtTTg	aagattgggt	31260
tattattgaa	agtctTTTTT	ttTgtTtTgt	tTgtTtTggt	tTgtTtTgtT	atctacactt	31320
gtttatgctg	Tgagccaaac	ctctatTTaa	aaagTtgata	ctcactTtca	atattTtatt	31380
tcatattatt	atatatgtca	TgatagTtat	ctTgatgtaa	atatgaagat	TTTTTgtTt	31440
ctgtagatag	TaaactctTt	TTTTaaaaa	ggaaaaggga	aacattTtTa	TaaagTtata	31500
TTTTaatcac	cattTtTata	cattgtagTt	ctctccaagc	ccagtaagag	aatgatgatt	31560
cattTtgcag	gaggTcagTg	gacaaccaat	catctacctt	tTctaatTta	aatgataatc	31620
TgatatagTt	TtattgCCag	TtaaTtgagg	atgctgcaaa	gcatgTtTtT	Tcactagtaa	31680
ctTTtgctaa	ctgaatgaat	Tctgggtcca	tatctccag	atgaaaaact	gttaaccaat	31740
accatattTt	atagTtggTg	TccattTctt	Tccaacactg	TTTgttatga	TtctTcctTg	31800
agtactTata	Tacagacctg	ctcattatct	aaacaatctt	acTtTctaag	TaaacctTga	31860
TtgtgattTc	cagTtTtTat	TTTctctgac	gtagtagaaa	ggaatgtTtTa	cattaaaaat	31920
actTtTgtTt	ctcataaatg	gatattgtac	TccccctTt	caaagcatta	TTTTacaata	31980
attcatggca	TTTTaaaaa	Taaggcaaag	ataatacgac	aaaaaatata	catggTtTca	32040
aggcaaattc	Tccaataagt	Tggaaaatgt	aaaaaggatc	aagtggatgc	agcctctacc	32100
Taaataatta	aaatatattt	cagtatattt	ctgaattaac	accaggTctt	cattatttag	32160
aactTactaa	attgTtTtca	TTTTcttagt	TTTacctgtg	Tatctccatg	TTTgcaaaaa	32220
Ttactataag	TcaaatTTTg	ccagTgaatt	TaactattTt	TctTtTcctTg	caattaaggg	32280
gaaaaaagca	TTTatcttat	ctTctcatac	ccctTgcatc	TaagtactTa	gcaaagTcaa	32340
TattTtccca	TTTTccaaat	gcgtccatct	ctaacataaa	Tattaattga	acatagagct	32400
atgTtTggag	TgagTggact	ggcaggacag	TtggaaTtcc	atcacagTct	attgacagTt	32460
Tcatcaaagc	TgtatagTcc	aactagTggg	gcagctTggc	TactatggTg	gaagTctcag	32520
caaactgcct	ggTtTtTgtT	gtTtTtTtTg	TTTTaaagTta	caggaaataa	gaggaataat	32580

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

agtggccaaa	gcaattagaa	catcttcatt	ccagaactgt	gttcagcaat	ccaggcagat	32640
tgatacattt	ttctttaaaa	ataaattgct	attacagcta	gacgtcaatt	gggataaata	32700
aagggatgaa	gatccactaa	gtttgtgact	ttcatacaca	cccagtacat	ctcaaaggat	32760
gctaaggac	atcttctgcc	agtagagttc	tccccctttt	tggtgacagc	aatattatta	32820
tgttcacatc	taactccaga	gcttacttcc	tgtggtgcc	atgtatttgt	tgcaatttac	32880
tacattttta	tatgagccta	tttataggtg	ccattaaact	caggtctttc	aaatgaaaga	32940
gtttctagcc	cacttaggga	aaaagataat	tgtttagaaa	accataaaat	caatggtagg	33000
aaaagttgga	actggttacc	tggatgccat	ggttctctgt	taaataaagt	aagagaccag	33060
gtgtattctg	agtgtcatca	gtgttatttt	cagcatgcta	ataaatgtct	ttccggttat	33120
atatctatct	aaattaacct	ttaaaatatt	ggtttccttg	ataaaagcac	cacttttgct	33180
tttgtagct	gtaatatttt	ttgtcattta	gataagacct	ggtttggtc	tcaataaaag	33240
atgaagacag	tagctctgta	cagggatata	tctatattag	tcttcatctg	atgaatgaag	33300
aaatcttctc	atattatggt	caagaaagta	tttacttctc	aaaaatagaa	ttcccgattc	33360
tgtctatttt	ggttgaatac	cagaacaaat	ctttccgttg	caatcccagt	aaaacgaaag	33420
aaaaggaata	tcttacagac	tgttcatatt	agatgtatgt	agactgttaa	tttgcaattt	33480
ccccatattt	cctgcctatc	ttaccagat	aactttcttt	gaaggtaaaa	gctgtgcaaa	33540
aggcatgaga	ctcaggccta	ctctttgttt	aatgatgga	aaaatataaa	ttattttcta	33600
agtaataaaa	gtataaaaat	tatcattata	aataaagtct	aaagtttgaa	attattaatt	33660
tataaaagtg	aactaattgt	gtgattatca	aatcctgatt	aatgagaagt	gaataatcta	33720
aaaatcattt	atattctact	gtgggaggta	ttcttggtgc	ttccatgtca	gtatcgggct	33780
ctccattgtc	ctcatcattt	atagtacttc	taaaataata	atggaaacct	caataagggt	33840
cttgtcctct	tctgtcatcc	taaccctgat	tctagttaa	tgcctttcct	gacttatatg	33900
ccatttgtaa	ataaacttcc	tttcaaactg	ttagaacgct	ccaataaaac	aaagttctat	33960
gaactttcat	agtctagaaa	aaccaacaag	atccccctta	tttagagatt	attagctaat	34020
gtgtgaaaga	aatatcaata	gaagttcaaa	tgctaatagc	tcaattccag	ataattgaaa	34080
gctaaaatat	ctatgtactt	tgaagccaaa	ctgagtttat	ttcattgatc	gaacaagcag	34140
caacacattt	tatgaccatt	gtcctaggtc	gtttgtgtct	ttatgaattt	gctgatattg	34200
tcagtccatt	ttttaaatct	tcaacaaaat	tcaattttaa	gattaagaaa	tcagcaattt	34260
taggtaaaga	atattccaag	attaaattgt	tctttttaag	aaatatatca	gttttaggtc	34320
ctatgttcac	acatcaattt	gttcatctgg	aagatattca	aattcttatt	gggaatgaat	34380
tacactacaa	acaatgagtt	gagctaaaaa	ctatacataa	cttaaattga	gatttgcata	34440
cgtattttgtg	tgtttcacac	caaagaccca	tgctcagaga	atggtaacat	attttccagt	34500
ctatgttatg	caccatggat	gttaggcaat	gtgtgctatt	gccaacacat	ggatatttgtt	34560
gaaatacatg	ttgctttgac	cttaccta	ggtgctttta	cctaacttga	agtgcttttt	34620

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

gtgttccccac	cagcaaatca	ttctaacagc	aggctaacaa	tggatgaagta	aaatgaacat	34680
ttttggggccg	ggcgcagtg	ctcacgcctg	taatcccagc	actttgggag	gccaaaggctg	34740
gtggatcacc	tgaggtcggg	agttcgacac	cagcctgacc	aacacggaga	aacccccgtct	34800
ttactaaaaa	tacaaaatga	ttcaggtgtg	gtggcgcagc	tctgtaatcc	cagctaccca	34860
ggaggctgag	gcagaatcgc	ttgaacctgg	gaggcagagg	ttatggtgag	ctgagattgc	34920
accattgcac	tccagcctgg	gcaacaggag	ttaaattttg	cctcaaaaaa	aaaaaaaaaa	34980
aaaaaaagaa	catttttttg	caaaatatga	agacacgaaa	ctgaagataa	aggcttcatt	35040
tccatagtgg	aatcagtg	ttacctgctg	attcaaaaat	actgacctag	tatcagtgta	35100
ggtaagacca	taaaatacag	tgtatagaat	tatatataaa	tggaaaacaa	aattagcttt	35160
tgacatatgt	ttaagtctct	aaaaggaatc	cacattttct	ttccagatac	agctagtttt	35220
tctccacatg	tttttaaggt	tgattttcct	gacacacatt	ggtatccttg	ggtttctgct	35280
tccttgaaaa	gttggtggagc	acagaagaaa	agccttctct	ttacagataa	aaaatggtga	35340
acatgttcat	gttctgacaa	tgaagcaatg	atttcctcat	tgctttgcat	taagaagtgg	35400
ttcttttagtt	atgcaataa	ttcaataacc	aaaaatgctt	caaagagtaa	taataaatca	35460
ccataggtaa	gtattctcaa	gaatgtttaa	atgttggtta	ttttcttgaa	gcaaagttaa	35520
ttaatttttt	aatttttaac	ttaaaatgaa	accacaaaaa	tgacattccg	tggtactgag	35580
tattttcaca	taatcagaac	tgtaaactac	tgattatfff	catatactca	gaggctgaat	35640
atfttgatat	aataagaact	agtatcatat	aacagaaaac	tagaaagaag	gttttaattct	35700
ttttctaata	ttctacaagc	ctcatgggga	aatgtttta	tgaaggattc	aaatacatta	35760
gataaaaatt	agtggtcaata	atttaacttt	gtacaaaatta	tagtctgaga	tcttctgagt	35820
tttcctaaga	caaaggagtg	tattatccag	caatttattg	ttttgtggtg	ttataaaata	35880
aatgttctat	taatgtatat	tttattttac	taagttctaa	cacaaaaggc	caaatactta	35940
tctttcctac	taagaaaaat	taaaccttac	taatcttgac	tttcacagat	gaaacactga	36000
ccagtcaata	aacaacagcc	actgcattaa	tctgcccagc	atgatcagat	agtaggttag	36060
aatttgaaat	tcattaataa	aaaattaata	acaaaacttt	gtaagcctta	atggtttaat	36120
atftccgtgt	cattgaaagt	tcctatttca	aattaaacaa	actacagcag	gatatttttc	36180
ctttcctggt	tcaaaaacaaa	aaccagatga	agaaaaaaca	aagacaaact	cataggagga	36240
aagcatggct	tctcttcaat	tatacttctc	ttactcaata	ttagtaacca	aaaaataagc	36300
agaaattctc	ctctgccata	attaaaagaa	agaatggcct	tcgacttaag	ttctagttcc	36360
tcaagcctgc	tttccttgta	aagtccatgg	tactaagaag	caaaaaatgc	agagctgtgg	36420
attgggagtg	aacactacat	aaaatttgca	gggtatccca	ggacaccctt	cagtctttaa	36480
tacaaaccaa	tttagttact	ctggagtgaa	atgacttggt	gatacactgt	tcaacctatga	36540
cttcctttat	gacaaggagc	acttatacat	gtttccaaat	gtgaattagc	ccttgaatta	36600
gtttgaaaac	tgctacttga	ataacttttg	aagagaaaga	ttttctttcc	ggtaatttta	36660
ctccctaaaa	aaggcaaaat	actcagatgt	tcaatgtgaa	attacaaata	gttggttgaa	36720

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

gtatatatac	ttcaataaat	agttctttgt	gtatataaag	tgttggttca	tagcagtttc	36780
cttgtccctt	ttctttttaa	aattcccaac	tgattatggg	tcaaaaactc	catcttatat	36840
cagcgatgat	ttcattttaa	ctatttataa	ggataattta	gtattatagt	attgctaact	36900
ttaataattc	taccatatct	atatattacc	tgttagttag	gttttaatgg	ctttacttaa	36960
tacatatttg	ttcatcagct	taaaaaatca	ctaaattttt	tatactctgt	aaaatatttg	37020
catgggaatt	ttagcttatt	atgtttgctt	aactggtggt	tttttactt	atgactgtca	37080
gtttatgtct	taatgtattc	tcacagaaga	atgcatacca	tttttgttcc	aacaagaaca	37140
atctgttagt	tgataagcac	tggaataaaa	tatcactgaa	cccaccacc	ccctgatatt	37200
tcttctcaa	gttttctatc	atgcaaatca	caaatgaaa	attggtgctt	ttacaaatat	37260
ttgaaagctc	tcaatgcaaa	ataataaaaa	tgagattctc	cctggctttc	tataatatat	37320
taggatatgt	gactgaagga	aatttaactc	gaatttagag	tgttttaggt	tttggttggg	37380
ttgaataatt	tgatttgcac	tttggatta	aaatgtgctc	tgatttctgc	gggcatttgt	37440
tctgaccagt	cattacctct	tccaacaga	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aactggcatt	37500
ggcaagtttt	aattaatatg	gcccaaaaat	ttgacctga	aggatatttg	taaaccagag	37560
agtatttaat	taactaaatt	tactgtttct	gaaaagcaat	attttcaat	aactgccaac	37620
caaagtgaca	ctatagggat	gtcatttgta	catgacaatt	tttaacaatg	taattcttac	37680
cactctcgac	agacctgaat	atgtttacta	ataactttgc	caaatttttc	aacttctaga	37740
aaaacaagag	tgagtctttt	gaacttcatc	attttgcaat	tgaaataaat	cttgtccttt	37800
cacctatatac	ttccatttaa	tatatgtagc	aatacttagt	atcatcccat	cacaagtatt	37860
gttaggcgac	ttagtggcgg	agaaatgttt	gtaaaaagta	gaatctgtac	agaaaaaaaa	37920
ctagatcaat	tgtattttatt	tttattattt	tttagcttag	atactatggt	gatgctccct	37980
ttttgccaga	attactggaa	gtgcctcttg	gttttatata	tataatatat	aaatattaca	38040
gtaaataatat	actcaaaaat	attaaaatta	tgtcctagat	tatctatgtc	gatgttatga	38100
gtgaagataa	tgtataatat	aaaaataatt	ctgcagtatt	atgattttgtg	tagtatttgt	38160
acaatccact	tctccagtc	ctctgaaggc	atcctttcct	cttatatgca	aataccatgg	38220
tgtggtacct	aacttactct	gttgtgagac	gacatctatt	ggccttccta	caatatccaa	38280
agaaccttgt	ggggcttata	ttctcgtggt	cacatctttc	tcactatcac	taatgaattc	38340
atagccacat	ttagtcatca	tctaactttc	tgcaactaag	ttgtgtcctt	tctttaatca	38400
aatagcacca	aagccaaaat	accacattt	ctggcattca	gcttttagagt	cctataaaaat	38460
agacagttgt	atctctacct	aggtttccta	agaaattgat	tcttcaatct	acacctatta	38520
tttccccatt	acctatgata	tcaaatccca	actcctaagc	ctgatgtttt	caaatcccc	38580
tttgctctgg	cctgaaacta	ccctctccag	cttctgtctc	caaaaggaac	cttccactta	38640
tcatttatat	ttctttatct	caggcaaata	catcagttga	gttagtgcac	tttctataaa	38700
catacacttt	ctctctctct	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cttccaacta	38760

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

tacacagcac	aagaagacga	gattgactat	ctcttcttca	ggtgtgaatt	ttactcctct	38820
ctcagggttt	tcctcttaca	atcatgtcat	ggctctgagt	ggacgggaga	tgattgcttg	38880
gcagtctagt	ctgaaccttt	aacgccatcc	ttcaattaag	tgttcttaaa	acaagtctta	38940
aggaaggaaa	atttaaatta	catggtgtga	gggataataa	tgggtaagtt	ctaatggaga	39000
ctaacaacca	ggccagagaa	gagggattat	tctgatcatt	acctaaaata	ggaagcctga	39060
gacatcagat	tagtgtgtcc	ttgttcacac	caattcacac	gtagtccagc	tttacaggtc	39120
acccccaagc	ctgtaaattc	taccccatgt	ggttcagcag	gctttggggg	tgctttctat	39180
ctctaaaatt	tttggttcga	cttgttcaga	tgaaataatt	tccagtaagg	gataactttca	39240
ccagaataca	cagtggttcc	attaccctgg	agccaaggct	actatttgga	tattttttta	39300
tactttaagt	tttagggtag	atgtgcacaa	cgtgcagggt	tgttacatat	gtatacatgt	39360
gccattttgg	tttgcctgcac	ccgttaactc	gtcatttaac	attaggtata	ttttgttgtc	39420
tcatgttact	gaaccatcag	ggtagaaagt	gattgatccc	agtttactag	gctgaagtgt	39480
ggtttctgat	atcaaaacag	tggcaagaaa	gattgtgttt	ggaatgcaaa	gaattctgca	39540
tggagccctt	aatgcttcca	tgttacatag	tgagtgtggt	gggacactgg	agtcacccaa	39600
taaaaacaga	accactaaga	aaattgacct	tgcaagaatt	aacttgcagg	tcatcctatc	39660
agtaaaaatg	ttccaccatg	agaagtccta	acagagggca	atgaaaacgt	ggaatggata	39720
gtggaaaaca	aaagttttat	gtcaacattg	gcttcgtagt	caaatataga	aataaatttg	39780
gaatttatcc	actaacactt	tttaatctat	ttacatatgt	gtatatctgt	ctctgtatca	39840
tttattttaa	actcaatatg	aaaattttca	aatgtattca	aacaagagag	aatagtagag	39900
tgaacaccag	gtgcctatca	cctagctcaa	acaattaata	tactgccaat	ctgttccata	39960
catacctccc	aatattttagt	acatctcctc	tatatgaaaa	tatatgaaat	tctatatgaa	40020
tatatgaatt	tctatatgaa	aatatagaaa	tatagaaata	tatgaatttc	tatatgaaaa	40080
tataacatat	ccttctatta	gtaaattgatt	tgtaaaaaaa	aaaaagaaaa	gaagtgctat	40140
atttacctct	aaaacaatta	taccaccatt	atcatcccta	aaaaaaacta	acacaaatta	40200
ctcaatacaa	caaatatcca	cagtgttctc	atctctgagg	ttataaaact	tctaagaaga	40260
ttacaaagaa	gtcttcttgt	tatagtttgt	ttctttttga	ataggtgtac	gaagtctgta	40320
cattgtaatt	ggtcagttca	tttcttaagt	taaaatatac	aatttctccc	tcctctcctt	40380
tttcccttgt	ggtttttggg	tggaaaaaat	attgacttat	ttgtcctaaa	tagattcttt	40440
actttcaatt	ttgctgattg	tatcttttgt	gggtgcattt	aacttgctct	tctcttcctt	40500
atatttctta	tggactggta	cttaaatcta	atctgagatt	tgataagatt	agttttcttt	40560
ggaagtataa	aggaggacta	tttcaaaggt	gggtgtttcaa	gcttttaact	tccatcagga	40620
tgttgaaaat	ggcttgagat	ttttggtgat	attattggtc	attgattacc	tttcgctaaa	40680
ttcattaatt	cattagaggt	ttgaaaatta	taataactctc	acttataagt	gaggctaaac	40740
attaggtaca	catggacata	aaaatgggaa	caatagacat	ggcacattac	ttgaggggga	40800
gatggaggag	aaaggcaagg	gctgaaaaac	tacctattgg	gtacatgct	cactatctag	40860

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

ttgatggaat	cattttaccc	caaaactcag	tgtctcacia	tatacccatg	taaaaaatct	40920
gcacatatac	tctctgaatc	taaaattaaa	aattataaaa	ttaaataatct	aatagcttaa	40980
ttctactaga	aattaatcta	cttatttata	atatagaatt	ataaaaactt	tatagcgagg	41040
gtctgaactg	atcatattaa	cagaaatfff	tcaaaatggt	taggaatcat	ccttatacaa	41100
taactacttt	ctcaatfffct	ctactgtgcc	acaaaaacca	agctatgcaa	ataaaatcca	41160
ttagagctct	accaatctaa	aagcaattga	aaattagtat	atfffctaca	ttfffctct	41220
taacctfffgc	atfffgactca	aatgagfff	aggatfffgt	atfff	taata	41280
taaatctggt	ctagaaataa	atffatcatc	tctggagaat	agtctctatt	ttcagactat	41340
ttgttggact	aaaccaagg	tgcactggta	ttatfffctag	aaaactffca	aaccttacca	41400
aatcctfff	aggatactfff	aagattgaa	tacatffca	taaatattaa	ttaccctaag	41460
aaagaaaaga	aaattataat	atcttattc	tctcatcct	ttttgfff	tagttggaat	41520
tctatgaaga	gaaatfff	ttactctgt	aataactcta	aggaaagaat	ggaatagaaa	41580
agctaggata	aacacacaat	ttctccctaa	ataccactag	ttttaaatct	attaatatff	41640
aagttgtggt	tagaattact	caaagtgc	catgtgatgt	tttaatagtg	ttfftaactc	41700
ataaatfff	tgatfff	tgfffcaacc	attactatff	tatatgfff	aaccattaca	41760
atfatctta	ccaatgctca	aactfffct	tatffgatta	gcagaaact	gttcaggctg	41820
gcttctgaat	cctatffgca	caatgtagtc	ttcaaggcat	cccagctct	ttfftatgaca	41880
agatattcca	ggcctatct	atatctff	acctggtatt	agtcacatat	caaggatcca	41940
tggtgctfff	atfftatggtg	ctagttgcac	ttattactac	ttagttgatc	atfgtttcta	42000
gacctfffca	gtggagagag	ctaatacaca	cacacgtaga	tatctatatc	tatctatatc	42060
tatatctgta	tctacatatc	tctgtatat	atgtatacat	ttffccagac	tgaaaaactc	42120
aactcaaatt	tgggtataca	aaatattccc	taacctcatt	ggatcttata	ttatagatta	42180
tatffaaagc	catgacacca	gataagg	ttaaggaag	aatatagac	agcaaagaag	42240
atattccaca	gactgaatff	tggaatattc	tagcaatgaa	gactaagagc	aatgaccac	42300
tgaagtagga	ggaaaaccag	gggtgtgtgg	tgaaaccaag	tgaataaaat	gtatcaaaga	42360
gaagggcaca	ttaatgacat	acaattctgc	taatacatca	attaaaatga	ggtctggata	42420
ttgatcactg	gatffatag	tgtgaaatgcc	tttaatgffc	ttgatgaaaa	tatffgcat	42480
ggagtggtaa	aggcaaaacc	tgattagagt	tggtgaaaaa	tgaactggag	gagaggaaat	42540
atatacaagg	aatgtgacta	aagfffggc	ttagaaacat	ggactgtagg	agcaagaagg	42600
aagacagcta	atagcaatgt	acatffgggt	agagagtaga	tgtcatgagg	acagagtata	42660
atatffctcc	tgatatffct	gfffagttag	tgaatffct	agacaagatc	atcagctaat	42720
aatcaggg	cagccagaaa	tgaagatff	agagaggtaa	agtgattggg	tcataaaaa	42780
gtattacg	tagcaatgcc	tctatgactc	agtgagttta	gtggttataa	atataaaata	42840
agccctaagg	gcatgttact	gagttgttct	tcaatcact	aaaacagtc	ggatgcaaat	42900

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

actaagaaga	aagaaagtgg	atztatctga	ggtgagcttt	gcctgggaag	atcaataaat	42960
tgaaagagaa	acaggagaat	tgagggtata	cagaaggaag	tgattaaaat	aattgcatga	43020
aaaaattcaa	gtaaggagga	aatgaaaat	atgagtgtac	tggcttgaat	tgtgtctccc	43080
aaaagatat	gaggaagtcc	taacccccgg	tacctgtgaa	tgtcaccttt	cctgaaaaga	43140
gagtcttagc	agaccttatc	aagttaagat	gaggatcatga	gggtgggtccc	cagccaaaga	43200
tgactagcgt	ttttttaagt	acagaggaca	gagacataaa	gggagaagat	ggccatgtgg	43260
taacagaagc	agctgttggg	gtgatacacc	tataaaacaa	ggagtccagg	ctgtcagcaa	43320
acaccaggag	gtggaagagg	taaggaggat	tcttccctac	aggtctcaga	gggagcatgg	43380
ctctgctgac	accttgattt	ttgacttctg	gcctccaaaa	gtgtgagaca	ataaagttct	43440
gttttaggtc	actcagcttg	tagtactttg	ttagtgcagt	cttaggaaat	gcattcattt	43500
atatgttgtc	tgtggttaat	ttaccaccag	aatggcagag	gtgagtgggt	gtgatagaga	43560
ttgcatggtc	ctacaaaacc	taaaatattt	cttatttgtc	cctttataga	agtttgttaa	43620
ctccctcatc	tagagtttgg	aatggggaat	gaaaggctga	agtaggctac	aatccaatgc	43680
aaggttgcac	ataagaagct	ctgaataagt	gtaaacatta	tgtgcattca	aaacagtaac	43740
attaactgtg	gactctggaa	ataagaaaag	gaatcgtgtt	ggagagtgag	actgagccag	43800
ttgggaatag	acaaaattac	attctcaagg	gagaatttca	tttcttggtg	aggaaaatta	43860
tgccctttgg	gctggtaaat	actgtctcct	cttgaataaa	acagtgggtc	ggccacctgt	43920
tagacactga	gaagtctaga	ctaacactca	atgtattcgg	atgtttgctc	actatttccg	43980
atggaaaagt	ctggtttgat	tgttaaagta	aaatatttgg	cctttcagag	tgtgaaaaca	44040
ccattgcttc	attgcaaggt	ttaatataaa	cccatttttc	ttgcattttc	ttttctttct	44100
ttttagtagta	aatgtgcttg	aataatatta	actattctga	ccattatgtg	aactaaatat	44160
atatatatat	aaaatgatga	taccttccgc	tcatttgcaa	tgtgcttttg	aatacattat	44220
ataatttaat	ccttaaaaaca	gccctataaa	tctgtttttt	ttttttttaa	acaaaaaat	44280
tctgctttac	aaaggaagaa	gttgagactc	agtaaaatta	agtgaccatc	ccagagtctc	44340
agccacttaa	gagtaggggtg	aatcttggat	aattctggta	gcaaatttat	ttattggtag	44400
aaaataaatg	caaactacta	ctgcttaaga	tcctctaaag	tttttctctt	ggaaaaagaa	44460
tgtattagaa	ttgtggactt	tctcagtgca	aggatttatt	tatccttggg	attaggcaga	44520
ataaacaatt	gaatgccaaa	aattcaacgt	gtttcttttc	tgttttcaaa	actcatagaa	44580
attgtaaata	tgagcaactg	atcatgtctc	tgagaattaa	ctctttttgt	acagagcgct	44640
gcagagcttt	gattgtgacc	tgatacttgg	tccttaaaga	ttctagaaca	ccaatggaaa	44700
agaaaacat	gtagcaaatt	agcccaagaa	ccgttaaaga	caaaacaaaa	caaaccaaaa	44760
caaaaacaca	caaacaaaga	aaacacaagg	atcccagtga	tgtccctaag	gaatagttgg	44820
cttaaaaact	ttctggaagg	aggaggggtc	tctgttataa	acttccgccc	tcctctggct	44880
tctgttctct	accctctgcc	ccctgcggag	ttgtgttttc	tgggaatcag	caagtaagat	44940
cacaagtggg	cttttctttt	attcactctc	tcccataaaq	aaagctttat	cacgtgtggc	45000

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

cttaaacttg	cagcaaattg	caaagaaatg	gctcaaaagc	ttcagctctt	tctgtgccct	45060
gggagctgag	atgcacgtca	gtggccttgc	cagcgtggcc	aattctctgc	tgactgccag	45120
aaaaaagagg	ccaggaagaa	agaggaaaga	gaagagatcg	ctcaggggtg	agaccatgcc	45180
cttcatcttt	tcttttccct	aatctcctct	gcttgtgtcc	accacactc	tccccacctg	45240
gcaaaattgt	tcaaaattgc	tgtggagttt	acctcagttt	cctctttcag	tctgtggtgt	45300
gtggtccatc	ctcttgctga	gcacattgaa	aggaactggc	tatctttgat	ctcttcctcc	45360
aggtaagact	tggttctctc	attttatatt	ttgtgactaa	tacatcagat	tcttatggga	45420
gattaaccct	taatttctgt	gcgatttatg	ttttatccat	aaaaatatca	gtgaaagggtg	45480
atgatcccct	cattagtttg	atggaaataa	gagagaagat	tggttaaaga	aatcagataa	45540
actcaaattt	gagttcaaat	tttgagtctc	atgcttataa	attgttttagc	ttttgacaag	45600
tcacttaatt	gctttgggcc	atctaattta	aaaaatggaa	ttctaataatt	acgtttgttg	45660
ggttgtttta	aggattagaa	aaagtacgta	cattactcaa	cacaaaaata	gtacttatta	45720
aatctgaatc	tgacacagat	aatttgtatt	aggtgagaaa	ttagtttcta	aacaacacac	45780
actcctctgc	agcaagtgcc	gtgaggctat	tttttagttt	gtctgaaggg	aggcatcctg	45840
gtgtccagaa	gtcaagccag	gacagaggtt	ttcctcacag	gagatggcca	agagaagaga	45900
gggaggagcg	tggttgcctt	taggactttc	tctgtggcag	tccttgggga	ctgattgctg	45960
gacagagtcc	gagtcagttg	cagagcagag	gggttgagta	catctgcggg	atctaactac	46020
aaccttccta	agccacttgc	tctctccatt	taaaatctgg	agggctgatt	ttgaaactaa	46080
tgaggactga	ttattcaatg	tttttgaacc	aaaggaagag	aaactgcttg	gcttgttttt	46140
ctttggcctc	cagaataagt	tatgctccaa	accagggtta	ttggatgaaa	actgtcgtat	46200
gtcttttctc	ggaagaatct	attcaagtgg	ccagagatca	attaaggatt	tgccaaatgc	46260
aaataattct	gaataactgt	gtactcttgc	tctacttctg	cagttgcaaa	tgaagagaga	46320
gagcctgcag	gccccaaagga	tctttccggt	catgtcattg	agcttccttc	cctctctttt	46380
tacaggggat	gaactgtagc	ctccttggaa	catactacac	ttgcaataat	ttgcgcatta	46440
accatcaaga	cacttcagta	aagctatgca	gtgccaatag	tttaagctgg	atcctatttt	46500
gccctaacac	aaagtgaact	gagatgacta	tatttatatt	tcattatact	tttgaatfff	46560
agttacagtg	atftttgtgt	caacacctcc	atatattaga	taacttaaaa	tgtgctatag	46620
tatctcaagt	ttttcagtag	tgtttttaac	ataattatft	tttctctttg	acattagcat	46680
tctagatgta	acactttgga	tcttttaaa	ataaatttag	gataaatgat	agcagatfff	46740
attattaaac	aatttatftg	tattttctgg	tcactgactt	taatattatg	actgatgaga	46800
aataatatga	tatctgaatc	cccaaaaaca	gaaggccaat	ttgaattata	taatttaatc	46860
ctttgaagaa	tattgcaatt	taagccagaa	atttaataat	tatccgtttc	ttatftttaa	46920
acctttctgg	tttgtatatc	tcttgcttgg	caatattfff	actcatagtt	ttgtagtaaa	46980
gataacctatt	taacattgta	taactctgca	tttcccaaac	cctgttttcc	ttgtcctggc	47040

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

aaaatactgt	tctagaaaag	tagtcctagt	gactcagtag	atataggaag	ttggctgttg	47100
gtatcagata	ctgttaagga	agaatctcta	tattcttcat	ttcttaaact	ttgtttttta	47160
aatcagtaat	agatgtcgaa	ttttatcaac	tgatgttttt	catgtaatga	aattctattt	47220
tttattttga	attattcatg	tggttaattta	ggngaataaa	tttcttgtaa	ttaaccaatt	47280
gttgcatctt	ttagaataat	tctaatacata	gagcaagagt	taattttgat	ttgctagcat	47340
ttacttagaa	tttttataat	ctatgggctt	gatctgaagt	tttcttttct	gtgctatctt	47400
tgtgctgttt	tgttaccaag	ataatgttat	ttttgtcaaa	ctaattggaga	caatgattat	47460
ctgtttccat	tatcggtcat	ctttcctcaa	agaatatccc	ttgataaagc	acttctgggtg	47520
catcatctat	ccttagtata	tttgtttagg	gaatagtttc	agagtatttt	tgataatgtc	47580
tttcttggct	atcttctctt	ctggttttta	tcaatatagg	taatgaatat	ttgctagaaa	47640
cttatccatt	aagtcaagat	attaaactta	cttcaacatt	cgatgcatct	ttttatgttt	47700
tatactccta	aatatctgtg	ttttatctca	ttaatattat	gtattttatat	ctttgttttt	47760
tgtcttgatt	aacattatta	gctctttggt	ttgcttattt	tttgttttta	aatttttctc	47820
tttactcac	tcttcttttt	caattaaaaa	attaaagtta	tgaatgctta	taaaatgaat	47880
ccaaaagcct	aataataatt	tttttgaaac	cagacccttg	tctcatcctt	tccttttagtc	47940
aattccact	ccctagagga	atccacttaa	tttttaaatt	gttgaagtcc	tctgatgttt	48000
taacttcata	ttattaatac	aaagcaaadc	gtttataacta	ttacttgatt	tttcagtttg	48060
agaaagtatg	aattgaaatg	gtgagggatg	aggtttagtg	aacacaaaac	aagcattgca	48120
taaagtcaag	gtgatatact	cagtcagaat	agatttctgc	cacaatacat	gaaatttgac	48180
tcctaacatt	attccttttag	gaataacatt	attccactcc	tattatgtgg	atatagaagt	48240
cctctattaa	tgtacaattg	ggcatctga	taatattagg	gagattgaga	aatactttgt	48300
ttgttgaatt	ccttgattta	ggttagatta	tcaggcaggc	actgagccat	gtggaatcct	48360
aaagaagtag	gggcacagga	tatgtaaata	ttgatgtgaa	cagggagaaa	ataggttcag	48420
tgtgtgatcc	tgctctgtga	ggggcgggtg	gaaattgagc	atgggaagca	aggctgtctt	48480
ttttacttta	aggctgatca	aagactgttc	tttcacctga	attaaatcta	aggcacaat	48540
catgttgctc	ccttattttat	caaacaaaaa	caatacacia	attggacctc	ttcttttttg	48600
tcatatttta	aggctcacat	tggtgtctac	aggaatcata	aggtggtaca	gggacctata	48660
atgaatgtaa	aacttctatt	tgttttgcta	agaagataga	tttaaaggct	ttaaagactt	48720
tatcctaag	aatcaatatt	caaatagttg	aattcctctt	cttcctttcc	tgcttgctcc	48780
tagtttaaac	tggcaagacc	acaagtttag	caaaattctg	cctcattatt	tattccaaag	48840
gcaacactta	aattttattct	tgccataat	gaggcttaaa	ctgggcagat	tgagaaagaa	48900
tgctggctac	agagttccaa	tagcaggatt	agttaatcag	atatactggt	tgattttaat	48960
tgaaaacatt	tgccaactta	ctgtgacaac	aaaaggtaga	ttcactttta	attgctgcta	49020
tagaattgtg	gtatactgtt	gaataaaaaa	atttaataaa	ttgcgtagta	tttattttatt	49080
tttactttta	aaactaactt	tgacagatca	gagtcaagga	atgtgtttat	aatggacact	49140

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

tcatccaaag	aaaatatcca	gttgttctgc	aaaacttcag	tgcaacctgt	tggaaggcct	49200
tcttttaaaa	cagaatatcc	ctcctcagaa	gaaaagcaac	catgctgtgg	tgaactaaag	49260
gtagagcaac	caagaagtaa	atagtgttga	tgctcttagt	tttctgtcca	gatatcatct	49320
atataatgaa	gttagaatga	gaattgtttt	ctcctttaa	aaaaaaaaa	gatccttagat	49380
gcaatttact	aaaaccacac	cttgccaggc	ggtgcaagca	atctctacct	gaccatgtgg	49440
gttaaattac	tttctgggc	tcattttaat	gccccccaa	acagaaaaga	gagaaatagt	49500
agaaactagt	atattattgaa	cttctgccat	gtgccagata	ttaagccaag	cacagatata	49560
acatttaatt	tgtgaaacat	cacattactc	ccattttgca	aataaaaatg	ggaataatgt	49620
tacagagtag	ggagaagagt	tgcttttttt	tttttttagg	attgtttgat	caaacaatag	49680
tttttagttt	tttgaggaa	ctccatacta	ttatattttc	caaagagact	acatcaactt	49740
atgtaaccac	taaccatgta	caaagattcc	cttttcttta	cattctaacc	agtttttatt	49800
ttttgttata	gccaacagat	gtgaagtgat	atgtcataaa	gatttttatt	tgcactctcca	49860
taatgactag	tgatgttgag	cacctttttc	atatacctgt	tggccatgcc	ttcttttaag	49920
taatgtctat	ttagattatt	tgcccattgt	taaaatcatg	ctatttttct	ttgctattta	49980
gtgatagaag	tttctttttt	ttaattattt	tttaattatt	atactttaag	ttctagggta	50040
catgtgcaca	cgtgcagggt	tgttacatac	gtatacatgt	gccatgttgg	tgtgctgcac	50100
ccgttaactc	gtcatttaca	ttaggtatat	ctcctaatac	tgctccctcc	cgctccccca	50160
atcccccgag	aatagttggt	tcttaagggg	tgctttgtgt	gctcctattc	tttctttata	50220
caaatattca	ctcaacaaat	ctctgctttt	ttcatataaa	tgctaacctt	ccctatgaat	50280
gttctatcac	agacctatgt	ctatcaaaat	atataagcta	gatatacaag	acatgttttc	50340
cattgagaaa	aatatttgac	tatgaattta	ataagtataa	acataaacac	aaggaataat	50400
agttgcactt	tttcagtctg	tacattatgt	tcccggctgg	tgcatgcacc	accctgtgaa	50460
atacataatc	ccaagtgctg	gacttgttat	aggatgtcaa	gtgtttggtt	tatggtttca	50520
tttactttct	taccaatgaa	tgtctcacca	tacactgact	cttcaatgta	agactccttt	50580
gagtgccctt	ctggagcaga	gtggaagaag	acaaaagata	attcaataca	catttcgcat	50640
aaaacccaaa	tatatatttt	aaattccaag	agaatttgaa	ctggtgaaaa	cttacagtgc	50700
ttaaggctga	tggaacctc	gaacagtgtt	tgaattaaag	tttcagtgat	aataaagttg	50760
atattataca	ttgttctttg	ttgtttgttt	tgtatttgtt	tgtctattta	cttagtttcc	50820
aattgtgtgt	caagctggag	tcagactaag	tgtgacctgt	catattttcc	agggtttctt	50880
gtgtgccttg	tcttttgttt	actttgccaa	agcattggca	gaaggctatc	tgaagagcac	50940
catcactcag	atagagagaa	ggtttgatat	cccttcttca	ctggtgggag	ttattgatgg	51000
tagttttgaa	attggtaggt	attacagatg	cctgacttta	attttaagcc	caagatcttc	51060
taggtgtggc	taaagaacac	cttctgcatt	ctattgtctg	ctgggatcag	actctattca	51120
taaaatcttt	tttttttttt	ttggacagaa	tttaccatga	tcttattcta	caggagaggc	51180

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

aatcttctca	gagcaatcaa	cagtaaattt	ttctccccag	gtgtttggt	ttgtatggtt	51240
cacacaattc	agagttctac	atcagagtaa	gtgactttct	tggaggaaag	ggtgagatgc	51300
taattgggat	tttgagttat	aaatatgtag	aagtatcttt	acagaagaac	aatacacct	51360
gggagcacta	tgattcaatt	ttagaggtgt	ggaataatcc	aatgcgctc	tacaagaatt	51420
tactgcaatg	atgaatagaa	gttacatcat	aaaagggatt	ttccacca	gtggtctaga	51480
aagaagaata	aagggattct	attaccaaga	acacaagatc	agagcaggca	ataaaaattc	51540
aatctcagg	tgcttttgg	tagcaattga	ctacagactc	cttagaaatt	aaaagatcg	51600
agtaatttga	gtcactgttt	tagaagtaat	ttaaagagga	taatcctagt	tagtctgctt	51660
cctgaattga	taaactaaaa	ggctttaatt	ttttgctgaa	gtaaacgaaa	tagtaccctc	51720
tctggtcctt	aaggcttgtt	tagattcaga	tatacaccat	agtaaacct	ctaactgctc	51780
caatcttagc	tttacctggt	gaactttcag	aaaagtgaat	aatatctttt	caactcttta	51840
acaatctatt	tcttttcata	catactatgt	gttttggttc	ttactctgaa	tatcacagaa	51900
aaaataaaat	gaataagtaa	ccttttgcct	tcaggcattt	gcttcccaa	ttcatctttt	51960
gtcatccttc	cagaatgaca	tttcttagtg	ccaaatttta	atgtccacac	aaataactgg	52020
gcaatctttt	aaaaatcttt	ttttaaacc	tgaattggta	ggaacaggat	aaaattctgc	52080
atctctaata	agctcctaaa	tgatactgat	gcttctagtc	agtagatcac	atcttctgta	52140
gcaggtttcc	aaaacatctg	atcacatcaa	tcttttatgt	aatttgctta	gattggccc	52200
gatggttgat	ttattccttg	agccctgttc	tactgatggc	cctgactga	gtgaagggcc	52260
aaagagaatc	aaggtaaagg	gtgatacatt	atatcatgag	agaaaaaca	ggagaaagag	52320
gtaactggtg	cagataaaaag	aatagagcag	atatgagcag	gcaaacatt	atatacatg	52380
atgttttgat	gtttttctca	ctctagatta	ttatataaaa	atattttaga	gctgaagagg	52440
catagaaatg	atcttggtcca	aagttttgtt	tgggctccca	ggtcctgatg	caacttgaga	52500
gacaaagttt	atatttgata	gagagagtat	actaagtttt	cacaggaagt	agcagaaaac	52560
catgactcca	aattcacatt	aattcttcca	gaccattcta	ggtatataaa	ttatttattg	52620
gattggatgc	cttaaaatgg	cttaaaagtt	ctcttacttc	cattgaaaac	ctttatccca	52680
aacatcacag	gtttgcccta	attatttgag	ttacataaat	ttccagaca	atgacttcgc	52740
tgaacataat	cttaatttac	ttcttttggc	tctttttgca	ttccttcttt	tcaagattct	52800
agaacaata	tcatcctccg	tctttatggt	atctgtatgt	ggcaactttg	ttgaaattct	52860
attagtttta	attgattttc	catggaaact	gtagagtttt	gtggacaaat	tgtctaaaac	52920
aaaatataat	ttcgtatctt	tctttgcaac	tcttagatct	ttgttggtgt	tgttgatatt	52980
accttattac	attagcctca	gaactgtggt	gaagagaagc	atctacaatg	gacatctttc	53040
tcttggtgtt	gaccttgatg	caaactttt	taaaatttta	gtattaagca	atatgcttgc	53100
tttggtgttt	tgatagatac	actttaaaag	ctggtttgct	cagatttggt	ttttcctaac	53160
ataaatcaat	ggttaatttt	atctagtact	tttacagtgt	ctattaagtt	aacctgggaa	53220
ttattcccct	tccatttgtt	atatagggat	ttaattaata	atctattggt	agttggtggt	53280

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

actcttgtac	tactataatg	aactgcgctt	ggttgggata	tttttatttg	tatatactat	53340
tccgtttgct	aataatttgt	ttaggatttt	tacatctatc	ttcataatca	agtttgggct	53400
ctaattgtct	tttcttatat	tgcccttgtc	cagttttggt	tttaagaaaa	tagtagtctt	53460
acaagatgaa	ttgagtagct	ttcttttttt	tctgttatct	cgagtgtgtc	tgtgtgtgtg	53520
tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgcatagaca	gacagaaaaa	gagaggagag	caagaatatg	53580
ttactttaaa	gtttggtaag	acataatttct	aaaactttct	gtacctgttt	ttttgtgaga	53640
ggctaattgat	ggtagatatg	gaataatttt	tatatccaat	ttcatttttt	aaagattttg	53700
tatcatcatt	tatatttcaa	atgtatctcc	tgacaactca	gaaaggatac	taaggaagca	53760
aaaactttga	tagatacagt	atatatatgg	tatatagata	tatatatata	tctgtattac	53820
aggtactgaa	ctcatattgt	cttgatatatg	acatgccccat	taacgtaaca	cagaaatagc	53880
ttgtaaacag	aagtgtttat	tgtgtgggat	tggtggagtg	taggcgagaa	taggagagaa	53940
ttacctataa	agtgaatgtc	aactttcatt	ttatgttggg	tcgtttattg	tggtacatta	54000
acaacatat	agatagaatt	atcaaaataa	tatgatacac	aatgtcttct	actaaatact	54060
taaatttcaa	atgagacatc	ttgtgctaaa	ttattcgttt	tttaatatga	acattaagaa	54120
gagcttaatt	cttcttggag	ccataaagac	taggaccact	gtgcaagtca	tgtttctcac	54180
tatcattctt	attatctca	agcccacaaa	aattactgct	ttatttccag	tttactaaag	54240
ctggcaatgt	gcgtgaacag	tagtaaatta	gatgattgct	tacagatgta	gggaaacatg	54300
ctttgctcaa	aaattggaaa	tgaggagaac	ttcaaagcaa	ggccacccat	tagccatcac	54360
aatcaattgc	tgggaaattg	ttaagatctt	actgtattta	gcatggtaca	tcttaaaaac	54420
taaatatctc	aaataaatat	agctaaagct	ttaaagcccc	ttgaagtcta	aaaccctaaa	54480
caatgtttat	caaagcatgt	tctaggaatc	atctccatca	acacacttga	gtagtatta	54540
caaatgcaga	tttcttggcc	tgacctcaga	tccatggaat	cagaaacggt	tggtacttgc	54600
caagaatcgc	atttttaaca	agttttcatt	tccttaaccg	tttctgtca	gtatttttac	54660
gcacagcaaa	gcgtgagaaa	tattacttga	aacatgttta	atcacttatc	accatcatca	54720
actaaaagta	acgtgtcaca	tgcttcatta	gagacatttt	agaaaacccat	aatttctact	54780
ttcaaaaaaa	cccaatattt	ttaaaccatt	tttcacaaaa	gagataaatg	ggcacatttt	54840
atagagattt	tgtatttcat	aaaatttgct	ttataggcat	atggtgaggt	tatataattg	54900
atgtacacct	gaagtcgcct	atgtggaata	atttttattt	ctattttgag	tcttaatctt	54960
tttgtacaaa	gtttattaac	aatcataaa	gtatcatttg	tgtacatgtg	tttcatcatt	55020
ttatttctt	taaagtacag	ttgtgtttaa	tttttctata	aaagatatca	gctaaataat	55080
ttgtaatgtg	tagtccatga	gcaattagaa	cactaataga	agttttcaca	taaattttaa	55140
tgaataaaga	aaaaataaga	agtttacttc	aaatttacta	aaaaatattt	gagaggggag	55200
ctaaagggag	ccttctagaa	tttgacttac	tgataaaata	ttttacaagg	acaataaatt	55260
aggttgggtg	aagtgaggta	gaaggattga	attaaaaat	ttcgataaag	ggataaggtg	55320

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

attgaagtaa	tgaacatgag	aatttcaagg	gtcatctcag	attaaaggaa	aaaaatkaa	55380
tgatgcagag	atggcttagt	taaaagaaaa	cattgcttgg	tctgctgtat	acattcattc	55440
agttatgctg	ttgacttctt	tctaagttct	ctaatttatg	atgttttatt	cttttcctca	55500
aagggaaatct	cttagttata	acatttgtta	gctactttgg	agccaaactt	cacaggccaa	55560
aaataattgg	agcaggggtg	gtaatcatgg	gagttggaac	actgctcatt	gcaatgcctc	55620
agttcttcat	ggagcagtaa	gtctaaagca	atcatctttt	ccttgccttt	ccaacaact	55680
gcatttctcc	cttttatgat	gattattaat	tatgcaaatt	taagcttaac	ccatgataac	55740
tttgtcttac	ttttattaca	ttctctttgg	ataaaaattc	acaacaattt	tataattttt	55800
cttctgacaa	taaactgtaa	aaaattgata	gattactgta	tattgatatc	aacaagatta	55860
aagaaagatt	ttacctacat	gttttgagtc	aaatgcttta	atntagctgt	aggggcaaaa	55920
tatataattg	aaaataaatt	aacatggtaa	atgtcaaata	ggtaattaat	aaacactgca	55980
gacaataaat	tctggattat	ggaacactgg	ctgctagaca	attaactcag	ggatatatta	56040
tcaactcaaa	caagtattca	atgtccatac	agtatctctt	agacctttat	caatggaagc	56100
agggtgtctg	tatcctctaa	ccctaaagtc	tacttttggg	acttttgtta	atacatgcac	56160
atgactttag	tagttccaaa	gatttttacc	tatgtcattt	ttacccttat	agcaacctgt	56220
ggggtagaag	aacatagttt	atctttttta	ctttagagct	aaggacagga	ccccatgact	56280
tgaaaagttt	gatgactttt	gtaaatttag	gtgtcttgta	attatggaat	cagaacctaa	56340
aacaggtcag	ctgacttctc	aggcagcagt	tttcatacat	atccatgtca	ctgcccttct	56400
ctgtgtttat	ctattgctga	taaaagaaat	gactaccaa	aggttttgga	gtaagagaat	56460
attttagaag	attatatttc	aagtgatact	ttattgtcca	ctctagatca	ttgtatcagg	56520
acagtttaga	gctggagaga	cttagaaatg	atctagtctg	aactttttct	tgaatttcta	56580
gaccacttat	gtaagtacag	tcagattttt	gacctccctg	gccaatctat	caaggtaggg	56640
ctcagaattc	tctgagtggg	agcttttctg	cccatttggg	tgaattccca	ggaccctaaa	56700
tttctacttg	gagggagttc	tgtggtttgg	gcacttctgc	ctgctctttg	gacaacatcc	56760
tttcataggt	cagaagtttc	cttgatcatt	gagattctac	aaaaatgtta	tgtatgttca	56820
gcctgtagaa	agaatgggaa	ggagaagaat	gagaaaatgg	gtctccaacc	tgcttactcc	56880
ctgcttgatc	tttagttgtg	ttgctgttat	ctgttgattc	attgagcttc	catgtgacag	56940
tttgctcagg	gggaaaagca	gttccactac	tgaaaaaatt	aaaaatgtga	aagtagtcac	57000
ataggataga	taaatccatt	acaccagact	taaatcactc	tgcaagtggat	cagtagctct	57060
tctatgtgac	aatggctaca	ctacttaatt	tttctaggtc	tcagtttctg	catcttaaaa	57120
caggtattaa	aaataattcc	tagctgataa	tgccattgca	aatattaagt	gagataacac	57180
aggtaaaatg	cttatcaagg	ttaccaacct	aactagtagc	tatgtcatca	ttgttgtgtg	57240
ttatcaatcc	ttttagctaa	ttaagccacc	tggttttaac	cagcaatggg	tttgtcttaa	57300
agctgctgta	tacagatgaa	taattttatt	actttaagtt	agtgacaaat	atcgaatacc	57360
cgtataagaa	aatcagagaa	aaaaaatgt	attaaaaaga	aggtcggaca	accagacagg	57420

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

ctagtgttga	caaaggatat	caaagggaca	gagacagatt	cttatccaac	acttttgaca	57480
tggtagagga	tatatttgtt	tatttattat	ttaatatt	tgccaggtac	aatgccaggt	57540
aaaggagcta	tttctgag	aaaacaaaat	agaacaaaaa	cacacacaat	tcttccttca	57600
tgaagcttgc	tctctactga	ggattatcac	tctagtttct	ttccaccttt	acacaacatt	57660
agtaactaat	tggttactta	tccaaaatat	gattttcgtt	ctctaagaga	taactatgct	57720
ctgtctcctt	tgcagaaata	tccttaatgt	ccgacaaaag	ctattaatca	tggtatgcaa	57780
ctattgaggg	cctattccta	ataggctggt	tagttttatg	tattagctca	tttaactcat	57840
taatttagca	agtgtatata	tatttgtgat	atatgtatat	atatataatt	tttctaggca	57900
gtaaagaaag	agtagtgaca	aaataatctc	tgccctcaca	gatcttctga	ggaggagaca	57960
gaaaataaac	agataaatac	agtatgtcag	agaatggtaa	gaactataga	gaaaaataac	58020
ccagtaaaga	cacataagga	gtatgtgtgg	tggttgggg	gtggttgag	tatcaagtag	58080
gtagtcaac	gtatggctca	catagttggt	gacatttgaa	gaagacctga	taatagtaaa	58140
gaggacagtc	atgtggatat	ctgggaaaga	agacttctag	cctaagtga	cagtgaaggc	58200
aaagtttctt	cagcaggagg	aagtctggtg	catggatgac	ctgcaaggag	gcctgtgtgg	58260
ctaaaatgca	atgaccacgg	agaaagcaca	gaagatgaat	gctgagaagt	aaaagggaat	58320
gagagaatat	gtcaacgttg	tttctcactt	tgatgggcat	ttgaatcacc	cgaggctctt	58380
agtaactac	agattgtgat	tcagtggccc	tggttgggt	tctgagattc	agctgatggt	58440
gctggtctgc	agaccatcct	ttgagtcata	aagttaggac	aattacaaga	atttagtttg	58500
tcctctgaat	gagatgca	gtttttagaa	agctttaagc	agagtgacat	gatcttactt	58560
atatttttaa	tggtattacac	tgactgctgc	ttggagaatt	gattctggtg	ggaaagcttg	58620
gaagcagggg	gactatttag	gaggctactg	caaaatttca	tacatcaaag	tcaagagtgc	58680
atcagtcagg	atgtgaatgc	gggtcagaat	taaaaccct	aatataaaag	catttataat	58740
attagtcccc	gatttaaata	attacacttt	tgtctcttct	ccaacagagt	ctcaataggt	58800
acagaccaca	tccatagctc	tcattttaca	actcagttaa	ttaaacccta	aacgttaatt	58860
tttttagagt	atcacagata	gcaattagta	acaaaagtgg	ctcttagata	agctgccagt	58920
tatttgaat	caaaataatt	atgatgcttg	caacagtaac	ctggtgacag	aaggaactga	58980
gttaaaataa	tgaaaaattt	tcaaaatact	ccatgatcac	catccatact	tacttcaata	59040
gtcttgaagc	atcataacag	tcaatggttt	ctctgtaatt	attaacaata	taaaattata	59100
tttaccatga	tttcaatgct	aatgttctc	atgtgtagtt	aagaattgaa	aacaggccgg	59160
gcgcggtggc	tcacgcctgt	aatcccagca	ctttgggagg	ccgaggcggg	tggtatcatga	59220
ggtcaggaga	tcgagaccat	cctggctaac	aagggtgaaac	cccgtctcta	ctaaaaatac	59280
aaaaaattag	ccgggcgcgg	tgccgggcgc	ctgtagtccc	agctactcgg	gaggctgagg	59340
caggagaatg	gcgtgaacc	gggaagcgga	gcttgacagt	agccgagatt	gcgccactgc	59400
agtccgcagt	ccgacctggg	cgacagagcg	agactccgtc	tcaaaaaaaaa	aaaaaaaaaaa	59460

ES 2 524 164 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	gaattgaaa	cagttaacct	cattaagtga	ttcttaacct	59520
actatgggtca	aggaaccctt	tgataaaatt	ataaaacctg	taaccctctt	ctcttaagca	59580
ttcacataaa	aacatacata	caaaaatggt	cttacttttt	cagtgggggt	catgaacca	59640
ttgaggtgca	gattgcacaa	aacagattta	aggtaacctg	tttatcaact	tgaatatttc	59700
agtaatgcaa	tacatctttt	ccttaccatg	ctgaataaac	agttctctac	ttttcttttt	59760
tttttttttt	tttttttttt	gagatggagt	ctcgctctgt	cgcccaggct	ggagtgcaat	59820
ggcgcgatct	tggctcactg	caagctccgc	ctcccgggtt	cacgccattc	tcctgcctca	59880
gcctcccaag	tagctgggag	ttctttacta	ttaatatgca	tgccaatgca	tattcctgtg	59940
attactagcc	tttggccaaa	tagtgcctga	ataaaatgag	aatcaagatg	atattgagat	60000
gttttcttac	cagatacctc	ttccccaagg	ggtacaaaga	gtgtggagaa	cgtggcatat	60060
gaaggataat	ttgagtgcaa	gagtagagcc	gggggattgt	agattagcat	tatcacaggc	60120
tgcccactaa	gcaatggctc	tttatcccag	ttgctatcat	aaccttatac	acaggggaaa	60180
gggtggaatt	agaagtaact	tggtgctatg	ctagtaagca	gtagggaaaa	agcagaatct	60240
tatcaggata	aatggtacaa	aatccatatg	tcattttcca	ttctccagaa	tcagccttgt	60300
aattctacta	aatttacaac	tctaaataaa	gtattctgat	ggcaatacat	tgttcaatta	60360
tggctctttc	tctgactcag	aaaaaatcat	gattttatca	agttgaatac	tttttcacct	60420
ggggggaggt	gatttatagt	cactagtttg	ctttaagatg	agcctctatg	ggactttttt	60480
acttttattt	tctgtcatta	attgactggc	ccaggtagct	gtaaagcagg	agtgtccaaa	60540
ttttgggttc	cctgggccac	attggaagaa	gaagaattgt	cttgggccac	acataaaata	60600
cactaacaac	agttgatgag	ctaaaaaaaa	ttgcaaaaag	aaattcatta	tgtttttaga	60660
aagtttatga	atthgtgttg	ggctgcattc	aaggccatct	tgggccacat	gcaaccaca	60720
gaccgtgggt	aggacaagct	ttgtgtagag	tctatgagcc	agatcttctg	gctacctctt	60780
cagcaaaatc	tgctgttaaa	cactggcttg	atthgtgtgaa	ttaggttcag	agacagctgc	60840
aagctcaacc	tggtagccta	acgattcgtg	tagcatacac	ataatattct	tagtatgatg	60900
ttaatgagtc	tatcatgaag	aaaacattcc	tcttatgagc	gtacaaatat	gagagatatt	60960
ctccttcctc	caattccact	ctcagcatct	ctccgtgtct	cctagagtca	agcagtcaat	61020
taccagtttc	agttatggaa	aatcaaaaat	ccaaaataag	taacg		61065