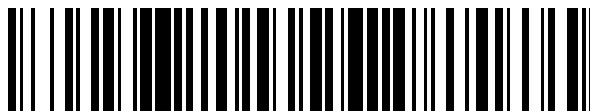


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 165**

21 Número de solicitud: 201430956

51 Int. Cl.:

**A01N 63/02** (2006.01)

**C12N 7/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**24.06.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**29.12.2015**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA (40.0%)**  
**Campus de Arrosadia s/n (OTRI) Edificio del**  
**Rectorado**  
**31006 Pamplona (Navarra) ES;**  
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES**  
**CIENTÍFICAS (40.0%) y**  
**INSTITUTO DE ECOLOGÍA, A.C. (20.0%)**

72 Inventor/es:

**ARRIZUBIETA, Maite;**  
**OIHANE, Simón;**  
**CABALLERO MURILLO, Primitivo y**  
**WILLIAMS, Trevor**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

54 Título: **Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de Helicoverpa armigera (HearSNPV), procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico**

57 Resumen:

Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* (HearSNPV), procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico.

Se describen dos nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera*, HearSNPV, HearSNPV-SP1B y HearSNPV-LB6, cada uno procedente de mezclas de genotipos obtenidas de localizaciones y cultivos diferentes. Cada uno de ellos tiene una actividad insecticida específica frente a larvas de *H. armigera* comparable a la de los insecticidas comerciales habituales. Además, la mezcla de los dos genotipos, particularmente en proporción 1:1 con viriones co-ocuidos de genotipos mezclados, es capaz de controlar las plagas de *H. armigera* en cultivo de tomate, siendo tan eficaz como los insecticidas utilizados habitualmente, químicos o biológicos. Su uso como bioinsecticida representa una tecnología segura para los vertebrados, por ser específico de artrópodos. Además puede producirse con facilidad y buen rendimiento por inoculación oral de larvas de *H. armigera* con cuerpos de occlusión de HearSNPV.

ES 2 555 165 A1

## DESCRIPCIÓN

Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* (HearSNPV), procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico

### Campo de la invención

- 5 La invención se adscribe al sector técnico de los plaguicidas biológicos de aplicación al control de plagas de insectos. Concretamente, la invención se refiere a dos nuevos genotipos de un nucleopoliedrovirus que es capaz de infectar a larvas del lepidóptero *Helicoverpa armigera* (Hübner, 1809), a composiciones que comprendan uno o varios de los nuevos genotipos, a un procedimiento para su producción y su uso para el control de plagas del mencionado insecto.

### 10 Antecedentes de la invención

En España el cultivo del tomate ocupa 59.300 hectáreas, con una producción mayor de 4,3 millones de toneladas al año, es el cuarto país productor de tomate, sólo por detrás de Estados Unidos (California), China e Italia ([http://www.magrama.gob.es/estadistica/pags/anuario/2011/AE\\_2011\\_13\\_06\\_27\\_01.pdf](http://www.magrama.gob.es/estadistica/pags/anuario/2011/AE_2011_13_06_27_01.pdf)). La mayor parte del tomate se cultiva en Extremadura (73%), Andalucía (13%) y valle del Ebro (10%) (<http://www.navarraagraria.com/n184/artoma11.pdf>). En Portugal, el cultivo de tomate también ocupa un lugar importante, con 15.300 hectáreas y una producción de más de 1,1 millones de toneladas ([http://www.ine.pt/ine\\_novidades/Estatisticas\\_Agricolas\\_2011/index.html#](http://www.ine.pt/ine_novidades/Estatisticas_Agricolas_2011/index.html#)). Entre las plagas que afectan al cultivo del tomate, la más importante es el taladro del tomate, *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) (Torres-Vila et al., 2003). A escala mundial, pocas plagas causan tantas pérdidas económicas como el noctúido *H. armigera* (Cunningham et al., 1999; Reed y Pawar, 1982). En España *H. armigera* ha sido una de las plagas clave en cultivos extensivos como el algodón y el maíz, pero desde hace algo más de una década está cobrando igual grado de importancia en los invernaderos hortícolas del Levante español, desde donde se ha extendido al resto de las regiones españolas y a Portugal (Torres-Vila et al., 2003). Actualmente está considerada como la especie fitófaga más problemática en gran parte de los cultivos de tomate al aire libre de la región mediterránea (Torres-Vila et al., 2003). Las larvas pueden atacar al cultivo en cualquier estado fenológico, sin embargo, el periodo preferido por las hembras para ovipositar es el de la floración. Su preferencia por las partes de la planta con alta concentración en nitrógeno, como las estructuras reproductivas (flor y fruto) y los puntos de crecimiento, hace que su acción influya de forma muy directa en la cosecha. Además, es una especie muy polífaga, y posee una gran movilidad, alta fecundidad y multivoltismo, por lo que sus niveles de población pueden variar rápidamente en el espacio y en el tiempo. Los controles de calidad de las empresas conserveras de tomate establecen el límite de daños entre el 2 y el 5% de los tomates cosechados. Si hay larvas presentes, este límite se reduce al 0-2% (Torres-Vila et al., 2003). Estos reducidos límites de calidad ponen de manifiesto la necesidad de un método de control eficaz contra la plaga *H. armigera*.

El control de *H. armigera* se realiza habitualmente mediante la aplicación de insecticidas químicos (Torres-Vila et al., 2003). Sin embargo, el uso indiscriminado de los insecticidas de síntesis ha acarreado diversos problemas, como el incremento de los costes de producción, aparición de resistencias a distintas materias activas, reducción de la fauna útil, disminución de la calidad por el incremento de los residuos químicos en frutos y derivados (Torres-Vila et al., 2000). Estos hechos han favorecido la búsqueda de otros métodos de control, entre ellos virus y otros microorganismos entomopatógenos (Moscardi, 1999).

La familia Baculoviridae (baculovirus) es la más ampliamente estudiada de todas las que afectan a insectos por su utilidad para el hombre, ya que presentan características muy deseables como bioinsecticidas: elevada patogenicidad, compatibilidad con los enemigos naturales de las plagas, alta especificidad (infectan específicamente a artrópodos) (Gröner,

- 1986), persistencia duradera en lugares protegidos de la luz ultravioleta, elevada transmisión horizontal y, por lo tanto, capacidad para originar epizootias (Caballero et al., 1992; Gelernter y Federici, 1986). Además se pueden formular de igual manera que los insecticidas químicos de síntesis, son perfectamente compatibles con éstos y pueden ser aplicados con equipos convencionales (Cherry y Williams, 2001). Se han recogido aislados de baculovirus en distintos lugares del mundo, los cuales han sido caracterizados a nivel biológico y bioquímico (Gelernter y Federici, 1986; Caballero et al., 1992; Hara et al., 1995). Además, algunos de ellos se encuentran actualmente registrados como insecticidas en varias partes del mundo y se utilizan en el control de plagas (Moscardi, 1999).
- Antiguamente los baculovirus se clasificaban en base a la morfología de los cuerpos de oclusión virales (OBs por sus siglas en inglés), comprendiendo dos géneros: *Nucleopolyhedrovirus*, en los que los cuerpos de oclusión están formados por poliedrina, con forma de poliedro irregular, y *Granulovirus* (GV), en los que los cuerpos de oclusión están formados por granulina, con forma de gránulo (Theilmann et al., 2005). Sin embargo, una clasificación más actual, basada en la filogenia (homología a nivel genómico), divide la familia Baculoviridae en cuatro géneros: *Alphabaculovirus* (los nucleopoliedrovirus [NPV] específicos de lepidópteros), *Betabaculovirus* (GV específicos de lepidópteros), *Deltabaculovirus* (NPV específicos de dípteros) y *Gammabaculovirus* (NPV específicos de himenópteros) (Jehle et al., 2006).
- Los baculovirus poseen un genoma circular de ADN de doble cadena envuelto por una cápsida de naturaleza proteica, formando la nucleocápsida, que a su vez queda rodeada por una envuelta trilaminar compuesta por una capa de proteínas entre dos capas de lípidos, la cual es adquirida durante la replicación del virus, constituyendo el virión (Caballero et al., 2001). Dicha membrana lipoproteica puede ser adquirida de dos maneras diferentes, constituyendo a su vez dos tipos de viriones. Si las nucleocápsidas permanecen en la misma célula en la que han sido formadas adquieren una membrana sintetizada *de novo*, dando lugar a los viriones derivados de cuerpos de oclusión (occlusion derived virus, ODV), los cuáles quedan después envueltos en una matriz formada por una única proteína dando lugar al cuerpo de oclusión (occlusion body, OB). Sin embargo, otras nucleocápsidas, una vez han sido sintetizadas, se mueven y abandonan la célula huésped, adquiriendo la membrana a partir de la membrana del citoplasma de la célula huésped cuando la atraviesa por puntos concretos donde se encuentra insertada una glicoproteína codificada por el virus (GP64 o proteína F, dependiendo del virus). A estos viriones se les denomina viriones brotados (budded virus, BV) y se encuentran libres en la cavidad hemocélica del huésped, siendo los responsables de propagar la infección a las células de distintos tejidos. En esta fase todos los baculovirus sintetizan grandes cantidades de poliedrina (en el caso de los nucleopoliedrovirus, NPVs) o granulina (en el caso de los granulovirus, GVs), las cuales cristalizan formando una matriz o cuerpo de oclusión (OB) con forma de poliedro irregular (poliedrina) o de gránulo (granulina). Por esa razón, a los OB de poliedrina se les conoce también como poliedros y a los de granulina se les conoce también como gránulos. Al final del proceso infeccioso, que se completa entre tres y seis días, la larva muere conteniendo en su cavidad hemocélica grandes cantidades de cuerpos de oclusión que son fácilmente observables al microscopio óptico. Como consecuencia del proceso infeccioso, el tegumento de la larva se degrada liberando millones de cuerpos de oclusión que contaminan el follaje de las plantas, los cuales constituyen el inóculo que sirve para dar origen a un nuevo proceso infeccioso en otros huéspedes susceptibles (Caballero et al., 2001).
- Por tanto, los baculovirus presentan dos tipos de viriones o partículas víricas infectivas que son morfológicamente y funcionalmente diferentes. Los ODVs están presentes en todos los baculovirus conocidos, y son las partículas infecciosas responsables de la infección primaria en las células epiteliales del mesenterón (tubo digestivo) y por tanto, responsables de la transmisión horizontal del virus entre los individuos susceptibles. Los BVs por su parte contienen siempre una sola nucleocápsida y son, en todos los casos, morfológicamente iguales (Fig. 1A). Estos BVs son las partículas infecciosas responsables de diseminar la infección entre

los órganos y tejidos de la cavidad hemocélica del huésped que son susceptibles, dando lugar a la infección secundaria, así como en los cultivos celulares *in vitro* (Caballero et al., 2001). En los cuerpos de oclusión de los NPVs quedan incluidos varios ODVs mientras que en el gránulo o GVs solamente uno. Morfológicamente, los ODVs de los nucleopoliedrovirus pueden ser de dos tipos distintos: los denominados simples (dando lugar a los nucleoplíedrovirus de tipo simple o single nucleopolyhedrovirus, SNPV) que contienen una única nucleocápsida por virión, o de tipo múltiple (nucleopoliedrovirus de tipo múltiple o multiple nucleopolyhedrovirus, MNPV) que contienen de una hasta varias nucleocápsidas por virión (Fig. 1B).

Los cuerpos de oclusión, ya sean poliedros o gránulos, proporcionan protección a los viriones preservando la capacidad infecciosa de estos virus fuera del huésped, ya que son capaces de persistir en el medio durante largos periodos en lugares protegidos de la luz ultravioleta, son insolubles en agua, resistentes a la putrefacción y desintegración por agentes químicos y también a tratamientos físicos como la congelación, la desecación o liofilización. En cambio, los cuerpos de oclusión son solubles en soluciones alcalinas, como las que se producen en el tubo digestivo de algunos insectos (pH 9-11), lo que permite la liberación de los ODVs para que comience la infección (Caballero et al., 2001).

Los baculovirus se han aislado de más de 500 especies de insectos, principalmente del orden Lepidoptera, entre las que se encuentran muchas de las plagas agrícolas más importantes. Además de una importante diversidad interespecifica, los baculovirus presentan una gran diversidad intraespecifica, la cual se ha demostrado tanto en la caracterización de diferentes aislados geográficos del mismo virus como dentro de un mismo aislado, ya que los aislados silvestres comprenden frecuentemente distintas variantes genotípicas. Para diferenciar y caracterizar tanto aislados como genotipos presentes dentro de un mismo aislado se recurre habitualmente al análisis del ADN viral con enzimas de restricción, ya que proporciona perfiles característicos de cada aislado o genotipo (Erlandson et al., 2007; Figueiredo et al., 1999; Harrison y Bonning, 1999).

Estas diferencias genómicas entre los distintos aislados y genotipos de un mismo virus pueden dar lugar a diferencias significativas en sus características insecticidas, como la patogenicidad, que se define como la cantidad de inóculo necesario para matar a un porcentaje de la población, la virulencia, o velocidad con la que se mata al insecto, y la productividad viral. Otras características fenotípicas que se pueden ver afectadas son el espectro de huésped, el tamaño de los cuerpos de oclusión y la licuefacción de las larvas (Cory et al., 2005; Harrison et al., 2012). Conocer la diversidad intrapoblacional de los baculovirus tiene, por tanto, especial importancia a la hora de diseñar bioinsecticidas, cuyas materias activas deberán incluir las cepas o genotipos con mayor potencial insecticida. Por otro lado, se sabe que poblaciones locales de insectos son más susceptibles a aislados nativos del virus (Barrera et al., 2011; Bernal et al., 2013a), por lo que sería conveniente seleccionar un aislado del virus con el mismo origen geográfico que las poblaciones a las que se desea combatir.

De forma natural las larvas de *H. armigera* se ven infectadas por un nucleopoliedrovirus conocido de forma abreviada como HearSNPV (*Helicoverpa armigera* single nucleopolyhedrovirus, género *Alphabaculovirus*). Se trata de un nucleopoliedrovirus de tipo simple (SNPV) que infecta también larvas de otros miembros de los géneros *Helicoverpa spp.* y *Heliothis spp.*, como por ejemplo larvas de *Helicoverpa zea*. Se han caracterizado aislados de HearSNPV en diferentes regiones del mundo, como China o Kenia (Chen et al., 2001; Ogembo et al., 2005). También se han obtenido aislados de este virus en España y Portugal (Figueiredo et al., 1999, 2009), donde provoca epizootias naturales en poblaciones de *H. armigera*. Hasta la fecha se han caracterizado varios aislados de este virus siendo los siguientes los más estudiados:

- Dos genotipos puros procedentes de China, cuyos genomas han sido completamente secuenciados, HearSNPV-G4 (Chen et al., 2001) y HearSNPV-C1 (Zhang et al., 2005), a los

que se hará referencia a lo largo de la presente memoria de forma abreviada como HearG4 y HearC1. Guo y colaboradores (2006) compararon la actividad biológica de estos dos genotipos. En términos de la relación concentración/dosis- mortalidad, HearC1 resultó 2,8 veces más patogénico que HearG4 frente a larvas de tercer estadio de una población de *H. armigera* procedente de China. Además, las larvas infectadas con HearC1 murieron 9 horas antes que las infectadas con HearG4. El artículo de Zhang y colaboradores del año 2005 compara los genomas de estos dos genotipos, observando una identidad en la secuencia de nucleótidos del 98,1%. La comparación de estos dos genomas muestra cuatro regiones variables entre estos dos genotipos, las regiones homólogas 1, 4 y 5 (hr1, hr4 y hr5) y la región *bro-b*. Las regiones homólogas (hr) son zonas intergénicas que están presentes en muchos de los baculovirus, y se encuentran localizadas múltiples veces a lo largo del genoma. Se caracterizan por la presencia de múltiples e imperfectas secuencias repetidas. En el genoma de HearSNPV aparecen cinco regiones homólogas. En la figura 1 del artículo de Chen y colaboradores (2000) aparecen los perfiles de restricción con las endonucleasas de restricción *Bam*HI, *Bgl*II, *Eco*RI, *Hind*III, *Kpn*I, *Pst*I, *Sac*I y *Xho*I (Fig. 2 de la presente solicitud). En la Tabla 1 de dicho artículo se muestran los tamaños estimados de los fragmentos de restricción generados por cada una de dichas endonucleasas de restricción (Tabla 1). Los genomas completos de HearG4 y de HearC1 están accesibles en la base de datos del GenBank con los números de acceso AF271059 y AF303045, respectivamente. El genotipo HearG4 se encuentra actualmente comercializado para el control de *H. armigera* en cultivo de algodón en China (Zhang, 1994).

Tabla 1: Tamaños estimados de los fragmentos de HearG4 obtenidos por digestión con *Bam*HI, *Bgl*II, *Eco*RI, *Hind*III, *Kpn*I, *Pst*I, *Sac*I y *Xho*I y tamaño total estimado del genoma (Chen et al., 2000).

Fragmento	<i>Bam</i> HI	<i>Bgl</i> II	<i>Eco</i> RI	<i>Hind</i> III	<i>Kpn</i> I	<i>Pst</i> I	<i>Sac</i> I	<i>Xho</i> I
A	37,3	24,5	14,1	22,2	55,5	39,0	65,0	36,5
B	31,8	18,5	13,9	16,5	34,2	36,8	22,3	34,6
C	14,4	15,8	9,8	14,7	23,6	32,3	19,3	20,0
D	14,0	14,8	9,1	12,8	9,8	11,8	9,7	11,0
E	12,7	13,7	9,0	11,6	6,1	6,1	9,4	10,9
F	7,7	12,1	6,8	10,8	0,9	3,4	4,4	7,0
G	3,9	7,1	6,4	10,2		0,6		4,4
H	3,3	5,9	6,0	10,1				3,5
I	1,9	4,9	6,0	7,3				2,2
J	1,8	4,3	5,8	6,5				
K	1,3	3,4	5,6	3,2				
L		2,6	4,7	2,7				
M		2,5	4,6	1,5				
N			4,5					
O			4,4					
P			4,3					

Q									3,7
R									3,3
S									3,1
T									1,7
U									1,0
V									0,8
W									0,5
X									0,5
Y									0,5
Total	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1

- 5 - Un aislado procedente de Kenia, HearSNPV-NNg1, al que se hará referencia en la presente memoria como HearNNg1, cuyo genoma también se encuentra completamente secuenciado (Ogembo et al., 2009). HearNNg1 fue seleccionado por Ogembo y colaboradores (2007) como el aislado con las mejores características para ser desarrollado como bioinsecticida frente a larvas de *H. armigera* en Japón. HearNNg1 resultó entre 3,2 y 82,6 veces más patogénico que el resto de aislados estudiados, y 311,5 veces más patogénico que el aislado chino HearG4, frente a larvas de tercer estadio. Además, el aislado NNg1 mató a las larvas de tercer estadio de *H. armigera* entre 0,4 y 1,8 días antes que el resto de aislados, y 4,3 días antes que el genotipo HearG4. En la figura 1 de dicho artículo se muestran los perfiles de restricción con las endonucleasas *BglII* y *XbaI* de los aislados caracterizados (Fig. 3 de la presente solicitud). En la Tabla 2 del mismo artículo se muestran los tamaños estimados de los fragmentos de restricción de los distintos aislados digeridos con las endonucleasas *BglII*, *XbaI* y *HindIII* (Tabla 2).
- 15 Tabla 2: Tamaños estimados de los fragmentos de HearNNg1 (NNg1) y otros aislados procedentes de Sudáfrica (NS2), Kenia (NMa1), Zimbabue (NZ3), Tailandia (NT1) y China (G4) obtenidos por digestión con *BglII*, *XbaI* y *HindIII* y tamaño total estimado de los genomas (Ogembo et al., 2007).

Fragmento	<i>BglII</i>						<i>XbaI</i>					
	NNg1	NS2	NMa1	NZ3	NT1	G4	NNg1	NS2	NMa1	NZ3	NT1	G4
A	23,7	25,5	25,5	23,7	23,7	25,5	14,2	14,2	14,2	14,2	14,2	14,2
B	18,7	18,7	18,7	18,7	18,7	18,7	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0
C	15,3	15,3	15,3	15,3	15,3	15,3	11,9	11,9	11,9	11,9	12,4	11,9
D	15,0	15,0	15,0	15,0	13,3	15,0	10,6	10,6	10,6	10,6	11,9	10,6
E	13,3	13,3	13,3	13,3	12,4	13,3	9,3	9,3	9,3	9,3	10,6	9,3
F	12,4	12,4	12,4	11,5	10,7	12,4	9,1	9,1	7,2	9,1	9,3	9,1
G	10,7	10,7	10,7	10,7	9,4	6,9	7,2	7,2	6,2	7,2	9,1	7,2
H	9,4	6,9	6,9	6,9	8,8	5,8	6,2	6,2	6,1	6,2	6,2	6,2

ES 2 555 165 A1

I	4,3	4,3	4,3	4,3	6,9	5,0	6,1	6,1	5,9	6,1	5,9	5,9
J	3,3	3,3	3,3	3,3	4,3	4,3	5,9	5,9	5,7	5,8	5,7	5,8
K	2,7	2,6	2,6	3,2	3,3	3,3	5,7	5,7	5,5	5,7	5,5	5,7
L	2,5	1,3	1,3	2,6	2,7	2,6	5,5	5,5	5,4	5,5	4,0	5,5
M	-	-	-	1,3	2,5	2,5	5,4	5,4	4,8	5,4	3,6	4,0
N							3,4	4,8	4,6	4,8	3,3	3,3
O							3,2	4,6	3,6	3,4	3,2	3,2
P							3,1	4,4	3,2	3,2	2,1	2,5
Q							1,9	3,6	1,6	1,6	1,6	2,1
R							1,6	3,1	1,2	1,2	1,2	1,9
S							1,2	1,9	1,1	1,1	1,1	1,6
T							1,1	1,6	1,0	1,0	1,0	1,3
U							1,0	1,2	-	-	-	1,2
V								1,1	-	-	-	1,1
W								1,0	-	-	-	-
Total	129,3	131,3	129,3	129,8	132	130,6	137,4	126,6	122,1	126,2	124,9	126,6

Tabla 2 Continuación

Fragmento	<i>Hind</i> III					
	NNg1	NS2	NMa1	NZ3	NT1	G4
A	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6
B	14,5	17,1	17,1	17,1	14,5	14,5
C	13	13,5	13,5	13,5	14,5	14,5
D	11	13	13	13	13	13
E	10,8	11	11	11	11	11
F	10,7	10,8	10,4	10,8	10,8	10,7
G	10,4	10,4	10	10,4	10,4	10,4
H	10	10	8,2	10	10	10
I	7,7	8,2	7,5	7,5	7,5	7,5
J	7,5	7,5	4	3,3	6,7	6,7
K	6,7	3,3	3,3	2,6	4	3,3
L	3,3	2,6	3	1,9	2,6	2,6
M	2,6	1,5	2,6	1,5	1,5	1,5
N	1,5		1,5	-	-	-

O						
P						
Q						
R						
S						
T						
U						
V						
W						
Total	131,5	132,3	127,7	125,2	132,2	131,4

Por otro lado, el artículo de Ogembo y colaboradores (2009) compara el genoma de HearNNg1 con los genomas de los genotipos chinos HearC1 y HearG4, así como con el genoma del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa zea* (HzSNPV). El genotipo NNg1 muestra las mayores diferencias con los genomas de HearC1, HearG4 y HzSNPV en las regiones homólogas (hr) y en los genes *bro*, al igual que ocurría en la comparación de los genomas de HearC1 y HearG4. El genoma completo de HearNNg1 está accesible en la base de datos del GenBank con el número de acceso AP010907.

- Un aislado procedente de Australia, HearSNPV-Aus, al que se hará referencia en la presente memoria de la forma abreviada HearAus, cuyo genoma ha sido completamente secuenciado y está disponible en la base de datos del GenBank con el número de acceso JN584482.

- Siete aislados procedentes de la Península Ibérica, cinco españoles, HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7 y HearSP8, y dos portugueses, HearPT1 y HearPT2 (Arrizubieta et al., 2014; Figueiredo et al., 1999, 2009). Figueiredo y colaboradores (1999) seleccionaron el aislado HearSP1 como el aislado con las mejores características insecticidas, ya que fue dos veces más patogénico que el aislado HearSP2 frente a larvas de segundo estadio de una población de *H. armigera* procedente de Portugal. Posteriormente, en un nuevo estudio realizado por Figueiredo y colaboradores (2009) se determinó que los aislados HearSP7, HearPT1 y HearPT2 presentaban las características más favorables como bioinsecticidas, pero en este trabajo no se incluyó el aislado HearSP1. En un estudio realizado recientemente en nuestro laboratorio en el que se compararon todos estos aislados de la Península Ibérica, se seleccionó el aislado HearSP1 por sus mejores características insecticidas contra *H. armigera*, ya que aunque presenta la misma patogenicidad que el resto de aislados estudiados, es el más virulento y además se encuentra entre los más productivos en términos de la cantidad de cuerpos de oclusión producidos en cada insecto infectado (Arrizubieta et al., 2014). En la figura 1B del artículo de Figueiredo y colaboradores (2009) aparecen los perfiles de restricción con la endonucleasa *BglII* de los aislados españoles HearSP1, HearSP2, HearSP3, HearSP4, HearSP7 y HearSP8, y de los aislados portugueses HearPT1 y HearPT2 (Fig. 4A de la presente solicitud). La figura 1 del artículo de Arrizubieta y colaboradores (2014) muestra los perfiles de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1, HearPT2 y HearG4 con la endonucleasa *EcoRI* (Fig. 4B de la presente solicitud), y en la Tabla 1 de dicho artículo se indican los tamaños de los fragmentos de restricción (Tabla 3).

Tabla 3. Tamaños estimados de los fragmentos de HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1, HearPT2 y HearG4, y tamaño real de los fragmentos de HearG4



ES 2 555 165 A1

generados *in silico* (G4\*) a partir de la secuencia (AF271059) obtenidos por digestión con *EcoRI* y tamaño total estimado de los genomas (Arrizubieta et al., 2014).

Fragmento	Aislados HearSNPV								
	SP1	SP2	SP4	SP7	SP8	PT1	PT2	G4	G4*
A	13,4	13,4	13,4	13,2	13,4	13,4	13,4	14,3	14,13
B	10,7	13,2	10,7	10,0	10,7	10,7	10,7	13,4	13,45
C	9,3	10,7	9,3	9,3	9,0	9,3	9,3	10,1	10,15
D	9,2	9,3	9,2	9,0	8,2	9,0	9,2	9,0	9,05
E	8,2	9,2	8,2	8,2	7,5	8,2	8,2	6,6	6,64
F	7,1	7,1	7,1	7,1	6,3	7,5	7,5	6,4	6,36
G	6,3	6,3	6,3	6,3	6,0	6,3	6,3	6,3	6,29
H	6,0	6,0	6,0	6,0	5,9	6,0	6,0	6,0	5,99
I	5,9	5,9	5,9	5,9	5,8	5,9	5,9	5,8	5,84
J	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,84
K	5,8	5,7	5,8	5,8	5,7	5,8	5,8	5,7	5,67
L	5,7	5,3	5,7	5,7	4,9	5,3	5,7	4,8	4,75
M	5,3	4,9	4,9	4,9	4,6	4,9	5,3	4,6	4,58
N	4,9	4,6	4,6	4,6	4,4	4,6	4,9	4,4	4,42
O	4,6	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,6	4,4	4,40
P	4,4	4,4	4,4	4,4	3,3	4,4	4,4	4,1	4,14
Q	4,4	3,3	3,3	3,3	3,0	3,3	4,4	3,7	3,68
R	3,3	3,0	3,0	3,0	2,8	3,0	3,3	3,4	3,36
S	3,0	2,8	2,8	2,8	1,7	2,8	3,0	3,0	3,0
T	2,8	1,7	1,7	1,7	1,0	1,7	2,8	2,8	2,83
U	1,7	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,7	1,7	1,74
V	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	1,0	1,5	1,48
X	1,0	0,8	0,8	0,8	-	0,8	1,0	1,0	1,00
Y	0,8	-	-	-	-	-	0,8	0,8	0,78
Z	0,5	-	-	-	-	-	-	-	0,48
a	0,4	-	-	-	-	-	-	-	0,45
b	0,4	-	-	-	-	-	-	-	0,41
c	0,3	-	-	-	-	-	-	-	0,31

d	0,18	-	-	-	-	-	-	-	0,18
e	0,02	-	-	-	-	-	-	-	0,02
Total	132,4	129,8	125,3	124,2	116,2	125,1	131,0	129,6	131,4

La diferencia en el número de fragmentos de los distintos genotipos con los del genotipo HearG4 generados *in silico* se debe a que su genoma se encuentra completamente secuenciado, por lo que se detectan fragmentos de pequeño tamaño que son imposibles de detectar mediante el análisis de patrones de bandas ya que no son visibles en los perfiles REN. En el caso de HearSP1, los fragmentos de pequeño tamaño fueron detectados mediante amplificación por PCR y secuenciación del fragmento amplificado utilizando primers diseñados en los extremos de los fragmentos clonados (Arrizubieta et al., 2014).

Tras la selección de la materia activa adecuada, antes de comercializar un bioinsecticida es necesario realizar ensayos de campo para comprobar su eficiencia en las condiciones en las que se va a aplicar, ya que su efectividad en campo puede variar respecto a la obtenida en condiciones controladas de laboratorio. Sin embargo, para llevar a cabo dichos ensayos y poder tratar así superficies extensas de cultivo se necesitan conseguir grandes cantidades de cuerpos de oclusión, siendo necesario desarrollar un sistema de producción masiva del virus. Actualmente, la metodología empleada para la producción masiva de la mayoría de los baculovirus es la producción *in vivo* en huéspedes permisivos (Kalia et al., 2001; Lasa et al., 2007). Esta técnica consiste en alimentar larvas susceptibles con dieta artificial contaminada superficialmente con una suspensión de cuerpos de oclusión. Algunos de los aspectos esenciales de esta metodología, como la dieta artificial de insectos o los métodos de cría masiva deben ser desarrollados específicamente para cada sistema huésped-patógeno (Lasa et al., 2007). Por otro lado, en Estados Unidos se ha desarrollado un sistema de producción de HearSNPV que implica tanto la producción *in vivo* como *in vitro* (Patente de EEUU nº US 7521219 B2). Esta técnica consiste en multiplicar primero el virus en larvas de *H. armigera*, y posteriormente realizar un número limitado de pases seriados en células para conseguir una gran cantidad de cuerpos de oclusión.

Como consecuencia de las cada vez más frecuentes resistencias desarrolladas por las larvas de *H. armigera* a los insecticidas químicos de síntesis, la cantidad aplicada necesaria para que este tipo de sustancias consiga el efecto deseado se están viendo incrementada progresivamente. En la Península Ibérica, debido a la gran superficie cultivada de tomate, entre otros, este hecho se está convirtiendo en un problema cuyas consecuencias son tremendamente negativas para agricultores, consumidores y el medio ambiente.

La contaminación de los suelos, acuíferos y demás espacios naturales, el efecto sobre otros organismos vivos, así como el aumento de los costes de producción de los productos agrícolas y la disminución de la calidad de los mismos suponen una seria amenaza para varios sectores estratégicos en la Península Ibérica. Debido a las resistencias desarrolladas por las larvas de *H. armigera* a los insecticidas químicos de síntesis, sería interesante disponer de una alternativa con buena capacidad insecticida y que además tuviera un espectro de huéspedes muy reducido, para no perjudicar a los enemigos naturales ni otros organismos beneficiosos, como por ejemplo un agente de control biológico. Dentro de ellos, sería especialmente deseable que fuera un método de control eficiente para la Península Ibérica, y que fuera lo suficientemente potentes para solventar las amenazas y problemas que presentan las plagas de *H. armigera* en la Península Ibérica. Además de presentar una elevada eficacia para las plagas de la Península Ibérica, sería interesante que su método de producción también lo fuera, para que el coste de su producción y la cantidad de insecticida a aplicar no implicara elevaciones de costes que no lo hicieran competitivo.

La invención proporciona una solución eficaz a ese problema.

### Sumario de la invención

La presente invención se basa en la obtención de nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera*, los cuales fueron aislados mediante purificación *in vitro*. Dos de estos genotipos se purificaron a partir del aislado HearSNPV-SP1 (HearSP1) (Figueiredo et al., 1999), denominados HearSNPV-SP1A y HearSNPV-SP1B (o de forma abreviada HearSP1A y HearSP1B), mientras que otros seis genotipos se aislaron a partir de larvas muertas durante una epizootia producida en laboratorio en la segunda generación de una población de *H. armigera* procedente de un cultivo de algodón de Lebrija (Sevilla), denominados HearSNPV-LB1, HearSNPV-LB2, HearSNPV-LB3, HearSNPV-LB4, HearSNPV-LB5 y HearSNPV-LB6 (o de forma abreviada HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6). Dichos genotipos son distintos de todos los aislados y genotipos caracterizados hasta el momento.

Sorprendentemente, los ensayos realizados con estos genotipos demuestran que dos de los nuevos genotipos aislados HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), y en particular, la mezcla de los mismos HearSNPV-SP1B:LB6 en proporción 1:1, se encuentran entre los nucleopoliedrovirus más activos que han sido desarrollados como bioinsecticidas hasta la fecha.

Este producto representa una tecnología limpia y segura ya que no deja residuos tóxicos sobre los suelos ni las cosechas y no es tóxico para el hombre ni otros animales, incluidos los enemigos naturales de las plagas, como los depredadores y parasitoides.

Además, estos nucleopoliedrovirus tienen la ventaja adicional de la facilidad y buen rendimiento en su producción.

Así, en un primer aspecto, el objeto de la presente invención se refiere a un nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* (HearSNPV) que pertenece a un genotipo seleccionado del grupo de:

- i) los genotipos de HearSNPV depositados en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) con los números de depósito CNCM I-4806 (HearSNPV-SP1B), CNCM I-4807 (HearSNPV-LB6), o
- ii) los genotipos cuyo genoma está representado por SEQ ID NO:13 (HearSNPV-SP1B), o SEQ ID NO:14 (HearSNPV-LB6).

Dicho nucleopoliedrovirus puede estar en distintas formas, ya sea la de partícula vírica o virión, o en forma de cuerpos de oclusión, que es la forma en la que los nucleopoliedrovirus se encuentran en la naturaleza, y por tanto la forma que ingieren las larvas. Un cuerpo de oclusión puede contener viriones de solo uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), o viriones de más de uno de dichos genotipos co-ocuidos dentro del mismo cuerpo de oclusión. Los viriones pueden ser viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODV) (la forma de propagación que queda incluida en los cuerpos de oclusión y que se libera en el intestino de las larvas tras la disolución de la poliedrina), o viriones brotados (BV) (la forma mediante la cual se propaga la infección a los distintos tejidos de un insecto infectado, y que puede encontrarse también en cultivos celulares).

También es un aspecto de la presente invención un cuerpo de oclusión que contiene varios viriones, en el que al menos uno de ellos pertenece a un genotipo del nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* seleccionado del grupo de HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807). El cuerpo de oclusión puede contener varios viriones de un mismo genotipo o bien viriones de genotipos diferentes co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión. Cuando los viriones sean de un mismo genotipo, éste podrá ser cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B ó HearSNPV-LB6. Mientras que cuando se trate de viriones co-

ocuidos, los genotipos co-ocuidos podrán ser de cualquiera de HearSNPV-SP1B y/o HearSNPV-LB6, en distintas proporciones. Además, también pueden estar incluidos en la mezcla viriones de otros genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* o puede ser que todos los viriones pertenezcan a alguno de los genotipos del grupo de HearSNPV-SP1B y HearSNPV-LB6. En cualquiera de los casos los viriones contenidos en los cuerpos de oclusión serán viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs).

Los genotipos HearSNPV-SP1B y HearSNPV-LB6 pueden distinguirse por la secuencia específica que presentan en ciertas zonas de sus genomas, de gran variabilidad, como son las regiones del genoma conocidas como regiones homólogas (hr) 1 y 5 (hr1 y hr5), tal como se describe en los ejemplos de la presente solicitud. Así, son también posibles realizaciones de este aspecto de la invención los cuerpos de oclusión que contienen al menos un virión (ODV) cuyo genoma comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por:

- i) SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:6 (las secuencias específicas de la región homóloga 1 (hr1) amplificadas por PCR utilizando los cebadores F-hr1 y R-hr1 en ejemplos de la presente solicitud, pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).
- ii) SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO:8 (las secuencias específicas de la región homóloga 5 (hr5) amplificadas por PCR utilizando los cebadores F-hr5 y R-hr5 en ejemplos de la presente solicitud, pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).
- iii) SEQ ID NO:9 o SEQ ID NO:10 (las secuencias completas de la región homóloga 1 (hr1), pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).
- iv) SEQ ID NO:11 o SEQ ID NO:12 (las secuencias completas de la región homóloga 5 (hr5), pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).

Otro aspecto de la invención es una composición que contiene nucleopoliedrovirus de al menos uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), o combinaciones de los mismos. Como en el caso anterior, los nucleopoliedrovirus pueden estar en distintas formas, como la de viriones libres o, preferiblemente, en forma de cuerpos de oclusión, que pueden tener un número variable de viriones co-ocuidos (viriones que, como se comentó previamente, serán viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs)). En este caso, los viriones contenidos en el cuerpo de oclusión pueden ser de un solo genotipo o de varios, siempre y cuando al menos uno de los genotipos sea HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807). Por tanto, este aspecto de la invención se refiere a una composición que comprenda un nucleopoliedrovirus de la invención o un cuerpo de oclusión de la invención. En particular, son realizaciones posibles de la invención las que comprendan las mezclas de viriones de distintos genotipos con las que se realizaron los ensayos descritos más adelante en los ejemplos de la presente invención, con preferencia por las composiciones que comprendan una mezcla de viriones de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).

Los distintos genotipos pueden estar en cualquier proporción relativa, preferiblemente en la proporción que mostró los mejores resultados en los ejemplos que se describen más adelante, es decir, aquella en la que los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) están en la proporción HearSNPV-SP1B:HearSNPV-LB6 1:1.

Adicionalmente, las composiciones de la invención pueden comprender cualquier excipiente o vehículo apropiado en el sector agrícola, con preferencia por aquellos que lo hagan apto para ser aplicado según cualquiera de los métodos habituales en agricultura: pulverización, ya sea a

nivel de suelo o aérea, aplicación en suspensión o en forma de polvo, o por cualquier tipo de sistema de riego. La composición podrá estar en cualquier forma, como puede ser en forma acuosa o en forma sólida. La composición podrá contener cualquier otro componente, preferiblemente aquellos de particular interés agrícola; así, los nucleopoliedrovirus simples de *H. armigera* podrán estar mezclados, por ejemplo, con un abono, un fertilizante o un plaguicida, o mezclas de los mismos. Un caso concreto puede ser aquel en la que la composición de la invención comprende adicionalmente un insecticida basado en la bacteria *Bacillus thuringiensis* seleccionado entre endosporas de dicha bacteria, cristales de proteínas Cry o mezclas de los mismos.

- 5
- 10 Por otro lado, posibles realizaciones de dicha invención son también las composiciones que pueden comprender agentes potenciadores del efecto patogénico del nucleopoliedrovirus sobre el lepidóptero.

Un aspecto adicional de la invención es el uso como insecticida de al menos uno de los nucleopoliedrovirus de la presente invención, o de una composición que contenga al menos uno de ellos. El insecto que se desea controlar es preferiblemente *H. armigera*, en concreto cuando se encuentra en forma de larva u oruga. Se prefiere que los nucleopoliedrovirus estén en forma de cuerpos de oclusión, ya que es la forma que comúnmente ingieren las larvas. Se prefiere también que la composición contenga un mezcla de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), preferiblemente las mezclas en las que dichos genotipos estén en la proporción HearSNPV-SP1B:HearSNPV-LB6 1:1.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la producción de cuerpos de oclusión que comprende una etapa en la que se alimentan larvas de *H. armigera* con una dieta artificial que contiene cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* con viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos.

Es también un aspecto de la invención un método para identificar la presencia en una muestra de un genotipo del nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* seleccionado entre HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) que comprende las etapas de:

- 30 i) amplificar mediante PCR el ADN extraído de dicha muestra utilizando una pareja de cebadores, que amplifican en la región homóloga (hr, del inglés homologous region) 1 o 5, que se selecciona entre las formadas por:
- a. SEQ ID NO:1 (F-hr1) y SEQ ID NO:2 (R-hr1), o
- b. SEQ ID NO:3 (F-hr5) y SEQ ID NO:4 (R-hr5);
- 35 ii) analizar el fragmento amplificado para determinar su tamaño o su secuencia;
- iii) digerir el fragmento amplificado con la endonucleasa *Ndel*;
- iv) analizar los fragmentos generados tras la digestión para determinar el número de fragmentos y el tamaño de cada uno de ellos;
- v) concluir que está presente uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) si:
- 40 a. el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 tiene:
- i. un tamaño de 2.177 (HearSNPV-SP1B) ó 2.117 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;
- ii. la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *Ndel* genera 6 fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 5 fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-LB6);

- iii. la secuencia representada por SEQ ID NO:5 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:6 (HearSNPV-LB6);

o, alternativamente,

- b) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4 tiene:
  - 5 i. un tamaño de 2.326 (HearSNPV-SP1B) ó 2.330 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;
  - ii. la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *NdeI* genera 4 fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 3 fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos (HearSNPV-LB6);
  - 10 iii. la secuencia representada por SEQ ID NO:7 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:8 (HearSNPV-LB6).

La invención se explicará con más detalle mediante las Figuras y Ejemplos que aparecen a continuación.

### Descripción de las figuras

15 **Figura 1.** (A) Fotos al microscopio de transmisión y representación esquemática de viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs) y de viriones brotados (BVs), y (B) de nucleopoliedrovirus de tipo múltiple (MNPV) con viriones con un número variable de nucleocápsidas, y de tipo simple (SNPV) con viriones con una única nucleocápsida.

20 **Figura 2.** Perfiles de restricción del aislado HearSNPV-G4 obtenidos tras la digestión del ADN genómico con las endonucleasas *BamHI*, *BglII*, *EcoRI*, *HindIII*, *KpnI*, *PstI*, *SacI* y *XhoI*. A la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular Lambda ( $\lambda$ ) digerido con *BamHI-EcoRI-HindIII*, y sus tamaños se indican en kilobases (Chen et al., 2000).

25 **Figura 3.** Perfiles de restricción de distintos aislados de HearSNPV: NNg1 (procedente de Kenia), NS2 (Sudáfrica), NMa1 (Kenia), NZ3 (Zimbabue) y NT1 (Tailandia) obtenidos tras la digestión del ADN genómico con las endonucleasas *BglII* (A) y *XbaI* (B). A la izquierda de las figuras se muestra el marcador de peso molecular Lambda ( $\lambda$ ) digerido con *HindIII* (MI) y con *EcoRI-HindIII* (MII), y sus tamaños se indican en kilobases (Ogembo et al., 2007).

30 **Figura 4.** (A) Perfiles de restricción de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP3, HearSP4, HearSP5, HearSP6, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 tras la digestión del ADN genómico con la endonucleasa *BglII*; a la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular Lambda ( $\lambda$ ) digerido con *HindIII*, y sus tamaños se indican en pares de bases (Figueiredo et al., 2009). (B) Perfiles de restricción de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1, HearPT2 y HearG4 con la endonucleasa *EcoRI*; a la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular HyperLadder I (Bioline), y sus tamaños se indican en kilobases (Arrizubieta et al., 2014).

35 **Figura 5.** Patrón de bandas obtenido en gradiente continuo de sacarosa tras la centrifugación de los ODVs obtenidos de (A) HearSNPV y (B) AcMNPV. Los asteriscos blancos indican las bandas que representan los ODVs. Como se puede observar en el panel A sólo es visible una banda, por tanto todos los viriones presentan la misma morfología, conteniendo una única nucleocápsida. Sin embargo, en el panel B se observan varias bandas, cada una de ellas representa ODVs con un número determinado de nucleocápsidas, dependiendo del número de nucleocápsidas tendrán mayor o menor peso, apareciendo a menor o mayor altura.

40

45 **Figura 6.** Representación esquemática de una mezcla de cuerpos de oclusión de distintos genotipos, donde cada cuerpo de oclusión está formado por ODVs de un mismo genotipo, y de una mezcla de genotipos co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión, donde cada cuerpo de oclusión está formado por ODVs de distintos genotipos.

**Figura 7.** (A) Electroforesis de los fragmentos de restricción obtenidos al tratar el ADN viral del aislado HearSP1 y de los genotipos HearSP1A y HearSP1B con las endonucleasas de restricción *Bgl*II y *Eco*RI. (B) Electroforesis de los fragmentos de restricción obtenidos al tratar el ADN viral de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 y de los genotipos HearG4, HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 con la endonucleasa de restricción *Eco*RI. (C) Electroforesis de los fragmentos de restricción obtenidos al tratar el ADN viral de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 y de los genotipos HearG4, HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 con la endonucleasa de restricción *Bgl*II. A la izquierda de las figuras se muestra el marcador de peso molecular 1 kb (NIPPON Genetics, Europe GmbH), y los tamaños de sus fragmentos se indican en kilobases.

**Figura 8.** (A) Fragmentos obtenidos al amplificar mediante PCR las zonas de variabilidad de la región homóloga hr1 (cebadores identificados por SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2) y hr5 (cebadores identificados por SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4) de los genotipos HearSP1B y HearLB6, del aislado HearSP1 y del genotipo chino HearG4, siendo c-: control negativo sin ADN viral. A la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular 1 kb (NIPPON), y los tamaños de sus fragmentos se indican en kilobases. (B) Fragmentos obtenidos tras digerir con la endonucleasa *Nde*I los fragmentos obtenidos mediante PCR de las zonas de variabilidad hr1 y hr5 de los genotipos HearSP1B y HearLB6, del aislado HearSP1 y del genotipo chino HearG4. A la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular 100 pb (NIPPON Genetics, Europe GmbH), y los tamaños de sus fragmentos se indican en pares de bases.

**Figura 9.** (A) Alineamiento de las secuencias de nucleótidos de los fragmentos amplificados mediante PCR de la región homóloga 1 (hr1) correspondiente a los genotipos HearSP1B y HearLB6 y a los aislados HearG4, HearC1, HearNNg1 y HearAus. (B) Alineamiento de las secuencias de nucleótidos de los fragmentos amplificados mediante PCR de la región homóloga 5 (hr5) correspondiente a los genotipos HearSP1B y HearLB6 y a los aislados HearG4, HearC1, HearNNg1 y HearAus.

**Figura 10.** Producción media de cuerpos de oclusión ( $\times 10^7$  cuerpos de oclusión/larva) en larvas de segundo estadio de *H. armigera* tras ser infectadas con los genotipos individuales HearSP1A y HearSP1B y con el aislado HearSP1. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación iguales que acompañan a los valores indican que no hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P > 0,05$ ).

**Figura 11.** Producción media de cuerpos de oclusión ( $\times 10^8$  cuerpos de oclusión/larva) en larvas de segundo estadio de *H. armigera* tras ser infectadas con los genotipos individuales HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 y con el aislado HearSP1. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P < 0,05$ ).

**Figura 12.** Producción media de cuerpos de oclusión ( $\times 10^7$  cuerpos de oclusión/larva) en larvas de segundo estadio de *H. armigera* tras ser infectadas con los genotipos individuales HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3 y HearLB6 y con las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P < 0,05$ ).

**Figura 13.** Porcentaje de mortalidad debido a la infección, de supervivencia (o alcanzaron el estado de pupa) y de canibalismo en larvas de tercer, cuarto y quinto estadio ( $L_3$ ,  $L_4$  y  $L_5$ ), sanas e infectadas con la concentración letal 90% ( $CL_{90}$ ) de la mezcla co-ocuida HearSP1B:LB6 a diferentes densidades larvarias (1, 5, 10 y 20 larvas por caja). Las letras de

significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P < 0,05$ ).

5 **Figura 14.** Porcentaje de mortalidad larvaria tras inocular larvas de *H. armigera* recién mudadas al tercer, cuarto y quinto estadio ( $L_3$ ,  $L_4$  y  $L_5$ ) y un día después de la muda ( $L_3+1$ ,  $L_4+1$  y  $L_5+1$ ) con una concentración letal 95% ( $CL_{95}$ ), 90% ( $CL_{90}$ ) ó 80% ( $CL_{80}$ ) de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P < 0,05$ ).

10 **Figura 15.** (A) Producción media de cuerpos de oclusión ( $\times 10^8$  cuerpos de oclusión/larva) en larvas de *H. armigera* recién mudadas al tercer, cuarto y quinto estadio ( $L_3$ ,  $L_4$  y  $L_5$ ) y un día después de la muda a dichos estadios ( $L_3+1$ ,  $L_4+1$  y  $L_5+1$ ) inoculadas con una concentración letal 95% ( $CL_{95}$ ), 90% ( $CL_{90}$ ) ó 80% ( $CL_{80}$ ) de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6. (B) Producción media de cuerpos de oclusión ( $\times 10^{10}$  cuerpos de oclusión/100 larvas) en larvas de *H. armigera* recién mudadas a  $L_3$ ,  $L_4$  y  $L_5$  y un día después de la muda a dichos estadios ( $L_3+1$ ,  $L_4+1$  y  $L_5+1$ ) inoculadas con la  $CL_{95}$ ,  $CL_{90}$  y  $CL_{80}$  de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P < 0,05$ ).

15

20 **Figura 16.** Producción media de cuerpos de oclusión ( $\times 10^9$  cuerpos de oclusión/larva) en larvas de quinto estadio ( $L_5$ ) de *H. armigera* inoculadas con la concentración letal 95% ( $CL_{95}$ ) de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 e incubadas a 23, 26 y 30°C. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación iguales que acompañan a los valores indican que no hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P > 0,05$ ).

25 **Figura 17.** Porcentaje de mortalidad obtenido en larvas de segundo estadio de *H. armigera* recogidas en plantas de tomate tratadas en condiciones de laboratorio. Las larvas fueron recogidas a los 1, 3 y 5 días después de la aplicación de HearSNPV a tres concentraciones ( $10^6$ ,  $10^7$  y  $10^8$  cuerpos de oclusión/ml) de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6, y criadas individualmente en el laboratorio en vasos con dieta semisintética hasta la muerte o pupación.

30 **Figura 18.** Porcentaje de frutos dañados en cultivo de tomate en invernadero 10 días después de la aplicación de Turex, Spintor y HearSNPV. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P < 0,05$ ).

35 **Figura 19.** Porcentaje de mortalidad larvaria observada en cultivo de tomate en invernadero 10 días después de la aplicación de Turex, Spintor y HearSNPV. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ( $P < 0,05$ ).

40 **Figura 20.** Porcentaje de actividad insecticida residual (Turex, Spintor y HearSNPV) en las hojas de tomate en invernadero a lo largo del tiempo, respecto a la cantidad de insecticida presente en las hojas de tomate a una hora después de la aplicación de los tratamientos. Las barras verticales indican el error estándar.

**Figura 21.** Cantidad de actividad insecticida residual por gramo de hoja de tomate en invernadero 1, 72, 144 y 216 horas (0, 3, 6 y 9 días) después de la aplicación de los tratamientos: A) Turex (mg), B) Spintor ( $\mu$ l) y C) HearSNPV (cuerpos de oclusión). Las barras verticales indican el error estándar.

45 **Figura 22.** Porcentaje de frutos dañados, ya sean cicatrizados o frescos, en cultivo de tomate al aire libre después de la aplicación de HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban durante (A) la primera, (B) segunda, (C) tercera, y (D) cuarta quincena. Las letras de



significación diferentes que aparecen en las columnas en cada grupo indican que hay diferencias significativas dentro de cada grupo entre los distintos tratamientos ( $P < 0,05$ ).

5 **Figura 23.** Porcentaje de frutos dañados cosechados, ya sean rojos podridos, rojos cicatrizados o verdes picados, en cultivo de tomate al aire libre, después de la aplicación de HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban. Las letras de significación diferentes que aparecen en las columnas en cada grupo indican que hay diferencias significativas dentro de cada grupo entre los distintos tratamientos ( $P < 0,05$ ).

10 **Figura 24.** Toneladas de A) tomates verdes, tanto picados como sanos y B) tomates rojos sanos, cicatrizados o podridos por hectárea en cultivo al aire libre después de la aplicación de HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban. Las letras de significación diferentes que aparecen en las columnas en cada grupo indican que hay diferencias significativas dentro de cada grupo entre los distintos tratamientos ( $P < 0,05$ ).

15 **Figura 25.** Porcentaje de actividad insecticida residual (HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban) presente en hojas de tomate en cultivo al aire libre a lo largo del tiempo, respecto a la cantidad de insecticida presente en las hojas de tomate a una hora después de la aplicación de los tratamientos. Las barras verticales indican el error estándar.

20 **Figura 26.** Cantidad de actividad insecticida residual por gramo de hoja de tomate en cultivo al aire libre 1, 72, 168 y 240 horas (0, 3, 7 y 10 días) después de la aplicación de los tratamientos: A) HearSP1B:LB6 (cuerpos de oclusión), B) HearSP1 (cuerpos de oclusión), C) Spintor ( $\mu$ l), D) Turex (mg) y E) Dursban (mg). Las barras verticales indican el error estándar.

### Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención se refiere a la obtención de nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* (Fig. 5). Dichos genotipos se han aislado de dos maneras diferentes:

25 i) a partir del aislado HearSNPV-SP1 (o, de forma más abreviada HearSP1), mediante un ensayo de placa con cultivo celular *in vitro*. Los genotipos presentes en dicho aislado, diferentes de todos los aislados y genotipos caracterizados hasta el momento, se han denominado HearSNPV-SP1A y HearSNPV-SP1B (o, de forma abreviada, HearSP1A y HearSP1B).

30 ii) a partir de larvas muertas durante una epizootia en laboratorio en la segunda generación de una población de *H. armigera* procedente de un cultivo de algodón de Lebrija (Sevilla). Los genotipos obtenidos de dichas larvas, distintos de todos los aislados y genotipos caracterizados hasta el momento, se han denominado HearSNPV-LB1, HearSNPV-LB2, HearSNPV-LB3, HearSNPV-LB4, HearSNPV-LB5 y HearSNPV-LB6 (o, de forma más abreviada, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6). Cada uno de estos genotipos procede de una larva individual muerta por dicha epizootia. La ausencia de bandas submolares en los perfiles de restricción, sugiere que estos genotipos son genotipos puros ya que dichas bandas submolares se producen por la presencia de varios genotipos en distintas proporciones. Sin embargo, con el fin de tener la certeza de su pureza, se llevó a cabo la clonación *in vitro* de los distintos aislados mediante ensayo de dilución límite (end point dilution, EPD). Dicha clonación y su posterior análisis mediante enzimas de restricción, confirmó la pureza de los mismos, demostrando que cada una de las larvas había muerto por la infección de un único genotipo.

45 Por otro lado, los perfiles de restricción obtenidos tras la digestión del genoma de cada uno de estos genotipos con distintas enzimas (endonucleasas) de restricción confirmaron que se trataban de genotipos diferentes (HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6) (Fig. 7) y además eran diferentes a otros aislados y genotipos

caracterizados hasta el momento (Tabla 4), como los genotipos chinos HearC1 y HearG4 (Fig. 2), el aislado procedente de Kenia HearNNg1 (Fig. 3) y los aislados de la Península Ibérica HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 (Fig. 4).

- De los distintos genotipos encontrados, se seleccionaron dos de ellos, denominados HearSP1B y HearLB6, que pueden distinguirse fácilmente unos de otros y diferenciarse de otros aislados y genotipos de HearSNPV por los perfiles obtenidos al tratar sus genomas con enzimas de restricción, como pueden ser *EcoRI* y *BglII*. En las figuras 2, 3, 4 se muestran los perfiles de restricción obtenidos para los aislados de HearSNPV caracterizados previamente, mientras que en la figura 7 se muestran los perfiles de restricción de los genotipos HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6, así como los correspondientes a los aislados españoles HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7 y HearSP8, a los aislados portugueses HearPT1 y HearPT2, y al genotipo chino HearG4. La diferenciación se basa en la presencia de fragmentos polimórficos característicos en los perfiles de restricción de cada genotipo o aislado. Las bandas submolares (bandas que contienen una menor cantidad de moléculas que el resto de las bandas del mismo perfil de DNA) indican la presencia de una mezcla de aislados como se observa en el caso de HearSP1 en la Figura 7A. Otro ejemplo es el genotipo HearSP1B que al ser digerido con la enzima *NdeI* muestra una banda de 9,73 kb que no se observa en el perfil del aislado HearSP1 (Figura 8B). Además, el aislado HearSP1 muestra varias bandas submolares en torno a 6,5-7 kb, que no se observan en el perfil del genotipo puro HearSP1B (Figura 8B). Por otro lado, en los perfiles obtenidos con la endonucleasa *BglII*, el aislado HearSP1 muestra una banda submolar de 18,8 kb que no se observa en el perfil del genotipo HearSP1B. La presencia de dichas bandas submolares pone de manifiesto que el aislado silvestre HearSP1 está compuesto por una mezcla heterogénea de genotipos.
- Con el fin de diferenciar más claramente los genotipos HearSP1B y HearLB6, y diferenciarlos también de otros aislados de HearSNPV cuyos genomas han sido completamente secuenciados (HearG4, HearC1, HearNNg1 y HearAus), se muestran en la Tabla 4 los valores numéricos de los tamaños de los fragmentos de restricción generados tras digerir dichos aislados y genotipos con la endonucleasa *EcoRI*.
- Tabla 4: Tamaños (kb) estimados de los fragmentos de ADN generados tras la digestión del ADN genómico de distintos aislados y genotipos con la endonucleasa *EcoRI* y tamaño total estimado de los genomas. Los fragmentos de ADN se nombran alfabéticamente, siendo el fragmento A el de mayor tamaño.

Fragmento	Tamaño (kb)					
	HearSP1B	HearLB6	HearG4	HearC1	HearNNg1	HearAus
A	13,54	13,55	14,13	14,13	13,51	13,44
B	10,18	10,50	13,45	12,84	10,20	10,15
C	9,73	9,74	10,15	9,75	9,73	9,48
D	9,20	9,38	9,05	9,05	9,20	9,06
E	8,21	8,26	6,64	6,91	8,23	8,23
F	6,52	6,45	6,36	6,54	6,60	6,68
G	6,30	6,29	6,29	6,30	6,30	6,28
H	6,15	5,98	5,99	6,00	6,23	6,00
I	5,98	5,93	5,84	5,84	6,00	5,94

ES 2 555 165 A1

J	5,93	5,85	5,84	5,84	6,00	5,84
K	5,84	5,84	5,67	5,67	5,80	5,84
L	5,69	5,68	4,75	4,74	5,80	5,70
M	5,25	5,25	4,58	4,65	5,70	4,83
N	4,73	4,73	4,42	4,57	4,75	4,75
O	4,57	4,57	4,40	4,41	4,57	4,57
P	4,42	4,42	4,14	4,40	4,41	4,41
Q	4,40	4,40	3,68	4,14	4,40	4,40
R	3,34	3,32	3,36	3,36	3,34	3,68
S	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,35
T	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	3,00
U	1,74	1,01	1,74	1,74	1,74	1,74
V	1,01	0,98	1,48	1,00	1,00	1,00
X	0,97	0,78	1,00	0,78	0,80	0,80
Y	0,78	0,48	0,78	0,48	0,48	0,48
Z	0,47	0,45	0,48	0,45	0,45	0,45
a	0,45	0,42	0,45	0,42	0,41	0,41
b	0,42	0,41	0,41	0,41	0,41	0,30
c	0,41	0,31	0,31	0,31	0,31	0,18
d	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,02
e	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	
f						
Total	132,26	130,99	131,42	130,76	132,4	131,01

- 5 Al realizar la comparación de los datos reflejados en la Tabla 4, se observa que hay diferencias en el número y tamaño de los fragmentos, lo que indica que los genotipos HearSP1B y HearLB6 son diferentes de los ya conocidos y, por tanto, nuevos. Por ejemplo, el fragmento *EcoRI*-B del genotipo HearLB6 (10,50 kb) es mayor que el del genotipo HearSP1B (10,18 kb). El fragmento *EcoRI*-F (6,45 kb) del genotipo HearLB6 no se encuentra en los perfiles de HearSP1B ni en los de los genotipos secuenciados. Sin embargo, el fragmento *EcoRI*-U (1,74) del genotipo HearSP1B no aparece en el perfil del genotipo HearLB6, pero si aparece en los genotipos secuenciados. Esto mismo puede observarse en la figura 7.
- 10 Los genotipos HearSP1B y HearLB6 también se diferencian entre sí y respecto a otros aislados y genotipos de HearSNPV descritos en la literatura, por las secuencias de nucleótidos específicas que cada uno presenta en regiones concretas del genoma. Puede utilizarse, por ejemplo, la región del genoma conocida como región homóloga 1 (hr1), tomando como referencia la secuencia correspondiente de los genomas de dos aislados de China, HearG4

(Chen et al., 2001; con el número de acceso en GenBank AF271059) y HearC1 (Zhang et al., 2005; GenBank AF303045), de un aislado de Kenia, HearNNG1 (Ogembo et al., 2007; GenBank AP010907) y de un aislado de Australia, HearAus (GenBank JN584482). También puede recurrirse a la región en la que se encuentra la hr5 (región homóloga 5).

5 Así, una diferenciación rápida y precisa de cada uno de estos dos genotipos puede obtenerse empleando la técnica de la amplificación por PCR y posterior digestión con la endonucleasa de restricción *Ndel* de los fragmentos amplificados utilizando cebadores específicos que amplifican, por ejemplo, en una de las siguientes regiones alternativas:

10 i) La región homóloga 1, hr1. En esta región del genoma de HearSNPV, se ha comprobado que los cebadores específicos F-hr1 (5'-CGAAATCGACAACACCATGCA-3') y R-hr1 (5'-ACTTTTGTACGCCAGAGACGA-3') amplifican un fragmento de 2.177 y 2.117 nucleótidos para los genotipos HearSP1B y HearLB6, respectivamente. La digestión de estos fragmentos amplificados con la endonucleasa de restricción *Ndel* produce perfiles únicos para cada genotipo: siendo para HearSP1B de seis fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos o de cinco fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos en el caso de HearLB6. A su vez estos perfiles son diferentes de los obtenidos para los genotipos secuenciados (Tabla 6, Fig. 8B). Concretamente y a modo de ejemplo, en la Figura 8B se aprecia como las banda de 508 y 381 nucleótidos no coinciden con ninguna otra banda del gel, al estar las bandas del aislado HearSP1 levemente por encima, indicando un tamaño superior a los de HearSP1B.

15 ii) En la región homóloga 5, hr5. En esta región del genoma de HearSNPV, se ha comprobado que los cebadores específicos F-hr5 (5'-CTAGCCGGTCCGTTTCTGTT-3') y R-hr5 (5'-GCCCCACCCAAAACATAACG-3') amplifican un fragmento de 2.326 y 2.330 nucleótidos para los genotipos HearSP1B y HearLB6, respectivamente. En este caso, la digestión de estos fragmentos amplificados con la endonucleasa de restricción *Ndel* también produce perfiles únicos para cada genotipo: siendo de cinco fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos para HearSP1B ó de tres fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos para HearLB6. A su vez estos perfiles son diferentes de los obtenidos para los genotipos secuenciados (Tabla 6, Fig. 8B).

20 La figura 8, en su panel A, muestra la fotografía obtenida tras someter a electroforesis los fragmentos amplificados por PCR utilizando los cebadores específicos para las regiones hr1 y hr5. En el panel B se muestra la fotografía tras someter a electroforesis los fragmentos obtenidos tras digerir con la endonucleasa *Ndel* los fragmentos amplificados por PCR para la hr1 y la hr5, del punto anterior. En dicha fotografía puede apreciarse que los fragmentos obtenidos para cada genotipo son diferentes y distinguibles unos de otros. También puede apreciarse que los fragmentos obtenidos para cada genotipo son diferentes y distinguibles unos de otros. Por ejemplo, en el caso de la hr1, el fragmento de 1.210 bp es característico del genotipo HearLB6, mientras que el genotipo HearSP1B presenta un fragmento característico de 857 bp. En el caso de la hr5, el genotipo HearSP1B presenta un fragmento de 917 bp, mientras que el genotipo HearLB6 presenta uno de 998 bp.

De esta forma, con una única reacción de PCR seguido de una digestión con la endonucleasa *Ndel* pueden diferenciarse los distintos genotipos entre sí y con respecto a cualquier otro genotipo del virus descrito en la literatura (véase la Tabla 6 más adelante, en el Ejemplo 2).

45 En el caso de aislados naturales o de mezclas artificiales que puedan contener mezclas de genotipos, la proporción de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6 en la mezcla puede determinarse mediante una PCR cuantitativa, utilizando cebadores específicos para cada uno de los genotipos, como se menciona posteriormente en la sección de materiales y métodos de ejemplos.

Por otro lado la secuenciación de dichos fragmentos generados por PCR también permitiría comprobar la identidad de los distintos genotipos en la mezcla. Así, las secuencias representadas por SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6 corresponden a las secuencias de los fragmentos amplificados utilizando los cebadores F-hr1 y R-hr1 que amplifican en la hr1 de los genotipos HearSP1B y HearLB6, respectivamente, mientras que las SEQ ID NO:7 y SEQ ID NO:8 se corresponden con las secuencias de los fragmentos amplificados para la hr5, para los mismos genotipos.

Tal como se comenta más adelante, se ha obtenido la secuencia del genoma completo de cada uno de esos dos genotipos HearSP1B y HearLB6, secuencias que se muestran, respectivamente, como SEQ ID NO:13 y SEQ ID NO:14 y que pueden utilizarse para diferenciar unos genotipos de otros. En concreto, por su variabilidad, se muestran de forma individualizada las secuencias completas de las zonas de variabilidad correspondientes a la región homóloga 1 (hr1) (SEQ ID NO:9 y SEQ ID NO:10, correspondientes, respectivamente, a los genotipos HearSP1B y HearLB6) y a la región homóloga 5 (hr5) (SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:12, correspondientes, respectivamente, a los genotipos HearSP1B y HearLB6). Tanto en el caso de la región homóloga 1 (hr1) como la 5 (hr5) dichas secuencias se indican en el sentido en el que aparecen en la secuencia del genoma completo. Al ser zonas intergénicas, localizadas entre dos pautas de lectura abiertas, no hay una dirección codificante como ocurre en las pautas de lectura. Éstas últimas pueden transcribirse en sentido (secuencia codificante) o antisentido (secuencia complementaria a la secuencia codificante).

En la presente invención, se han obtenido las secuencias completas del genoma de cada uno de estos dos genotipos HearSP1B (SEQ ID NO:13) y HearLB6 (SEQ ID NO:14), rasgo característico y definitorio de cada uno de ellos. Por ello, dichos genotipos quedan descritos en la presente solicitud de tal manera que un experto puede reproducir la invención. Además, las secuencias completas de cada uno de los genomas se complementan con los datos que se aportan en la presente solicitud de que el nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera* es un nucleopoliedrovirus de tipo simple (SNPV), es decir, cada partícula vírica completa o virión contiene una única nucleocápsida, y por lo tanto, una única copia del genoma del nucleopoliedrovirus. También se aportan datos adicionales para identificar cada uno de los genotipos según el perfil obtenido tras digerir su genoma con distintas endonucleasas de restricción, así como por el tamaño y la secuencia de los fragmentos obtenidos al amplificar por PCR las zonas de variabilidad de las regiones homólogas 1 y 5 (hr1 y hr5), utilizando los cebadores de SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 o SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4, respectivamente, como por el patrón de bandas obtenidos tras digerir estos fragmentos de PCR con la enzima *NdeI*. En los Ejemplos también se muestran datos sobre la actividad insecticida de cada genotipo y de mezclas de cuerpos de oclusión que contienen viriones co-ocuidos de distintos genotipos dentro de un mismo cuerpo de oclusión, así como la forma de obtener las distintas mezclas. Las diferencias en la patogenicidad, virulencia y productividad resultan ser significativas entre genotipos, y entre las mezclas de los genotipos de la invención, siendo la mezcla de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6, en proporción 1:1, más patogénica que el resto de genotipos y mezclas e igual de virulenta que los genotipos más rápidos.

El gran número de combinaciones de genotipos posibles y las diferencias entre las mismas en cuanto a su potencia relativa, hace que en ningún caso se hubiera podido predecir *a priori* que la combinación de la presente invención pudiera dar mejores resultados que el resto.

De todas las mezclas de genotipos construidas, la mezcla HearSP1B:LB6 en proporción 1:1 fue la que presentó los efectos con actividad sinérgica más deseables desde el punto de vista bioinsecticida. Sin embargo, esta actividad sinérgica no se observa en otras muchas mezclas de genotipos (en la que simplemente puede darse un efecto aditivo o incluso antagonista) y no hay forma de predecir en qué mezclas se va a producir dicha actividad. Es un resultado que no es obvio o predecible, más aún teniendo presente que los genotipos provienen de distintas zonas geográficas (Badajoz y Lebrija) y que ambos genotipos (HearSP1B y HearLB6) no

habían sido obtenidos puros, hasta la fecha, a partir de mezclas silvestres complejas como los aislados de campo.

Además, se aportan datos sobre el depósito de los dos genotipos según el Tratado de Budapest, posibilitando la referencia a dichos genotipos por su número de depósito: CNCM I-4806 (HearSP1B) y CNCM I-4807 (HearLB6).

Respecto a las posibles aplicaciones de los nucleopoliedrovirus de la presente invención, se ha comprobado que cada uno de los nuevos genotipos HearSP1B y HearLB6 posee una actividad insecticida específica frente a las larvas de *H. armigera*, que pueden considerarse todas ellas comparables a las de los insecticidas químicos, como Dursban y Spintor, o a las de tipo biológico basados en *Bacillus thuringiensis*, como Turex, comúnmente utilizados frente a *H. armigera*. Pero se ha encontrado además que la mezcla de los dos genotipos HearSP1B:LB6 en una proporción concreta (1:1), como cuerpos de oclusión que incluyen ODVs que han quedado co-ocluídos de forma que un mismo cuerpo de oclusión puede contener distintos genotipos del HearSNPV, posee una actividad insecticida mejor que la de cada uno de los genotipos individuales o que cualquiera de los aislados silvestres de HearSNPV actualmente conocidos, puesto que presenta mayor patogenicidad que el resto de genotipos y mezclas, y el mismo tiempo medio de mortalidad (TMM) que los genotipos más rápidos. Esto supone una ventaja significativa, puesto que los mayores inconvenientes a la hora de desarrollar los baculovirus como materia activa de bioinsecticidas son su patogenicidad y su velocidad de acción. Por otro lado, este virus se puede producir en poco tiempo ya que inoculando 100 larvas recién mudadas al quinto estadio (L<sub>5</sub>) e incubándolas con dieta a 30°C, se consiguen del orden de  $5 \times 10^{11}$  cuerpos de oclusión en un periodo de tiempo de unos 5 o 6 días.

Además los ensayos en planta de tomate, tanto en laboratorio como en invernadero o al aire libre, han puesto de manifiesto que concentraciones del orden de  $10^{13}$  cuerpos de oclusión/hectárea del nucleopoliedrovirus de la presente invención son capaces de controlar de forma efectiva las plagas producidas por las larvas de esta oruga, con la misma eficiencia que los insecticidas que se utilizan habitualmente para combatir esta plaga en cultivo de tomate (Spintor, a base de dos toxinas spinosinas (spinosad); Turex, a base de *Bacillus thuringiensis* var. Aizawai; y Dursban, a base del insecticida químico clorpirifos). Dichas aplicaciones consiguen una reducción significativa del número de frutos dañados cosechados, tanto verdes como maduros, respecto al tratamiento control, y no presentan diferencias con el resto de insecticidas comúnmente usados.

El hecho de que el espectro de huéspedes de los baculovirus esté restringido a invertebrados, y la gran especificidad de HearSNPV en particular (que parece afectar sólo a larvas de unas pocas especies de polillas del género *Helicoverpa*, todas ellas muy relacionadas filogenéticamente) hace que el producto represente una tecnología limpia y segura, ya que no deja residuos tóxicos sobre los suelos ni las cosechas y no es tóxico para el hombre ni otros animales, incluidos los enemigos naturales como parasitoides o depredadores.

Sorprendentemente, los resultados presentados en la presente solicitud de patente demuestran que la mezcla co-ocluída de estos dos genotipos clonados (HearSP1B y HearLB6) en una proporción 1:1 se encuentra entre los nucleopoliedrovirus más activos de entre los que han sido desarrollados como bioinsecticidas hasta la fecha.

Al tratarse de aislados de HearNPV nativos de la Península Ibérica, HearSP1B y HearLB6 están mejor adaptados a las condiciones medioambientales reinantes en el sur de Europa que los aislados procedentes de otros orígenes geográficos. Este hecho es especialmente significativo teniendo en cuenta el efecto negativo que ejerce la radiación UV sobre los depósitos de una aplicación del bioinsecticida, que requiere que los NPV se mantengan activos hasta el momento de la ingestión por parte de *H. armigera* donde pueden ejercer su efecto insecticida. Además, se ha observado que existe cierta predisposición a que los aislados

naturales de una determinada zona geográfica sean más patogénicos y virulentos para las larvas propias de la misma zona.

Una ventaja adicional de estos nucleopoliedrovirus es que se pueden producir masivamente. Sus cuerpos de oclusión, en los cuales radica la actividad insecticida, pueden producirse de forma masiva *in vivo* inoculando larvas de *H. armigera* con cuerpos de oclusión previamente obtenidos tras la infección oral de larvas con las mezclas 1:1 de los cuerpos de oclusión puros HearSP1B y HearLB6. Los cuerpos de oclusión pueden contener viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSP1B o HearLB6, si se quieren obtener cuerpos de oclusión con viriones de un único genotipo, o mezclas de los mismos, si se quieren obtener viriones de distintos genotipos co-ocluídos dentro de un mismo cuerpo de oclusión. El procedimiento concreto utilizado para la producción de los nuevos cuerpos de oclusión puede ser cualquiera de los conocidos por los expertos en la materia o el mismo que se ha utilizado en los Ejemplos de la presente solicitud descritos más adelante. En dichos Ejemplos se describe también un ejemplo de la composición de la dieta artificial, la cual es compatible con el procedimiento de producción de cuerpos de oclusión de la presente invención. Así, el procedimiento de producción de cuerpos de oclusión puede comprender las etapas de:

- i) alimentar larvas de quinto estadio de *H. armigera* con una dieta artificial que comprende cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* que contienen viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSP1B (CNCM I-4806) y HearLB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos;
- ii) mantener las larvas individualizadas a 30°C hasta que se produce su muerte;
- iii) purificar los cuerpos de oclusión generados en las larvas triturando los cadáveres de las larvas en agua, filtrando la suspensión resultante, precipitando los cuerpos de oclusión, lavando el precipitado y volviendo a precipitarlos;
- iv) resuspender el precipitado final en agua a pH neutro;
- v) opcionalmente, almacenar la suspensión obtenida en una de las siguientes condiciones:
  - a) a temperatura ambiente
  - b) en refrigeración
  - c) liofilizar la suspensión y conservarla a temperatura ambiente.

Tal como se utiliza en la presente solicitud, se entiende por condiciones de refrigeración aquellas en las que el producto se mantiene entre 0°C y 8°C, y condiciones de congelación corresponderían al mantenimiento por debajo de 0°C. Para los efectos de la presente invención, se prefiere que las condiciones de refrigeración se mantengan entre 0°C y 6°C y las de congelación entre -20°C y -80°C.

También puede llevarse a cabo la producción de dichos cuerpos de oclusión alimentando las larvas de quinto estadio con una solución acuosa, que contiene sacarosa al 10% junto con la mezcla co-ocluída seleccionada a una concentración letal al 95% (CL<sub>95</sub>). Este método fue descrito por Hughes y Wood en 1986, y consiste en administrar en forma de gotas una suspensión que contiene suspendidos los cuerpos de oclusión a la concentración deseada, así como un colorante que indica si las larvas han ingerido la gota, como es el colorante alimenticio de color azul Fluorella blue (Hilton-Davis, Cincinnati, Ohio). Este método es menos engorroso que el anterior, ya que en el de la dieta artificial hay que impregnar bien la dieta con la suspensión viral, y lleva más tiempo la preparación de los taquitos de dieta impregnados de virus.

La dieta artificial mediante la cual las larvas son alimentadas o infectadas se administra en forma sólida, mediante pastillas que adicionalmente a los cuerpos de oclusión del

nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera* (cuando el objetivo sea la infección de dichas larvas) contienen 7,2% germen de trigo, 2,5% proteína de soja, 1,4% levadura de cerveza, 1,9% agar, 2,9% azúcar, 1% sales mixtas, 0,1% colesterol, 0,4% ácido ascórbico, 0,2% ácido sórbico, 0,02% estreptomina, 0,04% clortetraciclina hidrocloreto, 0,1% nipagina, 0,1% nipasol, 0,2% ácido benzoico, 0,1% cloruro de colina, 0,01% vitaminas, 15% agar y 80% agua destilada. Las larvas pueden ser infectadas administrándose los cuerpos de oclusión tanto en una suspensión acuosa en forma de gotas o como dieta artificial en forma sólida. Normalmente se prepara un volumen de varios litros de dieta, mezclando los ingredientes mencionados anteriormente, que posteriormente se autoclava para esterilizar y permitir que el agar se disuelva, y antes de que se enfríe totalmente (a una temperatura de 50°C) se incluyen los antibióticos, y tras mezclarlos bien se hacen alícuotas de la misma en placas Petri cuadradas de 120x120 mm. Posteriormente, la dieta de las placas Petri se corta en cubos de 5x5 mm.

En el Ejemplo 4 de la presente solicitud se muestra el método de producción masiva puesto a punto para el sistema huésped-patógeno descrito en esta solicitud, *H. armigera*-HearSNPV. Hay muchos factores que pueden influenciar la producción final de cuerpos de oclusión, como puede ser el estadio larvario, la concentración del inóculo inicial, o incluso la temperatura. Dichos parámetros pueden modificarse de forma que se obtienen distintas producciones finales. En los ensayos realizados en nuestro laboratorio se ha comprobado que se tiene preferencia por unas condiciones determinadas puesto que son con las que se obtienen mejores resultados y por tanto mayor producción final de cuerpos de oclusión. A continuación se muestran los distintos parámetros que se pueden modificar indicando la preferencia de los mismos:

- i) larvas de *H. armigera* de los estadios tercero (L<sub>3</sub>), cuarto (L<sub>4</sub>) y quinto (L<sub>5</sub>), aunque se tiene preferencia por las larvas del quinto estadio;
- ii) distintas concentraciones de cuerpos de oclusión suministrados en la dieta artificial, como demuestran los ensayos con distintas concentraciones del rango de  $5,5 \times 10^6$  a  $1,5 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/ml, aunque se tiene preferencia para las larvas L<sub>5</sub> la concentración de  $1,5 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/ml;
- iii) larvas individualizadas en placas de 12 pocillos, para evitar el canibalismo,
- iv) larvas incubadas a 30°C hasta el momento de su muerte.

El estudio de distintas edades larvarias y distintas dosis virales demostró que la producción óptima de cuerpos de oclusión se obtiene cuando se tratan larvas recién mudadas al quinto estadio, inoculando las larvas con una concentración cercana a la concentración que da lugar a la muerte del 95% de las larvas de dicho estadio (CL<sub>95</sub>), que en este caso es una concentración de  $1,5 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/ml, y manteniéndolas de manera individualizada, debido al alto grado de canibalismo que presentan las larvas de esta especie, con dieta a 30°C hasta su muerte. Estas condiciones permiten obtener aproximadamente  $5 \times 10^9$  cuerpos de oclusión/larva en un periodo de 5 a 6 días. Así, infectando 100 larvas se obtendrían del orden de  $5 \times 10^{11}$  cuerpos de oclusión.

Los cuerpos de oclusión producidos en larvas de *H. armigera* pueden ser purificados, formulados de forma sólida o líquida y pulverizados como suspensiones acuosas, las cuales protegen de forma muy efectiva a los cultivos de tomate, tanto en invernadero como al aire libre, de las plagas ocasionadas por larvas de *H. armigera*.

El nucleopoliedrovirus también podrá ser aplicado mediante otros métodos, como pulverización a nivel de tierra o aérea, o aplicación en suspensión, en forma de polvo, o riego. Además, como se ha expuesto anteriormente, los cuerpos de oclusión pueden estar mezclados con excipientes, y usados con vehículos apropiados en el sector agrícola, especialmente aquellos que faciliten la preparación en la forma adecuada para el método de aplicación que se desee.



En la misma composición también puede haber, por ejemplo, un abono, un fertilizante o un plaguicida. Además, también puede contener un agente potenciador del efecto patógeno del nucleopoliedrovirus sobre *H. armigera*.

5 Es conveniente incluir mojantes agrícolas a los productos que incluyen estos cuerpos de oclusión, como es el caso del producto comercial Agral® (Syngenta), que se utiliza en Ejemplos de la presente solicitud. El compuesto mojante presente en el producto es el alcohol isotridecílico etoxilado, que aumenta la acción biológica de los insecticidas, herbicidas, fungicidas y pesticidas en general, ya que se consigue una mejor cobertura y penetración del producto en el cultivo a tratar. En la página web en la que se describen sus características  
10 ([http://www.syngenta.com/country/es/sp/productos/proteccion\\_cultivos/mojantes/Paginas/agral.aspx](http://www.syngenta.com/country/es/sp/productos/proteccion_cultivos/mojantes/Paginas/agral.aspx)) se indica que se trata de un mojante y dispersante tensoactivo no iónico, especialmente indicado para mezclar con toda clase de insecticidas, fungicidas y agroquímicos.

También es otro caso de especial interés aquel en el que la composición contiene otro plaguicida, de forma que se aumenta el espectro de acción a otras posibles plagas que afecten a los mismos cultivos, sin restringirlo únicamente a *H. armigera*. El plaguicida puede ser, por  
15 ejemplo, otro insecticida biológico, como los basados en *Bacillus thuringiensis* (Bt) previamente mencionados el caso del producto Turex® utilizado posteriormente en el Ejemplo 6 de la presente solicitud, que se utiliza para cultivos atacados por *H. armigera*. La mezcla con insecticidas basados en Bt es interesante, ya que se han descrito casos de interacciones  
20 sinérgicas de la actividad insecticida entre dichos productos y los baculovirus frente a noctuidos (Granados et al., 2001).

En los ensayos descritos en los Ejemplos de la presente solicitud que se describen más adelante se muestra que cada uno de estos dos genotipos posee una actividad insecticida característica frente a las larvas de *H. armigera*, determinada por la patogenicidad, el tiempo  
25 medio de mortalidad (TMM) y por la capacidad de producir cuerpos de oclusión en las larvas de *H. armigera*.

En trabajos realizados previamente en el grupo de investigación de los presentes inventores se ha observado que las mezclas de cuerpos de oclusión o mezclas de viriones co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión en ocasiones presentan mejores cualidades insecticidas que los  
30 genotipos individuales (Bernal et al., 2013b; López-Ferber et al., 2003; Simón et al., 2005) o incluso que el aislado silvestre (Muñoz et al., 1998). Por otro lado, las mezclas de viriones de distintos genotipos co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión pueden tener una actividad diferente a la mezclas de cuerpos de oclusión donde los viriones de cada cuerpo de oclusión pertenecen a un único genotipo (López-Ferber et al., 2003), dado que puede haber sinergismo  
35 o antagonismo entre algunos genotipos. Por ello, en la presente invención se ha realizado el estudio de la actividad insecticida de distintas mezclas de viriones co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión, para comprobar si dichas mezclas presentaban características insecticidas diferentes a los cuerpos de oclusión de un único genotipo, si los genotipos presentaban actividad antagónica o sinérgica, y determinar las variaciones que pudieran darse entre  
40 distintas combinaciones y distintos tipos de mezclas.

La mezcla de los dos genotipos HearSP1B:LB6, co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión en la proporción 1:1 (es decir cada uno de esos cuerpos de oclusión contiene los dos genotipos en esa proporción), en contra de lo esperado se vio que tiene una actividad insecticida en términos de patogenicidad, mayor que la de los genotipos individuales. Pero, por otra parte, su virulencia  
45 (TMM) es similar a la de los genotipos más rápidos matando a las larvas. Por esta razón, se seleccionaron para su aplicación estos genotipos, en su forma co-ocuida en un mismo cuerpo de oclusión, frente a los restantes genotipos individuales aislados de HearSNPV.

En el Ejemplo 3 de la presente invención se describen los ensayos de la actividad insecticida de los diferentes genotipos y mezclas, que sorprendentemente demuestran que los nuevos nucleopoliedrovirus aislados, y en especial su combinación, se encuentran entre los  
50

insecticidas biológicos con mayor actividad contra plagas de insectos. Por ello, se propone su uso como insecticida, particularmente para el control de insectos de los géneros sobre los que se conoce que actúa, *Helicoverpa* o *Heliothis*, con especial preferencia por el uso para el control de *H. armigera*.

- 5 De entre las combinaciones elegidas, no existe ningún tipo de experiencia y/o predicción anticipada que sugiera que la combinación de ambos genotipos vaya a mostrar unos resultados en cuanto a la potencia relativa notablemente superiores al resto de aislados. La actividad sinérgica que ocurre en el caso de HearSP1B:LB6 no se observa en muchas otras mezclas de genotipos, dándose incluso casos en los que se produce un efecto claramente antagónico.
- 10 Dicha actividad es sorprendente al no ser esperable la actividad sinérgica de dos genotipos distintos que de modo natural se encuentran en zonas geográficas alejadas.

Las plantas en las que se aplique este formulado pueden ser cualquiera que dañe esta especie de lepidóptero y donde se quieran controlar los daños producidos por este insecto, tanto si crecen o se cultivan en invernadero como al aire libre, destacando los cultivos de tomate, especialmente en la Península Ibérica, donde se ha comprobado su efectividad, tanto en cultivo

15 de tomate en invernadero como al aire libre.

Teniendo en cuenta todos estos datos, puede decirse que:

- i) cada uno de los nuevos genotipos aislados, HearSP1B y HearLB6 es nuevo, pues cada uno de ellos es distinto de los otros genotipos y diferente de los nucleopoliedrovirus de *H. armigera* hasta ahora conocidos, de los cuales puede distinguirse tanto por las diferencias en la secuencias de sus genomas (particularmente, en las zonas de las regiones homólogas 1 y 5, hr1 y hr5) así como por las diferencias en los perfiles generados por la digestión con enzimas de restricción de dichos genomas, en particular *EcoRI* y/o *BglII*.
- 20
- ii) los dos nuevos genotipos aislados comparten, entre otras, las características técnicas de:
- a) su actividad insecticida y su productividad, de forma individual, es superior o igual a la de cualquiera de los aislados naturales previamente conocidos;
- b) sus mezclas, en particular la mezcla co-ocluida de los dos, HearSP1B:LB6, en proporción 1:1, presenta una patogenicidad y virulencia frente a la larvas de *H. armigera* mejor o igual que la de los aislados silvestres de este virus y comparable a la de los insecticidas (aunque sin los inconvenientes) que se usan habitualmente contra esta plaga, como los insecticidas comercializados bajo el nombre Dursban®, Spintor® o el insecticida biológico basado en Bt, Turex®;
- 30
- c) dado que los dos genotipos han sido aislados en zonas geográficas relativamente próximas, es de esperar que sean especialmente activos frente a las posibles variantes de *H. armigera* de dicha zona geográfica, el sur de la Península Ibérica o Andalucía y Extremadura concretamente.
- 35

### Ejemplos

40 Para llevar a cabo los ensayos que se describen en la presente solicitud se utilizaron los siguientes materiales y métodos:

#### - Insectos

No hay cepas o estirpes de *H. armigera* reconocidas oficialmente. Las larvas de *H. armigera* utilizadas para la amplificación de los diferentes virus, para la realización de los bioensayos en laboratorio y para los ensayos en invernadero, se obtuvieron de un cultivo de laboratorio de la

45 Universidad Pública de Navarra (UPNA) establecido a partir de pupas recibidas del Centre for

Ecology and Hydrology (NERC-CEH) de Oxford (Reino Unido). La población se mantiene en el insectario de la UPNA a  $25\pm 1^\circ\text{C}$ , con una humedad relativa del  $70\pm 5\%$  y un fotoperiodo de 16:8 (luz: oscuridad). Las larvas se alimentan con una dieta artificial descrita anteriormente por Greene et al. (1976) y los adultos *ad libitum* con miel diluida al 30% (peso/volumen).

- 5 Las larvas de *H. armigera* utilizadas para la realización de los ensayos de campo al aire libre procedían de una infestación natural del cultivo de tomate en Guadajira (Badajoz).

- Aislamiento y amplificación de los cuerpos de oclusión

Los cuerpos de oclusión (occlusion bodies, OBs) o cuerpos de oclusión se extrajeron de larvas muertas triturando los cadáveres en agua bidestilada estéril con dodecil sulfato sódico (SDS) al 0,1% (peso/volumen) y filtrando la suspensión resultante a través de muselina. Los cuerpos de oclusión se sedimentan por centrifugación a  $6.000 \times g$  durante 10 minutos. Posteriormente se realizaron 2 lavados con agua y se sedimentaron los cuerpos de oclusión en las mismas condiciones. Finalmente, los cuerpos de oclusión purificados se resuspendieron en agua bidestilada estéril y se determinó su concentración mediante un recuento de muestras por triplicado utilizando un hemocitómetro mejorado de Neubauer (Hawksley, Laucing, Reino Unido) bajo microscopía de contraste de fases a 400x.

Los cuerpos de oclusión de los diferentes aislados se multiplicaron mediante un único pase en larvas de cuarto estadio de *H. armigera*. Grupos de 24 larvas procedentes de la colonia de laboratorio se individualizaron y mantuvieron sin alimento durante aproximadamente 12 horas. Pasado ese tiempo fueron infectadas *per os* mediante el método de la gota (Hughes y Wood, 1981) con una concentración de  $10^6$  cuerpos de oclusión/ml, sacarosa al 10% (peso/volumen) y 0.001% (peso/volumen) del colorante alimenticio Fluorella Blue (Hilton-Davis, Cincinnati, Ohio). El colorante alimenticio permite diferenciar las larvas que han ingerido la suspensión de cuerpos de oclusión de las que no lo han hecho. Las larvas con intestinos azules, y por tanto las que bebieron la suspensión, se criaron de forma individual con dieta artificial hasta su muerte. La ventaja de este método de la gota es que la dosis o concentración viral se ingiere en un corto periodo de tiempo, lo cual es de especial importancia a la hora de calcular algunos parámetros como el tiempo medio de mortalidad (TMM).

Los cuerpos de oclusión purificados se almacenaron a  $-20^\circ\text{C}$  hasta su caracterización molecular y biológica.

- Purificación de genotipos mediante ensayo de placa

Para realizar la purificación de los distintos genotipos presentes en el aislado HearSP1 se procedió a un ensayo de placa (Muñoz et al., 2001). Para ello, se infectaron oralmente 25 larvas de cuarto estadio de *H. armigera* con la concentración que producía el 90% de mortalidad ( $CL_{90}$ ) de  $10^6$  cuerpos de oclusión/ml. A las 48 horas después de la infección se realizó una pequeña incisión en el último par de pseudópodos de las larvas con el fin de extraer la hemolinfa. En este momento la hemolinfa está llena de BVs (viriones brotados) que contienen una única nucleocápsida y por tanto un único genotipo. La hemolinfa se filtró a través de un filtro de  $0,45 \mu\text{m}$  para eliminar posibles contaminantes como las bacterias, y se diluyó posteriormente de forma seriada con un factor de dilución 5 con medio EX-CELL 420 (Sigma). Posteriormente se incubaron  $2 \times 10^6$  células HzAM1 en placas de seis pocillos (35 mm de diámetro) a  $27^\circ\text{C}$  durante tres horas para permitir la deposición de las células. Pasado este tiempo se sustituyó el medio por 100  $\mu\text{l}$  de las diluciones de hemolinfa. Al cabo de una hora se sustituyó el inóculo viral contenido en las diluciones de hemolinfa por medio EX-CELL 420 nuevo con antibióticos al 1% (penicilina-estreptomina) (Lonza) y agarosa al 2% para evitar una excesiva propagación de la infección. Al cabo de 5 días se tiñeron las células con rojo neutro con el fin de diferenciar las células sanas de las infectadas, ya que las células sanas se tiñen de una coloración rojiza, mientras que las infectadas dan lugar a una zona no coloreada denominada placa o calva, que se corresponde con un conjunto de células muertas debido a la

infección por un único BV, y por tanto, por un único genotipo. Estas zonas de infección única (placas) se extrajeron con una pipeta Pasteur estéril y se diluyeron individualmente en 50 µl de medio EX-CELL 420. Cada suspensión se inyectó posteriormente en larvas de cuarto estadio de *H. armigera* para su multiplicación *in vivo* y así obtener grandes cantidades de cuerpos de oclusión, los cuales se analizaron a nivel de ADN molecular con el fin de determinar el número de genotipos diferentes.

#### - Purificación de genotipos mediante dilución de punto límite

Para realizar la purificación de los genotipos obtenidos a partir de larvas muertas durante una epizootia en laboratorio en la segunda generación de una población de *H. armigera* procedente de un cultivo de algodón de Lebrija, se infectaron oralmente 25 larvas de cuarto estadio de *H. armigera* con  $10^6$  cuerpos de oclusión/ml. A las 48 horas después de la infección se extrajo la hemolinfa, se filtró a través de un filtro de 0,45 µm, y se diluyó posteriormente de forma seriada con un factor de dilución 5 con medio EX-CELL 420 (Sigma) con antibióticos al 1% (penicilina-estreptomicina) (Lonza). A un volumen de 100 µl de cada dilución se mezclaron 900 µl de una suspensión de células HzAM1 a una concentración de  $2 \times 10^5$  células/ml. Se añadieron 100 µl de la suspensión virus-células a los 10 primeros pocillos de una fila de una placa de 96, dejando los dos últimos con una suspensión que contenía sólo células (sin virus) como control negativo. Se realizaron un total de cuatro repeticiones. Estas placas se incubaron a 28°C durante 7 días. Pasado ese tiempo, se observaron todos los pocillos al microscopio para determinar la presencia de células infectadas. Los núcleos de las células infectadas se encuentran llenas de cuerpos de oclusión. En las diluciones en la que se encontró menos de un 10% de los pocillos infectados, indicativo de que la infección del pocillo se ha realizado por único virión brotado (y por tanto un solo genotipo), se extrajo el sobrenadante de dichos pocillos con una pipeta Pasteur estéril. Este sobrenadante contiene viriones brotados (BVs) que se inyectaron en larvas de cuarto estadio de *H. armigera* para su multiplicación, de forma que se obtuvieron cuerpos de oclusión suficientes para poder realizar su caracterización molecular, y poder determinar la pureza de cada genotipo o el número de genotipos diferentes.

#### - Determinación del número de nucleocápsidas por virión

Para determinar si los viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs) de los aislados españoles del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* eran de tipo simple o múltiple, se liberaron los ODVs que se encontraban dentro de los cuerpos de oclusión al incubar una suspensión de  $10^9$  cuerpos de oclusión con una solución alcalina (1 volumen de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,1 M) durante 30 minutos a 28°C. La poliedrina y otros restos se sedimentaron mediante centrifugación a baja velocidad (2.500 x g) durante 5 minutos. Para separar las distintas bandas (si son múltiples) o la única banda (tipo simple) el sobrenadante que contenía los viriones se centrifugó en equilibrio de densidad (90.000 x g) durante 1 hora en un gradiente continuo de sacarosa al 30-60% (peso/volumen). Tras ello, se realizó una inspección visual y se fotografió, de forma que se pudo determinar la naturaleza de los mismos.

#### - Extracción de ADN y análisis con endonucleasas de restricción

Para extraer el ADN, 100 µl de una suspensión de cuerpos de oclusión a la concentración de  $10^9$  cuerpos de oclusión/ml se incubaron con 100 µl de carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 0,5 M, 50 µl de SDS al 10% (peso/volumen) y 250 µl de  $\text{H}_2\text{O}$  a 60°C durante 10 minutos, para disolver la poliedrina y liberar los viriones. Los cuerpos de oclusión no disueltos y otros restos se retiraron mediante centrifugación a baja velocidad (3.800 x g) durante 5 minutos. El sobrenadante que contenía los viriones se incubó con 500 µg de proteinasa K a 50°C durante 1 hora. El ADN viral se extrajo dos veces con un volumen de fenol saturado, seguido de uno con cloroformo, y se precipitó con 1/10 volumen de acetato de sodio 3 M (pH 5,2) y 2,5 volúmenes de etanol absoluto frío a 12.000 x g durante 10 minutos. Posteriormente, se lavó con etanol frío al 70% y se centrifugó durante 5 minutos. Finalmente, el ADN se resuspendió en 100 µl de tampón TE 0,1x (Tris-EDTA, pH 8) a 60°C durante 10 minutos. La concentración se estimó leyendo la

absorción óptica a 260 nm en un espectrofotómetro (Biophotometer Plus, Eppendorf, Freiberg, Alemania).

5 Para el análisis mediante endonucleasas de restricción, 2 µg del ADN viral, o de los fragmentos amplificados por PCR, se incubaron con 10 U de una de las siguientes enzimas: *EcoRI* y *BglII* (Takara Bio Inc., Japón) durante 4 a 12 horas a 37°C. En el caso de los fragmentos de PCR, se utilizó la enzima *NdeI*, del mismo proveedor. Las reacciones se pararon por la adición de 4 µl de tampón de carga (azul de bromofenol al 0,25% (peso/volumen), sacarosa al 40% (peso/volumen)). Las electroforesis se llevaron a cabo utilizando geles horizontales de agarosa al 1% (peso/volumen) en tampón TAE (Tris-acetato 0,04 M, EDTA 0,001 M, pH 8,0) a 20 V durante 12 a 16 horas. Los fragmentos de ADN se tiñeron con bromuro de etidio y se visualizaron sobre un transiluminador de ultravioleta (Chemi-Doc, BioRad, California, EE.UU.).

#### - Secuenciación completa de los genomas

15 Para la secuenciación completa de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6, se llevó a cabo la purificación de ADN en cloruro de cesio (CICs) (King y Possee, 1997). Inicialmente, se realizó la liberación y purificación de ODVs como se indica en el apartado de determinación del número de nucleocápsidas por virión. Para ello, se mezclaron 500 µl de cuerpos de oclusión ( $10^9$  cuerpos de oclusión/ml) con 500 µl de carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 0,1 M, y tras centrifugar en un gradiente continuo de sacarosa se obtuvo la única banda para cada uno de los tres genotipos. Con una aguja y jeringuilla de 1 ml se pinchó en el tubo de centrifugación donde se encontraba la banda y se aspiró, de forma que se recogió la totalidad de la banda, es decir, los ODVs de tipo simple. Estos viriones se diluyeron 1:3 en búfer TE (Tris-EDTA, pH 8), y para concentrarlos se sedimentaron a 24.000 rpm durante 1 hora, y se resuspendieron en 400 µl de TE. Para la extracción del ADN, estos 400 µl de viriones purificados se mezclaron con 100 µl de una suspensión que contiene 20% (peso/volumen) de sarcosil (Sodio Lauroil Sarcosina ó *N*-Laurylsarcosine sodium salt, Sigma) y se incubaron a 60°C durante 30 minutos. Esto permitió la lisis de los viriones y ruptura de las nucleocápsidas liberando el ADN al medio. Inmediatamente, se transfirió este lisado sobre 5 ml de una suspensión de cloruro de cesio (50% en TE (peso/peso)) que contenía a su vez 12,5 µl de bromuro de etidio (10 mg/ml), lo que permitió la tinción del ADN y por tanto su visualización, y posteriormente se centrifugó a 35.000 rpm durante al menos 18 h a 20°C. Tras la centrifugación, el ADN era visible como dos bandas naranjas (debido al bromuro de etidio). Las dos bandas se correspondían con el ADN súper-enrollado (la banda de abajo) y ADN abierto circular (la banda de arriba). Mediante el uso de una aguja y jeringuilla de 1 ml se pinchó sobre el tubo y se extrajeron ambas bandas. Una vez extraídas, se retiró el bromuro de etidio con varios pases de butanol. Para ello, se añadió el mismo volumen de butanol, se mezcló y se centrifugó, y se eliminó la fase de arriba que contenía el butanol y el bromuro de etidio. Este paso se repitió varias veces hasta que la solución se vio clara. Finalmente, se dializó la muestra en un vaso de precipitados que contenía 500 ml de búfer TE en agitación a 4°C, realizando entre 2-3 cambios de TE cada 8 h. Tras la diálisis, se transfirió el ADN a un tubo, se cuantificó en un espectrofotómetro y se guardó a 4°C hasta su uso. También se realizó un análisis de restricción con las endonucleasas *EcoRI* y *BglII* para confirmar la identidad y calidad del ADN.

45 La secuenciación del ADN de los dos genotipos la llevó a cabo la empresa Lifesequencing S.L. (Paterna, Valencia), mediante la tecnología PacBio. Se utilizaron entre 5 y 10 µg del ADN purificado por CICs. Básicamente, se realizó una librería genómica en un vector de secuenciación con el ADN de cada uno de los genotipos, con insertos de 10kb. Se llevaron a cabo 24.627 y 3.731 lecturas para los genomas de HearSP1B y HearLB6, respectivamente. Finalmente, se realizó el ensamblaje de toda la información, siendo necesario el uso del programa HGAP v2.0.2. Las secuencias completas obtenidas para cada uno de los genotipos se compararon con las ya existentes de otros aislados de HearSNPV (HearSNPV-G4, HearSNPV-C1, HearSNPV-NNg1 y HearSNPV-Aus) y entre sí, usando el programa informático Clone Manager (Scientific & Educational Software, 1994-2007).

- Construcción de las mezclas de genotipos

Con el fin de encontrar la mezcla de genotipos que tuviera las mejores propiedades insecticidas para el control de *H. armigera*, se realizaron mezclas con distintos genotipos. Para ello se seleccionaron cinco genotipos en base a sus características insecticidas con el fin de poder optimizar la actividad biológica y obtener así una mezcla con mayor patogenicidad, virulencia y/o productividad viral. Por un lado, se seleccionaron los dos únicos genotipos obtenidos a partir del aislado HearSP1, HearSP1A y HearSP1B, ya que HearSP1 es el aislado con las mejores características insecticidas contra larvas de *H. armigera* en España (Arrizubieta et al., 2014). Por otro lado, se seleccionaron los siguientes tres genotipos procedentes de larvas infectadas colectadas en Lebrija: HearLB1, porque es uno de los más virulentos y uno de los más productivos en términos de la cantidad de cuerpos de oclusión producidos en insectos infectados: HearLB3 porque es uno de los más rápidos; y HearLB6 por ser el más virulento. En total se hicieron ocho mezclas de genotipos. Entre las que incluyen únicamente los genotipos de HearSP1 encontramos HearSP1A:HearSP1B en proporción 1:1, a la que se hará referencia a lo largo de la presente memoria como HearSP1A:SP1B (1:1) y HearSP1A:HearSP1B en proporción 1:2, a la que se hará referencia como HearSP1A:SP1B (1:2). Por otro lado, también se construyeron cuatro mezclas que contenían únicamente los genotipos de Lebrija como son HearLB1:HearLB3 en proporción 1:1, a la que se hará referencia como HearLB1:LB3, HearLB3:HearLB6 en proporción 1:1 también y a la que se hará referencia como HearLB3:LB6, HearLB1:HearLB3:HearLB6 en proporción 1:1:1 y a la que se referirá HearLB1:LB3:LB6 y finalmente también se hizo una mezcla con los seis genotipos de Lebrija en las proporciones encontradas en la población, a la que se le llamó HearLBmix. Finalmente, se construyeron dos mezclas que incluían un genotipo del aislado HearSP1 y otro de Lebrija, así la mezcla HearSP1B:HearLB1 contenía el genotipo HearSP1B y HearLB1 en proporción 1:1, a la que se hará referencia como HearSP1B:LB1, y la mezcla HearSP1B:HearLB6 que contiene el genotipo HearSP1B y HaerLB6 también en proporción 1:1, y la que se hará referencia como HearSP1B:LB6.

Por otro lado, es sabido que las mezclas co-ocuidas, al estar los genotipos en una proporción dentro del mismo cuerpo de oclusión, la proporción se mantiene a la hora de entrar en el huésped (Bernal et al., 2013b; Clavijo et al., 2010). Pero cuando se mezclan simplemente cuerpos de oclusión con un mismo genotipo, la proporción no tiende a mantenerse a la hora de entrar a las células epiteliales del mesenterón. Además en un trabajo realizado recientemente en nuestro laboratorio se ha podido comprobar que las mezclas co-ocuidas son más rápidas en matar al huésped que las mezclas de cuerpos de oclusión (Bernal et al., 2013b). Así, para la construcción de las mezclas co-ocuidas inicialmente se homogenizaron las concentraciones de los distintos genotipos, diluyéndolos a una misma concentración de  $10^9$  cuerpos de oclusión/ml y mezclando posteriormente el mismo volumen de cada uno de ellos, por lo que las proporciones fueron en todos los casos 1:1, excepto en el caso de la mezcla HearSP1A:SP1B (1:2), en la que se mezcló el doble de volumen de HearSP1B que de HearSP1A. En estas mezclas los cuerpos de oclusión contienen viriones del mismo genotipo. Posteriormente para co-ocluir los distintos genotipos dentro de un mismo cuerpo de oclusión (mezclas co-ocuidas), se infectaron oralmente larvas de *H. armigera* del cuarto estadio con las diferentes mezclas de cuerpos de oclusión a una concentración de  $10^6$  cuerpos de oclusión/ml (las mezclas de cuerpos de oclusión producidas antes se diluyeron por un factor de mil ( $10^3$ ) antes de infectar las larvas). De esta forma, la mezcla de cuerpos de oclusión con viriones (ODVs) del mismo genotipo entra en el tubo digestivo, y tras la liberación de los viriones, se produce una mezcla de viriones de distintos genotipos (provenientes de distintos cuerpos de oclusión). Al entrar y replicarse en la misma célula se co-ocluen en el mismo cuerpo de oclusión, formándose las mezclas co-ocuidas donde los viriones de distintos genotipos quedan co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión y es más en la misma proporción en la que han sido inoculados (Bernal et al., 2013b; López-Ferber et al., 2003) (Fig. 6).

Resumiendo, en total se construyeron ocho mezclas co-ocuidas: HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3 (1:1), HearLB3:LB6 (1:1), HearLB1:LB3:LB6 (1:1:1), HearLBmix (seis genotipos en su proporción natural, HearLB1-6), HearSP1B:LB1 (1:1) y HearSP1B:LB6 (1:1).

5 - Identificación de genotipos en las mezclas mediante PCR y análisis de restricción del producto de PCR

Con el fin de determinar la naturaleza de los distintos genotipos puros, aparte del análisis de restricción del genoma completo, el ADN viral obtenido de los mismos se sometió a una amplificación por PCR usando las parejas de cebadores F-hr1/R-hr1 y F-hr5/R-hr5. Para la PCR se mezclaron 20,5 µl H<sub>2</sub>O, 2,5 µl de tampón polimerasa (10x), 0,75 µl de cloruro de magnesio (50 mM MgCl<sub>2</sub>), 0,25 µl de dNTPs (nucleótidos fosfatados), 0,25 µl de los respectivos cebadores (R-hr1/F-hr1 o F-hr5/R-hr5), 0,25 µl de Taq polimerasa y 0,25 µl de ADN extraído. Las condiciones de las reacciones fueron de un periodo de desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, seguido de 35 ciclos que incluyen la desnaturalización a 94°C durante 1 minuto, el alineamiento que se produce a 60°C durante 1 minuto y la elongación a 72°C durante 3 minutos, seguido finalmente de 10 minutos a 72°C para terminar la elongación.

Posteriormente, los fragmentos amplificados por PCR para la *hr1* y la *hr5* se digirieron con la endonucleasa *NdeI* de la manera descrita anteriormente.

- Bioensayos sobre insectos

20 La actividad insecticida de los genotipos de HearSNPV purificados a partir del aislado HearSP1 (HearSP1A y HearSP1B) y los procedentes de Lebrija (Sevilla) (HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6), así como de las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6, se comparó con la del aislado silvestre HearSP1, seleccionado anteriormente como el aislado de la Península Ibérica con las mejores características insecticidas (Arrizubieta et al., 2014). Las curvas de concentración–mortalidad (concentración letal 50, CL<sub>50</sub>), el tiempo medio de mortalidad (TMM) y la productividad viral (número de cuerpos de oclusión producidos por una sola larva, cuerpos de oclusión/larva) se determinaron mediante ensayos *per os* (por vía oral), llevados a cabo utilizando el método de la alimentación de la gota, descrito anteriormente.

Para determinar la CL<sub>50</sub> de los distintos genotipos, de las mezclas de estos y del aislado HearSP1 se utilizaron cinco concentraciones virales: 5,7 x 10<sup>5</sup>, 1,9 x 10<sup>5</sup>, 6,3 x 10<sup>4</sup>, 2,1 x 10<sup>4</sup> y 7,0 x 10<sup>3</sup> cuerpos de oclusión/ml para larvas de segundo estadio, que previamente se había determinado que matan entre el 95% y el 5% de los insectos experimentales, aproximadamente. Las larvas que ingirieron la suspensión en los 10 minutos siguientes se transfirieron a pocillos individuales de una placa de cultivo de 24 pocillos que contenían la dieta artificial en forma de cubo como se ha descrito anteriormente. Los bioensayos con 24 larvas por concentración viral y 24 larvas como controles negativos se llevaron a cabo en tres ocasiones. Las larvas se criaron a 25°C y se tomaron datos de la mortalidad cada 24 horas hasta que los insectos murieron o se transformaron en pupas. Los resultados de mortalidad inducida por virus se sometieron a análisis logit utilizando el programa POLO-PC (Le Ora Software, 1987).

El tiempo medio de mortalidad (TMM) de los genotipos individuales, de las diferentes mezclas de genotipos y del aislado HearSP1 se determinó mediante bioensayo sobre larvas de *H. armigera* de segundo estadio. Las larvas se inocularon por ingestión con la CL<sub>90</sub> (concentración que mata aproximadamente al 90% de las larvas inoculadas) de cada virus calculada en los ensayos de patogenicidad descritos anteriormente (2,0 x 10<sup>5</sup>, 1,8 x 10<sup>5</sup>, 9,9 x 10<sup>4</sup>, 1,5 x 10<sup>5</sup>, 1,5 x 10<sup>5</sup>, 2,5 x 10<sup>5</sup>, 3,5 x 10<sup>5</sup>, 1,5 x 10<sup>5</sup>, 9,8 x 10<sup>4</sup>, 1,0 x 10<sup>5</sup>, 1,5 x 10<sup>5</sup>, 1,2 x 10<sup>5</sup>, 1,8 x 10<sup>5</sup>, 9,3 x 10<sup>4</sup>, 1,2 x 10<sup>5</sup>, 5,8 x 10<sup>4</sup> y 5,1 x 10<sup>4</sup> cuerpos de oclusión/ml para el aislado silvestre HearSP1 y

los genotipos puros HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5, HearLB6, y para las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6, respectivamente). Como testigo se incluyó un grupo de larvas tratadas con la misma solución sin cuerpos de oclusión. Las larvas se mantuvieron individualmente con dieta a 25°C y se registró la mortalidad cada 8 horas hasta que todas las larvas murieron o puparon. Se infectaron 24 larvas por tratamiento y se realizaron tres repeticiones independientes. Los datos de mortalidad según el tiempo se sometieron a un análisis de supervivencia de Weibull utilizando el programa de Modelado Interactivo Lineal Generalizado (GLIM) (Crowley, 1993). La distribución de la mortalidad según el tiempo de los diferentes aislados se analizó gráficamente. Mediante observación microscópica de las larvas muertas se pudieron identificar aquellas que habían muerto por enfermedad causada por nucleopoliedrovirus, y fueron las que se incluyeron en el análisis.

La producción de cuerpos de oclusión de los genotipos puros, de las mezclas de genotipos y del aislado HearSP1 se determinó en larvas de segundo estadio de *H. armigera* infectadas mediante el método de la gota y con las concentraciones de cuerpos de oclusión que producen el 90% de mortalidad (las mismas concentraciones usadas en el estudio del tiempo medio de mortalidad). Todas las larvas que murieron de enfermedad causada por nucleopoliedrovirus se recogieron y se almacenaron a -20°C hasta ser utilizadas para el recuento de cuerpos de oclusión. Para ello, cada larva se homogeneizó en 100 µl de agua destilada y el rendimiento total de cuerpos de oclusión por larva se estimó mediante un recuento de muestras por triplicado utilizando un hemocitómetro mejorado de Neubauer. Los datos se normalizaron mediante una transformación log y se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) utilizando el programa SPSS 15.0.

## 25 **Ejemplo 1: Aislamiento de nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus de *H. armigera***

### 1.1. A partir del aislado HearSNPV-SP1

El aislado HearSNPV-SP1, o de forma más abreviada HearSP1, ha sido seleccionado en estudios anteriores como el aislado de la Península Ibérica con las mejores características insecticidas contra *H. armigera* (Figueiredo et al., 1999; Arrizubieta et al., 2014). Además, los perfiles de restricción realizados con diferentes endonucleasas en dichos estudios mostraron bandas submolares, lo que indica la presencia de diferentes variantes genotípicas dentro del aislado silvestre (Fig. 4, 7, 8).

Para aislar los posibles genotipos dentro del aislado HearSP1 se realizó un ensayo de placa *in vitro* como se describe en la sección de material y métodos. De esta forma se obtuvieron 145 clones, constituidos cada uno de ellos por un único genotipo. Mediante el empleo de técnicas moleculares basadas en el uso de endonucleasas de restricción se identificaron dos genotipos diferentes entre los distintos clones aislados, a los que se denominó HearSNPV-SP1A y HearSNPV-SP1B, o de forma abreviada, HearSP1A y HearSP1B (Fig. 7A). El genotipo HearSP1A se encontró en el 69% de los clones, mientras que el genotipo HearSP1B se encontró en el 31% (Fig. 7A).

### 1.2. A partir de cadáveres de insectos muertos durante una epizootia en laboratorio

Durante una epizootia ocurrida en la segunda generación de una población de *H. armigera* establecida en laboratorio a partir de larvas recogidas en cultivo de algodón en Lebrija (Sevilla) en agosto de 2009, se recogieron individualmente 17 cadáveres con típicos signos de muerte por enfermedad causada por nucleopoliedrovirus. Los cuerpos de oclusión de cada cadáver individual se purificaron como se menciona en la sección de materiales y métodos descrita anteriormente. A veces la cantidad de cuerpos de oclusión que se obtiene de una sola larva no es suficiente para realizar una caracterización y es necesario amplificar estos aislados inoculando a larvas sanas de una colonia de laboratorio mediante el método de la gota. Por



ello, se realizó la amplificación de las muestras en larvas en condiciones de laboratorio, como se menciona anteriormente en el apartado de aislamiento y amplificación de los cuerpos de oclusión. Entre los 17 aislados multiplicados sólo se pudieron identificar 6 perfiles diferentes, a los que se denominó HearSNPV-LB1, HearSNPV-LB2, HearSNPV-LB3, HearSNPV-LB4, HearSNPV-LB5 y HearSNPV-LB6 o, de forma abreviada, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 (Fig. 7B y 7C). Los 6 genotipos se encontraron en diferentes proporciones, siendo el genotipo HearLB3 el más abundante, ya que se aisló en 6 larvas diferentes (lo que representa el 35,3% del total de genotipos), seguido por HearLB1 y HearLB2, los cuales se aislaron en 4 larvas (23,5%), y por último los genotipos HearLB4, HearLB5 y HearLB6, que se aislaron en una sola larva cada uno (5,9%).

Posteriormente con el fin de determinar la pureza de los seis aislados identificados se llevó a cabo un ensayo de dilución límite (EPD, end point dilution) como se describe en la sección de material y métodos. Tras la infección oral de larvas de *H. armigera* con los distintos aislados se extrajo la hemolinfa, la cual se diluyó de forma seriada y se utilizó para la infección de células. Posteriormente, se seleccionaron 20 pocillos con presencia de cuerpos de oclusión en la dilución que produjo menos de 10% de infección viral (alrededor de 1/500 para todos los aislados). Los BVs obtenidos se multiplicaron en larva mediante inyección intrahemócelica y se analizó el ADN viral de los cuerpos de oclusión obtenidos con las endonucleasas *Bgl*II y *Eco*RI como se menciona en la sección de material y métodos. Todos los clones/pocillos obtenidos a partir de un solo aislado presentaron el mismo perfil de restricción que el del aislado original, a partir del cual se obtuvieron los clones, por lo que se deduce que cada uno de los 6 aislados está compuesto por un solo genotipo.

## **Ejemplo 2: Caracterización molecular de los nuevos genotipos de HearSNPV**

### **2.1. Determinación del número de nucleocápsidas por virión**

Para determinar si los diferentes genotipos eran de tipo simple o múltiple se realizó una liberación de los ODVs y una centrifugación de los mismos en gradiente continuo de sacarosa. Todos los genotipos presentaron una única banda, lo que indica que todos los viriones contienen una única nucleocápsida (Fig. 5A). Si se tratara de aislados de tipo múltiple se observarían varias bandas, y cada una de ellas contendría ODVs con diferente número de nucleocápsidas, ya que el peso de los viriones varía en función del número de nucleocápsidas que contienen (Fig. 5B). De esta observación se concluyó que todos los aislados de HearNPV eran de tipo simple con una sola nucleocápsida por virión (ODV).

### **2.2. Perfiles de restricción**

La digestión del ADN viral de los distintos genotipos con la endonucleasa de restricción *Eco*RI produce un perfil característico y único para cada uno de ellos (Fig. 7A, 7B y 7C; Tabla 5), pudiendo utilizarse algunos de los fragmentos de restricción generados por esta enzima como marcadores para diferenciarlos. Por ejemplo, el fragmento *Eco*RI-B del genotipo HearLB4 (11,0 kb) es mayor que en los genotipos HearLB2, HearLB3 y HearLB6 (10,5 kb), los genotipos HearSP1A y HearSP1B (10,18 kb) y el genotipo HearLB1 (10,15 kb), mientras que no se encuentra en el genotipo HearLB5. Los genotipos HearLB1 (*Eco*RI-D), HearSP1A (*Eco*RI-D) y HearSP1B (*Eco*RI-E) presentan un fragmento único común a los tres genotipos (9,20 kb), mientras que en los genotipos HearLB2 (*Eco*RI-D), HearLB3 (*Eco*RI-D), HearLB4 (*Eco*RI-D), HearLB5 (*Eco*RI-C) y HearLB6 (*Eco*RI-D) dicho fragmento es de 9,38 kb. El fragmento *Eco*RI-E (9,01 kb) del genotipo HearLB1 sólo está presente en este genotipo, al igual que el fragmento *Eco*RI-E (8,70 kb) del genotipo HearLB4 que sólo se encuentra en el genotipo HearLB5 (*Eco*RI-D). Por otro lado, el fragmento *Eco*RI-F (7,16 kb) del genotipo HearSP1A solo se localiza en el perfil del genotipo HearLB2 (*Eco*RI-F), aunque su tamaño es menor (7,10 kb), mientras que el fragmento *Eco*RI-M del genotipo HearSP1A (5,26 kb) no está presente en los genotipos HearLB2 ni HearLB3. El genotipo HearLB5 presenta un fragmento único de 3,10 kb (*Eco*RI-S), mientras que no presenta un fragmento de 2,83 kb, presente en el resto de genotipos. No se

observaron bandas submolares en los perfiles de restricción de estos genotipos tras un pase en larva y los perfiles se mantuvieron a lo largo de los pases, lo que indica la estabilidad y pureza de los genotipos.

5 Los perfiles de restricción de estos genotipos también se diferencian mediante el uso de otras endonucleasas de restricción, como *Bgl*II (Fig. 7A y 7C).

10 En los perfiles obtenidos con ambas enzimas se observa claramente la presencia de bandas submolares en el aislado silvestre HearSP1, poniendo de manifiesto que el aislado silvestre está compuesto por una mezcla heterogénea de genotipos. Así, en el perfil generado con la enzima *Eco*RI el aislado HearSP1 muestra varias bandas submolares en torno a 6,5-7 kb, que no se observan en el perfil del genotipo puro HearSP1B. Igualmente, en el perfil obtenido con la endonucleasa *Bgl*II el aislado HearSP1 muestra una banda submolar de 18,8 kb, que no aparece en el perfil del genotipo HearSP1B. Por el contrario, la ausencia de dichas bandas en los genotipos puros demuestra la pureza de los mismos, así el genotipo HearSP1B muestra una banda de 9,73 kb que no se observa en el perfil del aislado HearSP1.

15 En la Tabla 5 se muestran los tamaños estimados de los fragmentos de restricción generados tras la digestión del ADN viral de los distintos genotipos con la enzima *Eco*RI. La diferencia en el número de fragmentos de los genotipos HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3, HearLB6, HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus con los genotipos HearLB2, HearLB4 y HearLB5 se debe a que sus genomas se encuentran completamente secuenciados, por lo que se detectan fragmentos de pequeño tamaño que no se pueden detectar mediante el análisis de patrones de bandas ya que no son visibles en los perfiles de restricción (señalado con un asterisco [\*] en la Tabla 5).

25 Tabla 5: Tamaños estimados de los fragmentos de los genotipos HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6, y de los aislados HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus obtenidos por digestión con *Eco*RI, y tamaño total estimado de los genomas.

Fragmento	Tamaño (kb)						
	HearSP1A	HearSP1B	HearLB1	HearLB2	HearLB3	HearLB4	HearLB5
A	13,55	13,54	13,55	13,55	13,58	13,55	13,55
B	10,18	10,18	10,15	10,50	10,5	11,00	9,74
C	9,73	9,73	9,80	9,74	9,74	9,74	9,38
D	9,20	9,20	9,20	9,38	9,38	9,38	8,70
E	8,23	8,21	8,26	8,26	8,26	8,70	8,26
F	7,16	6,52	6,49	7,10	6,39	8,26	6,45
G	6,30	6,30	6,29	6,45	6,30	6,45	6,29
H	5,98	6,15	5,99	6,29	6,23	5,98	5,98
I	5,93	5,98	5,96	5,98	5,98	5,93	5,93
J	5,85	5,93	5,86	5,93	5,93	5,85	5,85
K	5,85	5,84	5,84	5,85	5,84	5,84	5,84
L	5,68	5,69	5,68	5,84	5,68	5,68	5,68

ES 2 555 165 A1

M	5,26	5,25	5,26	5,68	4,73	5,25	5,25
N	4,73	4,73	4,74	4,73	4,57	4,73	4,73
O	4,57	4,57	4,57	4,57	4,42	4,57	4,57
P	4,42	4,42	4,42	4,42	4,40	4,42	4,42
Q	4,40	4,40	4,40	4,40	3,32	4,40	4,40
R	3,34	3,34	3,34	3,32	3,00	3,32	3,32
S	3,00	3,00	3,00	3,00	2,82	3,00	3,10
T	2,83	2,83	2,83	2,83	1,01	2,83	3,00
U	1,74	1,74	1,74	1,70	0,78	1,70	1,70
V	1,01	1,01	1,01	1,01	0,48	1,01	1,01
X	0,99	0,97	0,98	0,98	0,45*	0,98	0,98
Y	0,97	0,78	0,78	0,78	0,42*	0,78	0,78
Z	0,78	0,47	0,48	0,48	0,41*	0,48	0,48
a	0,48	0,45*	0,45*		0,31*		
b	0,42*	0,42*	0,41*		0,18*		
c	0,41*	0,41*	0,31*		0,02*		
d	0,31*	0,18*	0,18*				
e	0,18*	0,02*	0,02*				
	0,02*						
Total	132,48	132,26	131,97	132,77	130,95	133,83	129,39

\* Fragmentos de pequeño tamaño detectados por secuenciación que no son visibles en los perfiles de restricción.

Continuación Tabla 5:

Fragmento	Tamaño (kb)				
	HearLB6	HearG4	HearC1	HearNNg1	HearAus
A	13,55	14,13	14,13	13,51	13,44
B	10,50	13,45	12,84	10,20	10,15
C	9,74	10,15	9,75	9,73	9,48
D	9,38	9,05	9,05	9,20	9,06
E	8,26	6,64	6,91	8,23	8,23
F	6,45	6,36	6,54	6,60	6,68
G	6,29	6,29	6,30	6,30	6,28

H	5,98	5,99	6,00	6,23	6,00
I	5,93	5,84	5,84	6,00	5,94
J	5,85	5,84	5,84	6,00	5,84
K	5,84	5,67	5,67	5,80	5,84
L	5,68	4,75	4,74	5,80	5,70
M	5,25	4,58	4,65	5,70	4,83
N	4,73	4,42	4,57	4,75	4,75
O	4,57	4,40	4,41	4,57	4,57
P	4,42	4,14	4,40	4,41	4,41
Q	4,40	3,68	4,14	4,40	4,40
R	3,32	3,36	3,36	3,34	3,68
S	3,00	3,00	3,00	3,00	3,35
T	2,83	2,83	2,83	2,83	3,00
U	1,01	1,74	1,74	1,74	1,74
V	0,98	1,48	1,00	1,00	1,00
X	0,78	1,00	0,78	0,80	0,80
Y	0,48	0,78	0,48	0,48	0,48
Z	0,45*	0,48	0,45*	0,45*	0,45*
a	0,42*	0,45*	0,42*	0,41*	0,41*
b	0,41*	0,41*	0,41*	0,41*	0,30*
c	0,31*	0,31*	0,31*	0,31*	0,18*
d	0,18*	0,18*	0,18*	0,18*	0,02*
e	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*	
Total	130,99	131,42	130,76	132,40	131,01

\* Fragmentos de pequeño tamaño detectados por secuenciación que no son visibles en los perfiles de restricción.

## 2.2. Diferenciación por amplificación por PCR y digestión del fragmento amplificado

5 Una diferenciación más precisa de cada genotipo se obtiene mediante la amplificación de regiones del genoma características para cada uno de los genotipos mediante la técnica de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), utilizando cebadores específicos diseñados en las zonas de variabilidad, seguido de una digestión de los fragmentos amplificados por PCR con endonucleasas de restricción.

10 Las comparaciones de los genomas completos secuenciados hasta el momento de HearSNPV han mostrado que las zonas de variabilidad se corresponden principalmente con las regiones

homólogas (hr1, hr2, hr3, hr4 y hr5) y con los genes *bro* (Zhang et al., 2005; Ogembo et al., 2009). En este caso se diseñaron cebadores específicos para amplificar las regiones homólogas hr1 y hr5.

Así, se diseñaron los siguientes cebadores:

5 - Para la hr1:

- directo F-hr1: 5'- CGAAATCGACAACACCATGCA-3 (SEQ ID NO:1),

- inverso R-hr1: 5'- ACTTTTGTACGCCAGAGACGA-3' (SEQ ID NO:2).

- Y para la hr5:

- directo: F-hr5: 5'- CTAGCCGGTCCGTTTCTGTT-3' (SEQ ID NO:3),

10 - inverso: R-hr5: 5'- GCCCCACCCAAAACATAACG-3' (SEQ ID NO:4).

Se comprobó su utilidad para la amplificación de las regiones homólogas 1 y 5 (hr1 y hr5), respectivamente, mediante PCR como se indica en el apartado sobre las técnicas utilizadas. El resultado obtenido tras someter a electroforesis los fragmentos amplificados se muestra en la figura 8A. Para la hr1 se obtuvieron fragmentos amplificados de 2.177 y 2.117 nucleótidos para HearSP1B y HearLB6, respectivamente, y para la hr5 se obtuvieron fragmentos de 2.326 y 2.330 nucleótidos para HearSP1B y HearLB6.

15

Para poder diferenciar los genotipos de forma clara, los fragmentos amplificados por PCR para la hr1 y hr5 se digirieron con la endonucleasa *Ndel*. Dichos fragmentos, una vez digeridos, fueron sometidos a electroforesis, como se describe anteriormente. El resultado obtenido tras someter a electroforesis los fragmentos digeridos se muestra en la figura 8B y Tabla 6. En el caso de la hr1, la digestión con *Ndel* generó 6 fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos para HearSP1B, y 5 fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos para HearLB6. En el caso de la hr5, la digestión con *Ndel* generó cuatro fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos para HearSP1B, y 3 fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos para HearLB6.

20

Las secuencias completas de la región homóloga 1 (hr1) correspondientes a cada uno de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6 están representadas por SEQ ID NO:9 y SEQ ID NO:10, respectivamente. Por otro lado, las secuencias completas de las región homóloga 5 (hr5) correspondientes a cada uno de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6 están representadas por SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:12, respectivamente. Los alineamientos de dichas secuencias con las de las zonas análogas de los genomas de HearG4, HearC1, HearNNg1 y HearAus se muestran en la figura 9.

30

Tabla 6: Cebadores específicos diseñados en la hr1 y hr5, secuencia de nucleótidos, tamaño de los fragmentos amplificados para cada genotipo, número de fragmentos obtenidos tras digerir el fragmento amplificado por PCR con la endonucleasa *Ndel*, tamaño de dichos fragmentos y número de referencia de la secuencia del fragmento amplificado por PCR.

35

Cebadores (secuencia)	Genotipo	Tamaño amplicón	Nº fragmentos generados tras digestión <i>Ndel</i>	Tamaño fragmentos generados tras digestión <i>Ndel</i>	SEQ ID NO
	HearSP1B	2.177	6	857, 508, 481, 306, 78, 47	5
F-hr1 (SEQ ID NO:1)	HearLB6	2.117	5	1.210, 475, 307, 78,	6

				47	
	HearG4	2.358	6	1.251, 425, 383, 189, 77, 33	
R-hr1 (SEQ ID NO:2)	HearC1	2.252	6	1.145, 425, 197, 189, 77, 33	
	HearNNG1	2.260	5	963, 505, 385, 360, 47	
	HearAus	2.345	6	1.237, 425, 383, 189, 77, 34	
	HearSP1B	2.326	4	1.120, 917, 211, 78	7
F-hr5 (SEQ ID NO:3)	HearLB6	2.330	3	1.120, 998, 212	8
	HearG4	2.475	6	1.120, 778, 211, 210, 78, 78	
R-hr5 (SEQ ID NO:4)	HearC1	1.872	4	1.119, 464, 211, 78	
	HearNNG1	2.330	4	1.119, 920, 213, 78	
	HearAus	2.475	6	1.120, 778, 211, 210, 78, 78	

### Ejemplo 3: Actividad insecticida de los genotipos individuales y de las mezclas de genotipos co-ocuidos

5 Para la construcción de las mezclas se emplearon distintas combinaciones de genotipos en varias proporciones como se describe en el apartado anterior de técnicas referido a "Construcción de mezclas de genotipos". Brevemente, para obtener las mezclas co-ocuidas se inocularon oralmente (*per os*) larvas L<sub>4</sub> de *H. armigera* con las mezclas de cuerpos de oclusión, que se obtuvieron mediante la preparación de mezclas de cuerpos de oclusión de distintos genotipos en las proporciones deseadas, y tras el proceso de infección se obtuvieron cuerpos de oclusión con viriones de los distintos genotipos co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión en las proporciones deseadas.

#### 3.1. Actividad insecticida del aislado silvestre HearSP1 y de los genotipos puros HearSP1A y HearSP1B

15 Con el fin de determinar la actividad biológica de los genotipos individuales purificados a partir del aislado HearSP1 se determinó la actividad biológica de los dos genotipos individualmente y del aislado silvestre HearSP1 (Figueiredo et al., 1999; Arrizubieta et al., 2014). La Tabla 7 muestra los valores de la CL<sub>50</sub> y la potencia relativa de los genotipos individuales HearSP1A y HearSP1B en comparación con la del aislado silvestre HearSP1. Las potencias relativas se refieren al ratio entre la CL<sub>50</sub> de los distintos genotipos respecto al aislado silvestre HearSP1.

20 Los bioensayos de patogenicidad mostraron que la patogenicidad del genotipo HearSP1B es 2,8 veces superior a la del aislado silvestre HearSP1. Sin embargo, el genotipo HearSP1A presenta una patogenicidad intermedia, siendo similar tanto a la del aislado silvestre HearSP1 como a la del genotipo HearSP1B (Tabla 7).

Tabla 7. Actividad insecticida relativa de cuerpos de oclusión del aislado silvestre HearSP1 y de los genotipos individuales HearSP1A y HearSP1B.

Tratamiento	CL <sub>50</sub> (cuerpos de oclusión/ml)	Potencia relativa	Límites fiduciales 95%		TMM (h)	Límites fiduciales 95%		
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	
Aislado silvestre	HearSP1	3,6 x 10 <sup>4</sup>	1	-	-	102,8 a*	100,0	105,7
Genotipos individuales	HearSP1A	2,4 x 10 <sup>4</sup>	1,5	0,8	2,7	99,6 a	96,5	102,8
	HearSP1B	1,3 x 10 <sup>4</sup>	2,8	1,6	4,9	98,3 a	95,3	101,4

\*Las letras iguales que acompañan a los valores indican que no hay diferencias significativas entre los tratamientos (*t*-test, P>0,05).

5 No se observan diferencias significativas en los tiempos medios de mortalidad (TMM) entre los genotipos puros y el aislado silvestre, siendo HearSP1A y HearSP1B estadísticamente igual de rápidos matando las larvas de segundo estadio de *H. Armígera* que aislado silvestre (Tabla 7).

10 Además, los genotipos HearSP1A (5,2 x 10<sup>7</sup> cuerpos de oclusión/larva) y HearSP1B (5,3 x 10<sup>7</sup> cuerpos de oclusión/larva) son igual de productivos que el aislado HearSP1 (7,3 x 10<sup>7</sup> cuerpos de oclusión/larva), en larvas inoculadas en el segundo estadio de *H. armigera* (Fig. 10).

Por tanto podemos concluir que el genotipo puro HearSP1B presenta mejores cualidades insecticidas ya que su patogenicidad es mayor que la del aislado silvestre o el genotipo puro HearSP1A, mientras que su virulencia (TMM) y producción de cuerpos de oclusión no son inferiores a las de los otros aislados/genotipos.

### 15 3.2. Actividad insecticida de los genotipos individuales de Lebrija (HearLB)

Con el fin de realizar la caracterización biológica de los genotipos individuales procedentes de Lebrija se determinó la actividad biológica de los distintos genotipos individualmente y se comparó con el aislado HearSP1 (Figueiredo et al., 1999; Arrizubieta et al., 2014) en términos de patogenicidad, virulencia y productividad como se ha descrito en el apartado 3.1.

20 La Tabla 8 muestra los valores de la CL<sub>50</sub> y la potencia relativa del aislado HearSP1 y de los genotipos individuales HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6. Estos valores permiten observar como los límites fiduciales al 95% de las potencias relativas calculadas para la CL<sub>50</sub> se solapan ampliamente en todos los tratamientos, lo que indica que la patogenicidad es similar para los genotipos puros y el aislado HearSP1.

25 Tabla 8. Actividad insecticida relativa de cuerpos de oclusión del aislado silvestre HearSP1 y de los genotipos individuales HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6.

Tratamiento	CL <sub>50</sub> (cuerpos de oclusión/ml)	Potencia relativa	Límites fiduciales 95%		TMM (h)	Límites fiduciales 95%		
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	
Genotipos individuales	HearLB1	1,2 x 10 <sup>4</sup>	1	-	-	109,8 a*	108,1	111,5
	HearLB2	1,6 x 10 <sup>4</sup>	0,8	0,4	1,4	108,0 a	106,4	109,7
	HearLB3	1,5 x 10 <sup>4</sup>	0,8	0,4	1,5	116,3 bc	114,5	118,2
	HearLB4	1,6 x 10 <sup>4</sup>	0,7	0,5	1,4	118,4 c	116,9	119,9

	HearLB5	1,4 x 10 <sup>4</sup>	0,8	0,5	1,5	109,1 a	107,3	110,9
	HearLB6	1,3 x 10 <sup>4</sup>	0,9	0,5	1,6	108,9 a	107,4	110,6
Aislado	HearSP1	1,6 x 10 <sup>4</sup>	0,8	0,4	1,4	114,5 b	112,6	116,4

\*Las letras diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos (*t*-test,  $P < 0,05$ ).

5 Por otro lado, los genotipos HearLB1, HearLB2, HearLB5 y HearLB6 fueron significativamente más rápidos para matar a las larvas de segundo estadio de *H. armigera* que el resto de genotipos y el aislado HearSP1 (Tabla 8).

10 Los datos de producción de cuerpos de oclusión fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0 (Fig. 11). El genotipo HearLB1 es el más productivo ( $5,3 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/larva), aunque no presenta diferencias significativas con el genotipo HearLB4 ( $4,2 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/larva). Además, los genotipos HearLB1, HearLB4 y HearLB5 son más productivos que el aislado HearSP1 en larvas de segundo estadio de *H. armigera*.

### 3.3. Actividad insecticida de las mezclas co-ocuidas obtenidas con los cinco genotipos seleccionados en los apartados anteriores (punto 3.2 y 3.3), y de la mezcla HearLBmix

15 En base a las mínimas diferencias de actividad insecticida observada entre los distintos genotipos se seleccionaron cinco de ellos en los apartados anteriores (punto 3.2 y 3.3) y se realizaron varias mezclas con el fin de optimizar la actividad biológica y obtener así una mezcla con mejores cualidades insecticidas. Para ello, se hicieron ocho mezclas co-ocuidas que incluían:

20 - HearSP1A:SP1B en una proporción 1:1. El objetivo de esta mezcla es aumentar la patogenicidad ya que el genotipo HearSP1B es más patogénico que HearSP1, y en esta mezcla se encuentra en mayor proporción que en el aislado silvestre HearSP1 (proporción natural 2:1).

25 - HearSP1A:SP1B en una proporción 1:2. El objetivo de esta mezcla es también aumentar la patogenicidad ya que el genotipo HearSP1B es más patogénico que HearSP1, y en esta mezcla se encuentra incluso en mayor proporción que en la mezcla anterior.

- HearLB1:LB3 en una proporción 1:1. El genotipo HearLB1 es uno de los más rápidos y además está entre los más productivos. Por otro lado, el genotipo HearLB3 está entre los más productivos, debido a que es el más lento. El objetivo de esta mezcla es mantener la virulencia del genotipo HearLB1 y la productividad de ambos.

30 - HearLB3:LB6 en una proporción 1:1. El genotipo HearLB6 es uno de los genotipos más rápidos y de los menos productivos, mientras que HearLB3 está entre los más productivos. En este caso, se pretende mantener la virulencia de HearLB6 y la productividad de HearLB3.

- HearLB1:LB3:LB6 en una proporción 1:1:1. Esta mezcla podría mantener la virulencia de los genotipos HearLB1 y HearLB6, y la productividad de HearLB1 y HearLB6.

35 - HearLBmix (HearLB1-6) en proporción 4:4:6:1:1:1. Esta mezcla incluye los seis genotipos de Lebrija en la proporción en la que se aislaron. El hecho de que cada uno de los genotipos se haya aislado en un proporción tras una epizootia puede tener algún significado a nivel biológico.

40 - HearSP1B:LB1 en una proporción 1:1. Esta mezcla podría mantener la patogenicidad del genotipo HearSP1B y la virulencia de HearLB1, y aumentar la productividad, ya que HearLB1 es uno de los genotipos más productivos.



- HearSP1B:LB6 en una proporción 1:1. En este caso se pretende mantener la patogenicidad de HearSP1B y la virulencia de HearLB6.

5 La actividad insecticida de las diferentes mezclas co-ocuidas se comparó en términos de patogenicidad, virulencia y productividad como se ha descrito en el apartado 3.1. Los genotipos individuales HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3 y HearLB6 se incluyeron como referencia.

10 Tabla 9: Actividad insecticida relativa de las mezclas de cuerpos de oclusión HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6, y de los genotipos individuales HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3 y HearLB6.

Tratamiento	CL <sub>50</sub> (cuerpos de oclusión/ml)	Potencia relativa	Límites fiduciales 95%		TMM (h)	Límites fiduciales 95%	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
Genotipos individuales	HearSP1A	1,6 x 10 <sup>4</sup>	1	-	-	108,1 <sup>a*</sup>	105,7 110,4
	HearSP1B	1,1 x 10 <sup>4</sup>	1,4	0,9	2,1	112,4 <sup>ab</sup>	109,9 114,9
	HearLB1	1,6 X 10 <sup>4</sup>	1,0	0,7	1,5	112,3 b	110,8 113,8
	HearLB3	1,5 X 10 <sup>4</sup>	1,1	0,8	1,8	113,5 b	112,0 115,0
	HearLB6	1,3 X 10 <sup>4</sup>	1,2	0,9	1,9	109,5 <sup>ab</sup>	107,8 111,3
Mezclas co-ocuidas	HearSP1A:SP1B (1:1)	1,7 x 10 <sup>4</sup>	0,9	0,6	1,4	108,2 a	106,0 110,5
	HearSP1A:SP1B (1:2)	1,2 x 10 <sup>4</sup>	1,3	0,8	2,0	110,9 <sup>ab</sup>	108,6 113,2
	HearLB1:LB3	1,6 X 10 <sup>4</sup>	1,0	0,7	1,5	115,8 b	114,3 117,3
	HearLB3:LB6	2,1 X 10 <sup>4</sup>	0,8	0,5	1,2	114,1 b	112,8 115,5
	HearLB1:LB3:LB6	1,1 X 10 <sup>4</sup>	1,5	0,9	2,3	108,7 <sup>ab</sup>	107,3 110,1
	HearLBmix	1,4 x 10 <sup>4</sup>	1,1	0,7	1,8	115,3 b	113,6 117,1
	HearSP1B:LB1	9,8 x 10 <sup>3</sup>	1,6	1,1	2,4	112,8 b	110,6 115,3
HearSP1B:LB6	5,7 x 10 <sup>3</sup>	2,8	1,8	4,3	108,8 <sup>ab</sup>	106,5 111,1	

\*Las letras diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos (*t*-test, P<0,05).

15 La Tabla 9 muestra los valores de la CL<sub>50</sub>, la potencia relativa de las mezclas co-ocuidas y de los genotipos individuales (con referencia a la de HearSP1A), así como el tiempo medio de mortalidad. Sorprendentemente, la mezcla de genotipos HearSP1B:HearLB6 (5,7 x 10<sup>3</sup> cuerpos de oclusión /ml) resulta ser la más patogénica, entre 1,7 y 3,7 veces más patogénica

que los genotipos individuales y el resto de mezclas. Además, esta mezcla, con un TMM de 108,8 horas, es igual de virulenta que los genotipos más rápidos matando a las larvas, como puede ser HearSP1A, HearSP1B y HearLB6. Analizando los datos aportados en la Tabla 9 se concluye que no es esperable que una u otra mezcla resulte más o menos patogénica, al no haber un patrón o norma que prediga *a priori* cuál de todas las mezclas es la más potente.

Los bioensayos de productividad mostraron que los genotipos HearLB1 y HearLB3 y las mezclas co-ocuidas HearLB1:LB3 y HearLB1:LB3:LB6 eran las más productivas ( $4,9 \times 10^8$ ,  $5,7 \times 10^8$ ,  $5,7 \times 10^8$  y  $4,0 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/larva, respectivamente) (Tukey,  $P < 0,05$ ), seguidos por el genotipo HearLB6 y las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6 ( $3,4 \times 10^8$ ,  $2,5 \times 10^8$ ,  $3,7 \times 10^8$ ,  $2,2 \times 10^8$ ,  $2,5 \times 10^8$  y  $1,6 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/larva, respectivamente). Por último, los genotipos HearSP1A y HearSP1B y la mezcla HearSP1A:SP1B (1:1) fueron los menos productivos, con una productividad viral de  $6,3 \times 10^7$ ,  $1,4 \times 10^8$  y  $9,3 \times 10^7$  cuerpos de oclusión/larva, respectivamente (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 12).

La mezcla de genotipos co-ocuidos HearSP1B:LB6 es más patogénica que el resto de genotipos puros y mezclas y, además, es igual de virulenta que los genotipos más rápidos. Se prevee que estas características permitirían la rápida supresión de las poblaciones de la plaga en campo empleando la mínima cantidad de producto, abaratando los costes de producción de los cultivos. Por estas razones, seleccionamos la mezcla HearSP1B:LB6 como materia activa de un nuevo bioinsecticida para el control de *H. armigera*. Por ello, los ensayos de producción masiva y eficacia que se describen a continuación se han llevado a cabo con dicha mezcla.

#### **Ejemplo 4: Producción masiva de HearSNPV**

##### **4.1. Estudio del canibalismo de *H. armigera***

Para determinar las condiciones óptimas para la producción masiva de HearSNPV se utilizó como criterio el número de cuerpos de oclusión que producen las larvas letalmente infectadas. La producción masiva de la mezcla co-ocuida HearSP1B:LB6 en larvas de *H. armigera* puede hacerse con larvas individualizadas en placas de 12 pocillos o en recipientes de mayor volumen con un mayor número de larvas. Sin embargo, este último método puede tener problemas dependiendo del grado de canibalismo que presente la especie. El canibalismo depende normalmente entre otras cosas de la densidad larvaria, aun cuando no hay limitación de la comida (Polis, 1981). Normalmente, el canibalismo también aumenta con la edad larvaria (Chapman et al., 1999).

En este caso se estudió el canibalismo de tres estadios larvarios de *H. armigera*,  $L_3$ ,  $L_4$  y  $L_5$ , tanto en larvas sanas como infectadas con la  $CL_{90}$ , la cual fue de  $6,1 \times 10^5$ ,  $2,4 \times 10^6$  y  $2,5 \times 10^7$  cuerpos de oclusión/ml para los estadios  $L_3$ ,  $L_4$  y  $L_5$ , respectivamente. Estas concentraciones fueron estimadas en bioensayos preliminares, a tres densidades diferentes: 5, 10 y 20 larvas por caja de plástico de capacidad 0,5 litros. Como control se incluyeron cinco larvas individualizadas de cada estadio, tanto sanas como infectadas. El ensayo se repitió tres veces.

Los porcentajes de canibalismo, de mortalidad por nucleopoliedrovirus y de larvas que alcanzaron el estado de pupa fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0. El canibalismo observado en *H. armigera* fue similar entre los estadios  $L_3$  y  $L_4$ , y entre larvas sanas e infectadas (observándose alrededor de un 30% de canibalismo) (Tukey,  $P > 0,05$ ). Sin embargo, en el estadio  $L_5$  se observó un significativamente mayor porcentaje de canibalismo en las larvas infectadas (entre el 77 y 87%) que en las sanas (20-55%) (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 12). Por otro lado, el canibalismo aumentó significativamente con la densidad larvaria (Tukey,  $P < 0,05$ ), siendo aproximadamente del 40% en la densidad de 5 larvas por caja, aumentando hasta el 50-60% en la densidad de 10 larvas por caja y alcanzando finalmente un 80% en las cajas con 20 larvas. No obstante, en las larvas  $L_5$

infectadas el porcentaje de canibalismo fue similar para todas las densidades, siendo entre el 77 y el 87% (Tukey,  $P>0,05$ ) (Fig. 13).

El porcentaje de mortalidad por nucleopoliedrovirus obtenido en las larvas individualizadas fue superior al 90%; sin embargo en recipientes de mayores densidades no se alcanzó el 50% de mortalidad, debido a que las larvas enfermas fueron canibalizadas antes de su muerte (Fig. 13).

Debido al alto porcentaje de canibalismo observado en las larvas de *H. armigera*, que da lugar a una reducción de la mortalidad y por lo tanto de la producción de cuerpos de oclusión, la producción masiva de HearSNPV es mucho más eficiente si se hace con larvas individualizadas.

#### **4.2. Efecto del estadio larvario, momento de inoculación y concentración viral en la producción de HearSNPV**

Para conseguir una mayor producción de cuerpos de oclusión por larva es necesario seleccionar la edad larvaria, el momento de inoculación y la concentración viral que permitan un mayor crecimiento de la larva, y por lo tanto una mayor producción viral (Shieh, 1989; Gupta et al., 2007).

Para seleccionar el estadio y el momento de inoculación se realizó el estudio con los tres últimos estadios larvarios, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> y L<sub>5</sub>, infectados en dos momentos diferentes; tras la muda (recién mudadas) y un día después de haber mudado (1 día tras la muda). Por otro lado, se sabe que cuando se aplican concentraciones que producen elevados porcentajes de mortalidad la larva se desarrolla más lentamente por lo que llega a producir menos cuerpos de oclusión. Por lo tanto, conviene optimizar la concentración viral que produzca un alto porcentaje de mortalidad y con la mayor producción de cuerpos de oclusión/larva posible. Para ello, cada estadio se infectó con tres concentraciones diferentes del virus, correspondientes a las CL<sub>80</sub> ( $1,5 \times 10^5$ ,  $4,8 \times 10^5$  y  $5,5 \times 10^6$  cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> y L<sub>5</sub>, respectivamente), CL<sub>90</sub> ( $6,1 \times 10^5$ ,  $2,4 \times 10^6$  y  $2,5 \times 10^7$  cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> y L<sub>5</sub>, respectivamente) y CL<sub>95</sub> ( $1,9 \times 10^6$ ,  $9,1 \times 10^6$  y  $1,5 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> y L<sub>5</sub>, respectivamente); dichas concentraciones fueron determinados previamente en bioensayos preliminares. Las larvas se inocularon de forma individual según el método de la gota descrito por Hughes y Wood (1981) y se depositaron en vasitos individuales para evitar el canibalismo con dieta artificial hasta su muerte por virus o alcanzar el estado de pupa. Los cuerpos de oclusión producidos por cada larva muerta se extrajeron, se purificaron y se titularon según se ha indicado anteriormente. Se inocularon 24 larvas por tratamiento y se realizaron tres repeticiones. Los datos obtenidos se analizaron mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0.

Los porcentajes de mortalidad obtenidos en las larvas infectadas tras la muda fueron los esperados (entre el 80 y el 100%), sin embargo las larvas inoculadas un día después de la muda presentaron un porcentaje de mortalidad significativamente menor ( $F_{17,36}=16,30$ ,  $P<0,05$ ), alcanzando entre el 31 y el 47% de mortalidad en el caso de las larvas de cuarto y quinto estadio (Fig. 14). Esto puede ser debido a que estas larvas son más resistentes a la infección ya que su tamaño es mayor un día después de haber mudado y las características del intestino medio cambian de acuerdo al estado de desarrollo intraestadial (Washburn et al., 1998). Dentro de cada edad larvaria, las tres dosis utilizadas produjeron estadísticamente similares porcentajes de mortalidad, aunque se observa un ligero aumento de la mortalidad conforme se aumenta la dosis viral (Tukey,  $P>0,05$ ) (Fig. 14).

Las larvas produjeron significativamente mayores cantidades de cuerpos de oclusión conforme aumentó la edad de éstas al ser inoculadas ( $F_{17,36}=14,25$ ;  $P<0,05$ ) (Fig. 15A). Así, las larvas inoculadas un día después de mudar a L<sub>4</sub> y a L<sub>5</sub> y las L<sub>5</sub> recién mudadas produjeron significativamente más cantidad de cuerpos de oclusión que el resto de las larvas (entre 5,6 y

9,1 x 10<sup>9</sup> cuerpos de oclusión/larva) (Tukey, P<0,05). Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, las larvas inoculadas al día siguiente de mudar a L<sub>4</sub> y a L<sub>5</sub> presentaron un porcentaje de mortalidad mucho menor que las inoculadas recién mudadas a L<sub>5</sub>, por lo que la producción final de cuerpos de oclusión fue menor (Fig. 15B). Las larvas L<sub>5</sub> inoculadas recién mudadas con la CL<sub>95</sub> produjeron 6,9 x 10<sup>11</sup> cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas, frente a 1,6 x 10<sup>11</sup> - 4.2 x 10<sup>11</sup> cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas un día después de mudar a L<sub>5</sub>.

Por tanto, el estadio óptimo para la producción de la mezcla de genotipos HearSP1B:LB6 en larvas de *H. armigera* es L<sub>5</sub> inoculándolas recién mudadas con la CL<sub>95</sub> (1,5 x 10<sup>8</sup> cuerpos de oclusión/ml). Este tratamiento produce una mortalidad cercana al 100% y es el tratamiento que alcanza una productividad (6,9 x 10<sup>11</sup> cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas) mayor.

#### 4.3. Efecto de la temperatura de incubación en la producción de HearSNPV

La temperatura de incubación puede influir en el desarrollo larvario y por tanto, en la productividad viral (Subramanian et al., 2006). Por ello, se realizó un estudio para determinar la temperatura óptima para la producción de HearSNPV.

Se inocularon larvas L<sub>5</sub> recién mudadas con la CL<sub>95</sub> (condiciones seleccionadas en el apartado 4.2.) y se incubaron a 23, 26 y 30°C. Cada 8 horas se registró la mortalidad para determinar el tiempo de mortalidad de las larvas en función de la temperatura y se recogieron los cadáveres individualmente para determinar la producción de cuerpos de oclusión. Se infectaron 24 larvas por tratamiento y se realizaron cinco repeticiones.

La producción de cuerpos de oclusión/larva y el TMM se calcularon como se ha descrito anteriormente. No hubo diferencias significativas de productividad entre las larvas incubadas a las diferentes temperaturas (F<sub>2,12</sub>=0,30; P>0,05) (Fig. 16). Sin embargo, a 30°C las larvas mueren entre 13 y 34 horas más rápido que a 26°C y 23°C, respectivamente (Tabla 10). Por tanto, la temperatura óptima para la producción de HearSNPV es 30°C, ya que permite obtener la misma cantidad de cuerpos de oclusión de forma más rápida que las otras temperaturas de incubación.

Tabla 10: Tiempo medio de mortalidad (TMM), expresado en horas después de la infección, de larvas L<sub>5</sub> de *H. armigera* infectadas con la CL<sub>95</sub> e incubadas a 23, 26 y 30°C.

Temperatura	TMM (h)	Límites fiduciales 95%	
		Inferior	Superior
23°C	163,4 c*	167,0	159,8
26°C	142,2 b	145,2	139,3
30°C	129,6 a	132,4	126,1

\*Las letras diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos (*t*-test, P<0,05).

#### Ejemplo 5: Ensayos de la efectividad de HearSNPV para el control de *H. armigera* en plantas de tomate

##### 5.1. Ensayos en cultivo de tomate en condiciones de laboratorio

Inicialmente, para determinar la efectividad de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 para el control de *H. armigera* se realizó un ensayo en plantas de tomate tratadas y mantenidas en condiciones de laboratorio. Las plantas de tomate se trataron mediante pulverización con una suspensión acuosa que contenía la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 a distintas concentraciones (10<sup>9</sup>, 10<sup>10</sup> y 10<sup>11</sup> cuerpos de oclusión/litro) junto con un mojante agrícola (Agral®, Syngenta) al 0,2% (vol./vol.). Como control se utilizaron plantas tratadas con una

solución que contenía agua y Agral® (0,2%) pero sin cuerpos de oclusión. Una vez tratadas, las plantas se dejaron secar y se colocaron en vasitos de 50 ml con solución nutritiva Hoagland dentro de recipientes de cristal de 10 litros de volumen y se infestaron con 150 larvas de *H. armigera* de segundo estadio (L<sub>2</sub>). Las plantas se mantuvieron a 25±1°C, 70±5% humedad relativa y fotoperiodo de 16:8 horas luz:oscuridad.

La evaluación de la efectividad del tratamiento se determinó mediante la cuantificación del porcentaje de mortalidad. Para ello se recogieron 15 larvas de cada uno de los tratamientos a los días 1, 3 y 5 después del tratamiento. Estas larvas se depositaron individualmente en vasitos con dieta artificial y se anotó la mortalidad a los 7 días después de haber sido recogida de las plantas.

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 16. No se observó mortalidad en las larvas recogidas en el tratamiento control, lo que indica la ausencia de contaminación viral en las plantas utilizadas. En las plantas tratadas con 10<sup>9</sup> cuerpos de oclusión/litro se obtuvo un porcentaje de mortalidad de 88,9, 96,7 y 88% en larvas recogidas a los días 1, 3 y 5, respectivamente. Sin embargo, en las plantas tratadas con 10<sup>10</sup> y 10<sup>11</sup> cuerpos de oclusión/litro se obtuvo una mortalidad del 100% de todas las larvas de todos los días de recogida (Fig. 17).

La concentración de 1x10<sup>10</sup> cuerpos de oclusión/litro es la concentración mínima que produce mortalidades del 100% todos los días de recogida. Por tanto, se selecciona dicha concentración como la óptima para el control de larvas de *H. armigera* en cultivos de tomate en condiciones de laboratorio.

## 5.2. Ensayos en cultivo de tomate en invernadero en Lisboa (Portugal)

Para determinar la efectividad de HearSP1B:LB6 para proteger el cultivo de tomate en condiciones de invernadero frente a *H. armigera* se realizaron ensayos en un invernadero experimental del Instituto Superior de Agronomía (Universidade Técnica de Lisboa). En base a los resultados obtenidos en los ensayos de laboratorio, la efectividad de la mezcla co-ocluída HearSP1B:LB6 fue evaluada a la concentración de 1x10<sup>13</sup> cuerpos de oclusión/Ha (equivalente a 10<sup>10</sup> cuerpos de oclusión/litro, al usarse unos 1.000 litros/Ha). En el presente estudio, la eficacia de HearSP1B:LB6 se comparó con la de:

- un insecticida biológico a base de la bacteria entomopatógena *Bacillus thuringiensis* aizawai (Turex®, de Certis, Elche, España, que contiene *B. thuringiensis* al 50% en forma de polvo mojable). Este bioinsecticida se utiliza habitualmente a una concentración de 1-2 kg/Ha, habiéndose utilizado en este caso 1,5 kg/Ha (usando 1.000 litros/Ha).

- un insecticida biológico a base de spinosad, un producto de dos toxinas spinosinas, que se obtienen de forma natural por fermentación de la bacteria *Saccharopolyspora spinosa* (Spintor 480SC®, Dow AgroSciences, Madrid, España, que contiene Spinosad al 48% peso/volumen). Dicho insecticida se usa habitualmente a una concentración de 250 ml/Ha (utilizando 1.000 litros/Ha).

Como control se hizo un tratamiento con agua. El método de aplicación fue mediante pulverización con una suspensión acuosa que contenía los distintos tratamientos.

El diseño experimental consistió en dos bloques con cuatro parcelas experimentales cada uno, lo que hizo un total de 8 repeticiones. En cada tratamiento se incluyeron un total de 28 plantas de tomate, de las cuales las 6 plantas centrales fueron observadas para determinar el porcentaje de mortalidad larvaria, el porcentaje de frutos dañados y la persistencia de los distintos tratamientos.

Para llevar a cabo los ensayos se realizó una suelta artificial de insectos, colocando 4 larvas de *H. armigera* en estadio L<sub>2</sub> en los frutos (seleccionados al azar) de cada una de las plantas de tomate. Al día siguiente se aplicaron los distintos tratamientos.

En primer lugar, se determinó el porcentaje de frutos dañados a los 10 días después de la aplicación del tratamiento. También se determinó el porcentaje de supervivencia larvaria debido al tratamiento. Para ello se contaron el número de larvas que quedaban vivas en cada planta 10 días después de la aplicación del tratamiento. Los datos obtenidos fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0.

Los tres insecticidas redujeron significativamente el porcentaje de frutos dañados respecto al control ( $F_{3,20}=9,79$ ;  $P<0,05$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los distintos insecticidas (Tukey,  $P>0,05$ ) (Fig. 18). Los tratamientos con HearSP1B:LB6, Turex y Spintor aumentaron significativamente la mortalidad larvaria respecto al tratamiento control ( $F_{3,20}=37,70$ ;  $P<0,05$ ). Además, HearSP1B:LB6 y Spintor produjeron significativamente mayores mortalidades larvarias que Turex (Tukey,  $P<0,05$ ) (Fig. 19).

Por último, se determinó la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate. Para ello, se recogieron 15 hojas individualmente por tratamiento y repetición de la parte media-alta de las plantas 1 hora después del tratamiento y a los 3, 6 y 9 días, y se congelaron inmediatamente. Estas hojas se trituraron de forma individual y se mezclaron con dieta artificial (en proporción 1:4 peso:peso). La mezcla se repartió en cinco vasitos de plástico, colocando una larva  $L_2$  en cada uno de los cinco vasitos para evitar el canibalismo. A los 7 días se determinó el porcentaje de mortalidad. La relación entre la mortalidad y la cantidad de insecticida viable se obtuvo por calibración del bioensayo. Las curvas de calibración de los tres insecticidas se obtuvieron mezclando hojas recogidas antes del tratamiento y por tanto no infectadas con dieta artificial, y con cinco concentraciones conocidas y diferentes de los insecticidas. Se utilizaron 50 larvas por concentración. La cantidad de insecticida persistente en las hojas se estimó comparando el porcentaje de mortalidad obtenido en los distintos tratamientos con las curvas de calibración. Los datos de cantidad de insecticida obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0. Para poder comparar la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate en invernadero se calculó el porcentaje de actividad insecticida residual de cada uno de los tratamientos respecto al obtenido a una hora después de la aplicación, momento en el que se consideró que se encuentra en la planta el 100% de la actividad insecticida aplicada.

Al comparar la actividad insecticida residual de los distintos tratamientos en los distintos tiempos de recogida de las hojas, se encontró diferencias significativas entre la persistencia de HearSNPV y Turex a los 6 y 9 días tras la aplicación, siendo menor la persistencia de Turex (Tukey,  $P<0,05$ ) (Fig. 20). El resto de los días se observó un grado similar de actividad insecticida residual en todos los tratamientos.

La actividad insecticida residual disminuyó significativamente con el paso del tiempo ( $F_{15,48}=88,25$ ;  $P<0,05$ ) en todos los casos (Fig. 20 y 21). La persistencia de HearSNPV y Spintor se mantuvo hasta 6 días después de la aplicación de los tratamientos, disminuyendo significativamente el día 9 (Tukey,  $P<0,05$ ), aunque todavía persistía el 59% y 49% de actividad insecticida, respectivamente (Fig. 21B y 21C). En el caso de Turex, la actividad insecticida residual tras los 6 días de la aplicación de los tratamientos fue significativamente menor que la actividad insecticida que había en las hojas una hora después del tratamiento (Tukey,  $P<0,05$ ), y a los 9 días sólo se mantuvo el 32% de insecticida (Tukey,  $P<0,05$ ) (Fig. 21A).

### 5.3. Ensayos en cultivo de tomate al aire libre en Badajoz (España)

Para determinar la efectividad de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 en cultivo de tomate al aire libre, se realizaron ensayos en una parcela de la finca experimental La Orden (Guadajira, Badajoz). En estos ensayos se utilizó la misma dosis de HearSP1B:LB6 que en los ensayos realizados en invernadero,  $10^{13}$  cuerpos de oclusión/Ha (habiéndose utilizado un volumen de aplicación de 1.000 litros/Ha) y su eficacia se comparó con la de:

- el aislado silvestre HearSP1 procedente de Badajoz (Figueiredo et al., 1999), lugar donde se realizaron los ensayos, utilizando la misma dosis que para HearSP1B:LB6,  $10^{10}$  cuerpos de oclusión/litro (equivalente a  $10^{13}$  cuerpos de oclusión/Ha, al aplicar un tratamiento en un volumen de 1.000 litros/Ha).

5 - un insecticida biológico a base de la bacteria entomopatógena *Bacillus thuringiensis aizawai* (Turex®, de Certis, Elche, España, que contiene *B. thuringiensis* al 50% en forma de polvo mojable). Se utiliza habitualmente a una concentración de 1-2 kg/Ha, habiéndose utilizado en este caso 1,5 kg/Ha (aplicado en un volumen de 1000 litros/ha).

10 - un insecticida biológico a base de dos toxinas spinosinas, que se obtienen de forma natural por fermentación de un organismo de suelo, la bacteria *Saccharopolyspora spinosa* (Spintor 480SC®, Dow AgroSciences, Madrid, España, que contiene Spinosad al 48% peso/volumen). Se utiliza habitualmente a una concentración de 250 ml/Ha (diluyendo 250 ml en 1.000 litros, al usarse 1.000 litros/Ha).

15 - un insecticida químico a base de clorpirifos (Dursban 75WG®, Dow AgroSciences, Madrid, España, que contiene clorpirifos al 75% peso/peso). Se utiliza habitualmente a una concentración de 1-1,25 kg/Ha, habiéndose utilizado en este caso 1,25 kg/Ha (el cuál se diluyó de nuevo en 1.000 litros para usarse el mismo volumen en una Ha).

Como control se hizo un tratamiento con agua y agral al 0,2%. El método de aplicación fue mediante pulverización con una suspensión acuosa que contenía los distintos tratamientos.

20 El ensayo constó de 48 parcelas (1,5 m x 4 m), cada una de las cuales estuvo compuesta por aproximadamente 30 plantas. El diseño fue de bloques al azar. Cada uno de los bloques constaba de dos filas con 6 parcelas elementales y a la mitad de las parcelas de cada bloque se aplicaron los distintos tratamientos tres veces mientras que a la otra mitad cinco veces, realizando un total de 4 repeticiones para 3 y 5 aplicaciones. Todas las aplicaciones se  
25 realizaron con 15 días de diferencia. Las plantas centrales fueron observadas para determinar el porcentaje de frutos dañados, la persistencia de los distintos tratamientos, y el rendimiento de cada parcela.

30 En primer lugar, se determinó el porcentaje de frutos dañados, tanto con daño fresco como cicatrizado, cada 3 o 4 días, durante todo el periodo del ensayo. Los datos obtenidos se agruparon por medias quincenales y fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SYSTAT (1990).

35 No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de frutos dañados entre las parcelas tratadas 3 y 5 veces para los distintos tratamientos ( $F_{1,174} = 0,22$ ;  $P > 0,05$ ), por lo que se agruparon los datos de todas las parcelas tratadas con cada insecticida teniendo un total de 8 repeticiones.

40 En la figura 22 se muestra el porcentaje de frutos dañados frescos y cicatrizados en cada una de las quincenas para cada tratamiento. En la primera quincena no hubo diferencias en el porcentaje de frutos dañados obtenidos en las parcelas tratadas con los diferentes insecticidas, siendo similar al obtenido con el tratamiento control ( $F_{5,15} = 0,55$ ;  $P > 0,05$ ) (Fig. 22A). Sin embargo, en la segunda y tercera quincena en las parcelas control hubo un porcentaje de  
45 frutos dañados tanto frescos como cicatrizados mayor que en las parcelas tratadas con los distintos insecticidas (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 22B y 22C). En la cuarta quincena, periodo del cultivo que no suele ser muy atacado por las larvas de *H. armígera*, el porcentaje de frutos dañados cicatrizados también fue mayor en las parcelas control (Tukey,  $P < 0,05$ ) pero no hubo diferencias en el porcentaje de frutos con daño fresco ( $P > 0,05$ ) (Fig. 22D).

Estos resultados demuestran que HearSNPV reduce de forma significativa el número de frutos dañados, tanto con daño fresco como cicatrizado, respecto al tratamiento control y, además, lo

hace de manera igual de efectiva que el resto de insecticidas que se utilizan habitualmente para controlar las plagas ocasionadas por *H. armigera*.

Posteriormente, se determinó el rendimiento de cada parcela. Para ello se cosecharon los frutos del metro central de cada parcela y se separaron en verdes y rojos. Los frutos verdes se separaron en sanos y picados, y los rojos en sanos, picados cicatrizados y picados podridos. Posteriormente se llevó a cabo el pesado de cada uno de los grupos. Los datos obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SYSTAT. Los controles de calidad de las empresas conserveras rechazan partidas de tomates en las que menos del 80% de los frutos están maduros, y en las que más del 5% de los tomates maduros están dañados. Los frutos verdes se desechan antes de llegar a la conservera.

En este caso tampoco hubo diferencias entre las parcelas tratadas 3 o 5 veces, es decir, en el número de aplicaciones, por lo que se agruparon los datos de todas las parcelas tratadas con cada insecticida. El porcentaje de frutos dañados cosechados en cada uno de los tratamientos se muestra en la figura 23. El porcentaje de frutos dañados, ya sean verdes picados, rojos cicatrizados o rojos podridos, fue mayor en las parcelas control que en las tratadas con los distintos insecticidas (Tukey,  $P < 0,05$ ). Además, en las parcelas tratadas con Dursban y Spintor se obtuvo un porcentaje significativamente menor de frutos rojos cicatrizados que en las tratadas con Turex y HearSP1B:LB6 (Tukey,  $P < 0,05$ ), en las parcelas tratadas con HearSP1 y Turex se cosecharon un porcentaje mayor de frutos podridos que en las tratadas con Dursban (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 23).

Las toneladas de frutos verdes sanos por hectárea (T/Ha) fue similar en todos los tratamientos ( $F_{5,39}=0,68$ ;  $P > 0,05$ ) (Fig. 24A). Sin embargo, las toneladas de frutos verdes picados por hectárea fue significativamente mayor en las parcelas control que en las tratadas con los distintos insecticidas ( $F_{5,39}=4,95$ ;  $P < 0,05$ ) (Fig. 24A). Las toneladas de frutos rojos sanos por hectárea fue significativamente inferior en las parcelas control que en las parcelas tratadas con los insecticidas, excepto con Turex ( $F_{5,39}=2,78$ ;  $P < 0,05$ ), aunque no mostró diferencias significativas con el resto de insecticidas (Tukey,  $P > 0,05$ ) (Fig. 24B). En cuanto a los frutos rojos dañados, tanto cicatrizados como podridos, se obtuvieron mayor número de toneladas por hectárea en las parcelas control que en las tratadas con los insecticidas (Tukey,  $P < 0,05$ ). Además, no hubo diferencias significativas entre las toneladas de frutos rojos cicatrizados obtenidos en las parcelas tratadas con HearSP1B:LB6 y HearSP1 respecto de las parcelas tratadas con el resto de insecticidas (Tukey,  $P > 0,05$ ), aunque en las parcelas tratadas con Dursban y Spintor se obtuvieron menos toneladas de frutos rojos cicatrizados que en las tratadas con Turex (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 24B). Además, en las parcelas tratadas con Dursban se obtuvieron menos toneladas por hectárea de frutos rojos podridos que en las tratadas con HearSP1 y Turex (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 24B), pero no presentó diferencias significativas con HearSP1B:LB6 (Tukey,  $P > 0,05$ ).

En las parcelas tratadas con HearSP1B:LB6 o HearSP1 se consigue una cosecha similar a la de las parcelas tratadas con otros insecticidas, ya que las toneladas de frutos rojos sanos, es decir, los comercializables, es similar en todos los tratamientos, excepto en el tratamiento control. Además, el porcentaje de frutos dañados es muy bajo, al igual que en el resto de parcelas tratadas con insecticidas. Este dato es muy importante a la hora de comercializar los tomates, ya que las empresas conserveras españolas no aceptan lotes con más del 5% de los frutos dañados.

Por último, se determinó la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate. Para ello, se recogieron hojas próximas al fruto a una hora después del primer tratamiento y a los 3, 7 y 10 días. Se recogieron 25 hojas de cada parcela y se congelaron inmediatamente. Estas hojas se trituraron en grupos de cinco, se mezclaron con dieta artificial (en proporción 1:4, peso:peso) y se repartieron en 10 vasitos individuales con una larva  $L_2$  en cada uno para evitar el canibalismo. A los 7 días se determinó el porcentaje de mortalidad. La relación entre la



mortalidad y la cantidad de insecticida viable se obtuvo por calibración del bioensayo. Las curvas de calibración de los cinco insecticidas se obtuvieron mezclando hojas recogidas antes del tratamiento con dieta artificial y con cinco concentraciones conocidas y diferentes de los insecticidas. Se utilizaron 50 larvas/concentración. La cantidad de insecticida persistente en las hojas se estimó comparando el porcentaje de mortalidad obtenido en los distintos tratamientos con las curvas de calibración. Los datos de cantidad de insecticida obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0. Para poder comparar la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate al aire libre se calculó el porcentaje de actividad insecticida residual de cada uno de los tratamientos respecto a una hora después de la aplicación.

Si comparamos el porcentaje de actividad insecticida residual de los distintos tratamientos en los distintos tiempos de recogida de las hojas, sólo encontramos diferencias significativas entre la cantidad de HearSP1 y Spintor a los 7 días de la aplicación, siendo menor la persistencia de HearSP1 (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 25), y a los 10 días entre cantidad de HearSP1B:LB6 y HearSP1 con Spintor y Dursban, siendo menor la persistencia de los baculovirus (Tukey,  $P < 0,05$ ) (Fig. 25).

La actividad insecticida residual en las plantas de tomate al aire libre disminuye significativamente con el paso del tiempo ( $F_{19,140}=34,24$ ;  $P < 0,05$ ) en todos los casos (Fig. 25 y 26). La cantidad de HearSNPV (tanto HearSP1B:LB6 como HearSP1) se mantiene igual desde el primer día hasta 3 días después de la aplicación del tratamiento, y a partir de este momento disminuye significativamente (Tukey,  $P < 0,05$ ). A los 7 días después de la aplicación todavía persiste en la planta el 66% y el 52% de la actividad insecticida de los cuerpos de oclusión de HearSP1B:LB6 y HearSP1 respectivamente, mientras que a los 10 días sólo persisten el 9 y el 2% de la actividad de los cuerpos de oclusión, aunque no se observan diferencias significativas entre ambos parece que pueda persistir más la mezcla seleccionada (Fig. 26A y 26B). La actividad de Dursban y Spintor se mantiene en la planta hasta 3 días después de la aplicación (Tukey,  $P > 0,05$ ), disminuyendo significativamente a los 7 días (Tukey,  $P < 0,05$ ), presentando la misma actividad insecticida que a los 10 días (Tukey,  $P > 0,05$ ), momento en el que todavía persiste en la planta el 59% de Spintor y el 46% de la actividad de Dursban (Fig. 26C y 26E). En el caso de Turex, la actividad insecticida desciende significativamente a los 3 días (Tukey,  $P < 0,05$ ) pero se mantiene hasta los 7 días (Tukey,  $P > 0,05$ ), volviendo a disminuir significativamente a los 10 días (Tukey,  $P < 0,05$ ) persistiendo el 27% (Fig. 26D).

En el caso de los aislados de HearSNPV, inocuos para el ser humano y otros vertebrados, el hecho de que 7 días después de la aplicación del tratamiento persista más del 50% de la actividad insecticida es positivo, ya que las larvas que ingieran las hojas contaminadas podrán adquirir la enfermedad. En el caso de Dursban, tóxico para humanos, es un punto negativo el hecho de que a los 10 días persista todavía aproximadamente el 50%, ya que aumenta el plazo de seguridad para poder cosechar los frutos del tomate, además de la contaminación medioambiental que conlleva.

A la vista de estos resultados, se concluye que la aplicación de tratamientos con HearSNPV a la dosis de  $10^{13}$  cuerpos de oclusión/Ha permite proteger los cultivos de tomate, tanto en invernadero como al aire libre, de forma satisfactoria siendo igual de eficaz que los tratamientos químicos y biológicos que se utilizan actualmente en este cultivo y evitando los inconvenientes que presentan estos.

**Depósito de materia biológica**

Los nuevos genotipos HearSP1B y HearLB6 han sido depositados en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, Francia, de acuerdo con las normas del Tratado de Budapest. Los números de depósito y fechas de los mismos fueron las siguientes:

<b>Genotipo</b>	<b>Abreviatura</b>	<b>Número de depósito</b>	<b>Fecha de depósito</b>
HearSNPV-SP1B	HearSP1B	CNCM I-4806	15 de octubre de 2013
HearSNPV-LB6	HearLB6	CNCM I-4807	15 de octubre de 2013

5

Los dos genotipos fueron depositados por uno de los inventores, Prof. Dr. Primitivo Caballero (Instituto de Agrobiotecnología y Recursos Naturales, Universidad Pública de Navarra, Campus de Arrosadía, Mutilva Baja, E-31006, Pamplona, Navarra, España), como empleado del primer solicitante, en nombre y representación de los tres solicitantes (Universidad Pública de Navarra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto de Ecología A.C.).

10

### Referencias bibliográficas

- Arrizubieta, M., Williams, T., Caballero, P., Simón, O., 2014. Selection of a nucleopolyhedrovirus isolate from *Helicoverpa armigera* as the basis for a biological insecticide. *Pest Management Science* 70, 967-976.
- 5 Barrera, G., Simón, O., Villamizar, L., Williams, T., Caballero, P., 2011. *Spodoptera frugiperda* multiple nucleopolyhedrovirus as a potential biological insecticide: genetic and phenotypic comparison of field isolates from Colombia. *Biological Control* 58, 113-120.
- Bernal, A., Williams, T., Hernández-Suárez, E., Carnero, A., Caballero, P., Simón, O., 2013a. A native variant of *Chrysodeixis chalcites* nucleopolyhedrovirus: The basis for a promising  
10 bioinsecticide for control of *C. chalcites* on Canary Islands' banana crops. *Biological Control* 67, 101-110.
- Bernal, A., Simón, O., Williams, T., Muñoz, D., Caballero, P., 2013b. A *Chrysodeixis chalcites* single nucleopolyhedrovirus population from the Canary Islands is genotypically structured to maximize survival. *Applied and Environmental Microbiology* 79, 7709-7718.
- 15 Caballero, P., Zuidema, D., Santiago-Alvarez, C., Vlak, J.M., 1992. Biochemical and biological characterization of four isolates of *Spodoptera exigua* nuclear polyhedrosis virus. *Biocontrol Science and Technology* 2, 145-157.
- Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M., 2001. Estructura y clasificación de los baculovirus, pp. 15-46. En: Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M. (Eds.). *Los baculovirus y sus aplicaciones como bioinsecticidas en el control biológico de plagas*. Phytoma-España, Valencia, España.
- 20 Chapman, J.W., Williams, T., Escribano, A., Caballero, P., Cave, R.D., Goulson, D., 1999. Age-related cannibalism and horizontal transmission of a nuclear polyhedrosis virus in larval *Spodoptera frugiperda*. *Ecological Entomology* 24, 268-275.
- 25 Chen, X., Li, M., Sun, X., Arif, B.M., Hu, Z., Vlak, J.M., 2000. Genomic organization of *Helicoverpa armigera* single-nucleocapsid nucleopolyhedrovirus. *Archives of Virology* 145, 2539-2555.
- Chen, X., IJkel, W.F.J., Tarchini, R., Sun, X., Sandbrink, H., Wang, H., Peters, S., Zuidema, D., Lankhorst, R.K., Vlak, J., Hu, Z., 2001. The sequence of the *Helicoverpa armigera* single  
30 nucleocapsid nucleopolyhedrovirus genome. *Journal of General Virology* 82, 241-257.
- Cherry, A., Williams, T., 2001. Control de insectos plaga mediante baculovirus, pp. 389-450. En: Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M. (Eds.). *Los baculovirus y sus aplicaciones como bioinsecticidas en el control biológico de plagas*. Phytoma-España, Valencia, España.
- Clavijo, G., Williams, T., Muñoz, D., Caballero, P., López-Ferber, M., 2010. Mixed genotype  
35 transmission bodies and virions contribute to the maintenance of diversity in an insect virus. *Proceedings of the Royal Society B* 277, 943-951.
- Cory, J.S., Green, B.M., Paul, R.K., Hunter-Fujita, F., 2005. Genotypic and phenotypic diversity of a baculovirus population within an individual insect host. *Journal of Invertebrate Pathology* 89, 101-111.
- 40 Crawley, 1993. *GLIM for ecologists*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK.
- Cunningham, J.P., Zalucki, M.P., West, S.A., 1999. Learning in *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae): a new look at the behaviour and control of a polyphagous pest. *Bulletin of Entomological Research* 89, 201-207.

- Erlanson, M., Newhouse, S., Moore, K., Janmaat, A., Myers, J., Theilmann, D., 2007. Characterization of baculovirus isolates from *Trichoplusia ni* in populations from vegetable greenhouses. *Biological Control* 41, 256-263.
- 5 Figueiredo, E., Muñoz, D., Escribano, A., Mexia, A., Vlak, J.M., Caballero, P., 1999. Biochemical identification and comparative insecticidal activity of nucleopolyhedrovirus isolates pathogenic for *Heliothis armigera* (Lep. Noctuidae) larvae. *Journal of Applied Entomology* 123, 165-169.
- 10 Figueiredo, E., Muñoz, D., Murillo, R., Mexia, A., Caballero, P., 2009. Diversity of Iberian nucleopolyhedrovirus wild-type isolates infecting *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *Biological Control* 50, 43-49.
- Gelernter, W.D., Federici, B.A., 1986. Isolation, identification and determination of virulence of a nuclear polyhedrosis virus from the beet armyworm, *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae). *Environmental Entomology* 15, 240-245.
- 15 Granados, R., Fu, Y., Corsaro, B., Hughes, P., 2001. Enhancement of *Bacillus thuringiensis* toxicity to lepidopterous species with the enhancin from *Trichoplusia ni* granulovirus. *Biological Control* 20, 153-159.
- Greene, G.L., Leppla, N.C., Dickerson, W.A., 1976. Velvetbean caterpillar: a rearing procedure and artificial medium. *Journal of Economic Entomology* 69, 487-488.
- 20 Gröner, A., 1986. Specificity and safety of baculoviruses, pp. 177-202. En: Granados, R.R., Federici, B.A. (Eds.). *The biology of baculoviruses: biological properties and molecular biology*. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Guo, Z., Ge, J., Wang, D., Shao, Q., Zhang, C., 2006. Biological comparison of two genotypes of *Helicoverpa armigera* single-nucleocapsid nucleopolyhedrovirus. *Biological Control* 51, 809-820.
- 25 Gupta, R.K., Raina, J.C., Monobrullah, M.D., 2007. Optimization of *in vivo* production of nucleopolyhedrovirus in homologous host larvae of *Helicoverpa armigera*. *Journal of Entomology* 4, 279-288.
- Hara, K., Funakoshi, M., Kawarabata, T., 1995. *In vivo* and *in vitro* characterization of several isolates of *Spodoptera exigua* nuclear polyhedrosis virus. *Acta Virologica* 39, 215-222.
- 30 Harrison, R.L., Bonning, B.C., 1999. The nucleopolyhedrovirus of *Rachoplusia ou* and *Anagrapha falcifera* are isolates of the same virus. *Journal of General Virology* 80, 2793-2798.
- Harrison, R.L., Popham, H.J.R., Breitenbach, J.E., Rowley, D.L., 2012. Genetic variation and virulence of *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus and *Trichoplusia ni* single nucleopolyhedrovirus isolates. *Journal of Invertebrate Pathology* 110, 33-47.
- 35 Hughes, P.R., Wood, H.A., 1981. A synchronous peroral technique for the bioassay of insect viruses. *Journal of Invertebrate Pathology* 37, 154-159.
- Jehle, J.A., Blissard, G.W., Bonning, B.C., Cory, J.S., Herniou, E.A., Rohrmann, G.F., Theilmann, D.A., Thiem, S.M., Vlak, J.M., 2006. On the classification and nomenclature of baculoviruses: a proposal for revision. *Archives of Virology* 151:1, 257-266.
- 40 Kalia, V., Chaudhari, S., Gujar, G., 2001. Optimization of production of nucleopolyhedrovirus of *Helicoverpa armigera* throughout larval stages. *Phytoparasitica* 29, 23-28.
- King, L.A., Possee, R.D., 1992. *The baculovirus expression system. A laboratory guide*. Chapman & Hall, London, UK.

- Lasa, R., Ruiz-Portero, C., Alcazar, M.D., Belda, J.E., Caballero, P., Williams, T., 2007. Efficacy of optical brightener formulations of *Spodoptera exigua* multiple nucleopolyhedrovirus (SeMNPV) as a biological insecticide in greenhouses in southern Spain. *Biological Control* 40, 89-96.
- 5 Le Ora Software, 1987. POLO-PC a user's guide to do probit or logit analysis. Berkeley, California, USA.
- López-Ferber, M., Simón, O., Williams, T., Caballero, P., 2003. Defective or effective? Mutualistic interactions between virus genotypes. *Proceedings of the Royal Society B* 270, 2249-2255.
- 10 Moscardi, F., 1999. Assessment of the application of baculoviruses for control of Lepidoptera. *Annual Review of Entomology* 44, 257-289.
- Muñoz, D., Castillejo, J.I., Caballero, P., 1998. Naturally occurring deletion mutants are parasitic genotypes in a wild-type nucleopolyhedrovirus population of *Spodoptera exigua*. *Applied and Environmental Microbiology* 64, 4372-4377.
- 15 Muñoz D., Martínez, A.M., Murillo, R., Ruiz de Escudero, I., Vilaplana, L. 2001. Técnicas básicas para la caracterización de baculovirus, pp. 479-518. En: Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M. (eds.) *Los Baculovirus y sus Aplicaciones como Bioinsecticidas en el Control Biológico de Plagas*. Phytoma-España, Valencia, España.
- Ogembo, J.G., Kunjeku, E.C., Sithanatham, S., 2005. A preliminary study on the pathogenicity of two isolates of nucleopolyhedroviruses infecting the African bollworm, *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *International Journal of Tropical Insect Science* 25, 218-222.
- 20 Ogembo, J.G., Chaeychomsri, S., Kamiya, K., Ishikawa, H., Katou, Y., Ikeda, M., Kobayashi, M., 2007. Cloning and comparative characterization of nucleopolyhedroviruses isolated from African Bollworm, *Helicoverpa armigera*, (Lepidoptera: Noctuidae) in different geographic regions. *Journal of Insect Biotechnology and Sericology* 76, 39-49.
- 25 Ogembo, J.G., Caoili, B.L., Shikata, M., Chaeychomsri, S., Kobayashi, M., Ikeda, M., 2009. Comparative genomic sequence analysis of novel *Helicoverpa armigera* nucleopolyhedrovirus (NPV) isolated from Kenya and three other previously sequenced *Helicoverpa* spp. NPVs. *Virus Genes* 39, 261-272.
- 30 Polis, G.A., 1981. The evolution and dynamics of intraespecific predation. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics* 12, 225-251.
- Reed, W., Pawar, C.S., 1982. *Heliothis*: a global problem, pp. 9-14. En: Reed, W., Kumble, V. (Eds.). *Proceedings of the International Workshop on Heliothis Management*. ICRISAT, Patanchera, India.
- 35 Shieh, T.R., 1989. Industrial production of viral pesticides. *Advances in Virus Research* 36, 315-343.
- Simón, O., Williams, T., López-Ferber, M., Caballero, P., 2005. Functional importance of deletion mutant genotypes in an insect nucleopolyhedrovirus population. *Applied and Environmental Microbiology* 71, 4254-4262.
- 40 Subramanian, S., Santharam, G., Sathiah, N., Kennedy, J.S., Rabindra, R.J., 2006. Influence of incubation temperature on productivity and quality of *Spodoptera litura* nucleopolyhedrovirus. *Biological Control* 37, 367-374.
- Systat, 1990. *Systat: the system for statistics*. Systat Incorporation, Evaston, Illinois.

- Theilmann, D.A., Blissard, G.W., Bonning, B., Jehle, J.A., O'Reilly, D.R., Rohrmann, G.F., Thiem, S., Vlak, J.M., 2005. Baculoviridae, pp. 177-185. En: Fauquet, C.M., Mayo, M.A., Maniloff, J., Desselberger, U., Ball, L.A. (Eds.). Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, San Diego, California.
- 5 Torres-Vila, L.M., Rodríguez-Molina, M.C., Palo, E., Bielza, P., Lacasa, A., 2000. La resistencia a insecticidas de *Helicoverpa armigera* Hübner en España: datos disponibles. Boletín de Sanidad Vegetal Plagas 26, 493-501.
- Torres-Vila, L.M., Rodríguez-Molina, M.C., Lacasa-Plasencia, A., 2003. Impact of *Helicoverpa armigera* larval density and crop phenology on yield and quality losses in processing tomato:  
10 developing fruit count-based damage thresholds for IPM decision-making. Crop Protection 22, 521-532.
- Washburn, J.O., Kirkpatrick, B.A., Haas-Stapleton, E., Volkman, L.E., 1998. Evidence that the stilbene-derived optical brightener M2R enhances *Autographa californica* M nucleopolyhedrovirus infection of *Trichoplusia ni* and *Heliothis virescens* by preventing  
15 sloughing of infected midgut epithelial cells. Biological Control 11, 58-69.
- Zhang G., 1994. Research, development and application of *Heliothis* viral pesticide in China. Resource and Environment in the Yangtze Valley 3, 1-6.
- Zhang, C.X., Ma, X.C., Guo, Z.J., 2005. Comparison of complete genome sequence between C1 and G4 isolates of the *Helicoverpa armigera* single nucleocapsid nucleopolyhedrovirus.  
20 Virology 333, 190-199.

## REIVINDICACIONES

1. Un nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* (HearSNPV) caracterizado por pertenecer a un genotipo seleccionado del grupo de:
  - 5 i) los HearSNPV depositados en la Colection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) con los números de depósito CNCM I-4806 (HearSNPV-SP1B) o CNCM I-4807 (HearSNPV-LB6), o
  - ii) los genotipos cuyo genoma está representado por SEQ ID NO:13 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:14 (HearSNPV-LB6).
- 10 2. Un nucleopoliedrovirus simple aislado según la reivindicación 1, que está en forma de:
  - i) partícula vírica completa (virión),
  - ii) cuerpo de oclusión (OB).
- 15 3. Un cuerpo de oclusión que contiene varios viriones, en el que al menos uno de los viriones pertenece a un genotipo del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* seleccionado del grupo de HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).
4. Cuerpo de oclusión según la reivindicación 3, que contiene viriones de genotipos diferentes.
- 20 5. Cuerpo de oclusión según la reivindicación 4, que contiene viriones de un solo genotipo seleccionado del grupo de HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).
6. Cuerpo de oclusión según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:5 ó SEQ ID NO:6.
- 25 7. Cuerpo de oclusión según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:7 ó SEQ ID NO:8.
8. Cuerpo de oclusión según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:9 ó SEQ ID NO:10.
- 30 9. Cuerpo de oclusión según las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:11 ó SEQ ID NO:12.
- 35 10. Una composición que comprende al menos un nucleopoliedrovirus de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o al menos un cuerpo de oclusión de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8.
11. Composición según la reivindicación 10, en la que los nucleopoliedrovirus están en forma de cuerpo de oclusión.
- 40 12. Composición según la reivindicación 10 u 11, que comprende cuerpos de oclusión que contienen viriones co-ocuidos, y en la que los viriones co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión pertenecen al mismo genotipo o a genotipos diferentes.
- 45 13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende una mezcla de viriones de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).

14. Composición según la reivindicación 13, en la que los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) están en la proporción HearSNPV-SP1B:HearSNPV-LB6 1:1.
- 5 15. Composición según la reivindicación 14, en la que los viriones están en forma de cuerpos de oclusión que contienen viriones co-ocuidos, y en la que los viriones co-ocuidos en un mismo nucleopoliedrovirus pertenecen al mismo genotipo o a genotipos diferentes.
16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, que adicionalmente contiene un excipiente o vehículo apropiado en el sector agrícola.
- 10 17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, que está en forma acuosa.
18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, que está en forma sólida.
19. Composición según la reivindicación 16, para ser aplicada por un método seleccionado entre pulverización a nivel de tierra, pulverización aérea, aplicación en disolución, aplicación en forma de polvo, riego o irrigación.
- 15 20. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en la que los nucleopoliedrovirus simples de *Helicoverpa armigera* están mezclados con un abono, un fertilizante o un plaguicida.
- 20 21. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, que adicionalmente comprende un agente potenciador del efecto del nucleopoliedrovirus sobre *Helicoverpa armigera*.
22. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, que adicionalmente comprende un insecticida basado en la bacteria *Bacillus thuringiensis* seleccionado entre endosporas de dicha bacteria, cristales de proteínas Cry o mezclas de los mismos.
- 25 23. Un procedimiento para la producción de cuerpos de oclusión de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, que comprende una etapa en la que se alimentan larvas de *Helicoverpa armigera* mediante una dieta artificial que comprende cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* que contienen viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos.
- 30 24. Procedimiento según la reivindicación 23, que comprende las etapas de:
- i) alimentar larvas de *Helicoverpa armigera* con una dieta artificial que comprende cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* que contienen viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos;
- 35 ii) mantener las larvas a 23-30°C hasta que se produce su muerte;
- iii) purificar los cuerpos de oclusión generados en las larvas triturando los cadáveres de las larvas en agua, filtrando la suspensión resultante, sedimentando los cuerpos de oclusión, lavando el sedimento y volviendo a sedimentarlos;
- 40 iv) resuspender el sedimento final en agua a pH neutro;
- v) opcionalmente, almacenar la suspensión obtenida en una de las siguientes condiciones:
- a) a temperatura ambiente,
- b) en refrigeración, o congelación,
- 45 c) liofilizar la suspensión y conservarla a temperatura ambiente.



25. Procedimiento según la reivindicación 23 ó 24, en el que la dieta artificial que recibe cada larva se suministra:
- 5 i) como suspensión acuosa en forma de gotas, opcionalmente con sacarosa al 10%, en la que se encuentran suspendidos los cuerpos de oclusión y que, preferiblemente, contiene también un colorante;
  - 10 ii) en forma sólida, mediante pastillas que contienen, adicionalmente a los cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera*: 7,2% germen de trigo, 2,5% proteína de soja, 1,4% levadura de cerveza, 1,9% agar, 2,9% azúcar, 1% sales mixtas, 0,1% colesterol, 0,4% ácido ascórbico, 0,2% ácido sórbico, 0,02% streptomina, 0,04% clortetraciclina hidróclorido, 0,1% nipagina, 0,1% nipasol, 0,2% ácido benzoico, 0,1% cloruro de colina, 0,01% vitaminas y 80% agua destilada;
  - 15 iii) inicialmente como suspensión acuosa en forma de gotas como en el apartado i) y posteriormente en forma sólida como en el apartado ii).
26. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que las larvas de *H. armigera* son larvas del quinto estadio.
27. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en el que los cuerpos de oclusión con los que se alimentan las larvas están a una concentración del rango de  $2,00 \times 10^7$  a  $1,00 \times 10^9$  cuerpos de oclusión/ml.
- 20 28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que la concentración es de  $1,8 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/ml.
29. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en el que se utilizan cajas de 12 pocillos con una larva por pocillo.
- 25 30. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, en el que se utilizan cajas de 12 pocillos con una larva de *H. armigera* recién mudadas al quinto estadio y en el que las larvas se infectan con cuerpos de oclusión a una concentración de  $1,8 \times 10^8$  cuerpos de oclusión/ml.
- 30 31. Un método para identificar en una muestra la presencia de un nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* de un genotipo seleccionado entre HearSNPV-SP1B (CNM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNM I-4807), comprende las etapas de:
- 35 i) amplificar mediante PCR el ADN extraído de dicha muestra utilizando una pareja de cebadores que se selecciona entre las formadas por:
    - a) SEQ ID NO:1 (F-hr1) y SEQ ID NO:2 (R-hr1), o
    - 35 b) SEQ ID NO:3 (F-hr5) y SEQ ID NO:4 (R-hr5);
  - ii) analizar el fragmento amplificado para determinar su tamaño o su secuencia;
  - iii) digerir el fragmento amplificado con la endonucleasa *NdeI*;
  - 40 iv) analizar los fragmentos generados tras la digestión con *NdeI* para determinar el número de fragmentos y el tamaño de cada uno de ellos;
  - v) concluir que está presente uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNM I-4807) si:
    - 45 a) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 tiene:
      - i) un tamaño de 2.177 (HearSNPV-SP1B) ó 2.117 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;

- 5
- ii) la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *Ndel* genera 6 fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 5 fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-LB6);
- iii) la secuencia representada por SEQ ID NO:5 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:6 (HearSNPV-LB6);
- o, alternativamente,
- b) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4 tiene:
- 10
- i) un tamaño de 2.326 (HearSNPV-SP1B) ó 2.330 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;
- ii) la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *Ndel* genera 4 fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 3 fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos (HearSNPV-LB6);
- 15
- iii) la secuencia representada por SEQ ID NO:7 (HearSNPV-SP1B) SEQ ID NO:8 (HearSNPV-LB6);
32. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 22 como insecticida.
33. Uso según la reivindicación 32, para controlar plagas de los géneros *Helicoverpa* o *Heliothis*.
- 20
34. Uso según la reivindicación 33, para controlar plagas del género *Helicoverpa*.
35. Uso según la reivindicación 34, para controlar plagas de *Helicoverpa armigera*.
36. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 como insecticida para plantas.
- 25
37. Uso según la reivindicación 36, en el que la planta se selecciona entre tomate, pimiento, algodón o maíz.
38. Uso según la reivindicación 37, en invernaderos o en cultivos al aire libre.
39. Uso según la reivindicación 38, para cultivos de tomate.
- 30
40. Uso según la reivindicación 39, en el que la dosis es de entre  $10^6$  y  $10^{10}$  cuerpos de oclusión/ml.
41. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 40, en la Península Ibérica.
42. Uso según la reivindicación 41, en Extremadura o Andalucía.
- 35
43. Uso según la reivindicación 32, para controlar plagas de *H. armigera* en cultivos de tomate en España.

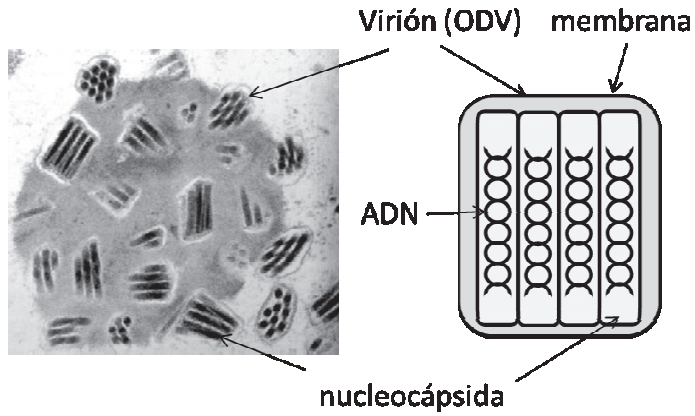
40

45

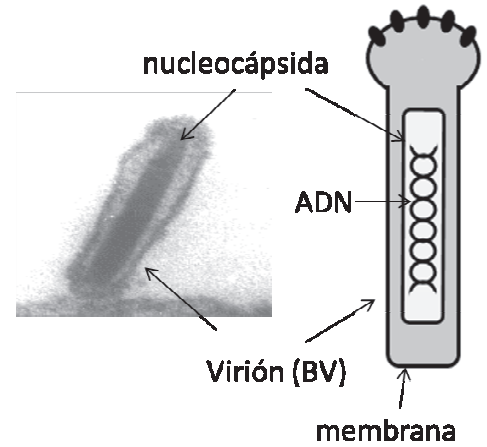
Fig. 1

A)

**Virión derivado del cuerpo de oclusión (ODV)**

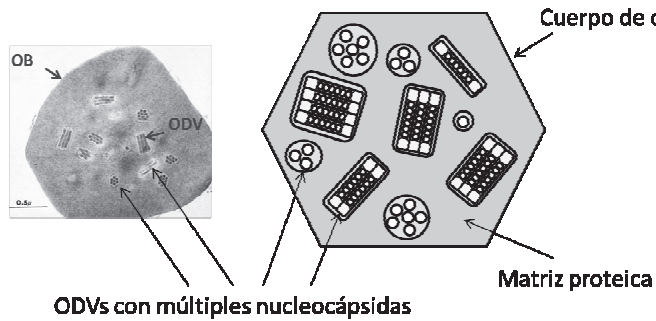


**Virión brotado (BV)**



B)

**Múltiple (MNPV)**



**Simple (SNPV)**

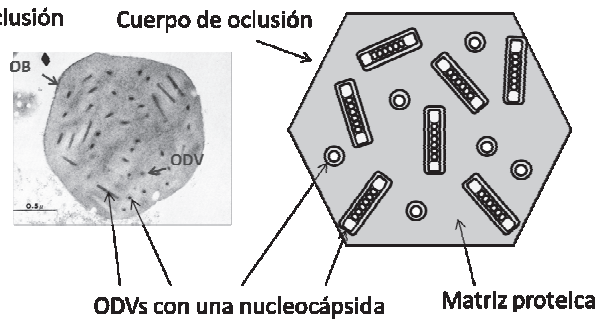


Fig. 2

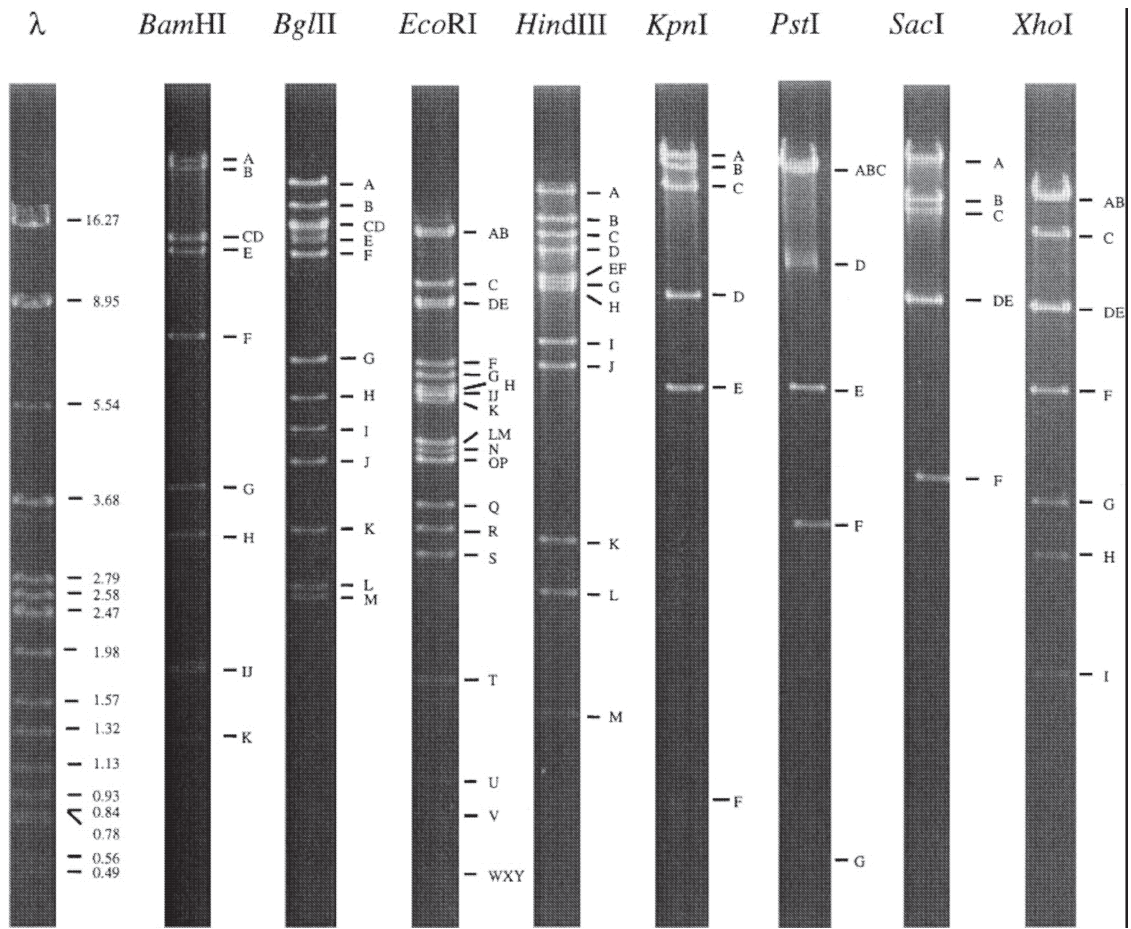
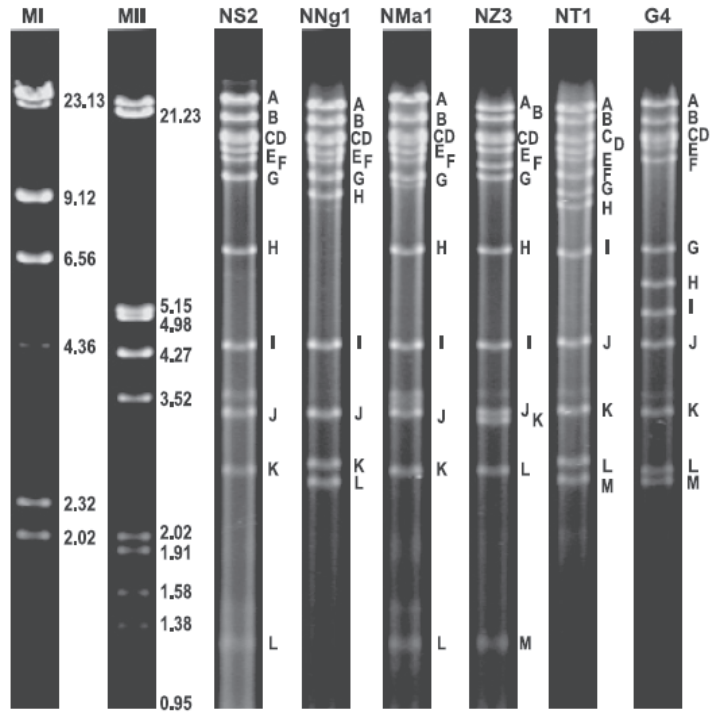
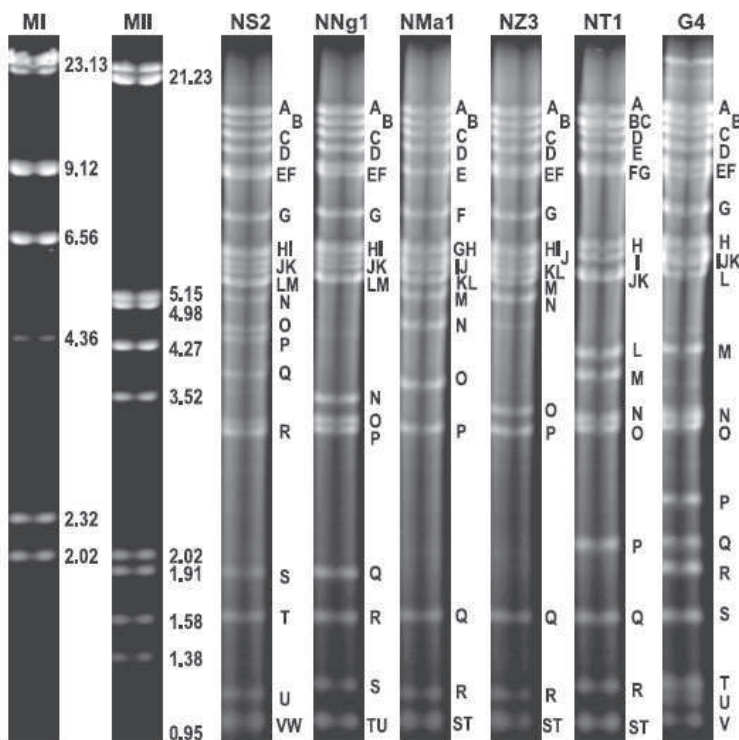


Fig.3

A. *Bgl*II

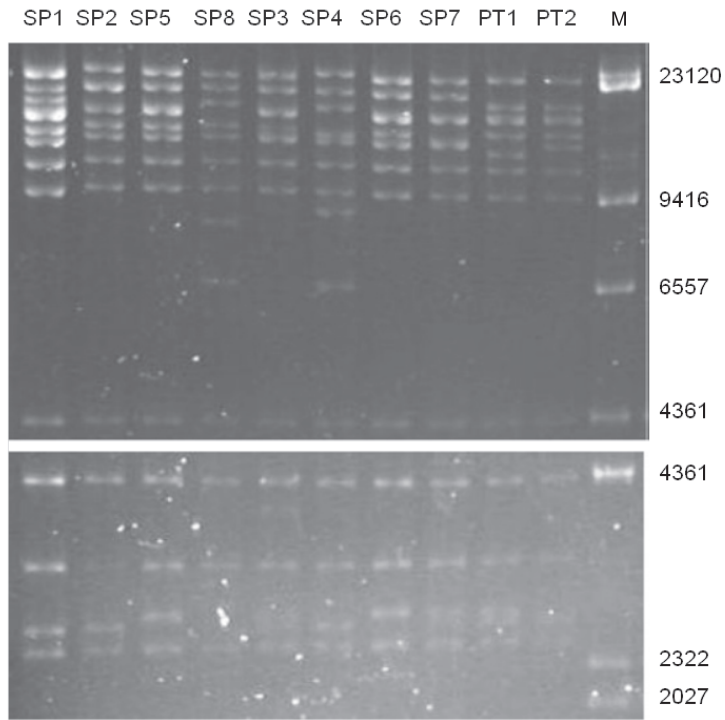


B. *Xba*I



**Fig. 4**

A)



B)

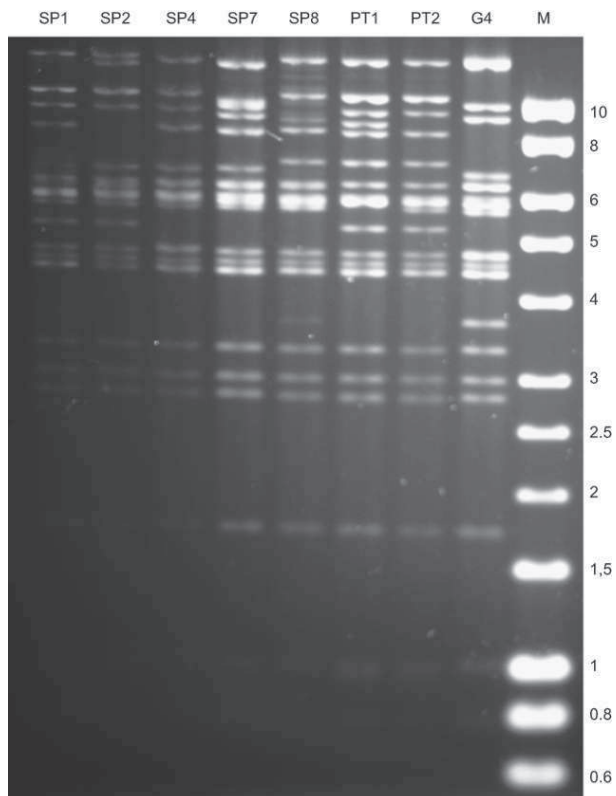
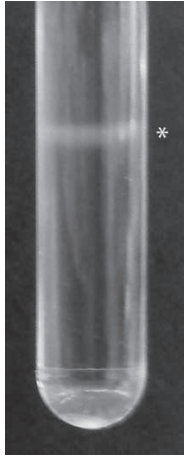


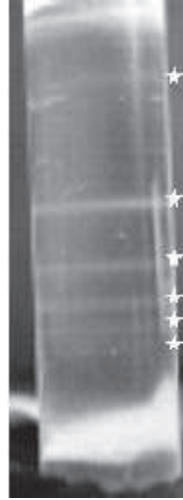
Fig. 5

A)



HearSNPV

B)



AcMNPV

Fig. 6

Mezcla de cuerpos de oclusión de distintos genotipos

Mezcla co-ocluída de distintos genotipos

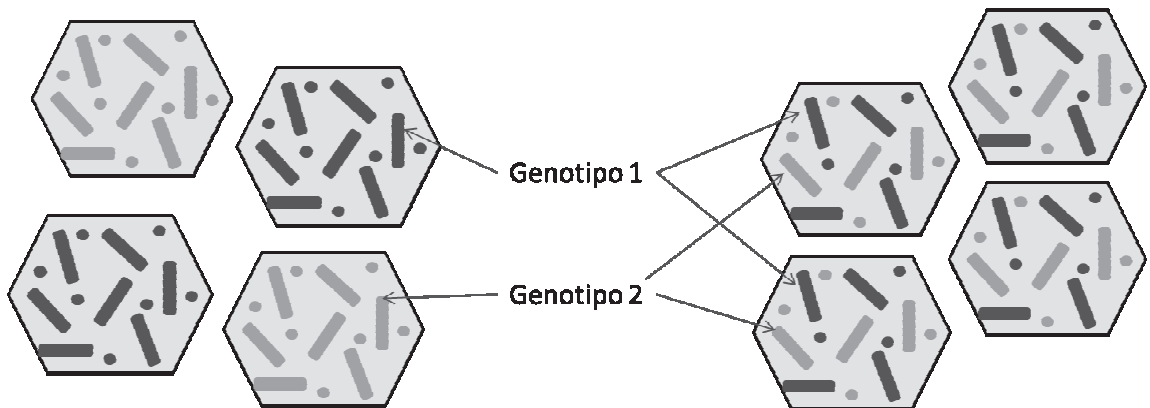
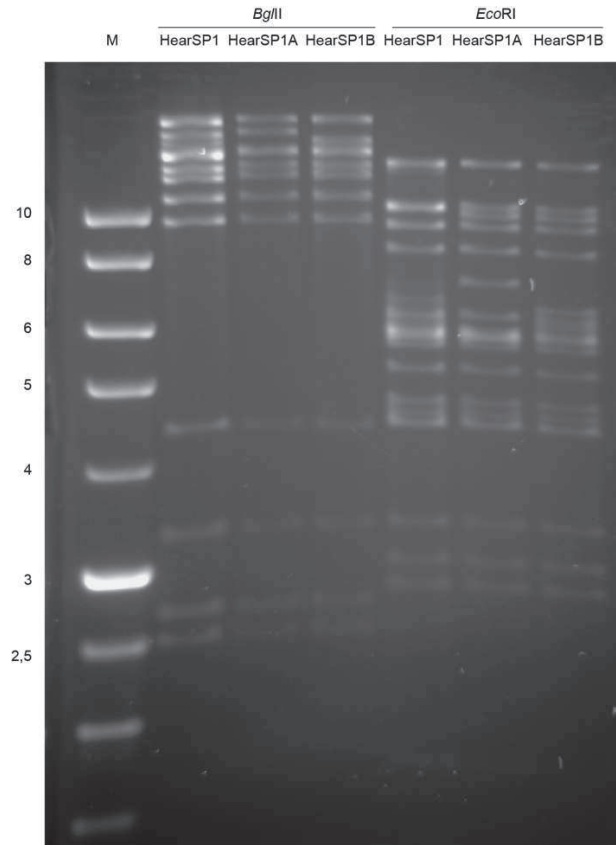
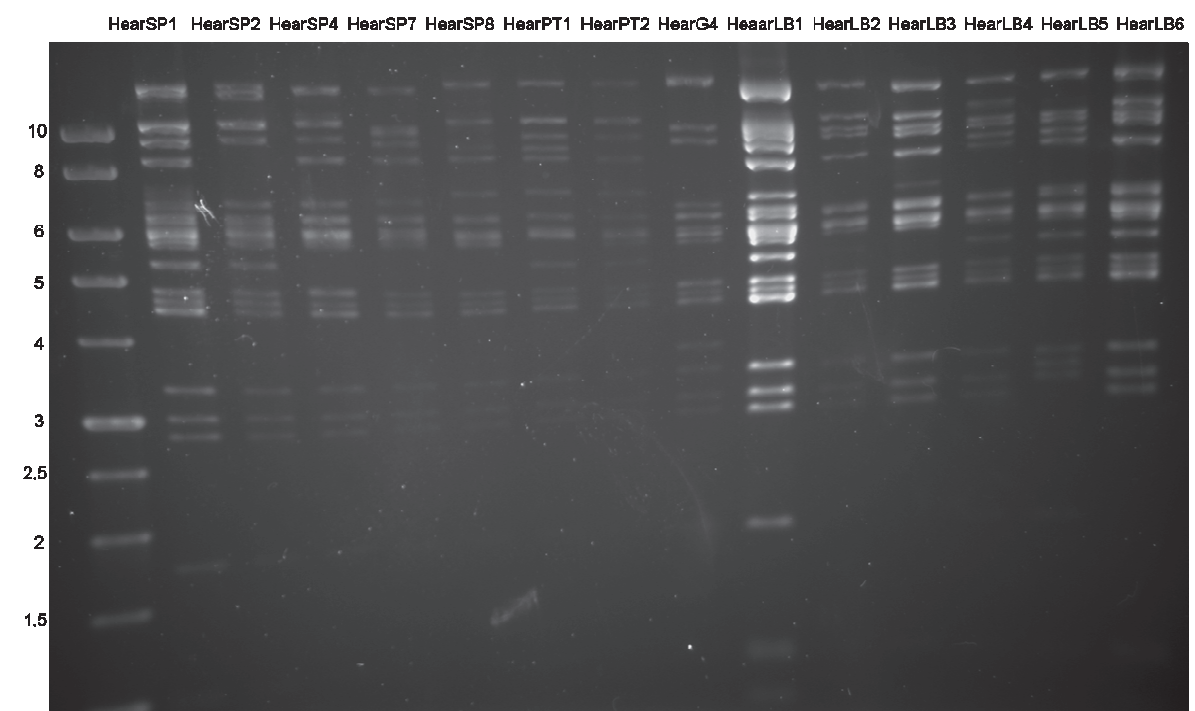


Fig. 7

A)

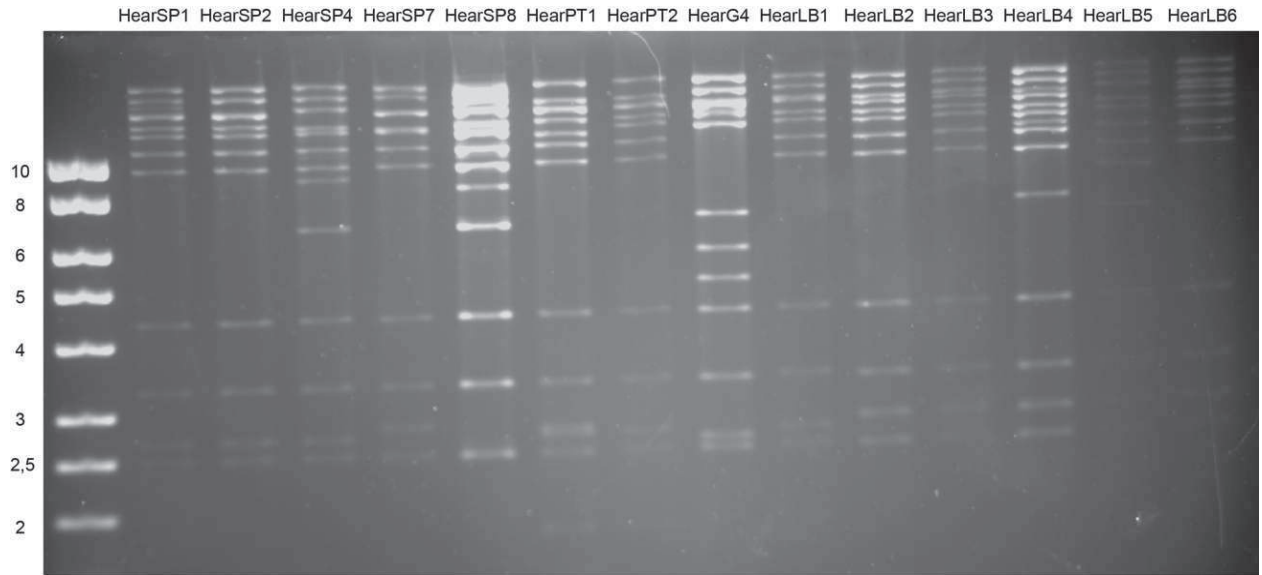


B)



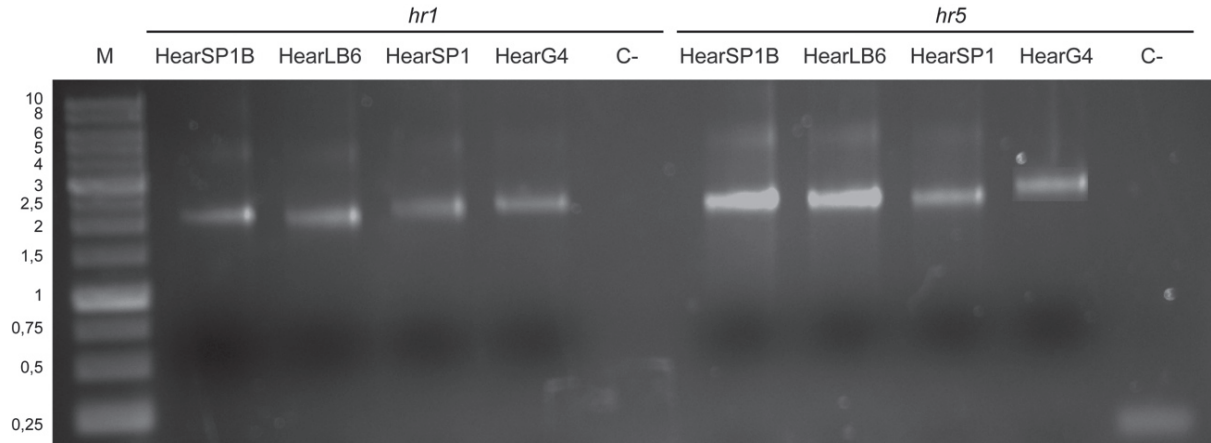


C)



**Fig. 8**

A)



B)

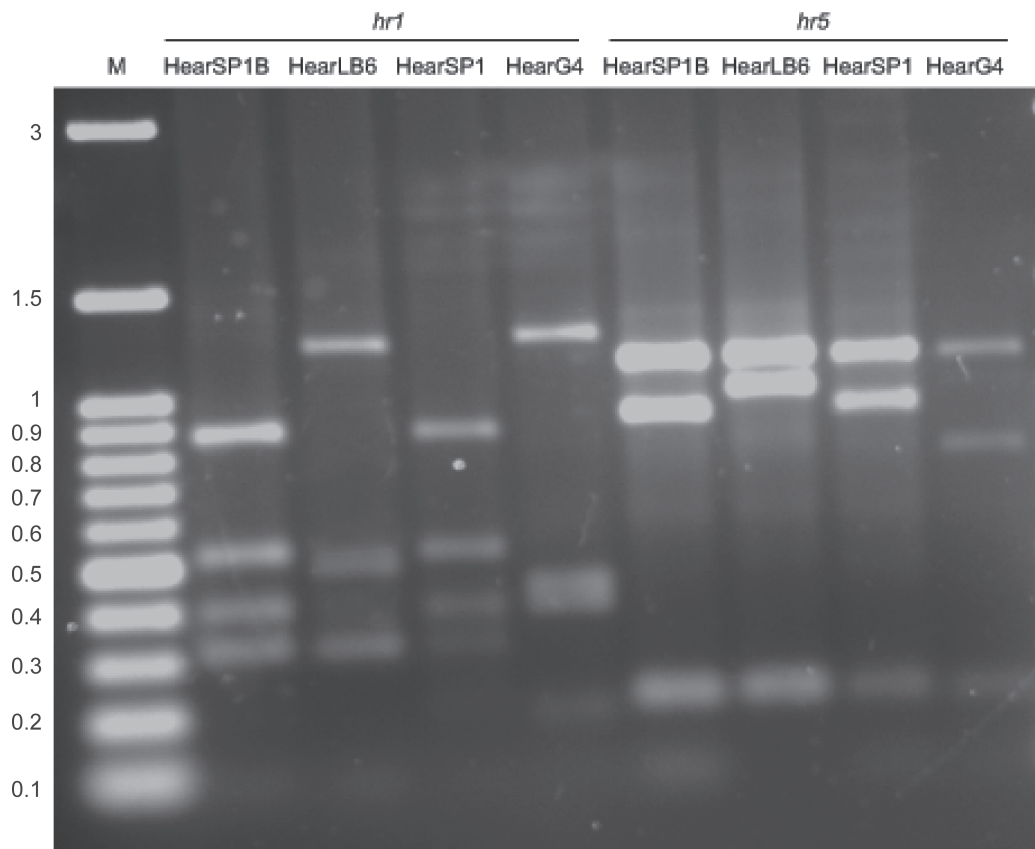


Fig. 9A

```

HearSP1B      1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCCACTGATTACTCAGAACA
HearLB6       1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCCACGGATTACTCAGAACA
HearG4        1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
HearC1        1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
HearNNg1     1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCCACGGATTACTCAGAACA
HearAus       1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
                ***** ** ***** *****

HearSP1B     61  AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTGCGTTGTAGACGACCAATACAATTCGCCATTAGTGTT
HearLB6      61  AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTGCGTTGTAGACGACCAATACAATTCGCCATTAGTGTT
HearG4       61  AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTGCGTTGTAGACGACCAAGTACAATTCGCCATTAGTGTT
HearC1       61  AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTGCGTTGTAGACGACCAAGTACAATTCGCCATTAGTGTT
HearNNg1    61  AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTGCGTTGTAGACGATCAATACAATTCGCCATTAGTGTT
HearAus     61  AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTGCGTTGTAGACGACCAAGTACAATTCGCCATTAGTGTT
                ***** ** ***** *****

HearSP1B    121  TCATGACAATTCCACACTCAACAACCTCTTCCGAACTATGGAATATTCATCAACAAACAA
HearLB6     121  TCATGACAATTCCACACTCAACAACCTCTTCTGAACTATGGAATATTCATCAACAAACAA
HearG4      121  TCATGACAATTCCACACTCAATAAECTCTTCTGAATTATGGAATATTCACAAACAAACAA
HearC1      121  TCATGACAATTCCACACTCAATAAECTCTTCTGAATTATGGAATATTCACAAACAAACAA
HearNNg1   121  TCATGACAATTCCACACTCAACAACCTCTTCTGAACTATGGAATATTCATCAACAAACAA
HearAus    121  TCATGACAATTCCACACTCAATAAECTCTTCTGAATTATGGAATATTCACAAACAAACAA
                ***** ***** *** ***** *****

HearSP1B    181  ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCAACGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearLB6     181  ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCAACGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearG4      181  ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCACCGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearC1      181  ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCACCGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearNNg1   181  ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCAACGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearAus    181  ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCACCGAATTATCACACACGAGATTATATTG
                ***** ***** ***** *****

HearSP1B    241  AAAAAATTA-CGTCATCCGTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGC
HearLB6     241  AAAAAATGTCATCATCGTTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAGATTCGAAACTAGCCCGC
HearG4      241  AAAAAATAA-CATCATC-GTTTTAAAAATTCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearC1      241  AAAAAATAA-CATCATC-GTTTTAAAAATTCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearNNg1   241  AAAAAATGTCATCATCGTTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTTGCCCGC
HearAus    241  AAAAAATAA-CATCATC-GTTTTAAAAATTCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
                ***** * ***** ** ** ***** ***** *****

HearSP1B    300  GCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTATTTCTAGAACATTCACGGCT
HearLB6     301  GCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTATTTCTAGAACATTCACGGTT
HearG4      299  GCTTTCATACGAAACTGTTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
HearC1      299  GCTTTCATACGAAACTGTTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
HearNNg1   301  GCTTTCATATAAAACCGCCGGCAAAGATCGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGACT
HearAus    299  GCTTTCATACGAAACTGTTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
                ***** *** * ***** ***** ***** ***** *

HearSP1B    360  TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATCTAGAAATGGTCCAATCACAAACG
HearLB6     361  TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATCTAGAAATGGTCCAATCACAAACG
HearG4      359  TGTCCCAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGGATA-----TCCAATCACAAACA
HearC1      359  TGTCCCAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGGATA-----TCCAATCACAAACA
HearNNg1   361  TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATCTAGAAATGGTCCAATCACAAACG
HearAus    359  TGTCCCAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGGATA-----TCCAATCACAAACA
                ** ***** * ***** *****
    
```

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B 420 TATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAAGAT--AACGTACTTTT-----G-----
HearLB6 421 TATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAAGAT--AACGTATTTTTTAAACTGGCCTTG-----
HearG4 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
HearC1 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
HearNNg1 421 TATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAAGAT--AACGTATTTTT-----AAACTG
HearAus 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
          ***** ** ** * **

HearSP1B 462 -----GTTATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGAC-----
HearLB6 474 -----GATCATTACGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTTGA-----
HearG4 452 -----GATCTTTTCGTTTGAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCATGACCCAAAA
HearC1 452 -----GATCTTTTCGTTTGAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCATGACCCAAAA
HearNNg1 468 GCCTTAGATCATTACGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTTGA-----
HearAus 452 -----GATCTTTTCGTTTGAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCATGACCCAAAA
          * * ** **** ***** ** **

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 506 AAACAAATTACGTCATTAGTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearC1 506 AAACAAATTACGTCATTAGTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearNNg1 -----
HearAus 506 AAACAAATTACGTCATTAGTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC

HearSP1B 502 -----AACCGACGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
HearLB6 514 -----CTCGTGATATTTTG-----CACACGGCA
HearG4 566 GCTTTCATATGAAACCGTTCGGCGAAGATCGATTATAAAATGTTCTAGAACATTCGATGGTT
HearC1 566 GCTTTCATATGAAACCGTTCGGCGAAGATCGATTATAAAATGTTCTAGAACATTCGATGGTT
HearNNg1 514 -----CTCGTGATATTTTG-----CACACGGC-
HearAus 566 GCTTTCATATGAAACCGTTCGGCGAAGATCGATTATAAAATGTTCTAGAACATTCGATGGTT
          * * ** ** * **

HearSP1B 550 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAAAAGT--C-----
HearLB6 537 CTATTCCAACAA--ATTTTCCGCGCATGTTAAAAATCAATTTAA-----C-----
HearG4 626 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT--CCAATCACAAA
HearC1 626 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT--CCAATCACAAA
HearNNg1 536 ---ACTATTCCAACAAATTTCCGC-----GCATGTTCAAATCAATTTAAC-----
HearAus 626 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT--CCAATCACAAA
          * * * * * ** * * *

HearSP1B 598 -----GAATCACGAGACGCCCAAATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCA
HearLB6 579 -----AAATCACGCCACGCCCAAAGATAACGTATTTTTTAAACTGGTCTTGGATGT
HearG4 684 CGTATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGGATCA
HearC1 684 CGTATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGGATCA
HearNNg1 578 -----AAATCACGCCACGCCCAAAGATAACGTATTTTTTAAACTGGTCTTGGATGT
HearAus 684 CGTATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGGATCA
          ***** ***** ***** **** ** *****

HearSP1B 648 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTCTTATTCATGA-----
HearLB6 629 GTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTT-----TTCATGA-----
HearG4 744 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCAAATTTAAACAT
HearC1 744 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCAAATTTAAACAT
HearNNg1 628 GTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTCTTATTCATGA-----
HearAus 744 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCAAATTTAAACAT
          ***** ***** ** ** **

```

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 804 TATTTTGCACACGGCACTATTCCAACAAATTTTCCGCGCATGTTAAAAATCAGTCGCCACG
HearC1 804 TATTTTGCACACGGCACTATTCCAACAAATTTTCCGCGCATGTTAAAAATCAGTCGCCACG
HearNNg1 -----
HearAus 804 TATTTTGCACACGGCACTATTCCAACAAATTTTCCGCGCATGTTAAAAATCAGTCGCCACG

HearSP1B 690 -----TT-AAGGA-----
HearLB6 662 -----CCCAAAAA-----
HearG4 864 CCCAAAGATAACGTATTTTT-ATGGATGTGTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATATTTTCAT
HearC1 864 CCCAAAGATAACGTATTTTT-ATGGATGTGTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATATTTTCAT
HearNNg1 670 -----TT-GAGGA-----
HearAus 864 CCCAAAGATAACGTATTTTT-ATGGATGTGTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATATTTTCAT
                                     *

HearSP1B 697 -----AAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAC
HearLB6 670 -----AAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAAC
HearG4 923 GACCCAAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAC
HearC1 923 GACCCAAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAAC
HearNNg1 677 -----AAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAAC
HearAus 923 GACCCAAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAC
                                     *****

HearSP1B 751 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearLB6 724 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearG4 983 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearC1 983 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearNNg1 731 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearAus 983 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
                                     *****

HearSP1B 811 CCACGGCTTGACCCAAAAAA-CAAATGACGTCATATAACGTGATCTAGAAAAAGTCGAAT
HearLB6 784 CCACGGTTTGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAAAAGTCGAAT
HearG4 1043 CCACGGCT-----
HearC1 1043 CCACGGCT-----
HearNNg1 791 CCACGGCTTGAACCAAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAAAAGTCGAAT
HearAus 1043 CCACGGCT-----
                                     ***** *

HearSP1B 870 CACGAGACGCCCAAAGATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGGTTATTTTCGTTTCGAAACG
HearLB6 844 CACGAGACGCCCAAATAACGTACTTTTAAACCGGTCTTATATCTTTTCGTTTCGAAACG
HearG4 -----
HearC1 -----
HearNNg1 851 CACGAGCCGCCCAAATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCTGTTTCGTTTCGAAACG
HearAus -----

HearSP1B 930 GGCCGTGATCTTTTGTTCGATTTCATGACCCAAAAAAACAAATGACATCATTTACCAAAG
HearLB6 904 GGCCGTGATTTTTTGTTCGATTTCATGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
HearG4 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
HearC1 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
HearNNg1 911 GGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATGATATCATCTACCAAAG
HearAus 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
                                     *****

```

Fig 9A Continuación

HearSP1B	990	ATAATGTTTCCCGCGCACGTTTAAACTAGTCTTAGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCTGTG
HearLB6	964	ATAATGTTTCCCGCGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCTGTG
HearG4	1086	ATAATGTTTCCCGCGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTG
HearC1	1086	ATAATGTTTCCCGCGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTG
HearNNG1	971	ATAATGTTTCCCGCGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCTGTG
HearAus	1086	ATAATGTTTCCCGCGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTG *****
HearSP1B	1050	ATCTTTTTGCTTCGAGTCATGACCAGAAAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearLB6	1024	ATCTTTTTGCTTCGAGTCATGACCAGAAAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearG4	1146	ATCT-TTTGCTTCGATTCATGACCAG--AAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearC1	1146	ATCT-TTTGCTTCGATTCATGACCAG--AAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearNNG1	1031	ATCTTTTTGCTTCGAGTCATGACCAGAAAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearAus	1146	ATCT-TTTGCTTCGATTCATGACCAG--AAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT **** *
HearSP1B	1110	CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearLB6	1084	CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearG4	1203	CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAAATGTCCAATCAAAAAACGA
HearC1	1203	CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAAATGTCCAATCAAAAAACGA
HearNNG1	1091	CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearAus	1203	CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAAATGTCCAATCAAAAAACGA *****
HearSP1B	1170	ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTCGACTTGACCTAAAA-----
HearLB6	1144	ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTCGACTTGACCTAAAA-----
HearG4	1263	ACACGAATTGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTCGACTTGACCTATACGTTACGCCAC
HearC1	1263	ACACGAATTGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTCGACTTGACCT-----
HearNNG1	1151	ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTCGACTTGACCTAAAA-----
HearAus	1263	ACACGAATTGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTCGACTTGACCT----- *****
HearSP1B	1220	----AAACAAAGAACGTA----TTCC-----
HearLB6	1194	----AAACAAAGAACGTA----TTCC-----
HearG4	1323	ATTTAAAAATTGAACATAAAAAATTTACCGCGCTTTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTATCG
HearC1	1309	-----ATACGTTA----CGCC-----
HearNNG1	1201	----AAACAAAGAACGTA----TTCC-----
HearAus	1309	-----ATACGTTA----CGCC----- * ** *
HearSP1B	1238	-----ACG---AATCAC
HearLB6	1212	-----ACG---AATCAC
HearG4	1383	TTCGAAACGAGCCGTGATCTTTTGCTTCTATTCATGATTGAGGAAAAAACA---AATGAC
HearC1	1321	-----ACATTTAAAAAT
HearNNG1	1219	-----ACG---AATCAC
HearAus	1321	-----ACATTTAAAAAT ** ** *
HearSP1B	1247	GCCA-CGCCCCAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATCATTTTCGTTTCGAA
HearLB6	1221	GCCA-CGCCCCAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATPATTTTCGTTTCGAA
HearG4	1440	ATCATCGACCAAAAAATCCCGCGCATATTT--AAACTG-TCTTGGATCTTTTGTGTTGAA
HearC1	1333	TGAA-CATAAAAAATTTACC---GCGCTTTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTATCGTTTCGAA
HearNNG1	1228	GCCA-CGCCCCAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATCATTTTCGTTTCGAA
HearAus	1333	TGAA-CATAAAAAATTTACC---GCGCTTTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTATCGTTTCGAA * * *** *

Fig 9A Continuación

HearSP1B	1301	ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAA-AAAAAACAAATGACATCATCGCC
HearLB6	1275	ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGA-CTTA-AAAAAACAAATGACATCATCGCC
HearG4	1497	ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCGTGACCCA--AAAAAACAAATGACATCATCGAC
HearC1	1389	ACGAGCCGTGATCTTTTGTCTCTATTCATGATTGAGGAAAAAACAAATGACATCATCGAC
HearNNG1	1282	ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTTGTGACCCA--AAAAAACAAATGACATCATCGCC
HearAus	1389	ACGAGCCGTGATCTTTTGTCTCTATTCATGATTGAGGAAAAAACAAATGACATCATCGAC *** ***** * * * * * ***** * * * * *
HearSP1B	1360	CAAACATAAC---GTACTTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearLB6	1333	CAAAAATAAC---GTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearG4	1555	CAAAAATTTCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTGTTCGTTTCGAAACGGGCCGTAA
HearC1	1449	CAAAAATTTCCCGCGCATATTTAAACT-GTCTTGGATCTTTTGTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearNNG1	1340	CAAACATAAC---GTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearAus	1449	CAAAAATTTCCCGCGCATATTTAAACT-GTCTTGGATCTTTTGTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA ***** * * * * * ***** ***** * * * * * ***** * * * * *
HearSP1B	1417	TCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAATTACGTCATCGACCAAAG-TA-----
HearLB6	1390	TCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAATTACGTCATCGACCAAAG-CA-----
HearG4	1615	TCTTTTGT-TCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACC-----A-----
HearC1	1508	TCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACC-----A-----
HearNNG1	1397	TCTTTTGTTCGATTTCATGACCCAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAGATA-----
HearAus	1508	TCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACAAAAT-CCGCGCA ***** * * * * * ***** * * * * * ***** * * * * *
HearSP1B		-----
HearLB6		-----
HearG4		-----
HearC1		-----
HearNNG1		-----
HearAus	1567	TATTAAGTGTCTGATCTTTGTTGAAACGGGCCGTGATCTTGTTCGACTCGTGACCAAATA
HearSP1B	1471	-----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCG
HearLB6	1444	-----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCG
HearG4	1663	-----AAAATTTCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTTCG
HearC1	1557	-----AAAATTTCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTTCG
HearNNG1	1452	-----ATGTTTCCCGCGCATGTTTAAACTGGTCTTGGATCATTTTCG
HearAus	1627	ACAAATGACATCATCGACCAAATAATTTCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATC-TTTCG * * * * * ***** ***** * * * * *
HearSP1B	1512	TTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearLB6	1485	TTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearG4	1704	TTCAAACATGACGTAATCTTTTCG-TTCTACTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearC1	1598	TTCAAACATGACGTAATCTTTTCG-TTCTACTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearNNG1	1493	TTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTTGTGACCCAAAAAACAAATGACATCAT
HearAus	1686	TTCAAACATGACGTAATCTTTTCG-TTCTACTCGTGACCCAAAAAACAAAT----- *** ***** * * * * * ***** * * * * * ***** *****
HearSP1B		-----
HearLB6		-----
HearG4		-----
HearC1		-----
HearNNG1	1553	CGACCAAAGATAATGTTTCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAA
HearAus		-----

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B 1564 -----TACGTCATTCGTTTAAAAATATTG
HearLB6 1537 -----TACGTCATTCGTTTAAAAATATTG
HearG4 1755 -----TACGTCATTTGTTTAAATTTATTG
HearC1 1649 -----TACGTCATTTGTTTAAATTTATTG
HearNNg1 1613 CGGGCCGTGATCTTTTCATGACCCAAAAAACAATTTACGTCATCCGTTTAGGATATTG
HearAus 1737 -----TACGTCATTTGTTTAAATTTATTG
                *****  *****  *****

HearSP1B 1587 CATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearLB6 1560 CATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearG4 1778 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGGGCTTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearC1 1672 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGCGCTTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearNNg1 1673 CATCATCTTTAAATTTGAAAACCTAGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearAus 1760 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGCGCTTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
                *****  *****  *****  *****  *****  *****  *****

HearSP1B 1647 TAAAATTTGTTCTAGAACATTCGATGGTTTGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGC
HearLB6 1620 TAAAATTTGTTCTAGAACATTCGATGGTTTGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGC
HearG4 1838 TAAAATTTGTTTCTAGAACATTCACGGCTTGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGC
HearC1 1732 TAAAATTTGTTTCTAGAACATTCACGGCTTGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGC
HearNNg1 1733 TAAAATTTGTTCTAGAACATTCGATGGCCCGACCT--AAAAACAATTTACGTCATATAGC
HearAus 1820 TAAAATTTGTTTCTAGAACATTCACGGCTTGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGC
                *****  *****  *  **  *****  *****  *****  *****

HearSP1B 1707 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGCTTAAAGATAACATTTCC
HearLB6 1680 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGCTTAAAGATAACATTTCC
HearG4 1898 GTGATTTGGAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGCTTAAAGATAACATTTCC
HearC1 1792 GTGATTTGGAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGCTTAAAGATAACATTTCC
HearNNg1 1791 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGCTTAAAGATAACATTTCC
HearAus 1880 GTGATTTGAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGCTTAAAGATAACATTTCC
                ***  *****

HearSP1B 1757 CGCGCATGTTTAAACTAATCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGGTCTTTTGTGTTT
HearLB6 1730 CGCGC-----CGGGCCGTGATCTTTTGTGTTT
HearG4 1958 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTGTTT
HearC1 1852 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTGTTT
HearNNg1 1841 CGCGCATGTTTAAACTAATCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTGTTT
HearAus 1940 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTGTTT
                *****  *****

HearSP1B 1817 CAATTCATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearLB6 1755 CAGTTCATGATTTAGAAAAAAAACGAACATAAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearG4 2018 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearC1 1912 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearNNg1 1901 CAATTCATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearAus 2000 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
                *  *  *****

HearSP1B 1875 CTAGGATCTTTTGTTCAAAACGTGCCGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTT
HearLB6 1815 GTTGGATTTTTTTGTTTGAACGAGCCGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTT
HearG4 2076 CTAGGATCTTTTCGTTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT--GTTCAAACGGGCCGTAATCTTT
HearC1 1970 CTAGGATCTTTTCGTTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT--GTTCAAACGGGCCGTAATCTTT
HearNNg1 1959 GTTGGATTTTTTTGTTTGAACGAGCCGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTT
HearAus 2058 CTAGGATCTTTTCGTTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT--GTTCAAACGGGCCGTAATCTTT
                *  ****  ****  ***  *****  *****  *****  *****  *****

HearSP1B 1935 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAACAATTT
HearLB6 1875 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAACAATTT
HearG4 2135 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTT--CT--ACTCATGACCCAAAAAACAATTT

```



ES 2 555 165 A1

HearC1 2029 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGT--CT-CTCATGACCCAAAAAAACAAATT  
HearNNG1 2019 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATT  
HearAus 2117 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATC  
\*\*\*\*\* \*\* \*\*\*\* \*\*\*\*\*

HearSP1B 1995 ACGTCATTCGTTTAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTCGCCCGCGCTTTCATA  
HearLB6 1935 ACGTCATTCGTTTAGAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTCGCCCGCGCTTTCATA  
HearG4 2191 ACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAACCTAGCCCGCGCTTTCATA  
HearC1 2085 ACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAACCTAGCCCGCGCTTTCATA  
HearNNG1 2079 ACGTCATTCGTTTAAAATATTGCATCAT-TTTTAAATTCGAAACTCGCCCGCGCTTTCATA  
HearAus 2177 ACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAACCCGCCCGCGCTTTCATA  
\*\*\*\*\* \*\*\*\*\* \*\* \*\*\*\* \*\*\*\*\*

HearSP1B 2055 CGAAACCGCCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCCAAA  
HearLB6 1995 CGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCCAAA  
HearG4 2251 TGAAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCC-AA  
HearC1 2145 TGAAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCC-AA  
HearNNG1 2138 CAAAACCGTCGGCGAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCCAAA  
HearAus 2237 TGAAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCC-AA  
\*\*\*\*\* \*\*\*\* \*\*\*\*\* \*\*\*\*\* \*\*

HearSP1B 2115 AAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATTTTAAATCTATTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA  
HearLB6 2055 AAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATTTTAAATCTATTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA  
HearG4 2310 AAAACAAATGACGTCATATGGCG-----TTAATCGTCTCTGGCGTACAAA  
HearC1 2204 AAAACAAATGACGTCATATGGCG-----TTAATCGTCTCTGGCGTACAAA  
HearNNG1 2198 AAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATTTTAAATCTATTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA  
HearAus 2296 AAAACAAATGACGTCATATGGCG-----TTAATCAA-----TCTTTGGCGTACAAA  
\*\*\*\*\* \*\* \*\*\*\*\*

HearSP1B 2175 AGT  
HearLB6 2115 AGT  
HearG4 2356 AGT  
HearC1 2250 AGT  
HearNNG1 2258 AGT  
HearAus 2343 AGT  
\*\*\*

Fig 9B

```

HearSP1B      1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTACCGTTCCTTTG
HearLB6       1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTACCGTTCCTTTG
HearG4        1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTACCGTTCCTTTG
HearC1        1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTACCGTTCCTTTG
HearNNg1      1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTACCGTTCCTTTG
HearAus       1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTACCGTTCCTTTG
                *****

HearSP1B      61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCGCGATATGTATGCGGGCAT
HearLB6       61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCGCGATATGTATGCGGGCAT
HearG4        61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCGCGATATGTATGCGGGCAT
HearC1        61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCGCGATATGTATGCGGGCAT
HearNNg1      61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCGCGATATGTATGCGGGCAT
HearAus       61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCGCGATATGTATGCGGGCAT
                *****

HearSP1B      121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTGCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearLB6       121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTGCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearG4        121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTGCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearC1        121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTGCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearNNg1      121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTGCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearAus       121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTGCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
                *****

HearSP1B      181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearLB6       181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearG4        181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearC1        181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearNNg1      181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearAus       181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
                *****

HearSP1B      241 TTATTAGTTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAAAAGCGATTCATTGTTTTTC
HearLB6       241 TTATTAGTTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAAAAGCGATTCATTGTTTTTC
HearG4        241 TTATTAGTTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTCATTGTTTTTC
HearC1        241 TTATTAGTTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTCATTGTTTTTC
HearNNg1      241 TTATTAGTTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTCATTGTTTTTC
HearAus       241 TTATTAGTTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTCATTGTTTTTC
                *****

HearSP1B      301 ACGCAAGTTTTCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTTCGACACCAATGCCG
HearLB6       301 ACGCAAGTTTTCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTTCGACACCAATGCCG
HearG4        301 ACGCAAGTTTTCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTTCGACACCAATGCCG
HearC1        301 ACGCAAGTTTTCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTTCGACACCAATGCCG
HearNNg1      301 ACGCAAGTTTTCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTTCGACACCAATGCCG
HearAus       301 ACGCAAGTTTTCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTTCGACACCAATGCCG
                *****

HearSP1B      361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearLB6       361 CTACTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearG4        361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearC1        361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearNNg1      361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearAus       361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
                **
    
```

Fig 9B Continuación

HearSP1B	421	AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTCCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearLB6	421	AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTCCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearG4	421	AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTCCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearC1	421	AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTCCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearNNg1	421	AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTCCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearAus	421	AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTCCATGATTTTCATGCCGTGAC *****
HearSP1B	481	AATAATTGTGTTATGCTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearLB6	481	AATAATTGTGTTATGCTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearG4	481	AATAATTGTGTTATGCTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearC1	481	AATAATTGTGTTATGCTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearNNg1	481	AATAATTGTGTTATGCTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearAus	481	AATAATTGTGTTATGCTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT *****
HearSP1B	541	ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCATTTTTT
HearLB6	541	ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCATTTTTT
HearG4	541	ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCATTTTTT
HearC1	541	ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCATTTTTT
HearNNg1	541	ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCATTTTTT
HearAus	541	ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCATTTTTT *****
HearSP1B	601	GTGGTGCACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearLB6	601	GTGGTGCACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearG4	601	GTGGTGCACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearC1	601	GTGGTGCACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearNNg1	601	GTGGTGCACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearAus	601	GTGGTGCACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC *****
HearSP1B	661	GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATTCGGATTCACTGTATTTAACTAG
HearLB6	661	GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATTCGGATTCACTGTATTTAACTAG
HearG4	661	GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATTCGGATTCACTGTATTTAACTAG
HearC1	661	GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATTCGGATTCACTGTATTTAACTAG
HearNNg1	661	GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATTCGGATTCACTGTATTTAACTAG
HearAus	661	GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATTCGGATTCACTGTATTTAACTAG *****
HearSP1B	721	AAATTGCACTAAAATATTTAAAATTCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCCGTTTCAAT
HearLB6	721	AAATTGCACTAAAATATTTAAAATTCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCCGTTTCAAT
HearG4	721	AAATTGCACTAAAATATTTAAAATTCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCCGTTTCAAT
HearC1	721	AAATTGCACTAAAATATTTAAAATTCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCCGTTTCAAT
HearNNg1	721	AAATTGCACTAAAATATTTAAAATTCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCCGTTTCAAT
HearAus	721	AAATTGCACTAAAATATTTAAAATTCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCCGTTTCAAT *****
HearSP1B	781	AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATAACCATGTTGTTGAAAAATTAATTTT
HearLB6	781	AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATAACCATGTTGTTGAAAAATTAATTTT
HearG4	781	AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATAACCATGTTGTTGAAAAATTAATTTT
HearC1	781	AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATAACCATGTTGTTGAAAAATTAATTTT
HearNNg1	781	AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATAACCATGTTGTTGAAAAATTAATTTT
HearAus	781	AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATAACCATGTTGTTGAAAAATTAATTTT *****
HearSP1B	841	GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAATAATGTTTTTCGAGCAATATTT
HearLB6	841	GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAATAATGTTTTTCGAGCAATATTT

# ES 2 555 165 A1

HearG4	841	GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATTT
HearC1	841	GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATAAAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATTT
HearNNg1	841	GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATTT
HearAus	841	GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATTT *****
HearSP1B	901	CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearLB6	901	CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearG4	901	CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearC1	901	CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearNNg1	901	CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearAus	901	CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG *****
HearSP1B	961	TTTAAATCGATTTGTCACGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearLB6	961	TTTAAATCGATTTGTCACGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearG4	961	TTTAAATCGATTTGTCACGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearC1	961	TTTAAATCGATTTGTCACATATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearNNg1	961	TTTAAATCGATTTGTCACGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearAus	961	TTTAAATCGATTTGTCACGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT *****
HearSP1B	1021	CGCAAAATTACAATCGTGTGAAAGTATTCGTCACAAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearLB6	1021	CGCAAAATTACAATCGTGTGAAAGTATTCGTCACAAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearG4	1021	CGCAAAATTACAATCGTGTGAAAGTATTCGTCACAAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearC1	1021	CGCAAAATTACAATCGTGTGAAAGTATTCGTCAC-AAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearNNg1	1021	CGCAAAATTACAATCGTGTGAAAGTATTCGTCAC-AAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearAus	1021	CGCAAAATTACAATCGTGTGAAAGTATTCGTCACAAAAAAAGTCCCTTAAATTAA *****
HearSP1B	1081	AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGGTT
HearLB6	1081	AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGGTT
HearG4	1081	AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGAGTT
HearC1	1080	AAAATTCGACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGGTT
HearNNg1	1080	AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCTAGTT
HearAus	1081	AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGAGTT **** * ** ***** * ** ***** * **
HearSP1B	1141	TTGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAATGGATGACGTAATTTGTTTTTTT--CCTCAA
HearLB6	1141	TCGAATTTAAAAATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTT--CCTCAA
HearG4	1141	TCGAA-TTAAAAATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTT--CCTCAA
HearC1	1140	TCGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTT--CCTCAA
HearNNg1	1140	TCGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAACGGATGATGTAATTTGTTTTTTTTTCCCTCAA
HearAus	1141	TCGAA-TTAAAAATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTT--CCTCAA * ** * ** ***** * ** * ** ***** * ** * ** *****
HearSP1B	1199	TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearLB6	1199	TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearG4	1198	TCATGAATAAAAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearC1	1198	TCATGAATAAAAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearNNg1	1200	TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearAus	1198	TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGACCGTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA *****
HearSP1B	1259	AAAGTACGTTATCTTTGGGAGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATGGACAACCTT
HearLB6	1259	AAAGTACGTTATTTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTGTGATGGACAACCTT
HearG4	1258	AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATGGACAACCTT
HearC1	1258	AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATGGACAACCTT
HearNNg1	1260	AAAGTACGTTATTTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATGGACAACCTT
HearAus	1258	AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATGGACAACCTT ***** * ** ***** * ** ***** * ** ***** * ** *****

Fig 9B Continuación

HearSP1B	1319	TTAAA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-AGGTCGAGCCATCGAACGTTCTAG
HearLB6	1319	TAAAAATCACGCCATATGATGTCATTTGTTTTTTTTTAAATCGAGCCATCGAACGTTCTAG
HearG4	1318	CTAGA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-AGGTCGAGCCATCGAATGTTCTAG
HearC1	1318	CTAGA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-GGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAG
HearNNG1	1320	TTAAA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-GGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAG
HearAus	1318	CTAGA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-AGGTCGAGCCATCGAATGTTCTAG * * ***** ** ** * *****
HearSP1B	1377	AACAAATTTTATCGATCTTTGCCGACGGTTTCATATGAAAAGCGCGGGCGAGTTTCGAATT
HearLB6	1379	AACAAATTTTATCAATCTTTGCCGACGGTTTCGTATGAAAAGCGCGGGCGAGTTTCGAATT
HearG4	1376	AACAAATTTTATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATT
HearC1	1376	AACAAATTTTATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATT
HearNNG1	1378	AACAAATTTTATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAAGCGCGGGCGAGTTTCGAATT
HearAus	1376	AACAAATTTTATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATT ***** ** ** ***** ***** *****
HearSP1B	1437	TAAAGATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearLB6	1439	TAAAGATGATGCAATATTTTAAACAAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearG4	1436	TAAAGATGATGCAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTTCTCAATCATGAATA
HearC1	1436	TAAAGATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearNNG1	1438	TAAAAATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearAus	1436	TAAAGATGATGCAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTTCTCAATCATGAATA **** ***** ***** *****
HearSP1B		-----
HearLB6		-----
HearG4	1496	AAAGCAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTAAAAGTACGT
HearC1		-----
HearNNG1		-----
HearAus	1496	AAAGCAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTAAAAGTACGT
HearSP1B		-----
HearLB6		-----
HearG4	1556	TATCTTTGGGCGTGGCGTGATTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTCTAGATCAC
HearC1		-----
HearNNG1		-----
HearAus	1556	TATCTTTGGGCGTGGCGTGATTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTCTAGATCAC
HearSP1B	1482	-----TGGGTCACG-----
HearLB6	1484	-----TGGGTCACG-----
HearG4	1616	GCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAGAACAAATTTTA
HearC1	1481	-----TGGGTCATG-----
HearNNG1	1483	-----TGGGTCATG-----
HearAus	1616	GCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAGAACAAATTTTA ***** *
HearSP1B	1491	-----AAGCG-----
HearLB6	1493	-----AAGCG-----
HearG4	1676	TCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATTTAAAGATGATG
HearC1	1490	-----AATAA-----
HearNNG1	1492	-----AGTGT-----
HearAus	1676	TCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATTTAAAGATGATG *

Fig 9B Continuación

```

HearSP1B 1496 -----AAACAAAAGA
HearLB6 1498 -----AAACAAAAGA
HearG4 1736 CAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTCCTCAATCATGAATAAAAAGCAAAAAGA
HearC1 1495 -----AAGCAAAAATA
HearNNG1 1497 -----AAGCAAAAAGA
HearAus 1736 CAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTCCTCAATCATGAATAAAAAGCAAAAAGA
                                     ** ***** *

HearSP1B 1506 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAAAATT
HearLB6 1508 TCACGGCCCGTTTCGAACATAAAAAAAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearG4 1796 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearC1 1505 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearNNG1 1507 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearAus 1796 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
      ***** ***** *****

HearSP1B 1562 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearLB6 1568 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTTTTTTGGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearG4 1852 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearC1 1561 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearNNG1 1563 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTTTTTTGGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearAus 1852 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
      **** ***** *****

HearSP1B 1620 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGGC
HearLB6 1628 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGTC
HearG4 1908 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGTC
HearC1 1617 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGTC
HearNNG1 1623 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGTC
HearAus 1908 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGTC
      ***** ***** *****

HearSP1B 1680 GATGATGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGTCCGTTTCGA
HearLB6 1688 GATGATATCATTTGTTTTTTTTGGGTCACGAGTCGAAACAAAAAATCACGGCCGTTTCGA
HearG4 1968 GATGATGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCCGTTTCGA
HearC1 1677 GATGATATCATTTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCCGTTTCGA
HearNNG1 1683 GATGATATCATTCGTTTTTTTTGGGTCACGAGTCGAAACAAAAAATCACGGCCCGTTTCGA
HearAus 1968 GATGATGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCCGTTTCGA
      ***** ***** ***** * ***** ***** *****

HearSP1B 1740 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATATATCTTTGGTAGATGATG
HearLB6 1748 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATATATCTTTGGTAGATGATG
HearG4 2028 ACGAAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGA-ACATATATCTTTGGTAGATGATG
HearC1 1737 ACGAAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATATATCTTTGGTAGATGATG
HearNNG1 1743 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATATATCTTTGGTAGATGATG
HearAus 2028 ACGAAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGA-ACATATATCTTTGGTAGATGATG
      ***** ***** *****

HearSP1B 1800 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearLB6 1808 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearG4 2087 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearC1 1797 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATTAGTCGAAGTGAACGATCACGATCCGTTTC-----
HearNNG1 1803 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATTACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearAus 2087 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
      ***** ***** ** *** ** *****
    
```

Fig 9B Continuación

HearSP1B	1860	GATCCAAGACCAGTTTAAATTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearLB6	1868	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearG4	2147	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTAATGACGTAATTTG
HearC1		-----
HearNNg1	1863	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearAus	2147	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTAATGACGTAATTTG
HearSP1B	1920	TTTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearLB6	1928	TTTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearG4	2207	TTTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearC1	1848	-----AAACAAA-----
HearNNg1	1923	TTTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearAus	2207	TTTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
		*****
HearSP1B	1980	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGATGCGCGGGAATTTTTTTT - AATTTG
HearLB6	1988	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGATGCGCGGGAATTTTTTTTAAATTTG
HearG4	2267	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGA-----
HearC1		-----
HearNNg1	1983	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGATGCGCGGGAATTTTTTTT - AATTTG
HearAus	2267	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGA-----
HearSP1B	2039	GTCAATGACGTA - TTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGTGTGCAAAATGCTTTGAGTCATAAAT
HearLB6	2048	GTCGATGACGTAATTTGTTTTTCGATTAGTGCCGTGTGCAAAATGCTTTGAGTCATGAAT
HearG4		-----
HearC1		-----
HearNNg1	2042	GTCAATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGTGTGCAAAATGCTTTGAGTCATAAAT
HearAus		-----
HearSP1B	2098	CAAAGCAAAAGATCGCGGCCCGTTTCAAACGAAAAGGTTCAAGATCAGTTTAAACCTGCG
HearLB6	2108	CAAAGCAAAAGATCGCGGCCCGTTTCAAACGAAAAGGTTCAAGATCAGTTTAAACCTGCG
HearG4	2303	-----TGCG
HearC1		-----
HearNNg1	2102	CAAAGCAAAAGATCGCGGCCCGTTTCAAACGAAAAGGTTCAAGATCAGTTTAAACCTGCG
HearAus	2303	-----TGCG
HearSP1B	2158	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearLB6	2168	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACATAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearG4	2307	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearC1	1856	-----TAATT-----
HearNNg1	2162	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearAus	2307	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
		*****
HearSP1B	2218	ATGACTTAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearLB6	2228	ATGACTTAATCTGTTTT-----ATCACGAATCGAAGCAAAAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearG4	2367	ATGACGAAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearC1	1861	-----ATCGA-----
HearNNg1	2222	ATGACTTAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearAus	2367	ATGACGAAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA
		*****

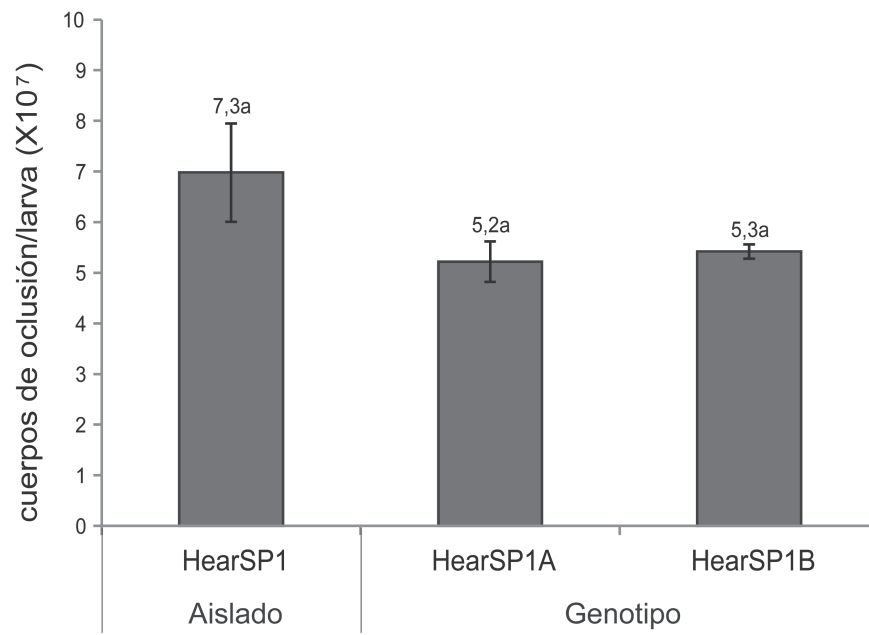
# ES 2 555 165 A1

## Fig 9B Continuación

```
HearSP1B 2278 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearLB6 2282 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearG4 2427 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearC1 1866 -----GCGTGGC--
HearNNg1 2282 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearAus 2427 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
* ****
```



**Fig. 10**



**Fig 11**

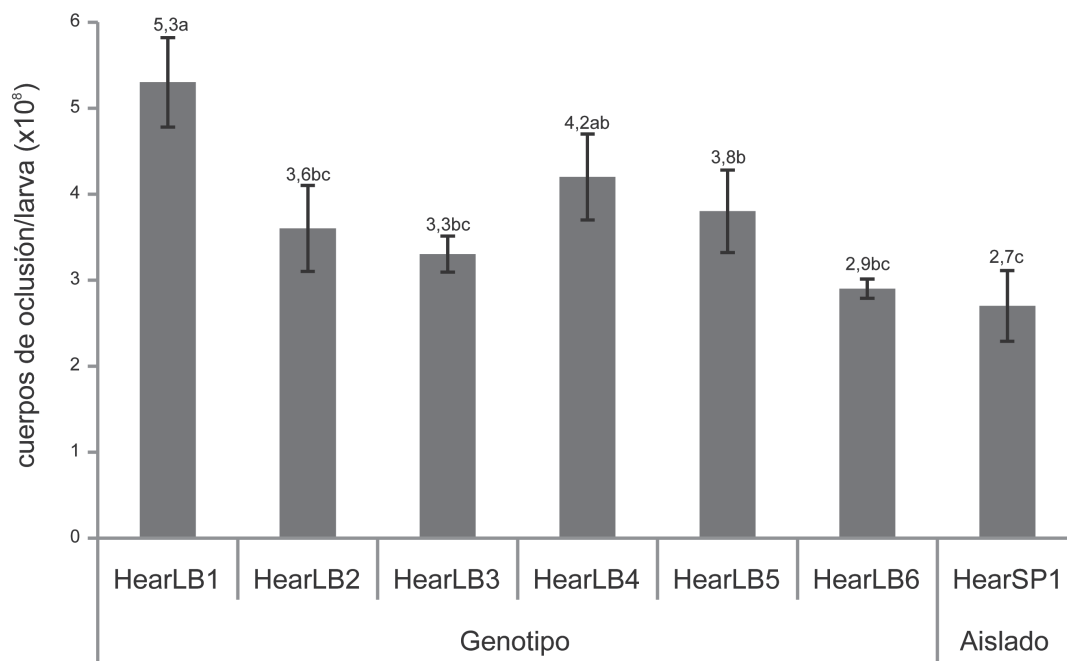


Fig. 12

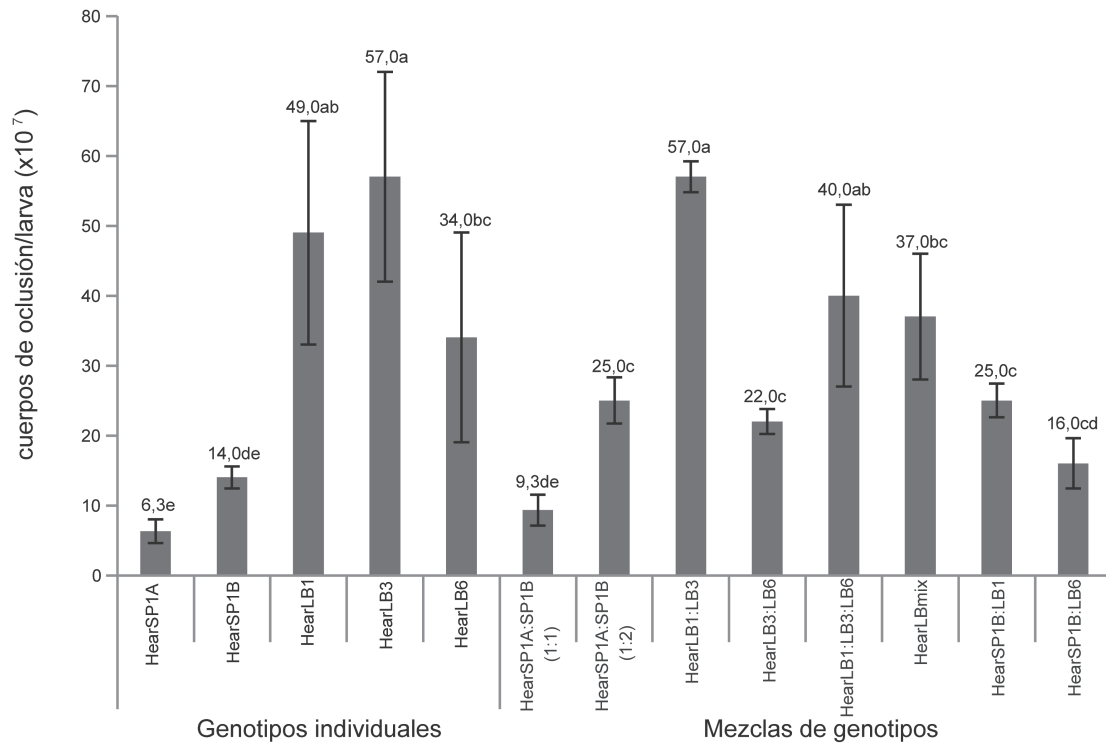


Fig. 13

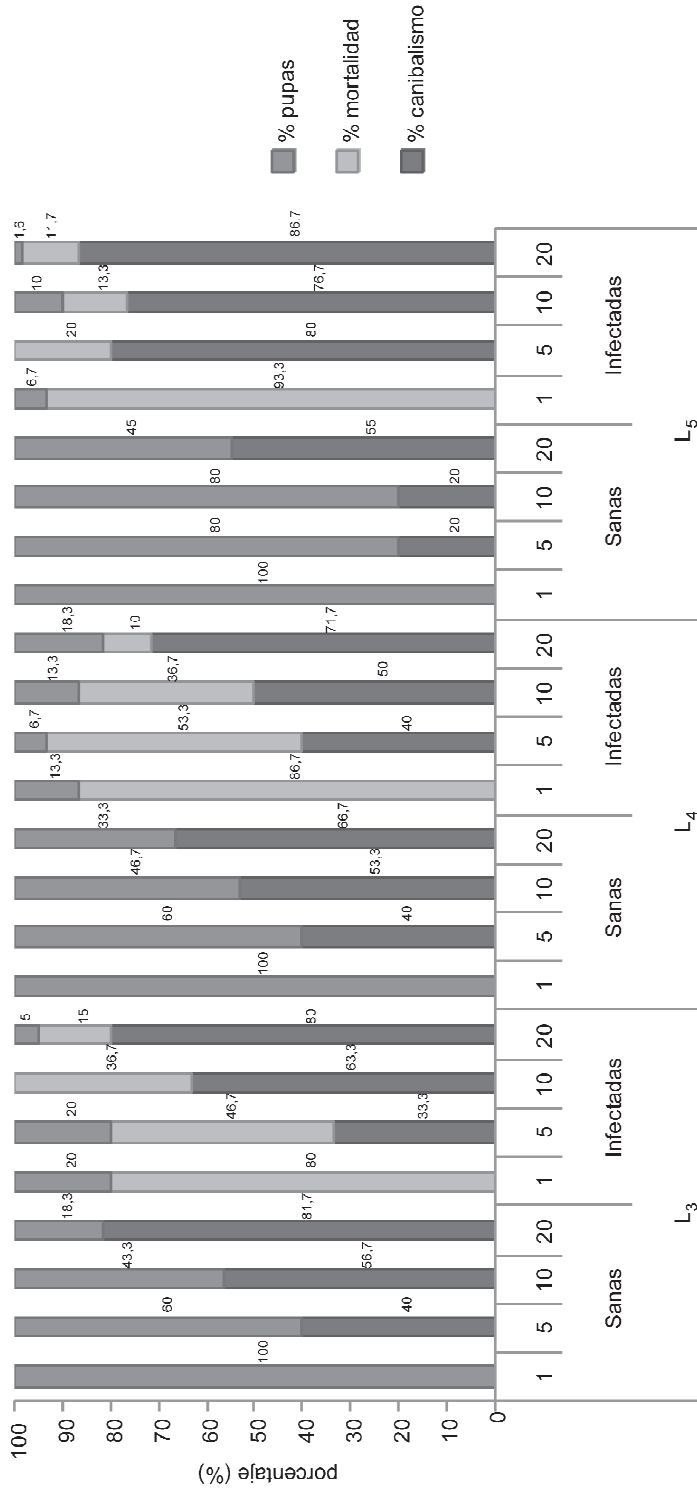


Fig. 14

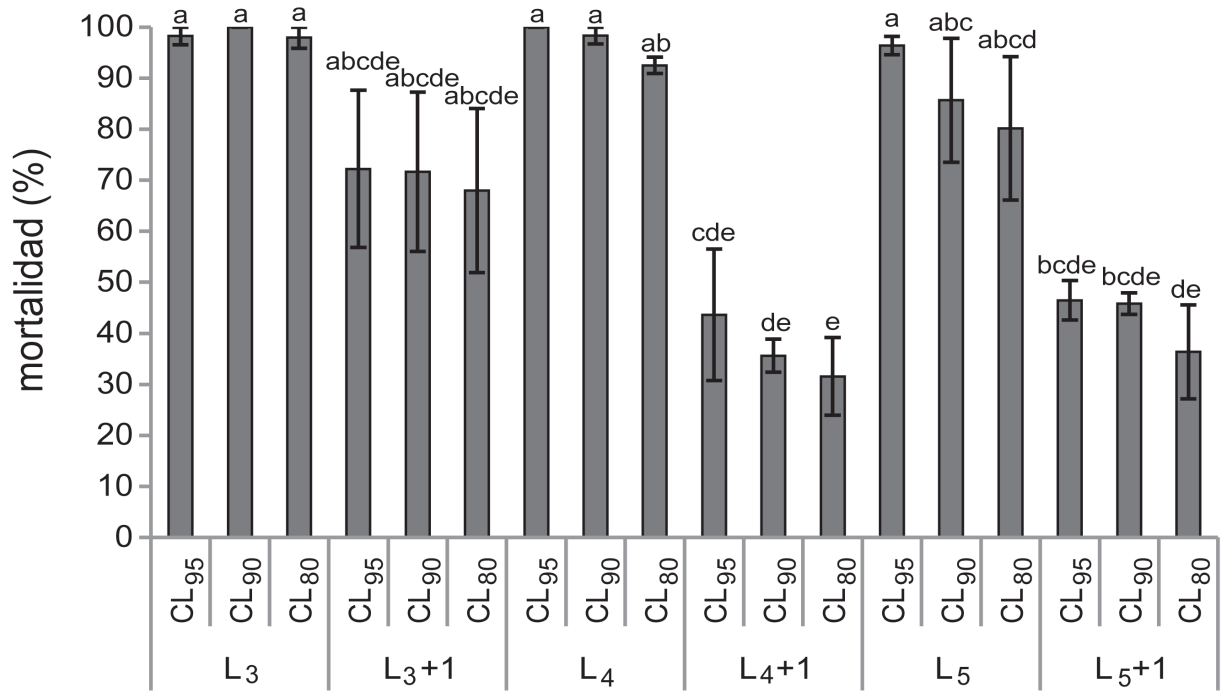
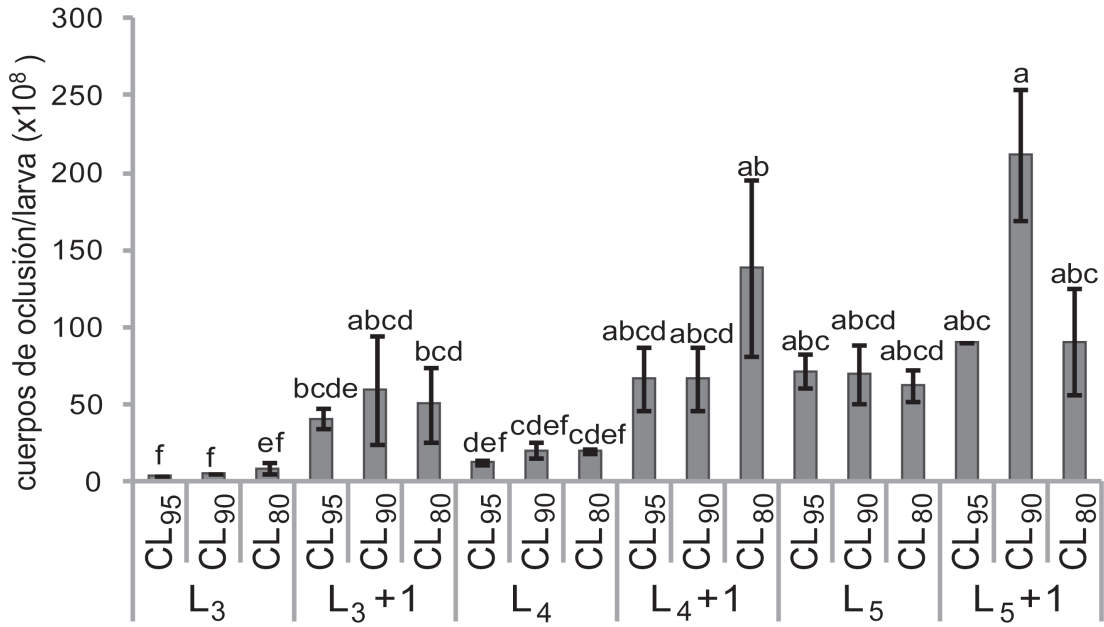
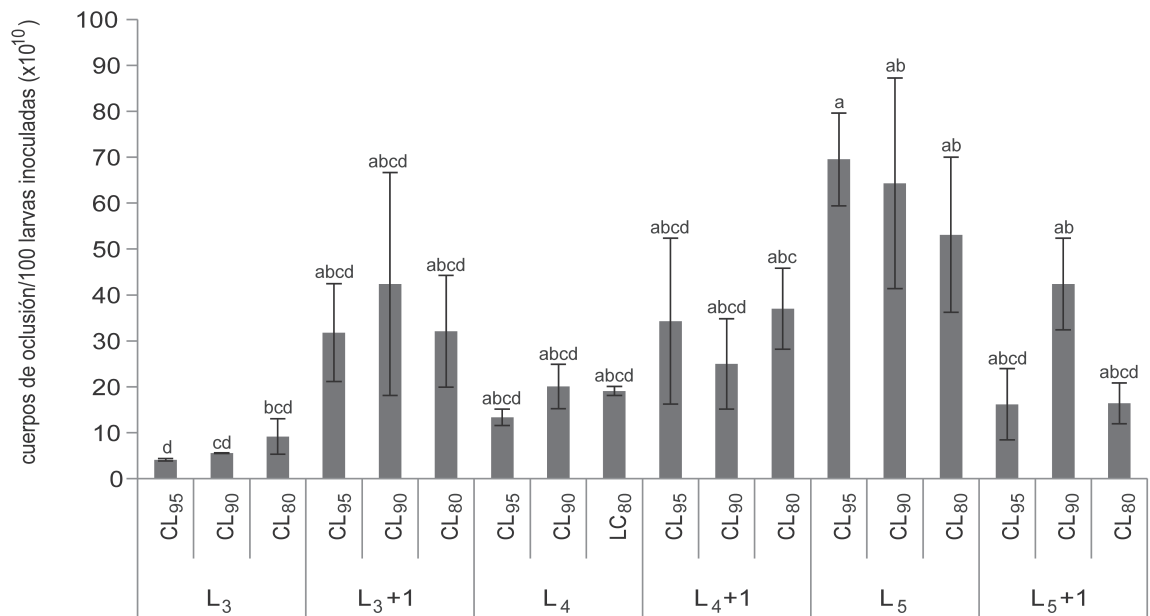


Fig. 15

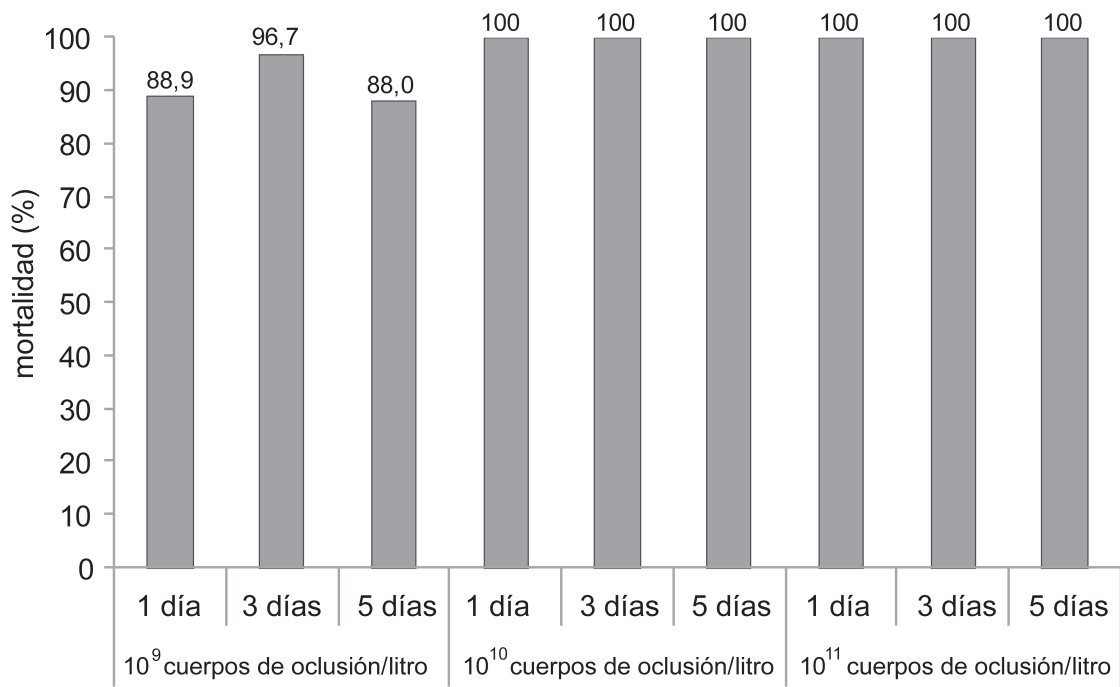
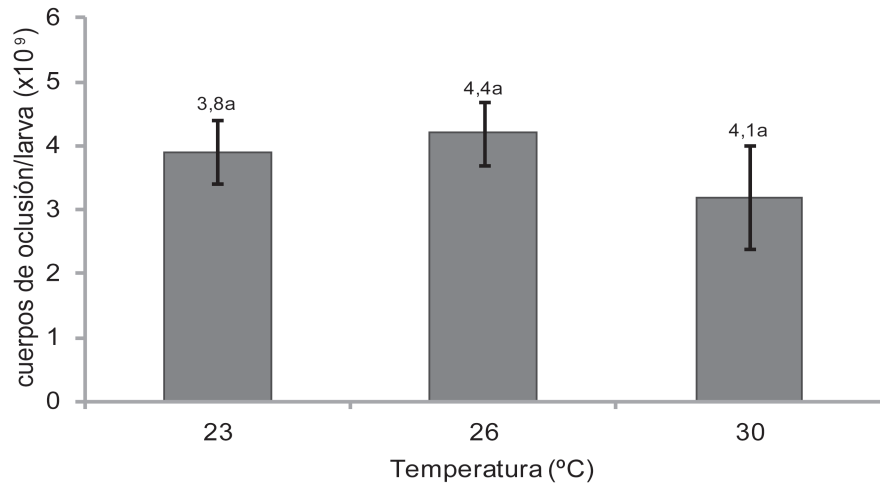
A)



B)



**Fig. 16**



**Fig. 17**

Fig. 18

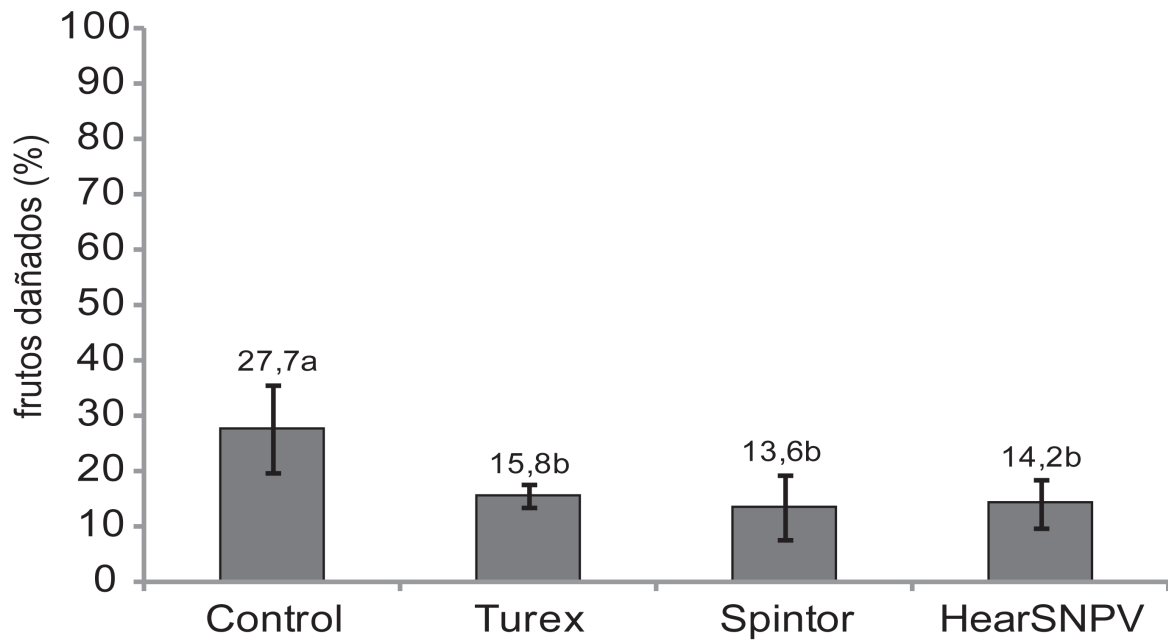


Fig. 19

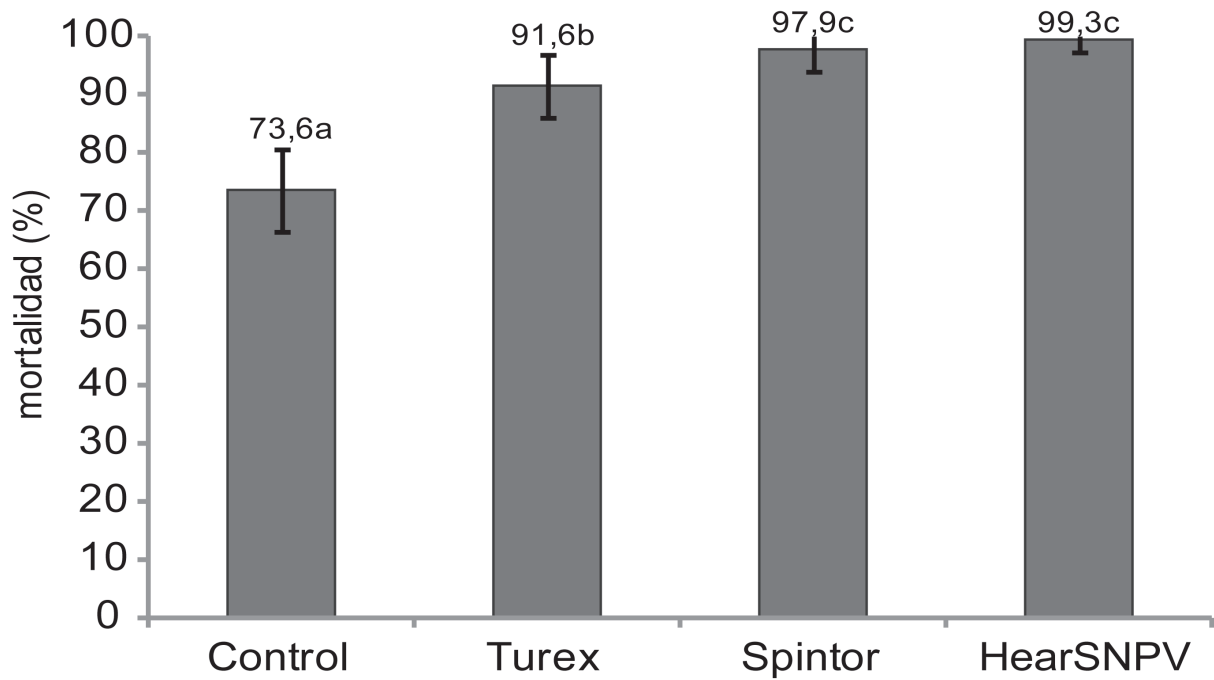


Fig. 20

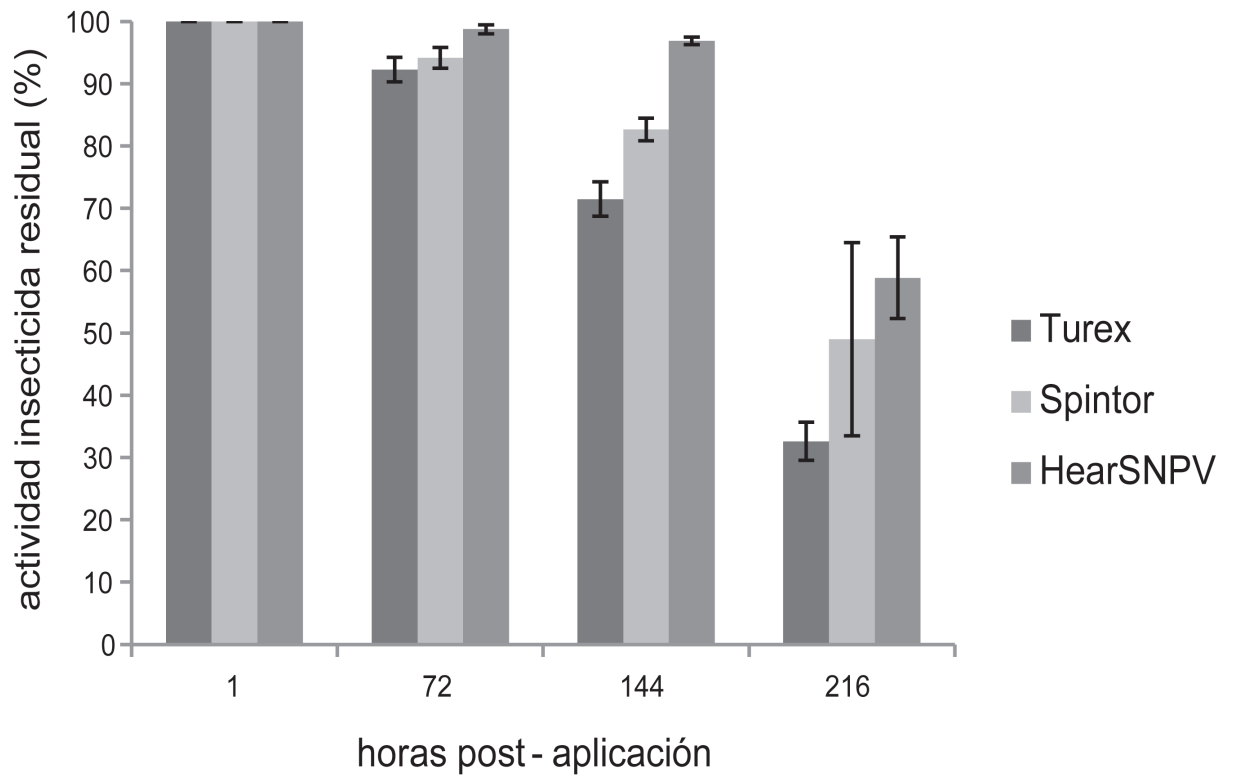
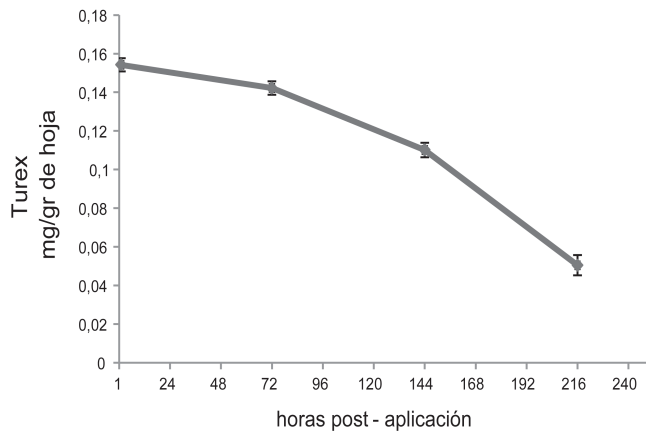


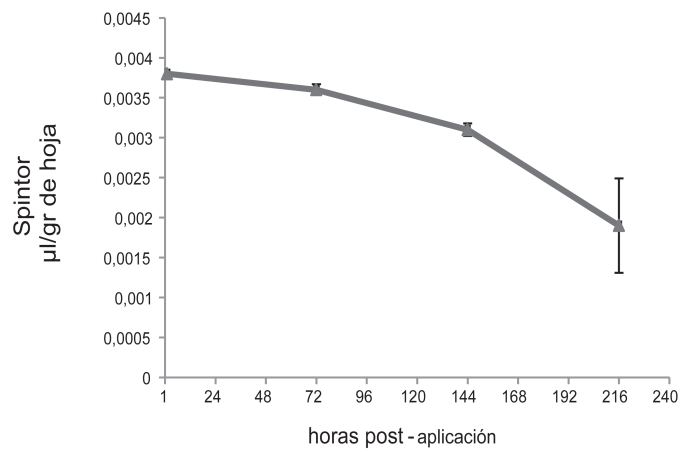


Fig. 21

A)



B)



C)

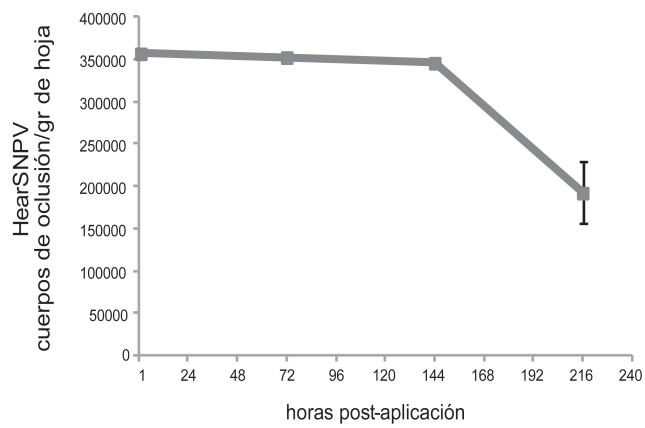
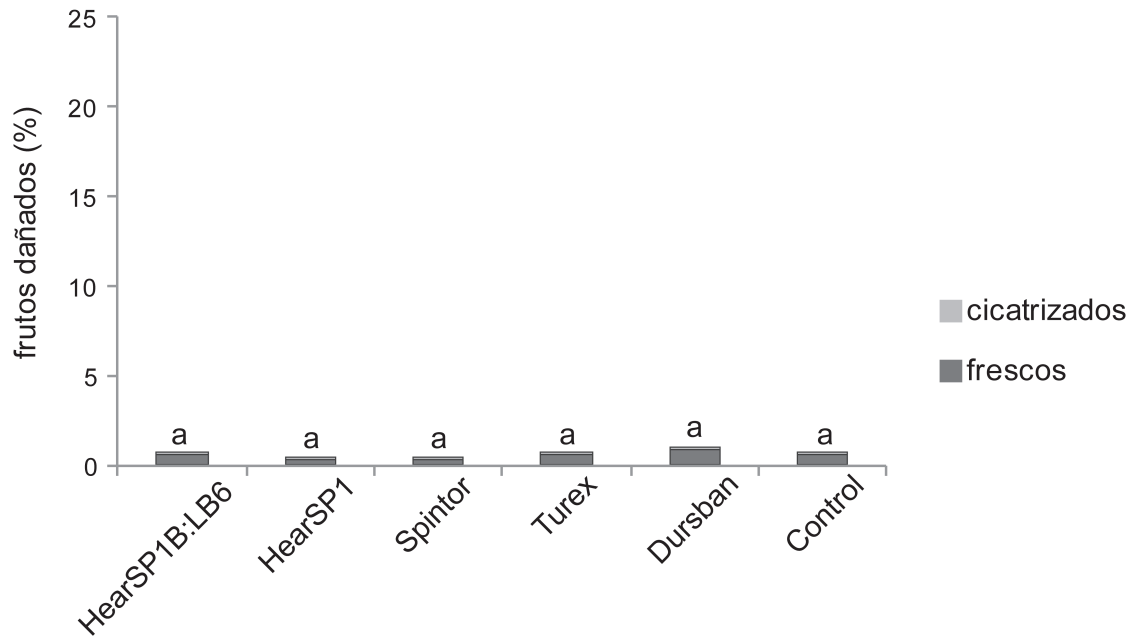
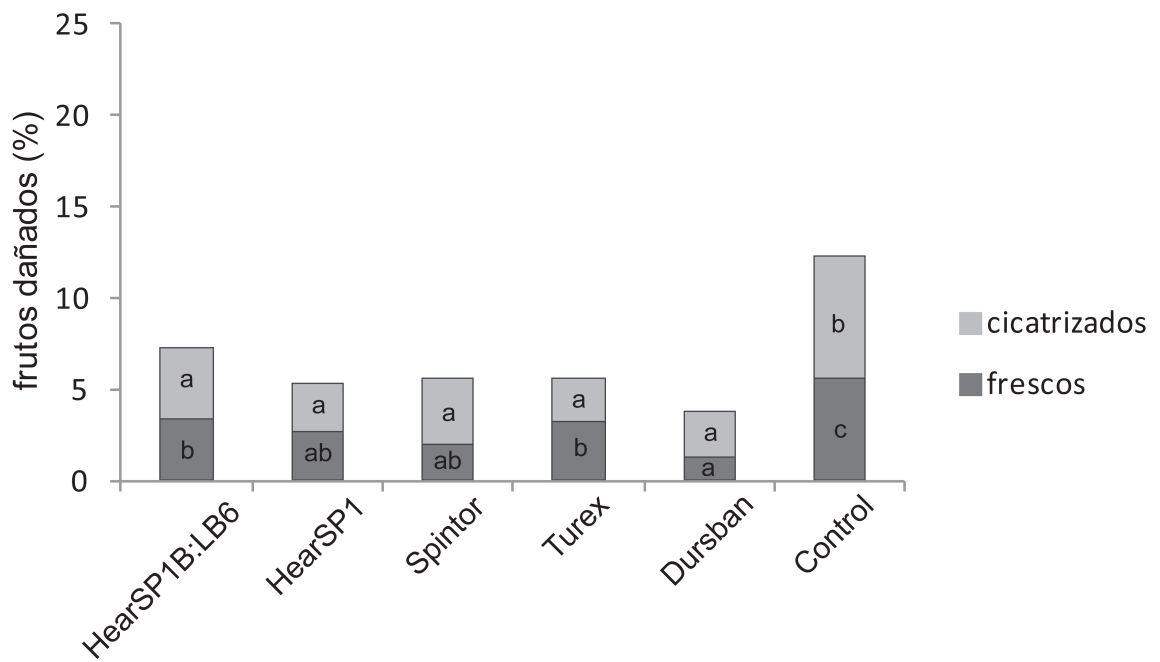


Fig. 22

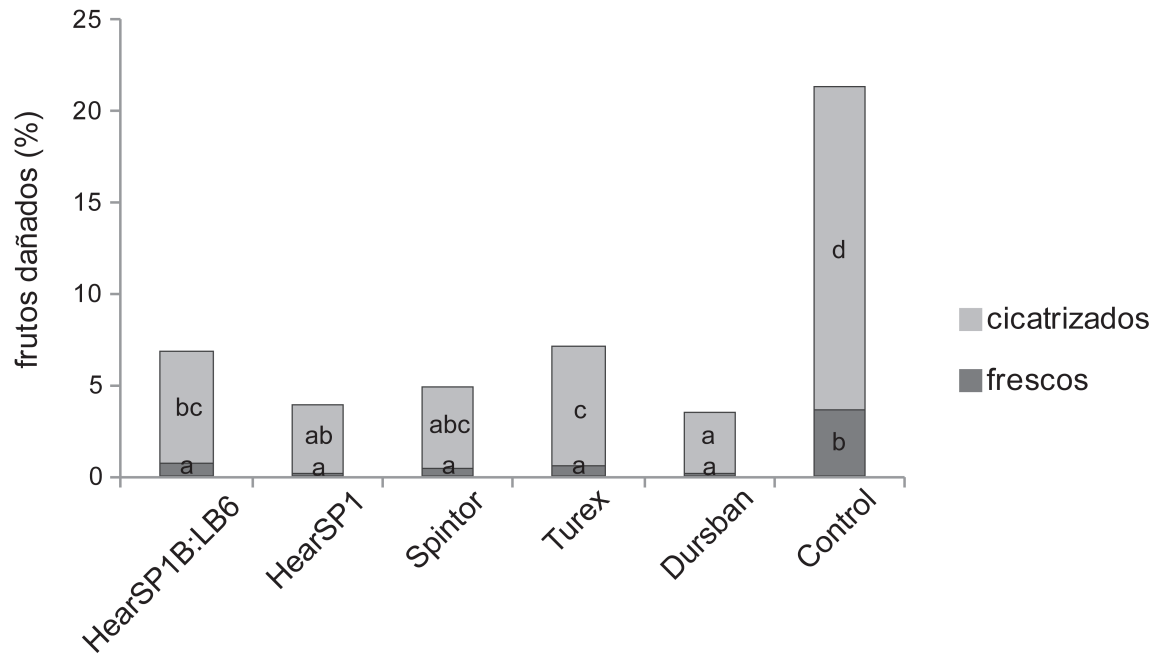
A)



B)



C)



D)

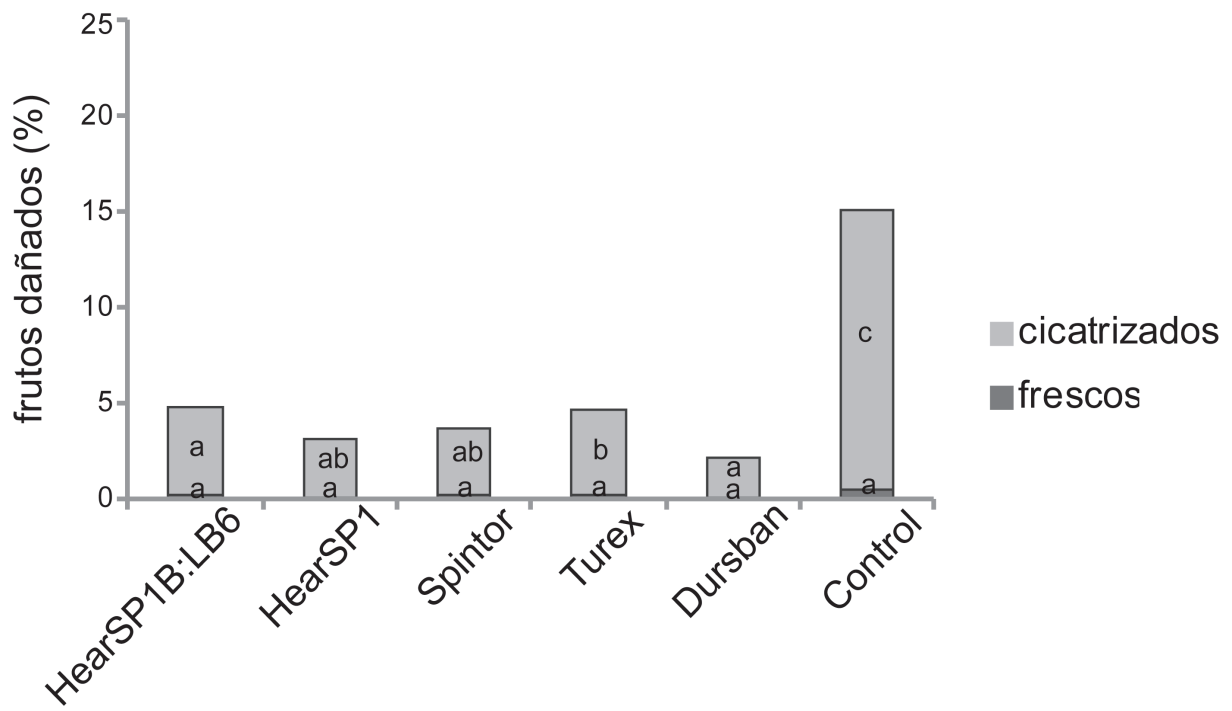


Fig. 23

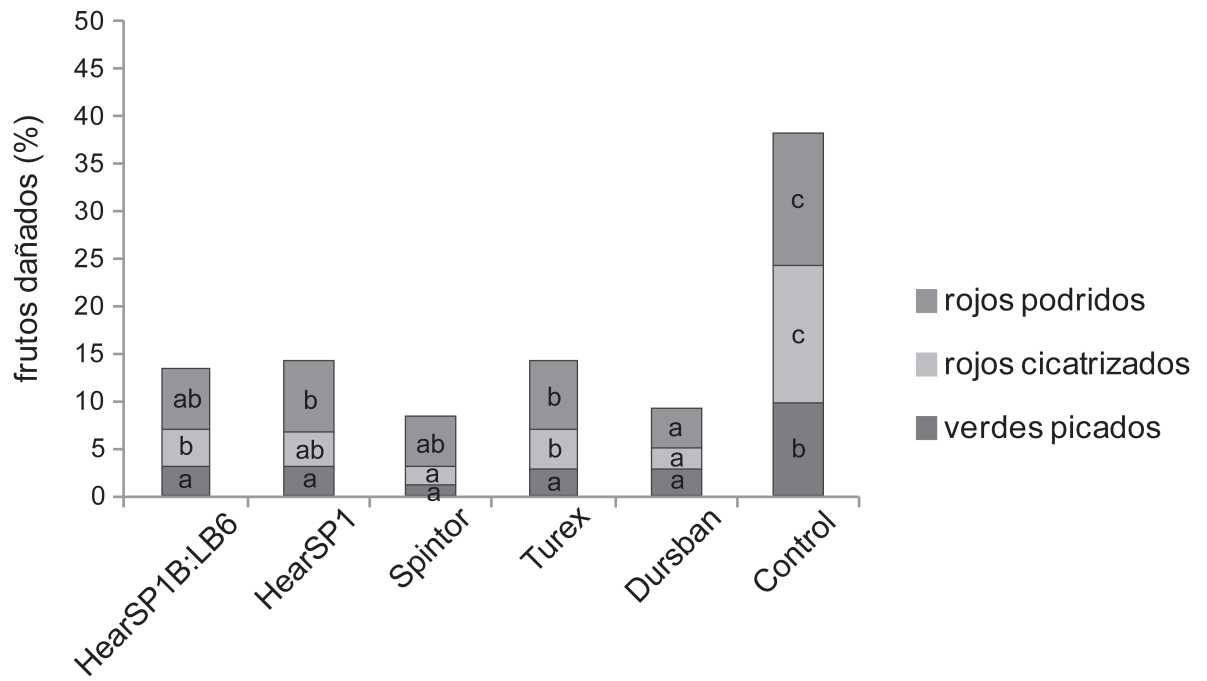
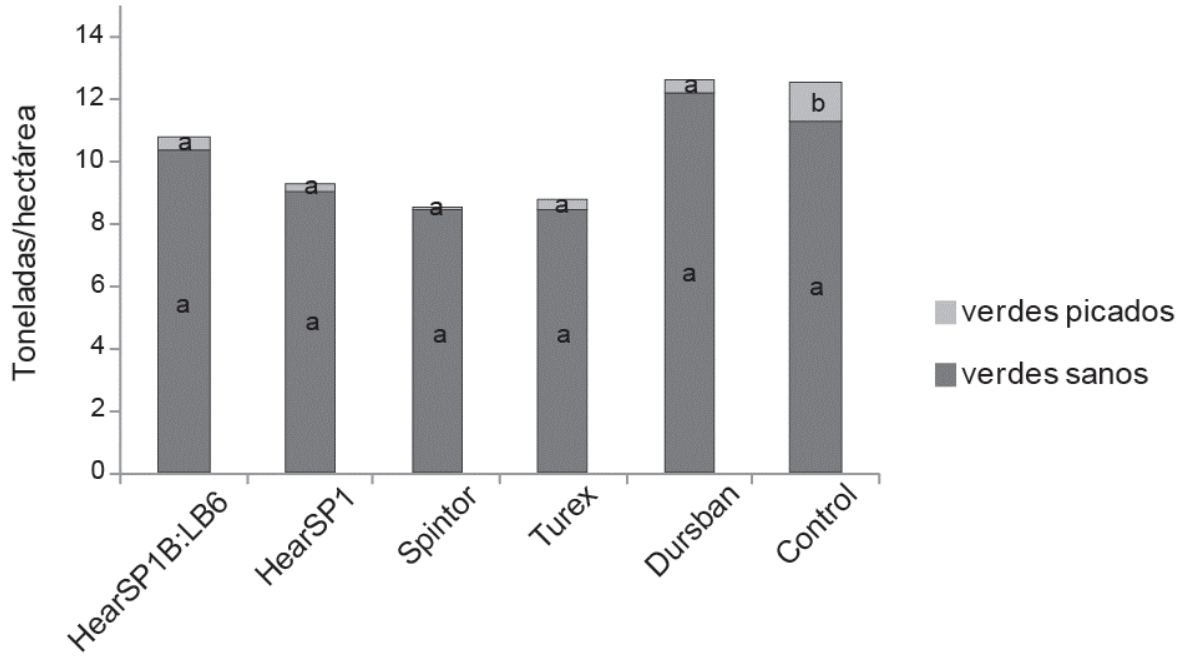
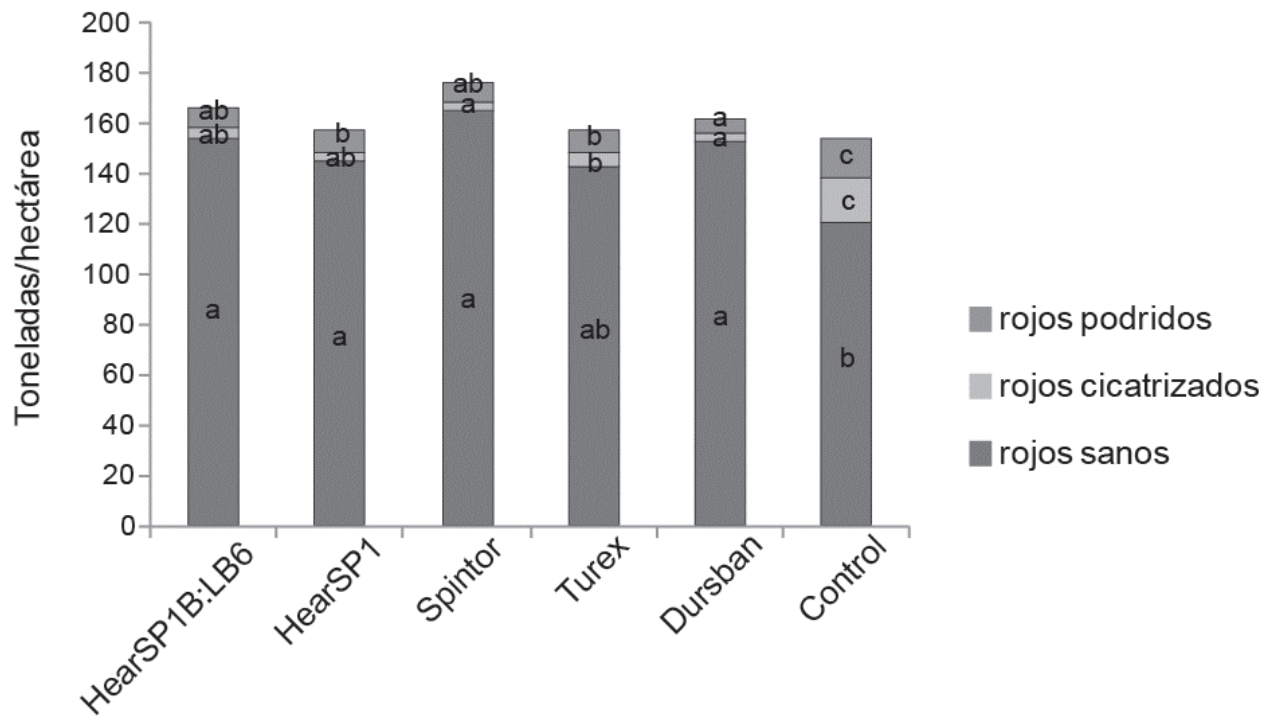


Fig. 24

A)



B)



**Fig. 25**

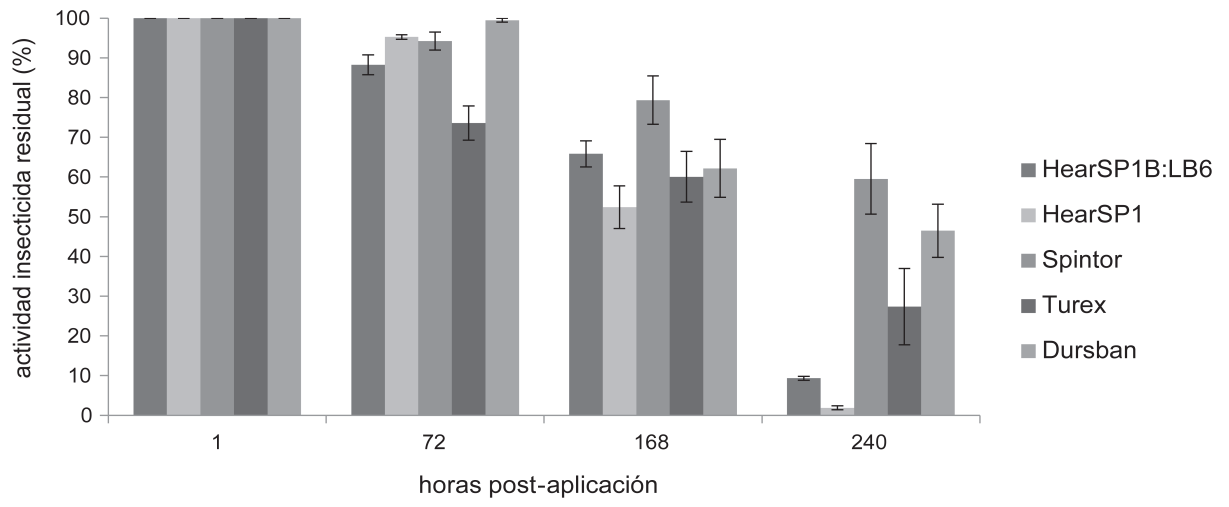
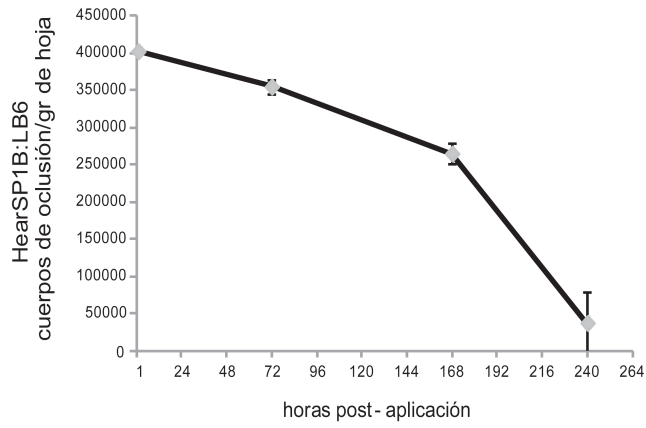
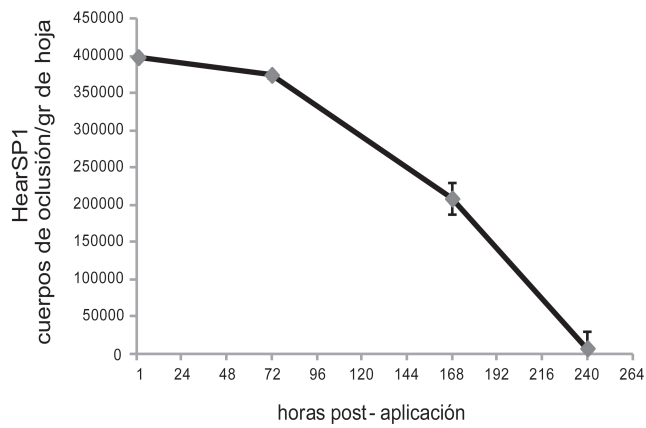


Fig. 26

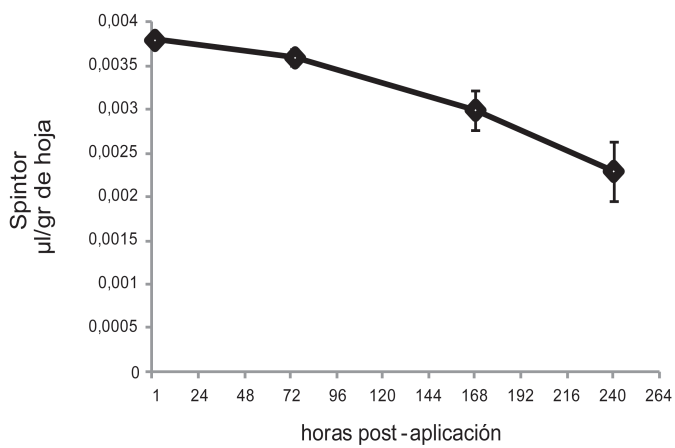
A)



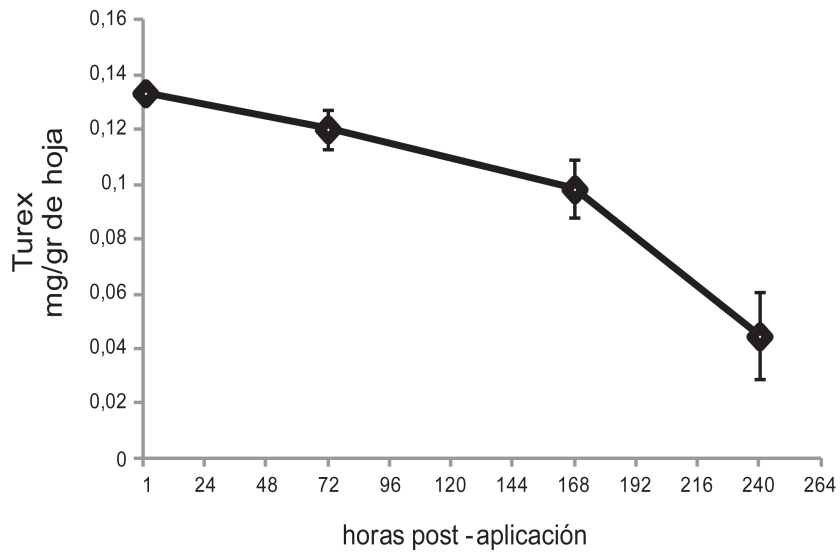
B)



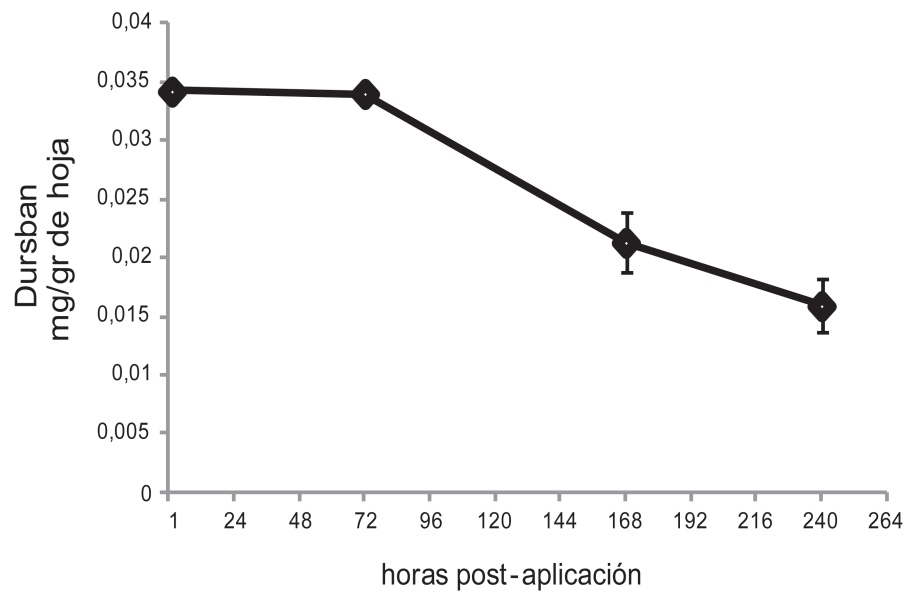
C)



D)



E)





# ES 2 555 165 A1

## LISTADO DE SECUENCIAS

<110> UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA  
Consejo Superior De Investigaciones Científicas  
Instituto de Ecología, A.C.

<120> Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de Helicoverpa armigera (HearSNPV),  
procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico

<130> P-101318

<160> 14

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Primer PCR F- hr1

<400> 1  
cgaaatcgac aacacccatgc a 21

<210> 2  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Primer PCR R-hr1

<400> 2  
acttttgtac gccagagacg a 21

<210> 3  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Primer PCR F-hr5

<400> 3  
ctagccggtc cgttttctggt 20

<210> 4  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Primer PCR R-hr5

# ES 2 555 165 A1

```

<400> 4
gccccaccca aaacataacg                                     20

<210> 5
<211> 2177
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
<223> /country="Spain"
      /isolate="HearSNPV-SP1"
      /note="Fragment PCR hrl-HearSP1B"
      /strain="HearSNPV-SP1B"

<400> 5
cgaaatcgac aacacccatgc acattactac tttacccgta gccactgatt actcagaaca      60
aaacaaactt gatcaggccg ccgtcgttgt agacgaccaa tacaattcgc cattagtgtt      120
tcatgacaat tccacactca acaactcttc cgaactatgg aatattccat caacaaacaa      180
atgacatcat cgttcgaaat ctgctgtagg caacgaatta tcacacacga gattatattg      240
aaaaaattac gtcatccggt taaaatattg catcatcttt aaattcgaaa cccgcccgcg      300
ctttcatatg aaaccgtcg caaagatcga taaaatttat tctagaacat tccacggcct      360
gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatggc gtgatctaga aatgggtccaa tcacaaacgt      420
attccacgaa tcacgccacg cccaaagata acgtactttt ggttattttc gttcgaaacg      480
ggccggtgat ttttgcttcg aaaccgacgg caaagattga taaaatttgt tctagaacgt      540
tccacggcct gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatagc gtgatctaga aaaagtcgaa      600
tcacgagacg cccaaaaaata acgtactttt aaactggctt tggatcattt cgttcgaaac      660
gggccggtgat cttttgcttc tattcatgat taaggaaaaa acaaattacg tcatccgttt      720
aggatattgc atcatcttta aattcaaaac tagcccgcgc tttcatatga aaccgtcggc      780
aaagattgat aaaatttggt ctagaacggt ccacggcttg acccaaaaaa caaatgacgt      840
catataacgt gatctagaaa aagtcgaatc acgagacgcc caaagataac gtacttttaa      900
actggctctg gttattttcg ttcgaaacgg gccgtgatct tttgcttcga ttcatgaccc      960
aaaaaaacaa atgacatcat ttaccaaaga taatgtttcc cgcgcacggt taaactagtc     1020
ttagatcttt tcgttcgaaa cgggctgtga tctttttgct tcgagtcatg accagaaaaa     1080
aaaccgatta agtcattttg cacacggctc tctttgaaaa acaaattacg tcataaaacg     1140
tgattataga atcgtccaat caaaaacgaa cacgaatcgc gtcacgcgca cgaaatttac     1200
tattcgactt gacctaaaaa aacaaagaac gtattccacg aatcacgcca cgcccaacaa     1260
taacgtactt ttaaactggt cttggatcat ttcgttcgaa acgggccgtg atcttttggt     1320

```

# ES 2 555 165 A1

tcgcttcgtg acccaaaaaa aacaaatgac atcatcgccc aacataacg tactttttaa	1380
ctagtcttgg atattttcgt tcgaaacggg ccgtgatctt ttgtttcgct tcgtgacca	1440
aaaaaaca ttacgtcatc gaccaaagta aaaattcttg cgcattgtta aactagtctt	1500
ggatattttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttgtttcg cttcgtgacc caaaaaaca	1560
aattacgtca ttcgttttaa atattgcatc atctttaa atcgaaacccg cccgcgcttt	1620
catatgaaac cgtcggcgaa gatcgataaa atttgttcta gaacattcga tggtttgacc	1680
caaaaaaca aatgacgtca tatagcgtgc gtccaatcac aacacgaatc acgccttgtc	1740
taaagataac atttcccgcg catgttttaa ctaatcttgg atcttttcgt tcgaaacggg	1800
ccgtggctct ttgtttcaat tcatgattta gaaaaaacg aacataaaat tttaccgcgc	1860
atttttaaac tagtctagga tctttttggt caaacgtgc cgtgatcttt tcgttcgaaa	1920
cgggccgtga tcttttcggt cgaaacgggc cgtgatcttt tgtttcgctg actcgtgacc	1980
caaaaaaca aattacgtca ttcgttttaa atattgcatc atctttaa atcgaaactcg	2040
cccgcgcttt catacgaaac cgccggcaaa gatcggtaaa atttgttcta gaacgttcca	2100
cggcttgacc caaaaaaca aatgacgtca tatggcgtga ttttaa atctttaatcgt	2160
ctctggcgta caaaagt	2177

<210> 6  
 <211> 2117  
 <212> DNA  
 <213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>  
 <223> /country="Spain"  
       /note="Fragment PCR hrl-HearLB6"  
       /strain="HearSNPV-LB6"

cgaaatcgac aacaccatgc acattactac tttaccgta gccacggatt actcagaaca	60
aaacaaactt gatcaggccg ccgtcgttgt agacgaccaa tacaattcgc cattagtgtt	120
tcatgacaat tccacactca acaactcttc tgaactatgg aatattccat caacaacaa	180
atgacatcat cgttcgaaat ctgctgtagg caacgaatta tcacacacga gattatattg	240
aaaaaatgt catcatcgtt ttaaaatatt gcatcatctt tagattcgaa actagcccgc	300
gctttcatat gaaaccgtcg gcaaagatcg ataaaattta ttctagaaca ttccacgggt	360
tgacccaaaa aaacaaatga cgtcatatgg cgtgatctag aatgggtcca atcaciaacg	420
tattccacga atcacgccac gcccaaagat aacgtatttt taaactggcc ttggatcatt	480
acgttcgaaa cgggccgtga tcttttggtt tgactcgtga tattttgcac acggcactat	540

# ES 2 555 165 A1

tccaacaaat tttccgcgca tgttaaaatc aatttaacaa atcacgccac gcccaaagat	600
aacgtatttt taaactggtc ttggatgtgt tcgttcgaaa cgggccgtga tcttttcatg	660
acccaaaaaa aaaacaaatt acgtcatccg tttaggatat tgcacatctt ttaaattcga	720
aactagcccg cgcttttata tgaaaccgtc ggcaaagatt gataaaattt gttctagaac	780
gttccacggt ttgacccaaa aaaacaaatg acgtcatata gcgtgatcta gaaaaagtcg	840
aatcacgaga cgccccaaaa taacgtactt ttaaaccggt cttatatctt ttcgttcgaa	900
acgggccgtg attttttgct tcgattcatg acccaaaaaa acaaatgaca tcatctacca	960
aagataatgt ttcccgcgca cgtttaaact agtcttggat cttttcgttc gaaacgggct	1020
gtgatctttt tgcttcgagt catgaccaga aaaaaaacg attaatcat tttgcacacg	1080
gctctctttg aaaaacaaat tacgtcataa aacgtgatta tagaatcgtc caatcaaaaa	1140
cgaacacgaa tcgcgtcacg cgcacgaaat ttactattcg acttgaccta aaaaaacaaa	1200
gaacgtattc cacgaatcac gccacgccca aacataacgt acttttaaac tggctcttga	1260
ttatttcggt cgaaacgggc cgtgatcttt tgtttcgctt cgtgacttaa aaaaacaaat	1320
gacatcatcg cccaaaaata acgtactttt aaactggctt tggatcattt cgttcgaaac	1380
gggccgtgat cttttgtttc gcttcgtgac ccaaaaaaac aaattacgtc atcgaccaa	1440
gcaaaaattc ttgcgcatgt ttaaactagt cttggatatt ttcgttcgaa acgggccgtg	1500
atcttttggt tcgcttcgtg acccaaaaaa acaaattacg tcattcgttt aaaatattgc	1560
atcatcttta aattcgaaac ccgcccgcgc tttcatatga aaccgtcggc aaagatcgat	1620
aaaatttggt ctagaacatt cgatggtttg acccaaaaaa acaaatgacg tcatatagcg	1680
tgcgtccaat cacaacacga atcacgcctt gtctaaagat aacatttccc gcgccgggcc	1740
gtgatctttt gtttcagttc atgatttaga aaaaaaacg aacataaaat tttaccgcgc	1800
atttttaaac tagtgttgga tttttttggt tgaaacgagc cgtgatcttt tcgttcgaaa	1860
cgggccgtga tcttttcggt cgaaacgggc cgtgatcttt tgtttcgctg actcgtgacc	1920
caaaaaaaca aatcacgtca ttcgtttaga atattgcatc atctttaaat tcgaaactcg	1980
cccgcgcttt catacgaaac cgtcggcaaa gatcgataaa atttgttcta gaacgttcca	2040
cggcttgacc caaaaaaaca aatgacgtca tatggcgtga ttttaaatct atttaatcgt	2100
ctctggcgta caaaagt	2117

<210> 7  
 <211> 2326  
 <212> DNA  
 <213> Helicoverpa armigera SNPV

# ES 2 555 165 A1

```

<220>
<223> /country="Spain"
      /isolate="HearSNPV-SP1"
      /note="Fragment PCR hr5-HearSP1B"
      /strain="HearSNPV-SP1B"

<400> 7
ctagccgggc cgtttctggt gacgctgaac gctgtatggt tgatgcggta cegttctttg      60
cgagcgttca ttgcacgtcg gacttcgtct acagtcgtgt cgcgatatgt atgcgggcat      120
tttatttcca taggcacaat cgtgtcgtcg tctagaataa agtaggcgtc cggcgatgcg      180
gaatgtaatc cgtatttgct aaagaacata ccgcaatcga gaacagtctc tgtaattttt      240
ttattagttt cgcgttcgac acattcacga accagattca aaagcgattc attgtttttc      300
acgcaagttt cctgttccaa tccgtaggtg agcgccggaa tcggtcgcag accaatgccg      360
ctgctgctgt tcgtattaga tcccgaagca gtttgcgat cgagccgcaa caaaaacat      420
agcgggttcg tcgattgtcc acgtgttgc ttttcgattt ccatgatttc atgccgtgac      480
aataattgtg ttatgctttt cagttgactc acataattgg taaaacagta tttgtcaaat      540
atgttctgct gttcggcggg gagcaaatcg cacggcgaca ctaatgattt ggtcattttt      600
gtggtcgcgc tggtcacgcg caataatata ttataaatta tatttcgtga gaagccaatc      660
gagaagtttt acgtacacgg ccgactgtag cgtgttatcg gattcactgt atttaactag      720
aaattgcact aaaatattta aaattctgct ctgattgaac atcaatcgtt cegtttcaat      780
agccatgtcc atgaacgatt gaacggtgat catcatacca tgttgttgaa aattaatttt      840
gcccataacg ttttcaacta tactgatgaa taccgtgtaa aatgtttttc gagcaatatt      900
ctgattacaa ttgaacggat cgacgaccgt gtcgcgtaga aagtctatga cagatctaag      960
tttaatcgat ttgtcacgta ttcgatcgtt gcgttgcaat cttttcacgt aaggtttcat      1020
cgcaaaatta caatcgtggt ggaaaagtta ttccgtcaca aaaaaagtcc cttaaattaa      1080
aaaatttcta ccgtgtaatc gatcttcgcc gacggtttca tatgaaagcg cgggcggggt      1140
ttgaatttaa agatgatgca atatcttaaa tggatgacgt aatttgtttt ttctcaatc      1200
atgaatagaa gcaaaagatc acggcccgtt tcgaacgaaa agatccaaga ccggtttaa      1260
agtacgttat ctttgggagt ggcgtgattc gtggaatac tttatgattg gacaactttt      1320
aatcacgcc atatgacgtc atttgttttt ttaggtcgag ccatcgaacg ttctagaaca      1380
aattttatcg atctttgccg acggttttcat atgaaagcgc gggcgagttt cgaattttaa      1440
gatgatgcaa taatttaaac gaatgacgta atttgttttt ttgggtcacg aagcgaaca      1500
aaagatcacg gcccgtttcg aacaaaaaaaa tccaagacta gtttgaacat gcgcgaaaat      1560

```

# ES 2 555 165 A1

```

ttttattttg gtagatgatg tcatttgttt tttttgggtc acgacaaaa atcacggccc 1620
gtttcaaacy aaaagatccg agatcagttt aacattcgc ggaattttt actttgggcg 1680
atgatgtcat ttgttttttt gggtcataaa tcgaaacaaa agatcacggg cgttttcgaa 1740
cgaaaagatc caagactagt ttaaactgct gcgggaaaca ttatctttgg tagatgatgt 1800
catttgtttt tttgggtcat gaatcgaagc aaaagatcac ggcccgtttc gaacgaacag 1860
atccaagacc agtttaaatt tgcgcgggaa atgttatctg ttgttgatga cgtaatttgt 1920
ttttcgaata gtgtcgtgtg caaatttttg gtcataaaa aaaagatcgc ggcccgtttc 1980
aaacgaaaag atccgagatc agtttaaaaa tgcgatgctc ggaattttt ttaatttggt 2040
caatgacgta tttgtttttc gagtagtgcc gtgtgcaaaa tgctttgagt cataaatcaa 2100
agcaaaagat cgcggcccgt ttcaaacgaa aaggttcaag atcagtttaa acctgctcgg 2160
gaaatgttat ctgttgattg tgacgtaatt tgtttttcga gtagtgccga gtgcaaaatg 2220
acttaatctg tttttctaaa tcacgaatcg aagcaagaga tcacgggtccg tttcgaacga 2280
aaagatccaa gactagttta aaaatacgtt atgttttggg tggggc 2326

```

```

<210> 8
<211> 2330
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
<223> /country="Spain"
      /note="Fragment PCR hr5-HearLB6"
      /strain="HearSNPV-LB6"

```

```

<400> 8
ctagccggtc cgtttctggt gacgctgaac gctgtatggt tgatgcggta gcgttctttg 60
cgagcgttca ttgcacgtcg gacttcgtct acagtcgtgt cgcgatatgt atgcgggcat 120
tttatttcca taggcacaat cgtgtcgtcg tctagaataa agtaggcgtc cggcgatgctg 180
gaatgtaatc cgtatttgct aaagaacata ccgcaatcga gaacagtctc tgtaattttt 240
ttattagttt cgcggttcgac acattcacga accagattca aaagcgattc attgtttttc 300
acgcaagttt cctgttccaa tccgtaggtg agcgcgggaa tcggtcgcag accaatgccg 360
ctactgctgt tcgtattaga tcccgaagca gtttgcgat cgagccgcaa caaaaacat 420
agcgggttcg tcgattgtcc acgtgttctt ttttcgattt tcatgatttc atgccgtgac 480
aataattgtg ttatgctttt cagttgactc acataattgg taaaacagta tttgtcaaat 540
atgttctgct gttcggcggg gagcaaatcg cacggagaca ctaatgattt ggtcattttt 600
gtggtcgaca tggtcacgct caataatata ttataaatta tatttcgtga gaagccaatc 660

```

# ES 2 555 165 A1

gagaagtttt acgtacacgg ccgactgtag cgtgttatcg gattcactgt atttaactag	720
aaattgcact aaaatattta aaattctgct ctgattgaac atcaatcggt ccgtttcaat	780
agccatgtcc atgaacgatt gaacgggtgat catcatacca tgttgttgaa aattaatttt	840
gcccaatacgy ttttcaacta tactgatgaa taccgtgtaa aatgtttttc gagcaatatt	900
ctgattacaa ttgaacggat cgacgaccgt gtcgcgtaga aagtctatga cagatctaag	960
tttaatcgat ttgtcacgta ttcgatcggt gcgttgcaat cttttcacgt aaggtttcat	1020
cgcaaaaatta caatcgtggt ggaaaagtta ttccgtcaca aaaaaagtcc cttaaattaa	1080
aaaatttcta ccgtgtaatc gatcctcgcc gacggtttca tatgaaagcg cgggcggtt	1140
tcgaatttaa aaatgatgca atatcttaaa cggatgacgt aatttgtttt ttcctcaatc	1200
atgaatagaa gcaaaagatc acggcccgtt tcgaacgaaa agatccaaga cgggtttaa	1260
agtacgttat ttttgggctg ggctgattc gtagaatacgy tttgtgattg gacaacttta	1320
aaaatcacgc catatgatgt catttgtttt ttttaaactc agccatcgaa cgttctagaa	1380
caaattttat caatctttgc cgacggtttc gtatgaaagc gcgggagat ttcgaattta	1440
aagatgatgc aatattttta acaaatgacg taatttgttt ttttgggtca cgaagcga	1500
caaaagatca cggcccgttt cgaacataaa aaaaaatcca agactagttt gaacatgctc	1560
gagaattttt attttgatag atgatgtcat ttgttttttt tttgggtcac gacaaaaaat	1620
cacggcccgt ttcaaacgaa aagatccgag atcagtttaa acattcgcgg gaatttttac	1680
tttggctgat gatatcattt gtttttttgg gtcacgagtc gaaacaaaa atcacggccc	1740
gtttcgaacg aaaagatcca agactagttt aaactgctgc gggaaacatt atctttggta	1800
gatgatgtca tttgtttttt tgggtcatga atcgaagcaa aagatcacgg cccgtttcga	1860
acgaacagat ccaagaccag tttaaacttg cgcgggaaat gttatctggt gttgatgacg	1920
taaattggtt ttcgaatagt gtcgtgtgca aattttgggt catgaaaca aagatcgcgg	1980
cccgtttcaa acgaaaagat ccgagatcag tttaaaaatg cgatgcgcgg gaattttttt	2040
taatttggtc gatgacgtaa tttgtttttc gattagtgcc gtgtgcaaaa tgctttgagt	2100
catgaatcaa agcaaaagat cgcggcccgt ttcaaacgaa aaggtccaag attagtttaa	2160
acatgcgcgg gaaatgttat ctgttgttga tgacataatt tgtttttcga gtagtgccga	2220
gtgcaaaatg acttaatctg tttatcacga atcgaagcaa aagatcacgg tccgtttcga	2280
acgaaaagat ccaagactag tttaaaaata cgttatgttt tgggtggggc	2330

<210> 9  
 <211> 1801  
 <212> DNA

# ES 2 555 165 A1

<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>

<223> /country="Spain"  
 /isolate="HearSNPV-SP1"  
 /note="Region hr1 HearSP1B"  
 /strain="HearSNPV-SP1B"

<400> 9

aaattacgtc atccgtttaa aatattgcat catctttaa ttcgaaaccc gcccgcgctt	60
tcatatgaaa ccgtcggcaa agatcgataa aatttattct agaacattcc acggcttgac	120
ccaaaaaaaaac aaatgacgtc atatggcgtg atctagaaat ggtccaatca caaacgtatt	180
ccacgaatca cgccacgccc aaagataacg tacttttgggt tattttcgtt cgaaacgggc	240
cgtgatcttt tgcttcgaaa ccgacggcaa agattgataa aatttgttct agaacgttcc	300
acggcttgac ccaaaaaaaaaac aaatgacgtc atatagcgtg atctagaaaa agtcgaatca	360
cgagacgccc aaaaaataacg tactttttaa ctggctctgg atcatttcgt tcgaaacggg	420
ccgtgatctt ttgcttctat tcatgattaa ggaaaaaaca aattacgtca tccgtttagg	480
atattgcatc atctttaa at tcaaaaactag ccccgcgctt catatgaaac cgtcggcaaa	540
gattgataaa atttgttcta gaacgttcca cggcttgacc caaaaaaca atgacgcat	600
ataacgtgat ctagaaaaag tcgaatcacg agacgccc aaagataacg cttttaaact	660
ggctctgggt attttcgctt gaaacgggcc gtgatctttt gcttcgattc atgacccaaa	720
aaaacaaatg acatcattta ccaaagataa tgtttcccgc gcacgtttaa actagtctta	780
gatcttttcg ttcgaaacgg gctgtgatct ttttgcttcg agtcatgacc agaaaaaaaa	840
ccgattaagt cattttgcac acggctctct ttgaaaaaca aattacgtca taaaacgtga	900
ttatagaatc gtccaatcaa aaacgaacac gaatcgcgtc acgcgcacga aatttactat	960
tcgacttgac ctaaaaaaaaaac aaagaacgta ttccacgaat cacgccacgc ccaaacataa	1020
cgtactttta aactggctct ggatcatttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttgcttcg	1080
cttcgtgacc caaaaaaaaaac aaatgacatc atcgccaaa cataacgtac ttttaaacta	1140
gtcttgata ttttcgcttc aaacgggccg tgatcttttg tttcgcttcg tgacccaaaa	1200
aaacaaatta cgtcatcgac caaagtaaaa attcttgccg atgtttaaac tagtcttgga	1260
tattttcgtt cgaaacgggc cgtgatcttt tgtttcgctt cgtgacccaa aaaaacaaat	1320
tacgtcattc gtttaaaaata ttgcatcatc tttaaattcg aaaccgccc gcgctttcat	1380
atgaaaccgt cggcgaagat cgataaaatt tgttctagaa cattcgatgg tttgacccaa	1440
aaaaacaaat gacgtcatat agcgtgctc caatcacaac acgaatcacg ccttgtctaa	1500
agataacatt tcccgcgcat gtttaaaacta atcttgatc ttttcgcttcg aaacgggccg	1560



# ES 2 555 165 A1

```

tggctcttttg tttcaattca tgatttagaa aaaaacgaac ataaaat ttt accgcgatt 1620
tttaactag tctaggatct ttttgttcaa aacgtgccgt gatcttttcg ttcgaaacgg 1680
gccgtgatct tttcgttcga aacggggccgt gatcttttgt ttcgctgact cgtgacccaa 1740
aaaaacaaat tacgtcattc gtttaaaata ttgcatcatc tttaaattcg aaactcgccc 1800
g 1801

```

```

<210> 10
<211> 1732
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

```

```

<220>
<223> /country="Spain"
      /note="Region hr1 HearLB6"
      /strain="HearSNPV-LB6"

```

```

<400> 10
tcatcgtttt aaaatattgc atcatcttta gattcgaaac tagcccgcgc tttcatatga 60
aacgctcggc aaagatcgat aaaatttatt ctagaacatt ccacggtttg acccaaaaaa 120
acaaatgacg tcatatggcg tgatctagaa atggtccaat cacaacgta ttccacgaat 180
cacgccacgc ccaaagataa cgtattttta aactggcctt ggatcattac gttcgaaacg 240
ggccgtgatc ttttgttttg actcgtgata ttttgcacac ggcaactatt caacaaattt 300
tccgcgcatg ttaaaatcaa ttaacaaat cacgccacgc ccaaagataa cgtattttta 360
aactggtcct ggatgtgttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttcatgac ccaaaaaaaa 420
aacaattac gtcattccgtt taggatattg catcatcttt aaattcgaaa ctgcccgcg 480
cttttatatg aaaccgctcg caaagattga taaaatttgt tctagaacgt tccacggttt 540
gacccaaaaa acaaatgac gtcatatagc gtgatctaga aaaagtcgaa tcacgagacg 600
ccaaaaata acgtactttt aaaccggtct tatatctttt cgttcgaaac gggccgtgat 660
tttttgcttc gattcatgac ccaaaaaaac aatgacatc atctaccaa gataatgttt 720
cccgcgcacg tttaaactag tcttgatct tttcgttcga aacgggctgt gatctttttg 780
cttcgagtca tgaccagaaa aaaaaccgat taagtcattt tgcacacggc tctctttgaa 840
aaacaaatta cgtcataaaa cgtgattata gaatcgtcca atcaaaaacg aacacgaatc 900
gcgtcacgcg cacgaaattt actattcgac ttgacctaaa aaaacaaaga acgtattcca 960
cgaatcacgc cacgcccaa cataacgtac ttttaactg gtcttgatt atttcgttcg 1020
aaacggggccg tgatcttttg tttcgcttcg tgacttaaaa aaacaaatga catcatcgcc 1080
caaaaataac gtacttttaa actggtcctg gatcatttcg ttcgaaacgg gccgtgatct 1140

```

# ES 2 555 165 A1

```

tttgtttgcg ttcgtgaccc aaaaaaaciaa attacgtcat cgaccaaagc aaaaattctt 1200
gcgcatgttt aaactagtct tggatatttt cgttcgaaac gggccgtgat cttttgtttc 1260
gcttcgtgac ccaaaaaaac aaattacgtc attcgtttta aatattgcat catctttaaa 1320
ttcgaaaccc gcccgcgctt tcatatgaaa ccgtcggcaa agatcgataa aatttgttct 1380
agaacattcg atggtttgac ccaaaaaaac aaatgacgtc atatagcgtg cgtccaatca 1440
caacacgaat cacgccttgt ctaaagataa catttcccgc gccgggcccgt gatcttttgt 1500
ttcagttcat gatttagaaa aaaaaacgaa cataaaattt taccgcgcat ttttaaacta 1560
gtgttggatt tttttgtttg aaacgagccg tgatcttttc gttcgaaacg ggccgtgatc 1620
ttttcgttcg aaacgggccc tgatcttttg tttcgtgac tcgtgacca aaaaaaciaa 1680
tcacgtcatt cgtttagaat attgcatcat ctttaaattc gaaactcgcc cg 1732

```

```

<210> 11
<211> 2205
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

```

```

<220>
<223> /country="Spain"
      /isolate="HearSNPV-SP1"
      /note="Region hr5-HearSP1B"
      /strain="HearSNPV-SP1B"

```

```

<400> 11
cgggccgttt ctggtgacgc tgaacgctgt atgtttgatg cggaccggt ctttgcgagc 60
gttcattgca cgtcggactt cgtctacagt cgtgtcgcga tatgtatgcg ggcatTTTTAT 120
ttccataggc acaatcgtgt cgtcgtctag aataaagtag gcgtccggcg atgcggaatg 180
taatccgtat ttgctaaaga acataccgca atcgagaaca gtctctgtaa tttttttatt 240
agtttcgctg tcgacacatt cacgaaccag attcaaaagc gattcattgt ttttcacgca 300
agtttcctgt tccaatccgt aggtgagcgc cggaatcggc cgagaccaa tgccgctgct 360
gctgttcgta ttagatcccg aagcagtttg tcgatcgagc cgcaacaaaa accatagcgg 420
gttcgctgat tgtccacgtg ttgctttttc gatttccatg atttcatgcc gtgacaataa 480
ttgtgttatg cttttcagtt gactcacata attggtaaaa cagtatttgt caaatatggt 540
ctgctgttcg gcggtgagca aatcgcacgg cgacactaat gatttggca tttttgtggt 600
cgacatggtc acgcgcaata atatattata aattatattt cgtgagaagc caatcgagaa 660
gttttacgta cacggccgac tgtagcgtgt tatcggattc actgtattta actagaaatt 720
gcactaaaat atttaaaatt ctgctctgat tgaacatcaa tcgttccggt tcaatagcca 780

```

# ES 2 555 165 A1

```

tgtccatgaa cgattgaacg gtgatcatca taccatgttg ttgaaaatta attttgccca      840
atacgttttc aactatactg atgaataccg tgtaaaatgt ttttcgagca atattctgat      900
tacaattgaa cggatcgcg accgtgtcgc gtagaaagtc tatgacagat ctaagtttaa      960
tcgatttgtc acgtattcga tcgttgcggt gcaatctttt cacgtaaggt ttcacgcgcaa    1020
aattacaatc gtgttggaaa agttattccg tcacaaaaaa agtcccttaa attaaaaaat    1080
ttctaccgtg taatcgatct tcgccgacgg tttcatatga aagcgcgggc gggttttgaa    1140
tttaaagatg atgcaatatc ttaaattggat gacgtaattt gttttttcct caatcatgaa    1200
tagaagcaaa agatcacggc ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggt ttaaaagtac    1260
gttatctttg ggagtggcgt gattcgtgga atacgtttat gattggacaa cttttaaatc    1320
acgccatatg acgtcatttg tttttttagg tcgagccatc gaacgttcta gaacaaatth    1380
tatcgatctt tgccgacggg ttcatatgaa agcgcggggc agtttcgaat ttaaagatga    1440
tgcaataatt taaacgaatg acgtaatttg tttttttggg tcacgaagcg aaacaaaaga    1500
tcacggcccc tttcgaacaa aaaaatccaa gactagtttg aacatgcgcg aaaatthtta    1560
ttttggtaga tgatgtcatt tgtttttttt gggtcacgac aaaaaatcac ggcccgtttc    1620
aaacgaaaag atccgagatc agtttaaaca ttcgcgggaa tttttacttt gggcgatgat    1680
gtcatttggt tttttgggtc ataaatcgaa acaaaagatc acgggtccgtt tcgaacgaaa    1740
agatccaaga ctagtttaaa cgtgcgcggg aaacattatc tttggtagat gatgtcattt    1800
gtttttttgg gtcatgaatc gaagcaaaaag atcacggccc gtttcgaacg aacagatcca    1860
agaccagttt aaatthgcmc gggaaaatgtt atctgttggt gatgacgtaa tttgtthttc    1920
gaatagtgtc gtgtgcaaat tttgggtcat gaaacaaaag atcgcggccc gtttcaaacg    1980
aaaagatccg agatcagttt aaaaatgcga tgcgcgggaa tttthttaat ttgggtcaatg    2040
acgtatttgt ttttcgagta gtgccgtgtg caaaatgctt tgagtcataa atcaaagcaa    2100
aagatcgcgg cccgtttcaa acgaaaaggt tcaagatcag ttaaacctg cgcgggaaat    2160
gttatctggt gttgatgacg taatttgttt ttcgagtagt gccga                        2205

```

```

<210> 12
<211> 2262
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
<223> /country="Spain"
      /note="Region hr5-HearLB6"
      /strain="HearSNPV-LB6"

<400> 12

```

# ES 2 555 165 A1

cggtccgttt ctggtgacgc tgaacgctgt atgtttgatg cggtagcggt ctttgcgagc	60
gttcattgca cgtcggactt cgtctacagt cgtgtcgcga tatgtatgcg ggcattttat	120
ttccataggc acaatcgtgt cgtcgtctag aataaagtag gcgtccggcg atgcggaatg	180
taatccgatat ttgctaaaga acataccgca atcgagaaca gtctctgtaa tttttttatt	240
agtttcgctg tcgacacatt cacgaaccag attcaaaagc gattcattgt ttttcacgca	300
agtttcctgt tccaatccgt aggtgagcgc cggaatcggc cgagaccaa tgccgctact	360
gctgttcgta ttagatcccc aagcagtttg tcgatcgcgc cgcaacaaaa accatagcgg	420
gttcgctgat tgtccacgtg ttgctttttc gattttcatg atttcatgcc gtgacaataa	480
ttgtgttatg cttttcagtt gactcacata attggtaaaa cagtatttgt caaatatggt	540
ctgctgttcg gcggtgagca aatcgcacgg agacactaat gatttgggtca tttttgtggt	600
cgacatggtc acgcgcaata atatattata aattatattt cgtgagaagc caatcgagaa	660
gttttacgta cacggccgac tgtagcgtgt tatcggattc actgtattta actagaaatt	720
gcactaaaat atttaaaatt ctgctctgat tgaacatcaa tcgttccggt tcaatagcca	780
tgtccatgaa cgattgaacg gtgatcatca taccatgttg ttgaaaatta attttgccca	840
atacgttttc aactatactg atgaataccg tgtaaaatgt ttttcgagca atattctgat	900
tacaattgaa cggatcgcgc accgtgtcgc gtagaaagtc tatgacagat ctaagttaa	960
tcgatttgtc acgtattcga tcgttgctgt gcaatctttt cacgtaaggt ttcacgcaa	1020
aattacaatc gtggttgaaa agttattccg tcacaaaaaa agtcccttaa attaaaaaat	1080
ttctaccgtg taatcgatcc tcgccgacgg tttcatatga aagcgcgggc gggtttcgaa	1140
tttaaaaatg atgcaatatc ttaaacggat gacgtaattt gttttttcct caatcatgaa	1200
tagaagcaaa agatcacggc ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggt ttaaaagtac	1260
gttatttttg ggcgtggcgt gattcgtaga atacgtttgt gattggacaa ctttaaaaat	1320
cacgccatat gatgtcattt gtttttttta aatcgagcca tcgaacgttc tagaacaat	1380
tttatcaatc tttgccgacg gtttcgtatg aaagcgcggg cgagtttcga atttaaagat	1440
gatgcaatat tttaaacaaa tgacgtaatt tgtttttttg ggtcacgaag cgaaacaaaa	1500
gatcacggcc cgtttcgaac ataaaaaaaa atccaagact agtttgaaca tgcgcgagaa	1560
tttttatttt gatagatgat gtcatttgtt ttttttttgg gtcacgacaa aaaatcacgg	1620
cccgtttcaa acgaaaagat ccgagatcag tttaaacatt cgcgggaatt tttactttgg	1680
tcgatgatat catttgtttt tttgggtcac gagtcgaaac aaaaaatcac ggcccgtttc	1740
gaacgaaaag atccaagact agtttaaacg tgcgcgggaa acattatctt tggtagatga	1800

# ES 2 555 165 A1

```

tgtcatttgt ttttttgggt catgaatcga agcaaaagat cacggcccg ttcgaacgaa 1860
cagatccaag accagtttaa acttgcgcg gaaatgttat ctgttgttga tgacgtaa 1920
tgtttttcga atagtgtcgt gtgcaaattt tgggtcatga aacaaaagat cgcggcccg 1980
ttcaaacgaa aagatccgag atcagtttaa aaatgcatg cgcgggaatt ttttttaatt 2040
tggtcgatga cgtaatttgt ttttcgatta gtgccgtgtg caaaatgctt tgagtcatga 2100
atcaaagcaa aagatcgcg cccgtttcaa acgaaaagg ccaagattag tttaaacatg 2160
cgcgggaaat gttatctgtt gttgatgaca taatttgttt ttcgagtagt gccgagtgca 2220
aatgactta atctgtttat cacgaatcga agcaaaagat ca 2262

```

<210> 13

<211> 132265

<212> DNA

<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>

<223> /country="Spain"

/isolate="HearSNPV-SP1"

/note="HearSP1B Complete genome"

/strain="HearSNPV-SP1"

<400> 13

```

atgtatactc gttacagtta cagccctact ttgggcaaaa cctatgtgta cgacaacaaa 60
tactttaaga atttagggtgc tgttattaaa aatgccaaac gcaagaagca tttagaggag 120
cacgaacatg aagaacgcaa cttggattcg ctcgacaaat acttgggtggc ggaagatcct 180
tttttgggac ctggcaaaaa tcaaaaacta actttgttta aagaaattcg cagcgttaag 240
cccgaacaaa tgaagcttgt agttaactgg agcggtcgtg aatttcttcg cgaaacttgg 300
actcgtttca tggaagacag ttttccatt gtaaaccgacc aagaaattat ggacgtgttt 360
ctgtctgtta atatgcgacc aaccaaacgg aaccgttgtt accgattcct agcgcaacac 420
gctctgcggt gtgatcccga ctatattcct cacgaagtca ttcgtattgt agaaccttcc 480
tatgtaggca gtaacaacga gtacagaatt agtttagcca aaaaatacgg cggttgtccc 540
gttatgaact tgcacgctga atacactaat tcctttgaag acttcattac caacgtaatt 600
tgggagaact tctacaaacc aattgtttac gtaggcactg attctgccga agaagaggaa 660
atactcctag aggtttcttt gatatttaag atcaaagaat ttgcacctga cgctccgcta 720
tacactggtc ctgcatatta aacttgcatg tcagttgaca tcgtcaattt gtaactcata 780
attttatcta aattcgatcg caattcttgt aatttttgat tggtcggttt ggttccta 840
gccgacacca cattagctaa cgctttatcg tactgttttt tgaatgtcaa atcttcacc 900
gccataatga attgttgtaa atttttatcg gacaattgaa gttcgacatc atcggatttg 960

```

# ES 2 555 165 A1

tccaaaggat	tatcatacgt	ttgttgatc	aagttatcct	caataaatat	ttgtagttta	1020
gcagaaactt	gttgtgtttg	tgcatcga	agccgtgat	ttaattgatt	ttttattgat	1080
attaatgtgt	cttgtgcttc	agtagacaaa	ggataatfff	ttatccatga	actgtccaat	1140
gttatattgt	acaaagaacg	tacatattgt	ttcaattcgc	tgctggctcg	ctgctgttgt	1200
tcgtcgtcgg	tccacccggt	ttccgattct	gacgaaacta	caggactcgg	ttgaacggct	1260
atgcgtcgtt	gtaaaatcct	tgcagtagga	ctggcggcgg	cggtaacggt	atttactatc	1320
gaaccgccat	cggcgggttt	tgatactfff	tttaatttaa	ttcctttctg	tatttgttcc	1380
atcaattcgg	tacgtggatc	ttttaaact	tgccgagtcg	acgttgata	atcgcgatct	1440
ttactggatg	gtattactat	atcttctatt	aatggtaatg	acggtgccgg	aggaggcggc	1500
ggcggaggag	gtatcgtcga	agataagfff	gtttgaggcg	gcggcgggtg	cggcggatt	1560
ggtggtggta	ttgggtggcg	catatgtgtt	tgccggcagg	aagattcaga	atcgataatt	1620
attggtggcg	aaattgffff	ttgcattata	tccgatgctg	acacagttgt	cggtttaggt	1680
attggtgfff	taggtactgt	tggtactgac	attgtctgtg	acaatgttgg	tataataatt	1740
gatctatcac	caatgtctat	tagtacgctg	ttggtgtata	tttcttgggc	caatttcaat	1800
aactgaatac	aatcgtacac	gtttaattgt	atccgatcag	aattggactg	agcgacagcg	1860
ctgaccgtac	gtttcaaact	gtgcggcgcc	gagatcatgc	gcagtagaaa	gtcgacatta	1920
ttgatgfff	tgtagtffff	ttcagccaaa	tattgttgaa	cactttgcag	ttgaaccatt	1980
atcgcgaatc	gcaatggacg	accgtttcgt	taaggaaata	aaccaatfff	tcgccgaaat	2040
aaaaatacaa	aacaatgtgc	gtttggtcga	cggcaagfff	ggcaaaatgt	gtgttatcaa	2100
acacgagccc	acgggcaaac	tgttcgtaaa	aaagagtgtc	gcaattaaat	atgtgaccga	2160
gatcgaacct	atggtgcatc	aactaatgaa	ggacaaccga	tatttcatca	aattatatta	2220
ctcgttgaca	acgttaaaat	ctcaaatact	catattagat	tacgttgctg	gaggcgatff	2280
gtttgatfff	ttaaaaaac	acaaaaaagt	atctgaagcg	gaaacacgff	caatagtggg	2340
tcaattaacc	gaagcactga	acgcgcttca	ctcttacaaa	attatacata	acgatctcaa	2400
actcgaaac	gtcctatac	tacgtcataa	acaaatffat	ttgtgtgatt	atggactgtg	2460
taaaattgtc	aacacgagtt	cgtgtcgaga	cggcaciaag	gagtatatgt	ctccggagaa	2520
gctcaaacga	caaaactac	atgttcacgt	cgattggtgg	gctttgggca	tcttgacgta	2580
tgaactffta	attggacatc	atccctacaa	acatagcaac	gacaacgatg	aagatffcga	2640
tttggatgta	ctacaacaga	gacaacaaaa	aaaacttcac	aaatacaatt	ttctaagtag	2700
tgacgctcaa	aaatffttgg	aagcaatgff	aatgtataac	attaattaca	ggttggtgtac	2760

# ES 2 555 165 A1

atacgagact	gtaataaaac	acagtttttt	atcataatat	atatttatta	aaaaaaaaata	2820
atggtgtttc	tttattacca	ttacaactaa	agtataaaat	attacaaaag	tgtatttaca	2880
atctattaca	actaaaatat	tatgatatta	taaaagttac	attaaatatt	atctgctttg	2940
cgagcacgtg	aagtgcgttg	acgttttagct	ggtggttctt	cagtacgaag	aactgggtact	3000
ctaaccatac	gaaaagtagc	tatctgaggt	ttcatgttat	ctgcccattg	cactatttca	3060
acctcatcgt	cactatcgtc	attgacgaac	ctagcggggc	ttaaaggtaa	atttaaacad	3120
tcaacatcag	acatatcgac	aggttcttgt	ttgggaacac	attcttcatg	atactcatta	3180
atataatcag	gattttcaca	ttcagtattg	aatcatctc	caaacaattc	tttttttatt	3240
gcaatgtcaa	atggtgcagc	gtcattatta	ttagtgttag	catcctttga	tgttttttct	3300
gttttaacag	tgatatgctc	gaaatatttg	ccatttttgt	ctacattggg	acttttagct	3360
aattctttat	cgatactatc	aagtcttca	gtactcattg	caactggtaa	cactgtcgtt	3420
gatgatagtt	ctttttcaag	cagattgctc	acttcatttt	caatttgact	tatttcgttc	3480
aattgtgaca	caattacttc	tgaagctttc	aattgctctg	gactagtttt	agacaatttt	3540
tgttttggtt	gcaaagcaaa	ttcattcata	ttactattat	tattactatt	agaagaagga	3600
aacacgttat	cggatgcgtt	atcacaaatga	ttgtctataa	cagtacgaga	caaattagta	3660
atatttacia	taggaagaga	taaattagaa	atatcatcat	catcgacgct	gttcttgtca	3720
ttatcatttt	ttgaattatt	attaccttga	ttactattga	tattatcatg	agaggtttga	3780
ctaacattat	tactaacatt	attactaaca	ttattatcgt	tatcaacagt	atggtgaaca	3840
ttgtcattgg	ctgctgaatt	tgctacatca	tcaacattag	cattgggtatc	aacattagca	3900
ttagtatcaa	cattagcatc	aacattagta	tcattatcat	tagtagtatt	gttaatttga	3960
ttatcactat	taacattagt	atttacatca	ttaacatcat	catcattaac	atcatcatca	4020
tcaacatcat	catcttgatc	atcaacatca	tcattatttt	gatcatcaac	atttgtattg	4080
ttattaacac	tagcatcgtt	gtcgacagta	gtttcgatat	cattattttac	agtattagta	4140
ttcaattcgg	cagtatcttc	attatgaata	gttgcacgtc	cacaattact	attattgtcg	4200
tcatcattat	cattagtact	attattgtcg	tcgttgttat	ttgtattatt	aacatcaact	4260
acttcatcgt	aaacctcgct	atcactatta	tcactattat	caccatcact	gttacggctc	4320
gaagttttac	ttcgttttaca	tgctatacaa	gtatttattt	gtatcgatcg	caatgaacat	4380
tcagtgcaca	atctatgcat	acattgcgga	tataacgcat	cagtggaatg	tatattacia	4440
taggaacatt	tagttattac	attgtcgagt	ttgtgttggt	tcaaataatc	agcatgttta	4500
gttttgtttt	tttgtatttc	gattctgaga	cgatcatggt	cgtaacaaa	agccggctca	4560

# ES 2 555 165 A1

caatattcgt ttaaaagaaa taattgatgt cgtatgtcctt gcaaatttaa acttatccccg	4620
ttgtcgtcaa ctgaagcact gtcgcacggt ttatacatgt tgagacattg aacgatagct	4680
tctttattgt tcatgtaacg catttttgta ataaactttt gagtcgcact ataaatactg	4740
ttgtcgtccg acaaattagc atttagatag gcagtcaatt gtacagcgta atagttgatt	4800
ttttccatgg ccgctttttt tgtgagcaaa gtcacaaaat tctccaaact cttgcgataa	4860
ttgctgaaca ccgacatcgt tgatacgtga tcgtacaaat caaacaattt gttagagtaa	4920
acatgatgac acttgccggt aacaccactc atgcgaaaac gtttagtagt cttgcacaca	4980
taaccgagac gctttttatt ttgcgacaaa tgcaaataca catagatgcg ttgttcacta	5040
atgttctcac taatttcaag agttttgtga gtatttaatt gactaacagc cgtttcacta	5100
acagccgttt cactgctcga actcgagtca gagatgactc gccgcttggt gtttgaaggc	5160
atagtgcttg ttccaaaactg aattccagtt tggtttgcaa ctactatata taaatttggt	5220
atcaggcgat aacatttatc attgaggtcg aactacattg gtgtcacgag acgcgagcgt	5280
gtgcaaaaaca tttttatctc gaatcgaggt cgaggcgtac gtgaccacta cagcgtagct	5340
taccatgcag gcaaacgacg taatacagat aacgtatcctt tttgttgtgc aaaaatgtac	5400
ctatttttgt agtatattgg gagcatatcg tacagtgtag actattctgg ttaaatagtc	5460
ttcgattcga aattttccac tgtatattga tgacgtcatt aacacgaatt tttttgtagt	5520
gcaaaaaaat tcaggtcgct tcgacaacac tttatcaatc atgtaaacca attggcagat	5580
tagataaaat gttcattata aattgaaact gtccgagcaa gaatcagttc aacagcagaa	5640
ttgtcctgtg caatacttga acatacagtt tgattttgtg tctcaccaca atgttgccat	5700
catatctctg gagaatgtct gctcatttta aaatgcattg tattgtcgcg ttaagatcgc	5760
gtccgaaaaat aacgaccagg caacaatggc gtgataaaca gttatcggcc gttttgagat	5820
atcacaaaaa aatttatggt ttgaaaaatt tgttatacaa actaaacaac aatgtcacgc	5880
caactataga agagtatcgt gaaaacggcg aaagcagtat ttgtaatacc gcgcacaaat	5940
tgctgcatgc cgtcaaacat cgtatccaat tgaagatcaa caagttacgc aaaaaagcag	6000
tcttgcataa acccattcaa aaaagatcta cattgacacg ttacgaacgt gatttggagt	6060
gtttgatgcc gcgtcgtcga tcggtgcggt ctctggactc tgatcgcaag tataaagtgt	6120
tcgagaaaaa tgtgtatccg actgatgtgt cgcgtaaagt gttacccaaa aagttagatt	6180
tcaaaaccaaa tcggtttttg ttcattggacc tcatgaatgt tcgaaaaaag cattttgacg	6240
acaacgatag tgatgaggaa aacgatgata atgagaacat cagcgaacaa gtgcgtgata	6300
ttttatctca tattcgttat attcgttttc agcaagccaa agaccaaatt acaagtgtaa	6360



ES 2 555 165 A1

ttaactttaa attagagaac aacaaaagtt ttttggtggc aatgatattg gagccattga 6420  
 ttgaccaata caatagtgat tttttgttta ttaagatatt gcaaaacagc aagtattata 6480  
 atcatttttag ttttagacgat atcgacgacg gctcatatag agatcgtctt gacgattatt 6540  
 ttattttaaaa ttatggtata acctatataa taattaaaca atgtacctat attataatca 6600  
 aaagtgtaac tatataatca ttacaaatgt ttacctatat aattaataaa aattgttaac 6660  
 tagtattatt gtaattagca attcattgtc tatgtatgtc tatgtgtgta caataaaaat 6720  
 attaaacaaa atatatgcaa tttttttatt taaacacaat tcaaacataa ttttttttca 6780  
 tgtgtgcaaa tggcacatac atcctgtgac attgacgata tcctgccgaa tacactatat 6840  
 aagttgacaa attgataatg gaatttagtt ttgtcaatgg ttcacagcaa gctactagtg 6900  
 ttttaaaaaa tgtctggtac attgaaacgc atactgtacg acgatataag tgatgacagt 6960  
 gatcaagcca agttgttcag atataattct gaaatgcagc cgccggcgct ccagcagatg 7020  
 aacactgctg tcgactacga aattgatggt gaggtaataa aatgttttaa attaaaaaac 7080  
 atgtatagca gtgatgtaac tacgaatgct cgtgctcaat acaacgtaa attagcggct 7140  
 tttctaattg tactcgacga atacaaaaaa caatataaaa acaatttgga caaacagtca 7200  
 gtgttgatt acaaaagaac atccgaatct gtaataacgc tcgacgaaga tcagtgtcat 7260  
 cacactttgt tgcctatcat tcaacgattg ttaaaaacca tatgctatct gatgaacttt 7320  
 tccgatgacg aagtgaacta tgtcaaacaa aagtttattt ttttaccta tttaaagtat 7380  
 ttaaataaaa tactcaaact gtttcaatac gacaagtgtt gtgcaaact cacaaaacaa 7440  
 cttcaagctc aattgaatac attgctaaca caatcggtag attcgtgcaa acacattcac 7500  
 gccataaata gacaaagtca agtgtaact gtgtttctgg agaatccttt gtacgaatgt 7560  
 aacatatgtc gcgacacggt caacgacgaa cgacacataa aaccaacga atgttgcggt 7620  
 tacaaaatat gcaatttggt ctatgccaat ctatggaaat atagcactgt atttccaacg 7680  
 tgtcccgttt gcaaaaactag ttttaagtcg tcgtctgtgt catcgttcaa acaagtttac 7740  
 acggcggaca caacagacaa catttaagta agtcacaac aagatgaact tggacgaaaa 7800  
 caaagtcgct ttggagcgta acaattataa atatctgttt ttggcaagtt atttcaattt 7860  
 agcagacacc ggtttgcttt cgacatcatc aaaaccgttc attcgcgaat atttgataa 7920  
 taatttcaat aacattgacg atgccagttt attgggttat ctgactatc tcgatctcat 7980  
 tggctaaac aatgtattac tcgatcgtga cgtaacatg ttcaaataca taaaaccgca 8040  
 atttcgattc gtctgtacaa aaaagaatgt ggaaatactg aaattcgacc agcgcgtata 8100  
 cataaaacca gacacaccgg tttacgcaac aaactttttc gtcaaaaatc caagcgaatt 8160

# ES 2 555 165 A1

taaatttttg	ctatacaacg	tatttttcgag	tgtgatcgat	aaacgtaatt	ttgttaacaa	8220
tgacaaaaac	tattgtctca	tacagggcaa	tacgggctat	gtgtttgacc	aagcctacgt	8280
cgattggtgt	ggcgtacgaa	tgtgcgaagt	gcctaaaata	gaacttgaat	catcgccctt	8340
tccttatcgt	ttgtatttag	tgggcatg	tatggcgcgt	cattttgcta	cgaacaatat	8400
cagttttgac	agtggcaatt	ttatatgaa	aaatttttat	aaaggcttac	ccatgtttcg	8460
gaccaattac	aaaattatca	atagtaaaaa	atttacaact	aaaaaaccca	atcatttggt	8520
caacgaattc	aaacaagaat	ttgacacaaa	atcagcttac	gtaaagttaa	ttcagcgcga	8580
ttacatatat	gatgcaaaaag	cctatcccga	tgatttactc	gatttgctaa	acgaacacat	8640
gacatacacg	tccgtatata	aattttgtcac	caaattcatg	gaagacggcg	aagaacctgg	8700
taattattat	agcgaaatcg	ttatcgatcg	gtacgccgtg	gacaaatc	aaaaattgag	8760
tataaaaaatc	gatgaaacaa	ctatgtttcc	cactttgcgt	tacaacgacc	cttcatatat	8820
ttttataaga	cctgatttaa	tacaaataaa	aggtacactg	aacgctttct	acgtgcccaa	8880
acacaaaactg	tttgccatat	tagccaacaa	cagtttgttt	ggatctacca	ctttgttgga	8940
attcgatcga	aaattgattc	cttatcgtca	gtatcaacca	ccgtacaggc	tgaacgacga	9000
aacttacggt	gtggataaaa	aacaaaaaatt	gtatctaacc	aagtacacat	ttgccaacac	9060
aatccctgca	tatcttttaa	taagaggtga	ttacgaaagt	tcttcggaaa	tcaaaacttt	9120
gcgcgatctc	aaaccttggg	ttcaaaacac	tctgttgaaa	ttactaatag	cagcaccacc	9180
ttctaaataa	tacatacaat	atggacgatc	tgcgcggaac	aaccacaaca	ggagctggtc	9240
gttttaaccc	caacatgctc	aacccgagca	tgctaattgac	catactcata	gcattagtta	9300
ttataatttt	gttaataatg	cttttccaat	ctagcagtcc	gggcagcaaa	ggagccgata	9360
caaatgcttt	tgcgtttcaa	aatccgttga	atgcaacat	gcgcaacaat	ccgtttgtta	9420
atacgcccc	aagaactatg	atgtaaaaata	agaggcagcc	atgaaaaagt	ttaagtgtca	9480
aagtaataaa	attcgcaactg	tcaccgaaat	cataaatgcc	gacgaaaaac	tgacaagga	9540
ctatgatttg	gccgacttta	atgccaaaaa	tttgaacagc	ctcgagagct	atgataattt	9600
acagatcaaa	atgattctag	ccaagtacat	ggcaatggtg	aacatgctcg	aattgacgca	9660
gccccttcta	gccacttttc	gcgataaaaa	cgctatcagg	gaaattgtca	gtatcgtttt	9720
tgcttcactg	ggctttgttc	acaaccgtgt	caatccgatg	atcaatcatt	tcaattcaaa	9780
aatggaattt	atcgtgaccg	aaaatcgcaa	tgccagtata	cctggtgagc	cgttgttttt	9840
ttgtcaacac	gataatggtg	atgttgtatg	ctacattgat	cgaccgtcca	tattgcaaat	9900
gctcagcaaa	gactttgatc	tagacgtgga	cgtaacaat	atgcacaaag	aacgcaataa	9960

# ES 2 555 165 A1

atacatgata	gcgaagactt	ttc gatgtgc	accgaaacgt	cgacacagtc	gtgaacgtga	10020
acctccaccg	ctggaaatca	atcttaccga	aacggacggt	acacagtata	tgacattggt	10080
gtttattcac	gaacatgcct	atgtgcatta	ttatattttg	aaaaactatg	gcgtcgtcga	10140
ctacagtcga	tcattgtccg	atcatacttt	gttttcgaac	aagtcgcggc	caactttaa	10200
catgaagttt	tcaaatttac	ttttaagtaa	atttaaattt	tccattgaag	attacgatag	10260
tattaacacg	aaaaatacta	acaaaaactt	gggcatattg	acttatactg	attaaattat	10320
tggttttttt	aaataaaaata	aacgacgtaa	gattaaatat	gtggctttta	ttggcattat	10380
tcattattgt	aaaattgtta	gtataccata	aatgcaaaa	tcttcaagtc	gacatgcatc	10440
accataaact	ttgccccgcc	ggttacaatg	gtttaaatgc	ggatccattc	gattgcaacg	10500
cctactatat	gtgtcctgaa	aaaattaaat	tttactgtcc	tcgcaactat	caattcaatt	10560
tggacgcgca	aggttgtcag	cctgatagcc	tcgaaactgg	atgcatcggg	tataattatc	10620
ggaatctact	tctttagaat	atgtttttgg	aaattttcca	ttcttagtga	gttataattg	10680
taacacgtga	tgaattgatg	ataacgtgcg	gatgagtaat	attgatcatg	tcacaacttg	10740
ttgtcgcggc	ttgtttcaat	gacgcaataa	aagcggcggg	tacgttgcc	tttaaatga	10800
cgtgttcttt	tttagagtat	atgtcgttgc	cggcgcgtgc	ggtcgtaaat	agagcgtcga	10860
cgcgttcgta	gcatttggcc	atattagatc	ggcgtctcac	acttagcacg	tgccaaattt	10920
ccgtgctatt	gttatagtca	actgccagta	gtagcaccgg	tctgctaaaa	catttttcgt	10980
cttcgatcag	tgaacgtgcc	acaaaaggta	atctgaacat	agtaataata	aaaacgtcgt	11040
ccctgataat	gttttcaccc	catgattctg	tcgtgctcat	gttcatgctc	acgtttcggc	11100
ctgattcgtg	tccgctgact	aatttagtaa	taacagtatt	tggtccttcg	ttctgatcga	11160
taacgttatc	tttagcgttg	aacatgtaaa	ctgtgaccga	aaaacgtgca	tccactatcg	11220
taaacacaat	taaattatcg	atatgcgata	acggttgata	taaattgatg	ttcatttttg	11280
tttcagaatt	tattgaaatt	gaactttacg	gcaagtatgg	cgaatcgaat	taccacaccg	11340
ctgcgcgatc	aagttggaaa	tcaagtcaca	attaattatc	cgtttcaaag	tcaagaatcg	11400
tgcaattata	acaacgcacg	cgattcttac	atgaaccgca	acaatgatgt	ggatgtgaaa	11460
aagttgttta	aaacagtcga	aatgcttcg	aacaaaacag	tcgaaaatgc	ttctgcattt	11520
ttcgccagtt	atataccacc	aacatcatcg	aacaagccat	cgccgaggcc	gaatcattta	11580
cgttttgcg	acgaaattgt	gatgtcgcca	attgcatggt	cgccacaaag	aattacaccg	11640
agatccgaaa	ggtcagaaaa	cgttatcgaa	tcattaccgg	aatcgttgtc	gtcgtcctaaa	11700
caagttaccg	tatcgcctgcg	tcgcggtagc	ggactttatg	gtaaaaaatat	acaaaatttg	11760

# ES 2 555 165 A1

aaggaaaact	acgaaaaaac	catggatccg	tacgagtcgg	atagtagcag	tttgaatta	11820
acaccaaacg	ctaaaaaacg	tagcaatact	gagaaaaaaa	ttgccgggat	gggcgaaaa	11880
agaagtaaaa	aagaaaagcc	agcaacgcc	ctcaacgaag	tccgacctgt	ggccaacatg	11940
aacaaacaat	tattgatgga	cgatgctccc	aatcgtagat	acaacaagt	acatctaaaa	12000
ccgcaacatc	cgcagccacg	agacccgtcc	gaacaagtgt	tggccaatcc	gagtttgaac	12060
gaatacatgc	gaacaaatgt	aatgccgctc	gtacagaaca	tgcccacggt	tcgcgctgac	12120
aatcacgac	ggttttaga	ttttattcaa	caaaagaatt	atcacatggt	cattgttaag	12180
gaacaagaaa	atgttaattc	ttcatctata	gaacatgtaa	ttttgtacgc	aaatacggtg	12240
gcgctgatca	attacgaata	ttcttcatat	tattacaatg	tggacaaatt	agtgcacgtg	12300
gtgacattca	atcgttacag	atztatgata	tcgcatcgtc	tcttgaccaa	attgaacgtg	12360
cacataccgg	aatctgaaca	gtttccgatg	cgtgtacacc	aggatgcatc	taccaagtgt	12420
cattttaatg	aaatcaaaga	ttatgtgttt	atgaacgaat	tgaatcacat	gttcaattta	12480
gacatggtaa	tggtgcaaac	cgaattgtac	tttttgatgt	ccgccatagg	acctgacaaa	12540
ggcaaagtgc	tcataaaatc	tgtaatggaa	cacattaatg	acgatcatct	tttcgtggtg	12600
cctatcaatt	tgtcgcgcca	agagagcaaa	cttgaagaca	tacaaagaac	ggtcgcctct	12660
gtgtcgttgt	acgtgcaaaa	catagtctct	ctgagcaaag	acgtgcaatt	caaacaacg	12720
gcggaaaatt	tcatgaatcg	tgacgatgtc	ataaattacg	tgactgtagc	actcaaattt	12780
tggttgagat	caaaaaatga	aaaaaatggt	gtaaaagaac	aatccgattt	tttcacctac	12840
aaatacggca	gtgtggttcg	attgttattc	aaagagagca	ttcacacgaa	tgcgttggtg	12900
aaaatcaaaa	gagaaaccgg	tcatgccggt	ttgattgaca	actatattgga	agccaatcaa	12960
aacgatacga	cgtcaaacag	tttcattttg	atcaatacaa	aatggacga	acgcataacc	13020
ataattaata	aaggtccaat	atttttgtgg	atcacgagca	tcatcaaaga	catcatagca	13080
atggatttga	ttgaaaaata	caaaaagcac	acacaccatg	ttttcaattt	gtcgaacact	13140
aatcgcaaag	aatgaataa	caaacataac	ggcatgataa	agttattgag	tttttact	13200
tcgaatttat	taatggtgga	cgaattaaaa	gagtttgctg	tgaataattt	taattgtagt	13260
tatgattgta	aacactatgc	ttaaacttag	aataaatttt	tttattttta	tattatctat	13320
gttgtttttt	ttctttcatc	tattatagtt	aacaggcggc	ggaggcgggt	gcatcaacat	13380
acgtttaata	acaatatatc	ctataaaaaat	tatcaatagt	acaattccca	aaacaacaat	13440
aataggcaaaa	agtttctgaa	aagatgtgct	cgatttatcg	ctagatttat	tcaaaagtcc	13500
ctcctcgcct	aatagaccgt	ccagaccgag	atcgccaatt	aatcaccaa	aatcgtacgg	13560

# ES 2 555 165 A1

ttcaatgcaa gatattgtat gaccggtagc caaaggcgat atgtccacgt attgtaacga	13620
caagggatcc gcattcggat cgcttcgacg acacactggt cgttcgactt cggcgttata	13680
gccgtgacat acactttgta acgcattgag attgtctatc aatggatcgg acggacatac	13740
gttaacatcg ttcaaattgt tcacgtccag aacgcatggt ctgtaacgta acaaacaaga	13800
ttcaacttgt tcgccgccat tcagtccaat gtgatagtag ctaccaccgg tacgacgcaa	13860
agcttcaaca atatcgccaa taactgttgc cgttcgtgct actaatacga cacctactcc	13920
tactagacct acgtaacctg cttgttttagc tgtttctaaa tagcgggtga gtcgcggtg	13980
ttggttgaga acattggaga cgccttcggc tgtacgggta tttgttgatg gaaaatttgt	14040
ttttacactt tggcgtcgca aattgtttgc atgcaaacgg gcgtcgggca cgttgtccat	14100
gcgtcgcaat gtggacaacg aatccaattg attagtgttc gcgttgggaa atacctgacg	14160
caatcggggc acatcattgt tgcgcatgaa actattcatt tgggggtgtac tgacaaaacc	14220
ggccgggtgt tgatatccgc ccaatacggg attgttttga agcgattgac tactgggtgt	14280
ctgaaataca ttgttaaaac cggaaagggtc gttgttcacg acagatgtgt tagcgggtcac	14340
gaatgatgcy tgattcggaa acggtctggt gacattacgc agatttctaa aaaacgacat	14400
gatgtcagct acttactttc tactaacaat tctcatgata tttacgtcag caccattgg	14460
actgactagt aaacgaacga atatagctta gttctgactg gtgggtcaagt ataaataaga	14520
gcttactagt cacggcaaaag atcagtaaca attcgacatc atggcgtcaa catcgacggc	14580
agcgtcgcta gttaaccaac atcgtcaaga tttacgacac aagttcttga gtgtggaaag	14640
taaaaatcta ctatgcggca tggcaaagtt tgcggacgaa tatgttcgcy gcatccataa	14700
tgtgactcaa gtcaatttgc ataattgtga aaatttaaag agtccacacg atctcgccgt	14760
gcgcacaatg tgcgacaaat gtcagacagt gtttcgagga ccgccgttta cacgctgggt	14820
gttttgcgct gtgaactttc gaatttcatt cgacaatacc aaacagaaac gtgaccaaaa	14880
gtttaagttg gtgtgcgaag attgcgctca aacttacata ttacatccag aatttcaagt	14940
ttacgaactc tatccgagga tacatttgaa acacgtcttg gagctatgtc gtcattggatt	15000
tattcgaaaa tattttctgc ccatcaatcc cgacctgtat tcggaacgtc gagtggacat	15060
tgttcgtaat gaaacttaca aagtcaacga catctacgct acgattcaag atattatatac	15120
caacaaaaat ccgcacgaac aaattactaa aatatcattt cgtaccattg gacgagtttt	15180
tttcgacgaa acattcgaag acatgtttgt agaaaagcgc ggcacgatct ccgttgtacc	15240
tggaccgagc aaaatgctcy aatttttgtc gaaacctttt gattttacac caaattttac	15300
ctattactat catgtacatg ttgcggtcgg aagggaaaaa caacgctatg taatgtattt	15360

# ES 2 555 165 A1

ggagatacca	tgtttgcgct	attgtaaatt	gtgcactttg	gaaaaacaac	ataaaggcta	15420
tccggtagtt	tggtgttcgg	tgtgcygcta	cacagacacc	atgtattatg	atgaagaatt	15480
tttgcatttt	caaaatatgg	aatatgagtc	ttttcgtttg	cgacccatgt	acaacaaaaa	15540
gaaaactgaa	tgcatcatat	actacaaaact	gccgtttatg	ccgccttcat	ttctaaaaaa	15600
taagacacaa	tcaactctgt	tgtctgtcac	caaacaatag	ctatgaacaa	aactaaaaat	15660
atgtgtaata	tttatgtcat	gagacaaacg	gcagcgttgc	aaactgattg	tattcgcaat	15720
aaaacaacag	accaaagtca	taatcaatca	tcacgatcat	catcgtcttc	acatgtacaa	15780
caaaataata	aagaatacaa	aaaaatataa	aatgtgtttt	tattgtaata	atatgtacaa	15840
atatttcaca	aacatataga	atttaattta	ttttcaattt	acattttttgt	ttgtctatct	15900
tcttcaaagt	gttggcacga	aatatgtaaa	aagtagtgcc	attatgacga	ttaggcacag	15960
tatcgacgac	gcgatattta	agtcgacgct	tccgttcttc	gttgccggtc	ataatactat	16020
ctagatcgac	acatttgtat	gcatagttaa	acgtagagtc	ggcattaata	gccactatgt	16080
acacgtacgg	cgaatgtttg	tcaaaaattt	ttttgttcaa	ataatacatg	atgttcttgt	16140
ccattttggt	tgatttctga	tcaaatgtcc	atgtcgaata	tcatttatat	acataacggc	16200
tatctcgaag	agataagata	cactagaatg	agtcaaccta	ctgtacctac	gccaacattt	16260
gaagacgcgc	tgaacgccgg	caaattcgca	ttcaacatta	gtcggctaaa	attcataccg	16320
aaatggcggg	cgagatttcc	gcacattttt	atcgattaca	aaatatggcc	ggctaacaat	16380
gaagattttt	acgttcccgc	cgccctgttc	aatcgagcta	ttgggtttcg	cgtcacgttt	16440
agtcgcaaag	gctgcgaaaag	catgagttgt	tatccgtttc	acgaaacagg	tccgataact	16500
ccgtacacac	agttcgggta	tacacaaaca	tcggaaacgg	cagtggcgta	cgctcaacc	16560
gcatgctaca	at ttggacag	ggcggcggcg	gtgcgcgacg	gtgccgaaaa	tgaatacaaa	16620
acgcccgaat	tgcgttacac	tgacggggga	aaatgtatta	tagtggacac	tttgacaaaa	16680
atgtatttga	atactcccta	tttgcgtacc	gatgaccatt	tgatacaggg	cattgatgat	16740
gtgcccggat	tcaatgtgac	aaacgatagc	gatcaacttt	ttcccgaag	attcgaaggt	16800
tttttcaacg	aagcctattg	ccgtcgattc	ggccgttctt	tacaaccgaa	eggcggttgt	16860
tcacttcaat	ggtgggaaaag	tttaataggt	ttcgttctag	gcgatactgt	acttgtcagt	16920
ttcaaattgt	tagtgaacaa	tatttttagt	gaactgcgag	gattcgatta	tacgcgaccg	16980
tcgccggtgt	tgccaccgaa	accgatagtg	acatcgcccc	cgcttgtggg	ccaagaatgg	17040
cgtagccaac	gcgatcgtga	agcgcgccatt	gatctagaat	tgtcgttttt	agattacgaa	17100
caatattcgg	acattggatt	gactgcgaac	actgttctcg	aatatgtagc	cgaaaacgga	17160

ES 2 555 165 A1

tttcgagtga atccttatcg cggaacaacg gatagatggc aacgcaaaac tctatacaac 17220  
 gacgctaagg caacgacgat cgacgaacaa actctaaaag atataattac tcaatTTTTg 17280  
 gaggacaacg ctttagtggc tggatatagcg gcaagtttcg gtttcgattt tttgtttgat 17340  
 gtgctcaaag acatgttgaa acgtatcaat acacaattgt tgccgttact gagacgagtt 17400  
 cttatcagcg gcagtcgtca gttcacaact cgtttgttgg gcgaaactta caaagccgcc 17460  
 gtcatccatt cgatgaacaa gattgctatc aaaaccgta cggcggtcgc caaagcgatg 17520  
 actaaaatag caattaaagc cgcttctgtc attgggatcg ttttaatcat attgaccatt 17580  
 agcgatttgg tattagcgtt gtgggatcca ttcggctaca gcaacatggt tccccgcgaa 17640  
 tttccgcgtg atctgtcaaa ttctTTTTg acagcctttt ttcagagcat gggcgaaaat 17700  
 agggacatga tggaaattgt gcccgaaat tatgacgatt tgttggcgca aaacgaaaac 17760  
 gacaccgacc aaactatggc caccttcgaa gacattctaa atattgccga atacctttcc 17820  
 gcggtgaccg tcaattccaa cggacaaaatg ttggatttga acgccggcga acctattgac 17880  
 gatTTTgatg aaatgactct ggtaggtgcg gcgtagctt cgagcgccat gtatacgcat 17940  
 ttggaatTTT tacaatacac cgaacggatg aacaaactgt tcaaacatag tcagccggaa 18000  
 tcgTTTcgaa acgatacgct cttagccaaa ctgTTTggtc ttagctcttt gatattgatg 18060  
 gcgTtagtga tgattacaaa cgatcacaac gccgatgtc tgTtcgTtat tGttctgTtg 18120  
 attattctgt ttgttatatg tcgcagttcg ctgatgTTTT atatgggTtt gcgaaaacac 18180  
 gcgcaatacg cgacaatgcc atggtaccac aatttataca cataaaagta caaTTTTTT 18240  
 tgattaataa aTTTTtattt aaaaaaacgt tgttacattc atTTTTtatt ggacactTTT 18300  
 cgattgacgt tgggaacaac ttcatcggca ggaggtatcg taggattgag gatttctgtg 18360  
 atcgcttcta cggcgtcttg aagcgtttcc aacacggcac ttgaccgtc gatcttatca 18420  
 accagcaccg acacatcggg cagattactt ttgacgtcgg caacggcagc gctgagttca 18480  
 tcaagttgag tTTtaacggc ggcaatatct tgccgatga ccaatagaat gTTTTgtgac 18540  
 atgattattt cgtcgtacag aagggtgcaa tattcaagta cacgcaacta acaacttact 18600  
 ataatactaa atTTTgtatc tttattattt gtacaacaaa ggcccatcga atctgattct 18660  
 agaaatttcg aattcgcctt ccgacaaaagt tataactatt tcatcatcat tatagaatat 18720  
 atgaacgTtt cgtgtcaggt ttcgaaacgt ggcacgattc gcgacactag ttagggcaaa 18780  
 ctctttgatg ccaacagaac gttcgttcgg caggtacgac atttgacgac gaccgtacac 18840  
 cgatcgtccg gtgagcaatc gttccggtgt tacaccattg tttgaatcga attgaatttg 18900  
 accagaaact aaattgcgcg gacgtacacc cgtcaccggg aacattaccg cgtcgcgatc 18960

# ES 2 555 165 A1

gcgatcgtcg	tgacgatgcg	tcactaccga	cactagtttt	ttgttacgaa	aaattggagc	19020
ccctatgagt	accatgtcgg	cgactgttcg	atcttctaga	gcgaaagttg	ccaattgact	19080
gtacacgagt	cgatgtttgt	gtacatgata	attagtgtag	acgaattctg	gaaccactcg	19140
tgccatagca	ccgtttttca	aaagcacaaa	caaagcacta	gtcatgtcga	tacgtggaaa	19200
cattacactc	gtcgcctacac	cgggaaaaatg	atgtagacga	tcgagcgtgt	cgctgtcgtt	19260
gctctgatgc	ccgattacat	ttatggacac	tgtacggtta	tccactttgt	gtataaaaat	19320
tctgtttaga	tcattatcga	tcgtatattc	aacattgtat	cgttgcaatg	athtagcggc	19380
gattgccgaa	gctaaaaatcg	caaaaaacaa	acacgtttgt	cgcaacatta	tatcgtaaac	19440
accttaatta	tattcaaacg	gataacctat	gacttttaat	tttgtatata	tatatatgga	19500
tccgagattc	atctcatatt	cattaaatag	aaattagtaa	agatgtatac	atctcacaag	19560
aaaaatttga	atatagctca	acaactttac	gatataacgc	aagctaaacg	ccaattgacc	19620
ataaaacaaa	ctcattatga	gcgtttgaaa	cggatcacca	aggacgccag	agaacttcaa	19680
gaaatagaac	aacaattgca	tcagatacga	atggattttc	tcaaatacag	cacaaccatg	19740
ttttaagtct	aatgaagaat	gggaataaat	aaaatttaat	tttgttttgc	attatattta	19800
ttattatcaa	atacatattt	attaatcttt	gacactcata	cgtttaattt	tattatacaa	19860
agtgttatct	tttgatcgtt	cattattgcc	gtatttgcg	tcgttgcgt	catttggatt	19920
caaaaggcgt	tcttcgtcga	cgtctcgaca	ccagtctccg	atctcagata	tgcgatcggc	19980
acttttaaaa	ctcacactac	catcggagga	tctacgacga	tgacattttt	gtttgcgtgt	20040
atagtcgctg	tccgatgtta	acggtggcag	ggcgggcggc	gaaaacgaac	gcttctgtag	20100
atattgttgg	tgtttgtaat	ggcggcgttt	gcgtacaggc	ggcgatgtca	tttgacgagt	20160
cgaatacact	cgacattcga	atcgttcacc	gcttggccaa	aaaactcgtt	gattcaattc	20220
ggcaaaacga	tccgcagccc	agcgcgaagt	aaccacaaa	cgttttcgag	aacattcgct	20280
ccaaatgacg	caatcgcgaa	tcgccggtcc	gcacacgaac	aaaataaatt	cgcgcgaaaa	20340
tcgtttttcg	atthgggctc	cgtaaatgta	gacgacgtac	gacatgttgg	cagctcggtc	20400
actgatcgac	tccttcgatg	cgaaagaaca	ccataggttt	tattgataaa	gaatatgatt	20460
tttcaaacaa	tttcttgccc	gtgacagttt	caaattgtgt	ttcgttcttg	cttattttga	20520
ctccttctat	gagcgcctccc	atcagcattt	caacttcttc	ggaaggtttt	ggaggatcgg	20580
tgttggattc	aaactgaaaa	acgtcattaa	acgtgtccac	tgtaaacggt	tcgcagcggg	20640
cgctcttcac	taaatcgccg	gtgctgaaca	ctttttcgtt	ttggctttgg	gttatgttga	20700
agaacttgcg	tacaaacatc	atthttattgg	cgtagctcac	attgtcctcg	ggcaaatgga	20760



ES 2 555 165 A1

ccaatacact atttttagt tttaaatfff cctcttgcaa atgattcttc atgatggtgc 20820  
 cgaatatcct gttgtgaacg tgcatgttgg gccatgtgat catgaaaaat tcaccgtaaa 20880  
 cacttttgta acgtttcatt ttgaccatgt cgaaaaagta aaaatgaaac ataccctctt 20940  
 taacgagaac gccaatcttg tatgtgagtt taggcggttt caacggttcg atcaccacct 21000  
 tgtcgttgac ttgcggatac aatttgtcta tccaagactc caatgaaatg ctttcattca 21060  
 gaaagcccag cgactcgaac agtttgtaa aaggcgtatg acaccttagc accgtcaaat 21120  
 ttttcttttg cagattatgt gtaaatttgt ccaccatgt tatagatcgt gtttcggttt 21180  
 gcggtttaa gatgcacaac attttgtcag attcgtcgtc ctctacaatt tcgtcgtctg 21240  
 cgtcgttgtc gttttcattg cgatagacag ccaacgtcgt actcggaacg gaactgtcta 21300  
 gttttgcacg tttggactcg gtgtctccgt tgtcggcctc ctgcagttt atagatcgtt 21360  
 tattattcat tatggtgacg ttagtattag cactccgact ctatcagcac ttgtgcaata 21420  
 cactacaatc gcactttgtg ttttatatta agtagcgtat caggcaacga ttattatcac 21480  
 taattttacc agacgatatc atccaactcg acgatggaat acaattgtaa caatctatta 21540  
 aaacacacgc cttattccaa caaactcaat ttgtcattca aaagatacat gatcacactg 21600  
 tctctggcca aagggttagt gccgtcgtg gccacgtcgt aatccgtaa ggaattacaa 21660  
 aaattaaat ttcaaactga tcctgtaacc aattatatca gtaacgcgct cgattacgaa 21720  
 atgatagttc aaaacgatga tttatccgtt atacatgtcc tggaacgtga caccaagcgc 21780  
 tatgtaggcc aaattaagtt aacgttcgaa atcgacaaca ccatgcacat tactacttta 21840  
 cccgtagcca ctgattactc agaacaaaaac aaacttgatc aggccgccgt cgttgtagac 21900  
 gaccaataca attcgccatt agtgtttcat gacaattcca cactcaacaa ctcttccgaa 21960  
 ctatggaata ttccatcaac aaacaaatga catcatcgtt cgaaatctgc tgtaggcaac 22020  
 gaattatcac acacgagatt atattgaaaa aattacgtca tccgtttaa atattgcatc 22080  
 atctttaa atcgaaacccg cccgcgcttt catatgaaac cgtcggcaaa gatcgataaa 22140  
 atttattcta gaacattcca cggcttgacc caaaaaaaca aatgacgtca tatggcgtga 22200  
 tctagaaatg gtccaatcac aaacgtattc cacgaatcac gccacgcca aagataacgt 22260  
 acttttggtt attttcgttc gaaacgggccc gtgatctttt gcttcgaaac cgacggcaaa 22320  
 gattgataaa atttgttcta gaacgttcca cggcttgacc caaaaaaaca aatgacgtca 22380  
 tatagcgtga tctagaaaaa gtcgaatcac gagacgcca aaaataacgt acttttaaac 22440  
 tggctcttga tcatttcggt cgaaacgggc cgtgatcttt tgcttctatt catgattaag 22500  
 gaaaaaaca attacgtcat ccgttttagga tattgcatca tctttaaatt caaaactagc 22560

# ES 2 555 165 A1

ccgcgctttc	atatgaaacc	gtcggcaaaag	attgataaaa	tttgttctag	aacgttccac	22620
ggcttgaccc	aaaaaacaaa	tgacgtcata	taacgtgatc	tagaaaaagt	cgaatcacga	22680
gacgcccaaa	gataacgtac	ttttaaaactg	gtcttggtta	ttttcgttcg	aaacgggccg	22740
tgatcttttg	cttcgattca	tgacccaaaa	aaacaaatga	catcatttac	caaagataat	22800
gtttcccgcg	cacgtttaaa	ctagtcttag	atcttttcgt	tcgaaacggg	ctgtgatctt	22860
tttgcttcga	gtcatgacca	gaaaaaaaaac	cgattaagtc	attttgcaca	cggctctctt	22920
tgaaaaacaa	attacgtcat	aaaacgtgat	tatagaatcg	tccaatcaaa	aacgaacacg	22980
aatcgcgtca	cgcgcacgaa	atttactatt	cgacttgacc	taaaaaaca	aagaacgat	23040
tccacgaatc	acgccacgcc	caaacataac	gtacttttaa	actggtcttg	gatcatttcg	23100
ttcgaaacgg	gccgtgatct	tttgtttcgc	ttcgtgacc	aaaaaaaaaca	aatgacatca	23160
tcgcccaaac	ataacgtact	tttaaaactag	tcttgगतat	tttcgttcga	aacggggcgt	23220
gatcttttgt	ttcgcttcgt	gacccaaaaa	aacaaattac	gtcatcgacc	aaagtaaaaa	23280
ttcttgcgca	tgtttaaaact	agtcttggat	attttcgttc	gaaacgggcc	gtgatctttt	23340
gtttcgcttc	gtgacccaaa	aaaacaaatt	acgtcattcg	tttaaaatat	tgcatcatct	23400
ttaaattcga	aaacccgccg	cgctttcata	tgaaaccgtc	ggcgaagatc	gataaaattt	23460
gttctagaac	attcgatggt	ttgacccaaa	aaaacaaatg	acgtcatata	gcgtgcgtcc	23520
aatcacaaca	cgaatcacgc	cttgtctaaa	gataacattt	cccgcgcatg	tttaactaa	23580
tcttgगतct	tttcgttcga	aacgggccgt	ggtcttttgt	ttcaattcat	gatttagaaa	23640
aaaacgaaca	taaaaattta	ccgcgcattt	ttaaactagt	ctaggatctt	ttgttcaaaa	23700
acgtgccgtg	atcttttcgt	tcgaaacggg	ccgtgatctt	ttcgttcga	acgggccgtg	23760
atcttttggt	tcgctgactc	gtgacccaaa	aaaacaaatt	acgtcattcg	tttaaaatat	23820
tgcatcatct	ttaaattcga	aactcgcccg	cgctttcata	cgaaacgcc	ggcaaagatc	23880
ggtaaaattt	gttctagaac	gttccacggc	ttgacccaaa	aaaacaaatg	acgtcatatg	23940
gcgtgatttt	aaatctattt	aatcgtctct	ggcgtacaaa	agtaaattac	acacgaaacg	24000
tgccatgtta	agtttgttta	caatgaaact	gattgtgctg	attttaatat	ggacataaga	24060
tttttgcaaa	aaattccatt	aatcgaacga	aagcgacaat	aaacagttcg	ttgtttatac	24120
caaattttag	tcgaatacgt	ttgtatatta	ttcacaatcc	atcaattcaa	aacatgcctc	24180
gtcgacgtcg	ttcgcgcacg	cataattata	atgatcgaac	aattgtttca	atgaagtaaa	24240
accggttaaa	tcacgcagca	aaagtttagc	agtcgtgttc	caaacggca	cacacaaata	24300
cgagtaatac	aattcaacga	aactgataac	gccatttcg	ctatttaaaa	aagatacgta	24360

ES 2 555 165 A1

ttcgtctgga	taggttttca	tgtctttgtc	gaatatgtat	tttttgtgaa	agtcacaacg	24420
aagattggca	tttttgtgat	aacacattcg	acacgtatag	aacttttcga	tttgcaatgc	24480
gtttaaataa	tcgcgagctt	cgtccgatag	ttcgttaatt	tcgtttatag	caaaatcgtt	24540
gtctttcttt	tcgcgcaata	acaatttggt	tcgtcccata	tattggagca	atggtcccaa	24600
gcaaggtttt	tcgacaacgc	caatgtttct	ggcgcagcatt	tgttcgtaa	gggttttagt	24660
caaatttttt	agatctcgat	gaaattcggc	cgcgtccatc	attattgacg	acgacaacaa	24720
cttataagag	tcttgcgtta	caaaagttaa	catcatgcag	atatttgtaa	aaaccttaac	24780
cggcaaaacg	ataaccgtcg	atgtcgaatc	gagcgacagt	gtagaaactg	taaaggaaaa	24840
aattgctgca	aaagaaggcg	taccggttga	ccagcaacgt	ctaataatg	cgggcaaaca	24900
actggaagat	tccatgacta	tgaacgatta	cagcatacag	agagaggcca	cgcttcattt	24960
agtgttacga	ttgcgcggag	gtcattcaat	tcgaaactgg	ttctgataac	ctaaatatga	25020
tagtataaat	gtgtccatcc	gcagaatatt	tctgcagtct	aagtttacia	tgtccgaaat	25080
atcgcaccat	accatgtatc	aagcgtattt	gcaaagatcg	tttttgtcac	aaaaagattg	25140
gttgtatttc	gatataccat	cggaacaatt	acaaaaggat	tttagtctca	atatgacgtc	25200
gaacgatatg	actcgtatca	tgcaaaacgc	caaaacctac	aatatggcac	ggcgtatact	25260
tgatcgcctc	ctgccagtcg	aagccagatt	ctatacaatg	gaactcttgt	ggaacagcat	25320
tcaaccatat	gtaatttttt	gtttcttatt	cgcgctgtgt	atacacatgg	aagattggaa	25380
cagtcacgaa	actgaccggt	tactggatga	attgagcttg	tttttacgtc	aacctatcga	25440
tgaagattct	cacagagaca	aaatgtacgc	cactagttaa	cgcgatatta	aatttgaata	25500
tttacattgt	ttcactgtag	gtcaattaaa	gaaattttca	aaagcattca	ataaaatcgt	25560
gatgagattc	gaataaatgt	acagcataag	taaacatgtc	gtattattca	ttgtatcccc	25620
agttacctgc	tcatgtggtg	tatcgaattc	tagcttatgt	gccagttgac	aaattactgg	25680
aattgcaatt	gtctgagtac	gactataaat	gtattttaca	gtgtaaaaat	gtaacttggt	25740
ttagtttgcc	aaaaatatgt	tacagtacia	gactactggt	gaacacattg	attgatattc	25800
atggtatcga	tcatgatatt	agacattcgt	gtttagttga	tggtcacaaa	ttttatttga	25860
tcaataacia	aacgttcggt	tcgtataacc	gtttgagacg	ttactttaca	aaacatagta	25920
ttcgtaaaatg	ctaccaaagc	aatgcaaacg	tttccttcac	ttgtttgttt	gatattattg	25980
ctatacagatt	tccggaacia	tttgaatggc	acaaaaaatg	ttgctttaca	tcgtgcggcg	26040
gcggcggcgg	cggcaaatata	cgcaattttg	cgtgtgtcag	tataaatata	gttgatcagc	26100
taaaaaacga	aactgtttgt	gaaccagcct	ttttgttttt	cgattatatg	tatcatgtat	26160

# ES 2 555 165 A1

tacgattaga	ataattaata	caagacattt	ataaaatact	ataacaattt	attaaatatic	26220
aatgtacaaa	atlttaagca	gacatttgac	tatcgtcgca	agtgtcgcta	accattgcag	26280
gggacatggg	atgtatlttg	aacggctgct	gctgctgctg	ctgatgttga	tatlttgctt	26340
ttttcgatac	tggcgctgaa	gacgatacgg	acggagcttg	atgtctlttg	ggctctlttg	26400
gtttgcgtaa	acgtttgccc	acttcttctg	ttttgtcatt	gtcattgggt	ttgtttgccg	26460
ctgtgggaac	gacagattct	ttagtggcaa	ttgtaacatt	gctcacgctc	gtatttaatg	26520
cagtatgtag	gaatltttta	aattgcgata	cagcattttc	caagacgttt	cgagtcaatt	26580
tcgaatcata	aattatgctc	gtagcgggcg	ctttattgtt	tgtgtacgta	tatatgagaa	26640
tattattaata	ttccgtgtaa	actlttgaa	gtttctcggt	actctctltg	atltcgcca	26700
gatttaaatc	gctlttttta	acgttcacag	tgctcglttt	gttcgatttg	gtgagaaggt	26760
cagtagtggt	gttgttggtg	tcgtlttggt	ttggcgctcg	tgatatttgt	tglttcttga	26820
tgattattgc	ttttccgatc	ttttccatgt	aatcgaatat	gtgtagaaaa	gcatcgcttt	26880
ggttgtgcac	tttgacgaga	ttccacaagt	gactgctgct	cggccatccg	gattgtttaa	26940
ttttcgatat	gaatgtattg	aacagaatgt	atltgttgtt	gctggtaatt	ttcttgattt	27000
ttttcgataa	ttltttgtcg	ttccgaattg	ttggcatcac	gtgcacttga	taaccaattt	27060
tttgtttctc	aaacagattg	atcacattga	caagcglttc	gatgtgcgct	ttgttgta	27120
cgctattctc	caatlttaatg	atcaacgact	cggccgggat	cgatgtcata	tttgctgacc	27180
gcttgagcgt	atcgtcttct	taggtagtt	tttaaattaa	ataaatcgt	taaacgtttc	27240
gagtgatagc	tcaacagtcg	cttcttctct	ggacaatcgc	cgacaactag	tgaggcggtg	27300
tcaagaatgc	tglttatata	atlttgctgc	acagcaaagc	cgggatcgga	aacgtgatcg	27360
cacacacgat	ccacttgcat	atgatgtttg	cgccaattga	ttacttctcg	cagcagtgcg	27420
tacacttgcg	tacgcgtcaa	acagtcaccg	tgattagttt	cgaactgatc	gcaacgactg	27480
ttaatlttag	tattgccgct	gcatatlttcg	ttgacctgg	cgctgctgta	cgcgtaaaac	27540
tgccgtltta	tcggcgccgt	ggaagtgtac	acgtltttca	aaatcaaaaa	ttgccggagt	27600
cctgatcgga	acgttgcgta	atgaaagagt	aaaaatltta	ttcaattgtc	ccgaatcgta	27660
atcgatcttg	acttgttcga	cgaaatcgaa	aaaatccaag	tagttgctgg	aatcgta	27720
gaccagttgg	ctttcgcgca	tatattgaaa	gtagtcttta	atcggcacta	tgtacaaatt	27780
gcgcggtatt	tcgtgattgt	gacggcgaac	ttgtaaattg	aactgggtact	cgttactgtc	27840
acggttggtg	cgctgcaatt	tgacgcaata	cgtgttcgggt	tttcgactga	cggtacgtaa	27900
tgggcctttc	aaaatgccca	cgtaaatgggt	gtaacggtaa	actacgccgt	gatcttgcca	27960

# ES 2 555 165 A1

atgcaacaag	aaaggtgacc	ggtaaacgta	agcgttttcg	aaaaatgtac	ccgtttcttc	28020
gatgaactcg	cgcacggcgg	tctcgtaatc	gaaaatatct	ctactgtccc	atttgccgcg	28080
cggatatagaa	atcttttcaa	ggaaatgatt	gccgttggcc	acggacaagt	tgtaggcgcg	28140
acgggcacac	agcaacaccg	cctgtccg	ttccataata	atcagaagac	ccgagcaccg	28200
catgtcgcgc	tacacagtgc	tggttatcgc	gtgtcgacca	aactgaacgc	gttgactaca	28260
agcgttagtg	aggcagataa	agctttgtgc	gcaacagcta	ataatagttt	tatcatttta	28320
tcgtgatata	ttgtacactg	ttacttatta	tctggtgcgg	tgcgtatttg	tagataacat	28380
tacagtataa	aatatgcaac	tgaaactgta	aattatacag	tggtgcttcg	atcatggctt	28440
cgaaaacgac	aaccgtattt	ctcgtgatcg	acgaactggt	cgaatacaaa	tgttattaca	28500
aaattccaaa	cactggcggc	aacggttg	ctcatgtcta	cacatacaaa	ccggtgcaac	28560
tggtagccggc	catgttcgat	accattacta	cgcataact	aactagcaca	gcggaatcat	28620
catcatcgcc	tgaaaacatt	aaaaaacctg	tgagtgtggt	ttatcctaaa	aatgaacatt	28680
tgttctcaaa	ttggtttaa	tgtttaaaga	acaatactgc	gaaaataaca	gaatcgacga	28740
cggagcaaa	agtttatttg	ttgtgctcat	ttgctaaatt	aaaatttg	tatgattttg	28800
acatttacia	actggaacat	tttggattcg	gagccagcgg	ttcgattgtg	catttggcga	28860
gacattgtaa	cgcccatcct	acgtttggca	aactgattct	atcgtgcgct	atcatcgaat	28920
tgactgtgct	gttgccgatg	ctggccaaac	tcgaaaggat	gccgacgata	cgagattgca	28980
acgacagcaa	tatggattgt	ctggtggttc	attcgtttgc	ttcgtgcaaa	gtgctcgctc	29040
aaatagcact	aggataact	cacaatattc	gcaagctcgc	cgccgacgac	aagatgatga	29100
cgagattgtc	tcaatttttt	gttcaaattt	tggaagaacg	tttctgtccc	agtttgatg	29160
ctctcgaaa	ctaccataac	tatttcaa	tggccgtgca	aatgatcaag	ctcaattaca	29220
aaagtgtg	tcaacgccag	tttagcgatt	tcgttgtgcc	ggcgtgttc	gatctgatcc	29280
tcgccgatca	cagagttttg	aacaacatgt	gtacgaattg	tacaaacaaa	aattccactg	29340
gctacgtgga	cagcgtatat	tacgactcta	gttttgctc	tcacatgtat	cagttgatag	29400
gactgagtaa	tttgtacaaa	gaaaacagtt	gttttatgaa	tattttggca	atgttcagtc	29460
atgaacccat	gcagactatg	tgtttttctc	gagtctatac	atacaaaatg	taaactaat	29520
gtaatcacca	aataatgtat	tgaaataaaa	ccaaatttat	ataaagaaaa	aaaacaattt	29580
ttatttgtat	cattccaatt	gtacaatg	atgtccatag	tgagttcctg	tcttgatccg	29640
tttgccgtgt	ataaaatcca	ttttgatttc	gctatcgttg	tgacagatgc	gcgattgcac	29700
ggcggcgcgt	ttcaacgagt	tgagtctacg	tgttgacaat	tctaattggat	tgtaaattag	29760

# ES 2 555 165 A1

agatTTTTcc	aaagtgaacg	aattgagatg	gcccttggtg	caccattcta	gactaatgat	29820
tagatTTaat	aaaaatatca	tttcataatc	acattcgtga	aacacaaatt	gattgcgcaa	29880
acagtaataa	tataatTTta	acgaattgta	caaatagaac	atgtaatgtc	cctcctTTaa	29940
atagtattcg	acgtcggTga	cgaacagtac	gttgatataT	ttgTtgacta	gtaattgTtg	30000
cagTttccta	caatattgta	aagaatTTTT	gtcatcgtcc	aattgcgtgg	cgcacaaatt	30060
tggcaaatgg	caatTTTcaa	ttatacaaaa	ctcggcggcc	aacaggcgTt	tgagctcgac	30120
actgtgatgc	ggtTccaatt	cgaatacaat	atatttagTt	gaaaatcggt	gccgTtTaat	30180
aacgtccgat	atagatgTaa	aactTgcaa	aaactTTTcg	aatgcaacgt	cgTtccagcc	30240
acgattgatt	gcggTcgCag	TggcgTttTg	ctgTtggtgt	Ttaaaatcta	agccgctTtg	30300
gatcaatTTT	gtagtgatgc	gtatgctcaa	ttgTtgccct	agagtatagt	ggTttTcgta	30360
gccgcgTtcc	cataaacCgt	tacatgcaaa	actaacgaga	Ttatccacgt	TtggTtgagt	30420
taacatctTT	Ttcatgcgaa	catgatcgcc	TTtataccac	Cgatcgcgca	ccaatagctt	30480
gaacaatcga	atTtgatgag	Cggtcaaatt	agcgcCccgc	gtcaggTtca	cgTacatgtc	30540
caaatcgTcg	ggcgTcgatt	gtgccacagc	gttgatataCg	aacagaacgg	TccgTttTTT	30600
gagTtgaacg	aatccatggg	Cgtcaacgag	gaacactTcg	TcaacggTga	acatgTtggc	30660
gacatcgTcg	acactcgctc	ctTtcagata	Taacaatac	atggTaatTt	Cgtcggctag	30720
atattTgcaa	cattgcggta	acggtTgaga	ctgtacgtcg	aaatagcgag	caaacattgc	30780
ggTcgTatcg	TTTTTctTca	ctgatggTgt	Tgaagcggcg	gtTgtcataa	Tatattaatt	30840
attcgaaagt	gtTgcacgcg	TgtattTgca	cattatTTTt	gatcaataac	Taaagtgaca	30900
atgtcgaaac	Cgagcacaac	cattaatagc	gccagtacta	TtaccgTgct	agataatgaa	30960
gagtactcga	CgcgTttgaa	aagtattaaa	actatagTcg	atatcgcaa	ggaagccatc	31020
gaagacatgg	Ttaagtacaa	TgaactTgaa	Cgtgacgacg	CcgattcGct	Cagcgtggcc	31080
gatgctaccg	ctgcattgggT	TtgcggTcgt	gtggctaaca	ataactatgt	aacgatgcga	31140
atccaatgta	Gcaaagctaa	cttcgacggg	catagcagag	Cgctcgatcg	attacattTc	31200
gatcagTcgt	acgaacaact	Gctattgtcc	aacagcgaat	ggcaatattt	Tatctacacc	31260
aagtatacga	TaccatgTt	gaatctaata	gtggTcaaac	gaacggatgt	ctctTtgTtg	31320
ctTtcaaacc	CgtgctTgca	attagcctat	Ttgatcaatg	Tacggactgg	Ccaaattgag	31380
actcgggatt	gtgattgtct	gcgcgtacca	aacaatcgac	atggctatgt	ggaaatgaaa	31440
Ttcgacgagg	actacgtgtg	Cgacgagcgc	gatcaacact	gtcgatctTt	Gctgttaciaa	31500
gaggatctga	Tcgaacagcc	Ttacgatcac	ggTatagtca	aagtggagtg	Tgaacacatt	31560

# ES 2 555 165 A1

acacgattgt	aatcaataaa	actctcaatt	gtagcactg	tcttttattt	gtatagcata	31620
acatacaaac	tggcgttg	gtaattaaga	tataataatg	ttcaaaaaga	gtataccacg	31680
caacatatat	gctacatg	tcgtatg	cgacaccata	tatgtgtaca	ggaaatgttc	31740
cgcgctgaaa	aatgatg	cacgcgtg	tcaaaaattt	ttctcctctc	atcaaggcat	31800
caaaaagaac	aacactttct	tttgtcacia	gtgttataac	gacatgaata	tgaaacccat	31860
gcctaagcac	aaacatagta	ctcttttgca	attctactag	gacataattg	tattattgca	31920
atgcatcaag	ctagacatga	cattgaattc	gccactcgat	tcgggcaagt	ttgaacgtcc	31980
gcgaatacat	tgcaaactct	ccgcccagcg	gttaccggcg	aacgattgat	taatcgtcca	32040
ttgatcgaga	cgagtgcctt	cgattttttc	gtgacctgta	tgatttattt	taataaactc	32100
tttgaaaata	ttatcgggag	tgttattaaa	gaacatgtat	ggtatattaa	atattggata	32160
gcgaggcgct	tgtttattgc	caaaatcacc	gttacgaact	acatacttgc	gctcgatatt	32220
atcaaagtta	gactgtcgtg	ataaatacga	aatgggagac	agacagattt	gagcgcaagt	32280
accgtcttcg	gccatccatt	cggtgaggtc	tttggcgctc	ttcatgacac	ccttctggcc	32340
gtgtatgccg	caaattttga	cgcctctgaa	atcgttgg	ctcgttaatta	gcgataattt	32400
caagtatgca	gtatcgttga	aacacgtcag	ggtcgcgtca	atcttctcca	cgcgttgatt	32460
gttgatttgt	ctaaagtaca	cataaatttt	gtatacgtaa	aagtttttat	tgcggcacgt	32520
ttcgattttg	taacgtttgc	catcgtacac	ccaaccgatt	ttgacattgg	acactaccac	32580
gcctacgatg	agaagcacgt	tgccgccttc	gacggtcacg	taattgttgt	cgttgctg	32640
gttgaatttc	acaacggg	tttcgttttt	tgcgtacagc	aatttgcctt	tgagtttgtt	32700
gattttgttg	ttgtacag	tgataggtag	ttttatgtcc	ggtatgtagg	gatcttcggc	32760
ggtctgtaat	cgatcgtcac	gtaccaacgt	ccaaagt	aacattttgt	tgttgtgcaa	32820
aatgtgaggt	gccaccacia	ccgaattgcc	attgggcaac	atattcaaaa	aacgttcatt	32880
gtcatcgcac	aaatcctgat	aactcaaaac	cggcatggcg	tttttcaaat	tggccaatga	32940
cacgatcagt	ttaggcaccg	ggacggtgca	gaacatttgc	gtataccctt	tataatagta	33000
ctgcaccaat	ttggacatca	aacaaacgac	tgtgtccttt	tcgattattg	tggccacg	33060
gttgtgcgtg	cgcaaaatcg	aattggaatt	atgatactcg	tatgcggtga	gcagcgtgt	33120
aatgtgcacg	tcgcgtattt	taagt	tttgatgcac	accataccct	cgtgatggtt	33180
gacaaacaaa	atgttg	ctaatttcag	ttctactgga	cacatatttc	gtttgaata	33240
atagaaaatc	gtttg	cagttcgtcg	acaattgaac	actgtgggac	gatcgttgaa	33300
tgcgatcaag	agtaaatcgt	cgttgttgc	gtcgtttgcg	gatccaacat	tgtttctg	33360

ES 2 555 165 A1

gtcgcttctg tcacgatggg ccaaactcgtt gctgcccac cagcagcagt gaaatataaa 33420  
 tttcttgctg atcaacatac gaaagcgttc ggcgaccatg atgtaacga cgctcggcaa 33480  
 acggacgctg cgacacaaaa aaaatttttt tccagccaca gtcatttcgc cgtgaaaaaa 33540  
 actatccaca aacttgacaa aatcagattg ttgcatgagc atatcttgac gcatagtgtc 33600  
 gttagttata cgcaccactt cgttgcctat gcgatatttg agcgtgggcg gattgatttc 33660  
 aatgttggtg ttgctggaat tgtcctggta attgacaaaa tttttctttt gtttgctgaa 33720  
 cgtcttcgat acgccataga tgagttttcc attgactata gtgtctacga tcttttttga 33780  
 ttctttgaaa tataatatag actgaatcctt ttttcgtttg tttgcgccac cgttacaatt 33840  
 ggagttttca ttttcgtcta cggcagtttt tagcatgact tcgtaacatt tcaacacggg 33900  
 tttataaatc aggctcagca aatacacatg tttgtagata attttattgg acaaactgtc 33960  
 gatttgatag tttatttggtg tgcgcatagt ttgtttgata atgtccacta gttgaactac 34020  
 ttgtttggcg gtgtattcga ataggaaatt tagcggttcc catttgccgc tgcgactcaa 34080  
 atatatctcc aatatttgat tgagatcttc ggtgacgata tagtccttgg cgtatacgtc 34140  
 gcgcgcgaac agcacatcgt tctgatgatc gtacaccagt tgaattgcac gattgatctt 34200  
 cttctcctcg tccagattgc cgtacagaaa cattcgttta caacttttag agtagagttt 34260  
 gtcgtaaaaa ttatgtatca gtatatgtt gttcatcatg acattgggaa aactcaaag 34320  
 gcgaccgtcc aacataaacg taccgttcaa atcgggtctc ggcgcgctcg tgcacgcaa 34380  
 ctgtttatcc agccacgtac cgaaaactac caggacgcac ttgtgtagaa cacatcgacc 34440  
 aacgggtgctg gcggcacagc aaaagtagga tttgcgctct tgcaaatatt ttagcgtaca 34500  
 ttcggtgacg gatctgtcgt tgcagtttaa ataaaaatcg agattatgtt ggttgccgat 34560  
 attgtcgtac attttgttga aatcggcaat cacgtccgtc attgttcaa atcgttgctt 34620  
 gactaatcat gtaagtgatt attattatcg tacgataatg tcggaaacag caacgacgcc 34680  
 cacaaacaga actgatttaa aaaacacatt aacgaaattg cgcgagcaat tgaaatgcga 34740  
 atcagacaga ttactcgggtt ttgtcgatat tgtgtcgaac tttgaaacgg ccatcgaatc 34800  
 atcattgaac gcgtatgctg aaaatttgat cagtacaaat ttggccaatc ggatcatggt 34860  
 acggtacacc acgctgaatc gtttgcgcat ttggtggacc gtattgcccg atcagacaga 34920  
 aaccaacgcc ggcattactg aagaatattt gcgatcatal ttcgatcaat atggttacat 34980  
 tgtagtttta atagtgtgtt ctcaaagtgt aggttgccgc gtagttgaat acgaaactca 35040  
 acagagcgcg gaagaagcgt tcgaaaccga aaacgccaag aacaataaat tcaaactgac 35100  
 ctggtacagt gacactcaaa tgtatccccg tattcattac gtgcccata ttaatcccga 35160



# ES 2 555 165 A1

ccattatgat	agagttcaaa	atttaattcg	aaaacataaa	gctgctcgca	tcagtagttt	35220
gctggtgcga	gcctgatact	tgttggaatt	aataaaaata	cttttctgat	gcaatcaaat	35280
gactatatta	atcatctaaa	ccaacgatta	ttgccgacat	tttgatatga	aaacgtcggc	35340
aataatcgtt	attacatttt	aagactacta	acaatcatgt	atccaaattt	aattgttgtt	35400
atcgaatata	atacgacgcg	aaaatttaaa	aattattcca	attacggtac	gcgtcgcgca	35460
cgttatatga	aacgacattg	gccaaaatca	ctaacgaata	cgaatacatt	aaaaaaattt	35520
ttatactagt	agtccattac	aattcgttat	gaatcaattt	actgtttgta	cctaggccgt	35580
tgcgatttgt	tttcatcaag	ccaacatgca	tagcgttgag	caaatcgccg	ttgtccgcat	35640
cgatttccca	tgcgaataat	ccgccgagtc	tacgcttaag	cacgtattcg	cctttggcca	35700
gtaccgatct	ttcgctgtcg	tacgatatta	agtcgccaga	ggcgcggtcg	aatacgtacg	35760
cagccttggc	cacgtcgtcg	aatgcgtatt	cgtaacgcga	aatgttttta	gcaatctgtc	35820
tgtagtcgac	cacgccgttt	tcccatgtac	ccgtgatcgg	tccgacggct	acgccactga	35880
atggattgtc	actgtcgtag	ttgtggacgc	ccgtccaacc	gcggccgtac	attgctacgc	35940
ccaacacgag	tttttttggg	ttcactcgtt	gcgcgagcaa	agcgtccacg	gccacgttgg	36000
cggtgtacgg	ttcgttaggt	ttccacgcgg	aaccgtacag	tgccgtctga	tgaccgagat	36060
cggtattaga	ccaagctcct	ttgaaatcat	aactcatcac	gaaaatttta	tctaaatact	36120
gttgtgctcg	gtcgtaaatta	atcgcggcga	tcttgtctat	gccagcgcta	atcgctgtgg	36180
tgagttctaa	agtacgattc	gtttgtatth	gaacttgatc	gagcatggcg	cgcaattcgc	36240
ccaataaagc	gatatacgtg	ttattgtcgc	gttccacgtc	gccaacgttt	ggattggcgc	36300
ctttgccgcc	cggaaattcc	caatcaatat	cgatgccgtc	gaaaaatttc	catgtcaaca	36360
caaattcacg	cacggattcg	acaaaaattt	gtcgcgttcg	cgcatcgtgc	atatgataga	36420
agggatcgga	cagtgtccaa	ccgccgattg	atgccaacac	ttttagattg	ggattggcca	36480
atthttgctgc	cattaattga	ccaaaattgc	ctttgtaggg	ttcgttccat	gcgctaacgc	36540
ctgthttgtgg	tttttgagc	gccgccacg	gatcgtgat	ggaaacttta	aaattgtccc	36600
tgccagcgca	cgatctttgc	aacgcttcaa	aactccccgt	gatagatttt	aaactgtcgt	36660
ttataccgtc	accgccgcaa	atcggataaa	atccgtataa	aatgtgcgaa	aggttcggcg	36720
tgggcacttt	gtccacggga	aaagatcgac	cgtaaacgcc	ccattcgaca	aaataggccg	36780
ctacggtgtg	atcagtgttg	tacgtatacg	gtttattgth	ttcttgccac	gtgtattgta	36840
acgthtttaa	atgthttacca	tcggtgtctg	cgatcacgac	ttctacggtt	tgactagccg	36900
aacagccgtc	ggcattgcac	agthtttacgt	acatcgaata	acgaccgctc	gtattgtaat	36960

# ES 2 555 165 A1

caaaagtagc aaaacgatct tgcgtcggac cggtcctaaaac gttgattact ttgctgtcta	37020
gtttattttc tagatacact tgagcgattt cgccttgttc gcccgacat acgctccatg	37080
atactttgat agttacaaaac ggttgagagt ttactaatga ttcgtaagcg gtggcttgat	37140
gatttatttg cactaaagcg taactgtgat cggcccagtc taatgtggga acgccgggtg	37200
gagcagcgta gctatgtaat attaaaatac taaaagcaaa caatacaaa caataattat	37260
tcatatztat tttgtgtaat ttatagtact tattataaaa aaaaacatat taaaacacca	37320
aaataatcgt gtattattta attatttaaa agatataaca gtgaataatg gaaagaaaca	37380
tcgatcacia aacaaattat agtcaaattg ataataagtt tcacctatat tgttacacga	37440
cacagaacat tgaacacatt tgtcggcaat cactttgtac aacagtttct ggttattatt	37500
tctaatttga ctagtaaatt ccccgtgct ccaagctaga cgtatccgtt cgcgccacac	37560
gcggtcgtct cctggatttt cccaatagca agcgccttagc aatgcgaaca ttctccaatc	37620
cgtttcgaac gaattcgaac agcaatacaa aggaaaaaaaa cattgttcac aaaacagagc	37680
gttatgtgta gtgttgtaaa ggcaaaaattg acaaatgttt atagattcgt tcttctctgc	37740
taaatcttcg caaatgattt gttcaacggc cagtgtttgt ccgttgacag cttgcagcca	37800
actgtcgaat acagcctgac gtgtatgctc gttgctgctg catcgatacg ctttagaata	37860
tttcacaaat atctctacia attccattgt aatgtaggaa ttagtctgat ttgatgtgct	37920
cctataactg aatTTTTTTT gatatcagtt tgccttttat aaggctatga tagagttata	37980
aattattgat aagaaacttc gacatgctga taactgtcgt ggcaaacgat aaagctcaac	38040
acatgtacia gagtttcaaa caaatctggt ccgaatgtac agtcgaatgt caaatTTTgtt	38100
tcgatcgaat tcacgacgag ggcgtcgtcg ccgttacca atgttgtagc ataaacattg	38160
aaaaaatggt tcatgctgaa tgtttaaagc ggtggcatcg cgaaaacagc cgagatcctt	38220
tcaacagaaa cgtacgctat tggatacgt ttccgcctcg ttcactggac gaatgtgctt	38280
cgttgctaga gaaaattaaa aactttatcg gtgaccagga ggccgacaaa aagtttcacg	38340
acgaatacaa tcgattgcaa aacgccaaat atttagatat agatttgaat tttgacagat	38400
tgttacgtta ttaagtatgt tcaatagcgc aaacgagttt cgactcgttg aactctcaat	38460
ggcacgtaaa cgatggcaaa ttccgctcgt tgcggtctaa cgcttcgatg aacgttgtca	38520
tcgttgTTTT ctgtatatatt atagaatggt acattttgca aatctataat gcgactgtta	38580
tatagattag ttaatcggcg ctgacgttcg tctaagagtt cgtacacgct ccgtgtgtgt	38640
gtgcgagttt gtaacggctg actttgaagc aattgcaaca gtgtgctgat aacataatta	38700
gcgcacaaat ttataaaatg aattatcaat tccatgacat tggtttgatg ttctgtatat	38760

ES 2 555 165 A1

ttgacgttga ctgtaacatg tgtaggggtc tcgactatat acgaatatga aacgtagtag 38820  
 ttgtacagca tgtccatgac gcgagtaaga ttttgcgtat taacattgta tttcataatc 38880  
 tcgcgatatca agtcgctgta gtcgatttta cactcctcgt ttgtatccaa tcgtaaaaaa 38940  
 gatgacaatg tatgagcagc gtttgacgga ttgttgaagg ctacttgcaa actttgatg 39000  
 taagcttgta aacggctcat tgcttgttgt atgtacggca cgctgtcggg acgctgggga 39060  
 atttgattta ttgcgggacg tataatatac attactcttt gggattgcgg gacgattgtc 39120  
 gtcgattcgg acacgttcat aggggaaggc ggtcgcgctg gcgttggtat aattgcattg 39180  
 gcgttgcttt cggcgacggt agtcaccggt gtgggcactt gaaacgtttg cgctaacggt 39240  
 tgcagttggg cttgcaattc ggaatctgga cgcgcagtta tatcggcaat gatatcttcc 39300  
 gccgaaggca atttatcggc gggattttgt gatggtttcg ctgacgtgat catttcgtct 39360  
 atggaagacg aaggcgggtg cgttgttgtc gaaatatttt ttttaccact accgctggcc 39420  
 atacctcccg acgttttact tgctcgtcgc gtttgggttt tatcgcacatt ttcgctgggt 39480  
 ttgctctgctc tcattaaacc gagactcttg gacgataacg atttagatga ggctgattgt 39540  
 ttgctgggat tgctcatttt gttactaata caccagtaac aagtaattgt cgtaatcgct 39600  
 caaaactttt aattgccggg gaaacgattg ctcttatttg gtatagcggg cgatgtaata 39660  
 atggtggccg tgactcgtat gcgaatacgt gtactgttgc aattgatggt attcgtcgta 39720  
 cctgagcaca cgcacgcgta ttacatcaaa aatgtccgag tcgttggaca aacctgacgt 39780  
 gctgtcgtc atactgaaag acaatttgac gatcgtgcaa gacacttata taattttaa 39840  
 tgtcatcgac aaacacggtg cgcctaaatc aatgtgtatc ggtgaaatcg ataccctaca 39900  
 gaccgattcg atttcaaaag acacagtgtc cgattcatcc gttacgagcg aattgtcgag 39960  
 cgattgaaca tatgtgtgaa gacgaagatg acgacgacga cgacgaccag aacggctcgg 40020  
 aaacacgata taccgatcat gtaacatttt tggaatccac atatcaagat tgggtgtagta 40080  
 ggccatattt tactttgttg ctcgatgcgc aacagcgaaa ttccgtaaaa cgacacaaat 40140  
 atttgaatgc taccgatatg gcgtgcacgg tcaaattgaa acgtgtcgcg gacgatgaaa 40200  
 agtttttcac catcgatcaa gccggcgaac gtaacatgca caccatacgt attgtaataa 40260  
 aatctttgat ggactatttt caaaatgcgg acaaatttt cgttttaatg atcgacgaac 40320  
 aacacatcga tttgatatac acggagtatc gggcgttgtt gttgccccaa agattgctat 40380  
 gtctactgaa aagagattac aatccgcaaa caatgtctag taattttatt tatttcgacg 40440  
 tgccctgcac agccgaagcg ctagaatcgc aactgattta caaatcgttt ctattgtaca 40500  
 atactgtact caccatgata ctgaaacaaa cgaatccggt taatagtgtc ggcggcaata 40560

ES 2 555 165 A1

aaaatatatc aatTTTTatTTT cgcaacttgg gcaaatgtcc aaataacaaa gaacgtatta 40620  
 aatgTtgcga tttacgttac ggtggcaatc ctCctggTca tatcatgtgt ccgccacgtg 40680  
 aatggTtaa gcgcgtgTtt cattacgccA aatgggctcg tacaccaaAc aattaccgtc 40740  
 gttatTTcga attaattacg aaaccCgttG tgcgtgaacg atattacaga atggaccgaa 40800  
 ccgtaacgac ccccgTtaat ctCacttCgg acattgccct gctattgttg gattggTaca 40860  
 atTTtataga tgatttcaga acatattTtC tttgataaaa caatgtagcc ttgacacaat 40920  
 tagtattTaa caatggTcgt cggggacaat attgcaatct caatcgcact ttggatgaga 40980  
 taacacatca gtgtgtatct tCctcacaac actcatggat agagTtaatt ttaaattggg 41040  
 caacgttatc agtaacgctg tagattctaa catgaaatgt tacgaaaaaa aacagagtgt 41100  
 agcagaattc tacgctaaac ataaagaaga cactagcaaa gtcggacgta caaccacata 41160  
 caacgtgacc ggagagcgca attacaaaatt gataagcgac gatcaacgtt acaaattctA 41220  
 aatggacgct gtcagtcgtc aatgttGtga aaatagtgtc gtacgaataa ttgatacggA 41280  
 gaattcggta gtgcggTgtg tgaagtgttt attcgtagct cctatgtcaa ttagtTTtga 41340  
 agagTTtctc tatttacaca gaatattTaa ccaagcggTc aacacacgcg tcgctcatga 41400  
 tcagcggTca aagtaaataa agtatcatta gTTTTgttt attctataga tttgtgaact 41460  
 aaataaatca gTTTTgtata tacaggttGt tttgatttct actcacttTc ccgaagactg 41520  
 tcaaagtaga aagtaattTc atccaaaattt gTTTgtgttt gaagggTTtC tgtgtgactt 41580  
 cacttaataa ttgtattggT aaatagatta ctacgcagcc agtaaagctt tgtataaaag 41640  
 agaaatcctt gatagaacag cTTtagtTta tcttgattgt gagccctagt aagTcatgca 41700  
 gagtgtcga tatattgagc gtgaccaatg cagcattgat atgcgacatg ttcgcgtatc 41760  
 ttgtgaccag aacaatcaat cgaacaatgc tgattatata atatTTTtaa tggTcaaAcg 41820  
 agctTTTTat caaaatTTtC aattgaccac agatatgtcg atggaatcgC tgacgttGta 41880  
 tctgttcgat aatttgatat attgccgcaa cggacacgtt cgacaataca aacacgtcga 41940  
 tTTTgtcgaA tacatTTtct ttaacgagca ggataagaac caatcgatga tcatcgaact 42000  
 cgaccacgat gcgcgtgtca tcgttgctaa acgattgcac gatcaagaaa ctatcatca 42060  
 gcgagtcagc ggttatatgg atTTTgaaaa aagacacaat acaacaacac cgatgcagat 42120  
 aataatgaac agcgcggaac gtgccgaatt tgatcgaaca atggaaatta cgTtatTaa 42180  
 tgattaaaag tggTTTTttt tataaataac aataattgta ttgtaacaaa aatacatatc 42240  
 aatagTTTTg taaaactaat acattTtaatt gctgtcatat tcatcgctaa cgTtatcgcc 42300  
 agatgtattt tcttcatcat catcatcatc atcttcatta ttacggtaat ctatattatt 42360

ES 2 555 165 A1

attgtagtt ttatcgtagt tattgagttg tccacgtcgt ccattgtcgt ctttgactct 42420  
 gcgtgccggt tggctctatga agcgttggtg attcatttcg tttttggtgt tgatggtatt 42480  
 gtcgtcgtcg tcgtcgtcat cgtcttcgtc gacgatatcg tgctcgtacaa tttcagcggc 42540  
 tgcggttttt ggtatccatc tgttgtttag tttaacataa tgacgtgtga ctgcttcata 42600  
 ggccgtttta agtgccgcat cttcgtcggc agcgtgcaat ttgtgatact gatgaaatgt 42660  
 acgacgaaat aattgccgcg cttttgccg ccatatattcg ttttcgatca ttttgtctag 42720  
 ataatacata ttatttcaaa tcaactccgtt tcagattcgg tcgtgtccgt gttgtcgggt 42780  
 tcgtcgtcgt ctggttggtg gtcgtgctcg ttggcatctg cgcgcgctac ccaacgtgta 42840  
 cccattttta catattttcg tttgaccgcg gaccaagcca cgcgaaatgc cgtcgattcg 42900  
 tcgcggtacg tttcgattgc gcggttaaaa acttttaaaa atattctttt accatgatag 42960  
 ggcaaatggt gaacgggtact cggtaaatct gatatactcg tatacatagt tataatcttg 43020  
 ctatattctt attttatagt aacgttttaa ttatattata atgtatggtg acctataacg 43080  
 tttacgataa taatacaatt tttagtaaag tacaattatt tattgagatt caactgaaca 43140  
 gttccaactt tattattaat cacaacctaa gtcatagtat cacaaccata tgacgggcaa 43200  
 gggagcggcg acggctagtc aaatgagtcg cgtattaacg aaatccactt catcgattcc 43260  
 gctgtcgata ccggcaattg ttgacttgtc gttttcatcg tcaaatttgg tatataattt 43320  
 gttaaccaat tcgtttatgt ccaattcatt tttcactatg aacactttgc tgcgatcggt 43380  
 tcgtcgcacc attactccgc gtttgcacag cgacacgtac ttgtagaacg gtaatagggc 43440  
 gtcacggggt tttttcaata attgtttggt ttcagcagtg gccgcgacga aaattttcac 43500  
 aggtccatcg tagtctatgt ctagatcgta atttttaagt cgaacttcgc gcgatcgagt 43560  
 ttgccactct ttggccggtta cggcattgga cagtttcacg caaatgtgat ttttttcaaa 43620  
 atcagtttct gccacgagtc tgtagtcaag atcgaggagg gtacaaattt ttctaacata 43680  
 gttattacga atctttttgt tgtaaaagtt tctatcgtga ataccgtaa tttctaccgt 43740  
 gtcgtttaat ttgtcgtttt ctaatttttt gatcttgcct ttgattacgc tcatattgtc 43800  
 gttaacgcta cggcgaattt cgtgtttgat gagacttttc agtataggta cattaattag 43860  
 atcagtttcc atttttaaat tgtatttggt tatatgtgtg cgtacgtgtg tgtacacaat 43920  
 actgctcaat atgtaaaattg tatttattaa atcccctctt atttctttac atgcagtatt 43980  
 atagctgagc tagttgtata tctgacatct aacgtgttgc tactacacaa ttattgtata 44040  
 aaaatgaatg gcaaaaattc gtcaaacacg tggcgcacta tcactttgac cggtcaccaa 44100  
 atatggcctg tactcattga gtttatgcaa atgaccgaca acgaaaaaga ttgtatcaga 44160

ES 2 555 165 A1

ataaagaagc tcatccagtc gtatttgta aacgaacgtc ctttaaaatt aacatattat 44220  
 gtaaaataat gttattgtat tgtacatact ttattgtcca catgtgtata tatgtctgtg 44280  
 tgtgtgtgtg tgtttttaaa tgaataaata ttgtaaaaaat ttccatttag ttgtttcatt 44340  
 gtaatcatgt cggaaacacg tggctcgatt aaacgtaa atgttatgtga tcatactgaa 44400  
 aaaacgtgca gcaaacgtgt gaaaagcaaa attcaatttg ttacaaaaga accggtacaa 44460  
 ttttcattgc tcaccgatcc caatcaaata aacaatgtcc tcttcataaa catacacaat 44520  
 ttcaaagtgt ttctcaagaa ttttaattgcc gatttaaaaa aaataaaaaat taatttttac 44580  
 aacagtttgt tggagcagct gatctctgtg tactcggact gcggtcatag aaacgagcac 44640  
 acaaacttgc tgagtcgaat cttggtagcc accagcgttg tcatcactga tctaccctcg 44700  
 aacgtttttt tgaaaaaact caaaactaac cgtttcaccg acaatataga ctacttgatt 44760  
 ttaccgaact ttgtgctatg ggatcacaat tt cattatat tcatgaacaa agcatttaat 44820  
 tcaaaacacg acaatggtct gatcgacata tcgggctcgc tgcaaaaaat caaattaacc 44880  
 cacggcgtaa ttaaagatca actacagagc aaaaacggct atgccggtca gtttttgtat 44940  
 tcgacattct tgaatacggc ctcgttctat gccaacgtgc aatgtttaa cggagcaaac 45000  
 gaaattgtac caccgaaggc cagtctgcga cgctattatg gacgcgatgt gaaaaatgta 45060  
 cgcgcctgga caacgcgtca tccgaacata tctcaattaa gcacacagat atcaagcgtg 45120  
 cgcgaaaccgg acaattacac cgattggaat gttaaagtcg gcttaggcac gtttactggc 45180  
 gctaactcgc actgcgacgg tgataaagaa gttattactt ttttgctca acccaattca 45240  
 ttgatagact tggaaatgtct catgtacgga gatccgcgtt acaatttcat ttgtttcgac 45300  
 aagaaccggt tatcgtttgt gtcgcagcaa atatattatt tgcacaaaaa caaaaaacgt 45360  
 atcgaaaaac tattgcacag tatgcctatt ttatatacac tatggaagag ctacaaacgt 45420  
 tacagctcca tcaatttggc gacaaaaatt gattggttgt tacgcgattg tgctctatta 45480  
 ctgagctcca ataccagttt tctgctctac aacaaattgg ctacaattat agacaatgaa 45540  
 gaaatgactt gcggcgacga ggaaatattt aatttggcag gacaattcaa cgacgtcatc 45600  
 gaatgcggag ccaaaggcag cgccgatttg gtagcgagta ctaaaaaata tcgcaacact 45660  
 cattccgacg atatagatac aatcgccaag cgtgccatta ccggtttgaa cagccatatc 45720  
 acgtcacaca atcgagtgaa aatcggcggt ggtgatatct accacaatac gacagtattg 45780  
 caaaatgtct atctaaaaaa cgattacatt tgttataaaa atgacacgcg tcgtatttca 45840  
 agcgtgtgcg cgctgccatc gaaattccta tttcctgaac atttgctaga catgtttttg 45900  
 atatgaacaa ataacaaatg atgatgtgta tttaaaatgt attttattta ataaaattac 45960

ES 2 555 165 A1

atagtatcta actgtatggt gtatTTTTtatt tattgaatta cgcacgacgc gccgaattcg 46020  
ttgagtaatc cgcaggcggt gacgttgccg cgcactcgca aaaagccggt ttcgccccaa 46080  
tcttctcccc atgaatTTTT tataatccaa tagggtagat tgttttcgat accccaaccg 46140  
ataagcaaaa cggcatgatt caaatcataa atgtgacatt gattcaatat tcctctgcca 46200  
taattaataa tgtccatggc gtcgactgct atcgccacag gtccagtagt gtacaccaat 46260  
tctttcaatt tattctcgtc acgtatgtcg tatttaaagc aagagttcaa tttgacagct 46320  
atTTTgcgat tatctaaagt gcacattTgt tcactgccct gatagggata atctgcttcc 46380  
gtttcaacac cgcccatcag caatagtTct tgaaacgcta aatgcatcaa accaccatta 46440  
caacctaatt caacttcatt gcaatctaac agttgctgtt cggacagatc tattaatttg 46500  
ttgtgccgta tggcatattg actttcaata ttgcctattg ctacgaaagc ccaacacgat 46560  
ccgcaaactc cttgatcttt tatgggagtc actttattgg tgtcgcgccca atcataataa 46620  
tcgggcaaac gtatgtcggg cgcgccttta actattctat tttcgcataa tgtgtagtgt 46680  
tggctaagat ttaaaaaaaaa accagtgttc gagtgaaca ctctgtctgg ggtcttgtca 46740  
ctaaattTgt tcacaccaaa ttgagccgat gtggaaagcg agtcgttatt gttcttgta 46800  
ttcaacagat tttctcgatt ttgagaattg atTTTgttca aattgtcttt gaacacattg 46860  
taacggtatt ggtattcttt gggatcgctg tagctTTTgt tgtattgctg taggaaatgt 46920  
ttgaaataaa tttcagattg atctaaatta taatacagga ctggcactgg cgaagacaat 46980  
ggcggTggcg acgacgacgt atgcaaagaa atttcatcac acacgacaaa cgtccacaac 47040  
aaggacacaa atgtaataat tttatgcatg atattTgaat ggtacttgcg cataaaacta 47100  
aagtacctta attatgagca tgacaggcac gaatcaacc aaaggtctaa gtatattaa 47160  
aatagtattt aatttactca aaagactatc gatattggtc tttgtgtctt tttgtaggga 47220  
aactattTgc gctgatagat tttcgTtaat ggcctgtatt tgagctgtcg tatcggTTTT 47280  
aatagtTttt aattgagTgg ccaatgtgtt gagttgtgtg tttaaagatt ttacgtcggc 47340  
actgttgacg ctcatTgttt tagttaccgc gtcaagTttg gtagttatat ctgaaactTg 47400  
agattTtacg ttatcaaaaat tagctatcgc agcagTattc acgccagTga ccgctTTTTg 47460  
aatttcatct gttTgcgttt taatattgtt ttcaaaccta tcagctgtcg tactaacatt 47520  
ggtaacaata gattTtacag tatcgtcaat agtgctgatt tgattTaaaa ttttatctat 47580  
cggcattTga gtaattgtgt tgttcaatgt ttccatagac gacgtggacg cgttcgtgtc 47640  
tgtTttgacg gttTttaaac ggtcgtcgcac atTTTtaatg tcctgacgaa ttatcagaaa 47700  
aatattattg ggatccgcca ttattTcaaa tgcatacaaa aatacgcgc tataattTtg 47760

# ES 2 555 165 A1

aataccttat	acaactagtg	atgaatattt	ttcatccgaa	actattacgg	cattgccaat	47820
tagactgttg	cttagtaaaa	cgatggtttg	cggcgtgatc	taatacgaaa	tcatcaaata	47880
cgacatctgc	acaattgtaa	aaaccttcgc	caacggcatc	gtgacgttgc	catcgcacat	47940
acaacatgaa	ttgggtctgt	cgaaaaggaa	cgaccaccgg	tataacataa	atcatagagt	48000
ttgcgcatga	cgaatcaatg	tcgttgtttg	caattagttt	gctgccgttt	ccccgatca	48060
gttccagatc	gttccatgtc	acttgattgt	tatgtgacca	cgcacgcttt	gtaatgtaca	48120
cttcaaaaata	gcttggttcg	tgcaccgttg	tcgggcaaaa	gtacaaattt	gtggcgagtc	48180
cacgactata	caacgaatca	acgggccagt	acaaagtgtc	cggacgcaa	tccggatacg	48240
gttcgtccat	gcccgattta	tcgccgaaat	ttttcaaacg	atcgttggcg	ccggcagcgc	48300
atagattggt	tttaacaaca	ttgtcgcgta	cgtgttgtgc	atcgttataa	tttgacctg	48360
ccaatgccgc	gtattcaaaag	tattgttgaa	acatgtattg	agctgcgttt	gcgccacgc	48420
ccgatgattc	accggcggcg	cggtatttcg	agtacacatg	tttgtatgct	cgacggcacg	48480
cagcgtcggg	tatttgatcg	ccattttcgg	gccaccaaaa	attattgtca	cgaaaacatt	48540
tgtattgacg	cgccgccggt	tttgacagat	aaccgtgtcc	gtccgctgaa	tatatgaaaa	48600
taaatgtaca	taacacatat	aatcgcagca	ttgttctagc	tataatatac	tcttacataa	48660
tttacatatt	aatctttgct	tccactttga	tatcaaaacg	ccggcaagtt	tcgaatgaat	48720
gatgtcattt	catttaataa	ttatgtggta	tagatcacgc	aatatgacgt	aatttatttt	48780
ttaagacgaa	caattcgcaa	gcaaatacaa	aaaagatgat	gcaatatttt	aacggataac	48840
gtaatttggt	tttttctaaa	tcatgaatcg	aaacaaaaga	tcacggcccc	tttgaacaa	48900
aaaaatccaa	gaccggttta	aaagtacgtt	atctttgggc	gtggcgagaa	tcgtggatta	48960
catttgatgat	tggaccattt	ctagatcacg	ccatatgacg	tcatttgttt	ttttgggtcg	49020
agccatcgaa	tgttctagaa	caaattttat	cgatctttgc	cggcggtttt	atatgaaagc	49080
gcgggctagt	ttcgaattta	aagatgatgc	aatattttta	acggatgacg	taattttttg	49140
ggcacgagtc	gaagcaaaaag	atcacggccc	gtttcgaaca	aaaagatcta	agactagttt	49200
aaaaatgcgc	ggtaaaaattg	tgcaatacat	ttgaatagtg	ccgtgtgcaa	aatgacgtaa	49260
tttgtttttt	tttgggtcac	gagtcgaaac	aaaagatcac	ggcccgtttc	gaacgaaaat	49320
aaccaagacc	agtttaaaaag	tacgttatct	ttgagcgtgg	cgtgattcgt	agaatacgtt	49380
tgtgattgga	ccatttctag	atcacgccat	atgacgtcat	ttgttttttt	gggtcaagcc	49440
gtggaatggt	ctagaacaaa	ttttatcaat	ctttgccgac	ggtttcatat	gaaagcgcgg	49500
gctagtttcg	aatttaaaga	tgatgcaata	ttttaaacga	atgacaaaaat	tagttttttg	49560



ES 2 555 165 A1

ggtcatgaat caaaacaaaa aattcacaac ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggc 49620  
 ttaaacaatgc gcgggaattt ttacttttggc cgatgatatc atttgttttt ttggattacg 49680  
 agtcgaaaca aaagatcatg gcccgtttcg aacgaaatga tccaagacca gtttaaacad 49740  
 gcgcgggaaa cattatcttt ggtagatgat gtcatttggt tttttgggtc acgagtcgaa 49800  
 acaaaagatc acggcccgtt tcgaacgaaa tgatccaaga ccagtttaaa agtacgttat 49860  
 gtttgggctg ggcgtgattc gtggaatatg ccatcgaatg ttctagaaca ttataatcg 49920  
 atctttgccc acggtttcgt atgaaagcgc gggctagttt cgaatttaaa gatgatgcaa 49980  
 tattttaaac gaatgacgta atttgttttt ttttgggtca tgaatcaaaa caaaaagatc 50040  
 acggcccgtt tcaaaagaaa agattctaga ccagtttaaa tatgcgcggg aatattatc 50100  
 tttggctgat gatgtcattt ggtttttaa tagtgccgtg tgcaaatga tgtcatttgt 50160  
 tttttttggg tcaagaatcg aagcaaaaaga tcacggcacg tttcgaatta aaagattcaa 50220  
 gactagttta aacttgccgc gaaaacatta tttttagaga tgatgtaatt tgtttttggg 50280  
 tgatgaattg aagcataaga tcacggcttg tttcgaacga aaaaatttca gattagttta 50340  
 aacatggatt aaccacaagc catatgtagt tgatcatgcc aattcaggct cataataatt 50400  
 tcgggtcccg ttataatgaa atctatttgt attcagtaaa ataatttaga aaaaagggct 50460  
 ctgactaaat ctcaatttga cctcaaggaa attgagactt ataccacaaa ctatactggc 50520  
 caaaaatgga ttatggcaaa tccttttctg gaagcgttga attatagcaa gcctaataaa 50580  
 gctattttag aaaaggtatc ccaacaaaat actagaaatt tggaacaatt acgatcgtac 50640  
 cagattggta cgatcgaatg ctcatcgtctg tcgcttcac cagctacgaa gtttatcaac 50700  
 cgggcgggcg tgttcgagtt gatcaatgag agcgcacatgc cgggtgcaa gcgtttccag 50760  
 gcgtggaaca acaacgactg ctgcccacac tgtgtcagga gggagagtac aaaatggcga 50820  
 gggacgcgcc cgccaacatc gcgcatggga tgaacgccgt gcacgtggcg accaacgagg 50880  
 gggctcgcggc tccgtggatg aaggatctgg accatctgaa gactgctatc gttgagaaag 50940  
 atcgcaagat tgacgatcta acgctggcac ttaagagctc gaacgatgaa ttggtaagg 51000  
 cgaacgctca tttgtgcgac gcaaaacaaag cgttggatc ttttgcgac gaaatgatat 51060  
 ctgcccgtag agactgcgag tccgctcgta aggattgca ggcggctaga aaagaaacgg 51120  
 cagagctcgc caaccgaatg gctgacatcg cgcaagacgt catagccaag ccagcgcacc 51180  
 cgcagctgct aactcgttg gcagtggtc cgatgggcca agaccagtac gctttcctta 51240  
 ggccgcaaaa acgcagcttg aaacgcagcc tcgatcgtct gtcggtcgac gagaaggaca 51300  
 tcgtgtacaa gagcgattat gtgcccaatt cgatgaacgt gctgaacaag gtgaaggagc 51360

# ES 2 555 165 A1

gcctgccgaa	agagaagtac	aaagcgcgcc	acaaccgcat	cacgctacac	gaagatttga	51420
cgcgcaaga	cctgttgacag	gcgatagaat	cgaccgtttc	ttcgcgcaa	gtcgcataa	51480
ttgtgaacaa	ggccactaac	aacagcgtag	ttggtaacaa	gatgtagggt	ggcgagtcga	51540
agtatataaa	ttttgtgact	aataaaaacg	tatcatttac	atgattgatt	tttatttctc	51600
aattttacat	caaatgtatc	attaggcact	cgagagcgcc	cgagtgcagt	tatgttaaac	51660
aattaattct	taaaatggcc	gttaccacag	ttcagtttgc	caattctgaa	ttagaagtga	51720
tcagtattaa	ggacgatagt	ggtcagctgt	ggatgttggc	taatcctttt	gcaaggattt	51780
tggaaactc	taatgcccc	aatgcaattt	ctacgtatgt	cagagttgaa	aatcaaaaat	51840
atthtgaaga	aatcaggtct	gcccgatagc	ggcagacttg	tgtcatcatg	cggttcaaac	51900
aaagtcaaag	tttatcaatc	gcgccggcct	gttcgaactg	attcaggcgt	cgcaataat	51960
agtgcaataa	ataattctta	atgttaattt	gtctttcctt	tattttctat	ccatttacga	52020
cattgaagtg	cccagagtga	gttgtgttaa	acagttaatt	cttaaaatgg	ccgttattaa	52080
agttcagttc	gcaactctga	attagaagtg	atcagtatta	aggacgataa	tggatgaattg	52140
tggatgcttg	caaatccggt	tgcgagaatt	ttagaatatt	ccaacgcaa	cagagccgta	52200
agagttcatg	tgctagagaa	aaccagtgtg	ttttagaaaa	aatacagaca	gaccactgcg	52260
gtctggatga	cgtcacactc	catccgctat	caaagtttat	caatcgcgcc	ggcctgttcg	52320
aactgattca	ggcgtcgcgc	atgcccaagg	cgcaggagtt	ccgcgactgg	atcaactcgg	52380
acctactacc	taagctttgc	gacgatggca	agtacgacat	ggcaacggac	gctccggtgg	52440
gaatcgccgt	gggtatgaac	gccgtacact	ccatcactaa	cgaaggcggg	agaggctcca	52500
tggatgaagg	atthggcccg	cttgaaaaat	gccatcgtcg	aaaaagatca	aaaaatcgga	52560
acactgacag	aggccctcac	tcaatgtaac	gagaaactag	tgaactttgc	cagtgtctct	52620
gttcaagcca	acaatggcct	cttggaagcc	aatcgcaacg	ccgagaccgc	caggcaagac	52680
gctgaacgat	cgaggagggg	aacggccgag	ctcgccaatc	gcatggccga	catcgcgcaa	52740
gacgtcatag	ccaaaccgtc	ggatccgag	ctgctgcact	cgttggcggg	gtgttcgatg	52800
ggcggcgatc	agtacgcggt	ccttcgaccg	caaaagcgta	gtttgaagcg	cagcctcgat	52860
cgcttgagtg	tggacgaaaa	ggacatcgta	ttcaagagcg	attacgtgcc	caattcgatg	52920
aacgtgttga	acaaagtgaa	ggagcgcctg	ccgaaagaga	agttcaaagc	gcgccacaac	52980
cgcatcacac	tacacgaaga	tttgacgcgc	gaagacctgt	tgcaggcgat	agaatcgacg	53040
gtgtcgtcgc	gccaaagtcgc	aataattgtg	aacaaggcga	cgagcaatat	cactagattt	53100
ggtaataaca	ctacgaataa	atagagtcgt	cgtaacatggt	cgthtttattt	ttacgttcaa	53160

# ES 2 555 165 A1

tttatccatt	aagacccatt	gtactctaca	caggacatcg	agtgtgagct	ataticggtac	53220
ggtgtcgatg	acgtcaattc	gtaccgatac	attatTTTTA	gtatgactca	caactgctct	53280
cgtggccgaa	cgacgcaatt	tgtTTTTTga	gtagtgtcgt	gtgcaaaatg	TTTTTgaatc	53340
ataaattgaa	gcaaaaagatc	ataggcagtt	tcgaacccaaa	aaattcaaaa	caagttgcaa	53400
catgcgcgga	aatTTTTTtac	ttcaaacgtg	gcgtaatatg	acgtcatttg	TTTTTTgggt	53460
cgagccatcg	aacgttctag	aacaaaatTT	atcgatcttc	gccgacgggt	ttgtatgaaa	53520
gcgcgggcga	gtttcgaatt	aaaaatgatg	caatattcta	aacggatgac	gtaatttggt	53580
TTTTTTTcaa	ctaaacatgt	taggttaatc	ttgttttagga	ttcggttcgg	taatgtcatt	53640
acttgacgcg	tgattatatg	acgtaatttg	tttgtaacta	tttaaattatt	gtgtaattat	53700
gttattttgt	attgtcacga	catcgattct	atTTtatattc	atgacataaa	acacaaatgt	53760
gccattattg	aaaagtttca	tcattttattc	gtactatagt	ccagtggagt	atatataaac	53820
agtgctgttt	tattgaaaac	atTTtacagtc	atggagccta	ccacactgta	caagatcgat	53880
cgcgccagcc	gagctatggg	ttatgacata	cgatcgagcg	actatgatta	tattgtgttt	53940
tccaaatgta	ctcgtgaaga	gtTTTTtagac	catgtgtttg	ataggaaaaa	gtttgtgaat	54000
aaacattgca	aaatcaaaaa	cgatgatgtc	actctgtcca	atTTgtttgt	cggattgaag	54060
gggatctaca	atggcaacta	cgcgcaactg	gcaatatttt	ctgaaccgcg	acactttgga	54120
gttgacgatt	atTTTTtata	caagttttgtg	aaaaccgttg	ccaaactcag	aatgccgctt	54180
atactgaaaa	ccatgctaaa	atacaatcta	aattctgaac	atgtcacggc	caaacaggct	54240
ctgcaactac	tgtacaatgt	gtcttatgcc	gattatgtac	tgaggcatgg	tatgccagaa	54300
ggaatcgtta	gaatgccagc	ggttctgtgc	agtactgttg	ccaaaaatgc	gtacgctact	54360
ttgatgtcgc	agcgtttgga	aaatgatacc	gaaaacatac	gatacaaact	agaagatgaa	54420
gtaaaatTTT	tgatcaaata	tcgtaacaac	gtgctggaga	gtgtcaatgt	catgccgaat	54480
cctgaaaatc	gtccccgacat	cgaaaacgagc	atTTgtaatt	atTTTctgtg	cgaaaatgta	54540
aatttaacga	tacctcaata	aaaatcaaat	aaaaatgTTA	tatgtTTTTat	tttcaacatg	54600
agttacatct	gacaaaaaaaa	attattacaa	aacaccatta	ctgtaaatac	acttcgaatc	54660
gttcgactat	TTTTgctcga	cacaaacagc	atcgTTtaca	tcgtgctgcg	caaattttgc	54720
aagtcattac	atgacgacac	ggcataaaaac	aaacctgtcg	tgactggtcg	aaacatattt	54780
tgacaaaact	atcatcttcg	ttggtgtttg	TTTTgtttgg	aacgacaaga	tcatcacgat	54840
cgtttccgtc	ttcttcgcta	tagtttgatt	tgtctatatac	gatcagagta	ggcgcggaag	54900
gaatcgattg	gtcgtggtcg	tttacaAAAA	tacaatcaat	tgaattgata	cgatgaatat	54960

# ES 2 555 165 A1

cggcaagatt gtcggtgaaa ttaaacttga cgattacaag caaacaatat gcacatctaa	55020
cttcggtttt gactccgtag taataaaaatc cattttgtgc gagcaaatct aaagaatttt	55080
taaaatagga cttggccttt ttgtattgac gaaacgagtc gcgacgcaga tattcgcttt	55140
gtcgcagcaa atgtagactg cgtggacaca gagagaatga atgtgaccga atcgagcgca	55200
tatcaacttt taacatagta aatgtgcaaa aattacaaca atatgtgctt gttttgacat	55260
tgtaatatat tccagccttg gccagttttt ggcaaacgac acggcttaaa ttcacatgat	55320
aaaatgtaat aagacgattg tctagaaaaat gatagggcgg cgccaagtct gctttgatga	55380
cacaatccat tgccctggcg gtgacagctg agtgtgtctt atataaatta caacacttta	55440
ttgagtattt tctgatttgt tcaattctct gagtagctta ttcaaagctc tgatttgttt	55500
tctagcgtat ttagttgttt ccaaactgat gtgctgagtg tcatggtcga ttgtaacaa	55560
tcttggcgtg gccaatctat tcaaacacac cagatagcgt tcagcgttag ctggctcga	55620
cgatactggc ttgaacacgt aaaattcact aaagttacta atgaaacttt ccagcacaac	55680
gaatgtgttg cgagcaaaaag tgtcaaaaat tttcagcaca ctattaccac cgacgcgcaa	55740
acaatcaagt ataatctcgc actgtttcgc tattagcggg aacatgatca attcttgatc	55800
gttttctttg ccgtaaacgt ctataccgcc gtcggccacg acaagatcac atcgatgtcc	55860
gcacagcatg tttaatttgt tctgaatgtc ctcttcgaaa atatcaccag tgttggcgtc	55920
tccgtaaacg gcacagaagt tcggcacaaa cacattatag tcaagatggg tgcgtagagt	55980
gacgccgtac ccctgactgt ttaacgtact gttgttgaa atatagtttg caaattggcc	56040
cggctcctccg cacaaatcca catacaatcg tacatttcga cacagattga aacgttcgtc	56100
gatctctttc attttgtgcc aacagcgtcg gtgacgatgt gattttcgtt tgtccaatcg	56160
gtcgcgtgct actttaattt gactagttgt gaattcgtcg agttgcgatt tcagccggtc	56220
caatttaatt ttatatctcg atgtaatcgt cgaggacgtc attatctcgt aaactgttat	56280
cagatgggaa cacgaaaagct actacgagcg cgagcaggac tgtgcaaata aaagcaaaa	56340
atatttgtac tgaagttata ttgagcggg atagcacagc gcgcggctctg ttcagtgtc	56400
gattaaaaaa ctcactatta atcagcagag ttttatttgt gatttcgtat accaacggtc	56460
gattgtaatc aaagttaaat acgttggtt tatcgaat agttcggtaa ttgtgtcac	56520
gcggactcgt caacaacaaa tcgatcagca aatctttcca agcatattcg cgactttccg	56580
gcgatatttc tacgcgatcc gaattcaata tacgccaacg aattcttgac attgatattt	56640
aaactgatcga tatgtcgaat atggatataa gcctgtcaa acaactcatt gatatcga	56700
atgatgatgc aatgaatacg ccagagaaaag gaatgaaacg ccctttgatg cgaactatgt	56760

ES 2 555 165 A1

cgagtgtgga agaaccceaa gccaaaatgg caaaactgcy tacgctcaat gtgaaaggac 56820  
 aattgcttac caaaaccaca atgagtatca acaatgaaga ttattactta tttaaatfff 56880  
 tggccaacaa caagagtatc gactattacy gaacgcaaac tcaatffffc tcattgatta 56940  
 acaataaaac ttacgaattg gttttgcaat acagccgcaa aaagctactc attaaatcct 57000  
 atgagcaatg cgaagacgaa gacctgttga tgaccgtatg caaaagtgtg accctccaag 57060  
 agttctgtgc caacgagata aaatcgctgc tggcgaaatt cctatacggg tttaaagtct 57120  
 acggcagttc aaatgtttac aagttagttt ttgtgatttt gctcgaagac aacaatggta 57180  
 caatcaacgg tgttcaagta gaaatgatga gcgacttcaa acgtttaagc ggagccttca 57240  
 agaaccatgt cattgaaaat gaaaacgatt tgtttgagtg tatgtacaaa tctgaagaga 57300  
 aatatttcaa tttgtaccgt atcaaatgca atcacaacgc aaacaatfff aaaagtttgt 57360  
 cactgtcgtc gaacagtcaa ttggagcgtc tcgaaaccga cgacagtatg tttgaatatg 57420  
 aatttcaata cgattacact gtcaatatta gtcgttcgaa caagattata cagaaacacc 57480  
 gagttaccgg caatffffact tcggagagaa atatctatca gaactccgat cgtffffgtg 57540  
 tcagttacga cacggctaata gaaaaaatca agaccagcat ctacaatcgt atggaaaatg 57600  
 cagaatccaa aactgattac gacacatcga taacgttgaa agacgtaact ttgagtcaac 57660  
 tcaacagttt gattgaaatcg aatctgggtc aagttgacgt gtaccttgtg actgatccaa 57720  
 ataatgttaa aaacaatggt atcgccggca tcactaagat tgaaatcgac ggcacttacg 57780  
 aacctttgta aatctffffgt gaatatgttt gcataaatat atgtatatgt atcaataaat 57840  
 gttattaaac taatgtgtaa actffffttta ttacaaaaac cttttgaaat ttatttctta 57900  
 taatffffttt gttatttctt cttgttcgat ggtttcaaac gaaggtaaag tattaagatt 57960  
 ttgagcgtat tgagcaaaagt cgctatctat tattgcggtc atgtcaattg gaagaactcg 58020  
 gttgatatta tatttgtaat taattaaagt caaataatct ctcaatccaa tggcacgaac 58080  
 caatcgagtg taacctffffg gtggtaaagt tttaggagac gcctgtaatt ctatgagagc 58140  
 atcgtctaac gtcgtttgtg caataatcgg atcgttaaata atacgttga acaatggatt 58200  
 ttgcatccac tgttgcgaaac gagtttctaa acctfffftct aaacaagcac gtttactctc 58260  
 aacagcagca gtttcgtcag ccggttctac tgatcgttta ttgactgttc tattagcaat 58320  
 agttgtagca acaataactgg caggagccaa tgttgtaaca tcattaatff tttcggaatt 58380  
 attaacgggtg cgcagtctaa ccgatcttaa cggcggctcg acgtttgggt ttattgttgg 58440  
 cggcgcgggc gacggctctg aatacggact aggacgcgtc gttgtaatgg ttgacatfff 58500  
 acccgaaatt tccgcagaga gatffffgtc tagaatatff tcaattctag ttatttgcac 58560

# ES 2 555 165 A1

tcttatcgat	tcgatgttgt	tcgttgcggt	ttgtatatcg	ttggttatgg	cggtcagacg	58620
ctgttgttgt	tctgcggcta	cttggttttt	gtattcggaa	atltgtactc	cgagagcttg	58680
acgcaaagcc	gttatgatac	tgttgtcgtc	ggcttcttta	tttttcaa	aactgatttg	58740
atcatttagc	aaacgcactt	cgtctacggc	ggctacgctt	ttttgcgtcg	tactttcaag	58800
ccgttcgatt	tcgcgccgca	ttacgtttac	ttcggtttct	agttctttat	attgttcttc	58860
gagcaaacgg	ttttgatatg	tgacggtttc	gtagttgtt	tccgttttga	tataattgtc	58920
cgattcgatt	ttgcatcggg	tttctaattg	cgtgtaattc	gtttcgatag	ttatcagacg	58980
ttgtttcaat	tgatcacggt	cagttttgat	ttgttcgtag	tcttcaattt	tagcgttggc	59040
ccgtagagtg	tctatttcgt	ttttttgttc	gttgatttgt	tcccgtaaat	ctctcaatgc	59100
ggtctgttcg	ttttttactg	atagagtttt	tcggtcgaca	ttggacatta	gatcgatcaa	59160
acgctcggtc	agattagtga	gaaacgtagg	tgaaacgtcc	acaattgtgc	tataatttaa	59220
atlttgtaat	tgtgccgtat	ttctgtcgcg	agctatgatt	gcgtcggcca	attgattgta	59280
actcgatttg	tacaattgca	gcgcttcgac	acgatcgttg	accgacgtca	atatgtattg	59340
taaattagtt	tcgtcggcga	gacccatgtc	cgatgaattg	gtttccattt	gggctggtaa	59400
tttttctgtc	ttcacattag	ccaacaaccg	atcgtgtatc	aaacgaagat	tgtcgtgcaa	59460
ttgcgatatc	acattacaaa	cctgagacat	agacctaaaa	gtgctgcccg	ttctgccggt	59520
gacgcaatcg	agtaattcgt	tgatgtcgtt	tctttcaatg	aatltttgat	ctaaacaata	59580
caaacgacgc	aaagcggcca	cgaaattggg	tgtcacgaca	gaatcatcgc	taa	59640
cattactaca	tcgatcaagg	tcgatgtaaa	ttgtttcata	ttttgcgatg	taaaatctac	59700
acaaacgttt	tcaattgctc	ccgaaattaa	tgacacgtca	ttattagtga	gtcgtgtcgg	59760
cggcgaagac	ggcgtgagac	ccgccgatgt	tgtcgttgcc	ggttgtgcgt	tcggtggttg	59820
aactggatac	tgattgatca	cttgtacagg	cggcgggtggc	ggcgcagatg	gttgcgtcgg	59880
ctgcgccata	ttgttttgga	ccggtgtttc	gaacgcgtca	acactgttcg	ctaacggaac	59940
gtttgaattg	taatcgtatt	tgtaattgta	gttgtgtgta	atctgactgt	gcatcggttg	60000
gtcgtgatga	cgaggcgaag	ctagtgtctc	tattatcaat	tcgggcactt	gtaa	60060
tcgatcgata	agatagggcc	tgtaaaggac	tataattgag	cgatgcggtt	gcaaaat	60120
ttcagtagcg	tccaagcttt	tgcatcgttg	actcatcgag	tttattgttc	gcaacaaact	60180
ctggaccgtg	cctgaattta	catcgggtgtt	tttatatttg	gctgcgtacg	acggaatacc	60240
tctgtttcga	tacatgttag	taacaacgac	gacgacgacg	acgacacaat	ggatattgcc	60300
ttattgactt	ggaatgattt	gatcgggtcaa	ttgttgcggt	tcggtaatcg	acaacatcga	60360

# ES 2 555 165 A1

accgtcattg	agcctgaaga	tgtgtttaga	atcgtccgta	tgacttatca	cgacaattgc	60420
ttgctgatat	tttttactgg	ctacgtgtca	tcggatccta	cgaaaatttt	tcaattttac	60480
atggagacca	aatgcgattt	gtattcgtat	cgtcgctgct	acaatgttca	cactaacaac	60540
gagtgtagat	acaaatgtaa	aagttataaa	acgttcgtta	tgcccggttt	gcgcggatcg	60600
tacaacgaac	gtatcaacat	agttcattac	aagagaacac	ccggtgaaca	tgacagaaac	60660
aacaacaaaa	attgtctcga	ttctttttta	aaagacatca	acagagtaca	tatgcaaacc	60720
gatctaattg	aaggcaatta	cgtacaattc	aaacagagac	aatgcgctcac	tgatcacaga	60780
ttgtgtttgc	aaagtaacga	taacactttc	aaagacatat	tcaccgctcat	cgatccggac	60840
agtttgaaac	gcgaaatagt	tcctgtcatt	gcggtgttacg	acatagaaac	gcattcggac	60900
ggacaacgat	tttcatcggc	tactgtggat	aatatcattt	cgatatctat	tgtggttcgt	60960
cgtgatggtg	tcgataaacg	tatatgtcta	tattatatgg	acgacacggc	caaagatgta	61020
aatggaaca	cagacaacga	tgccataaac	gcggccgaaa	tttgggcggt	acatttcaag	61080
aaagaaagtg	atatgttgaa	agcgtttttt	tcgttgtttc	cattgttgaa	tatggatttt	61140
ttgctggatt	ataatggtga	cagattcgat	ttaccattca	tactggaacg	cgtaaacgt	61200
ttgaacagtg	gtaaaagaaat	tgtgattaaa	cgatacgatt	tgagtcgggt	tgctataaaa	61260
actgaacaat	tgtgtgataa	atttcagaac	aaaatcaata	cacattattt	tacatattat	61320
gtacacgtgg	acttgtatca	gtttctcagt	tcggactcgg	aacaaaacga	tgtggaaaat	61380
tttcaattga	acacggttgc	caaacattat	ttgaatatgc	aaaaagttga	tttaaaaatt	61440
acggacatgc	tgcgctcggta	caatgaaaaa	ttgatgaaag	acatcatcgt	atataacgtt	61500
caagattgtg	tgctacccat	cgatttgttt	ctgaaattgg	aaattatgga	ctttatgtat	61560
acacaatgta	tgctattgta	tttgtgtacc	gacgatgtgt	tacgcaatat	ttctcataaa	61620
gtgaatgtgg	ttctatttca	caaggcattg	atcaatacgc	gctacgacga	aaaacgcaat	61680
tgtaccgtac	ccgaaccgta	ttttttcaat	aaacacgatt	tgtegggtgac	ctcgggtcgc	61740
aaacgtaacg	ccgccggaga	ttcgggtggac	gatcagcaaa	tggtcgtatt	gagtctgtta	61800
cagcggcggc	ccgtccccgt	agatatgata	ccttcgaatg	ctgtaaaatt	gtgcggtaaa	61860
agacaacgct	gcgtgtacaa	aggcggtaaa	gtgctggaac	ctcaacctgg	tttcaagcaa	61920
tgggtgggtca	ccttggattt	taattctttg	tatttgagta	taatgatgta	tgaaggaata	61980
tgtttgtcta	acgtttttgt	cgcccaggac	gacaatgttt	atttgacaaa	agatttggac	62040
gctgtcaatc	ctaaattggt	acgagaattg	ctcgatttgc	gcgccaaata	caagaatcgt	62100
cgcgacaaac	acgaaccggg	cacgtttcaa	tacaatttga	atgacaaaaat	acaaaatgcc	62160

# ES 2 555 165 A1

gtcaaacgca	ttgccaacag	tatttacgga	tattttggaa	tttttttcaa	accgctcgcc	62220
aattacatca	ccaagatcgg	tagagaaaaa	ttgacggaag	ctattgtacg	catacaagca	62280
atgagtaatc	gtgctgatat	tttgaaagat	tttaatttgt	caagaatcaa	ttttcgagtc	62340
atatatggcg	atactgattc	gtcgtttata	caagtcgatt	ttgaaaaaac	ggacattccc	62400
attaaagatc	aacacaacac	tataaaaacc	attgtcaacg	attatgtact	aaagacgttg	62460
aatgcctctt	ggaacggtta	taaaatggct	ttggaaaatg	taatgctgtc	gttgattttg	62520
ttaaaaaaga	aaaaatattg	ctattttgaat	agcgaacaac	gtatcaaata	taaaggatgg	62580
ctagtcaaaa	aagacatgcc	gttgtttatg	cgaaaatcgt	ttaggcaagt	ggtggactcg	62640
tacttgcacg	gacacagttt	agcttgcgga	ctcgcattgc	tgacaaaatt	gatgaccgaa	62700
tattatgaca	atthttggtgt	caacaacaac	tacaacgaat	atggttttag	tatgacatac	62760
aatgagaatt	cgactagtgc	caaaaaaaga	aaaaccacca	ccgtttcaac	cagtacgcgt	62820
cccaacgtht	tgaccattgc	caaaaaatgt	tacgaagacc	tgaaggag	cggtactgat	62880
tttttaccba	caaacggtga	tcgtattccg	tatgtgctca	ttgatgthga	gggcagcgth	62940
acgcaaaagg	cttttctctt	taaactattc	gattcgtcgt	acaataccat	caattggatc	63000
aaacacatgg	gtatthttgtg	tacatthttt	aacgagthga	tcgaagthgt	tggcgatthcg	63060
gaaatthttc	aatatthatt	cgaccaaatt	acgtctgtht	ttatggccca	acaacggtac	63120
gatgtaaaat	atccagthtt	ggtgacgata	aaccbaaaaa	agttacaaac	cgctgacgat	63180
agcgacgacg	atagcgatga	caaagaatca	aatgtcgatg	atgccaatca	atgtaaacc	63240
attcccaatc	atactactaa	atthtgcattg	cataaacgthc	aaaaatctaa	aatgactaaa	63300
tcgatgatta	tcgacaatga	atgctctgth	tgtaagagthg	ctgtatgthta	aattgtatthc	63360
tatgtgtgta	tgtgtgtatt	tgtgttaatt	gattaaataa	aatataatta	attgagthac	63420
agthtthttta	ttgtgtacag	tttgtthtcag	tatthttctc	gtcgaactgta	ttgctaacaa	63480
ctgtcagthag	ttgtthttaat	agagthcttgt	aatcattggt	cacagatgta	tcgtthgttht	63540
cgattaccac	thtagatthct	thtagthattt	thtcacgaat	thctthgcaat	ctgthttacga	63600
thaatthgaca	atcattctthc	acatthtgatt	gthgcaaaga	ccaaaaatgt	actthattac	63660
cgacaaaaatc	thgtatgatg	tagthctaata	gthcaactac	ggtatgaaca	aactctthgt	63720
agthcatctgc	agthtacatta	tcgtthtgata	cgaatgcaac	aattagatta	attaatthtt	63780
thattthgttg	gtaatacgca	atgthagthtg	thttgaggat	thgtgtgthtg	thtcgacatth	63840
gthctgtgthg	tgtgcaactc	tcgtthggaac	aattggtthga	agthcatgata	aataataaca	63900
aggaaaaatth	thtatatagthc	thtataataat	atthtttaatt	acatcathcgt	atthagcgata	63960



# ES 2 555 165 A1

tacaagagca	ttattaaatt	cttgcacccat	aaattcagca	atatcgtgta	tttccggttc	64020
gggtcaaact	tcgtgttcaa	tatagttatt	gactatactt	aaaatgtagc	cgttgtcgtg	64080
tattctgcaa	tacaaatatt	caatttggtc	ttgggacata	ttgacgtcca	cagcgttcat	64140
tatggtggcc	atggcttcga	cgggcacctg	ttgttcgaca	aacatttggg	gcacagtgcg	64200
gagtttgtaa	cgcaacgtgt	cgtcgcgttc	caagtccttg	agagcatggt	taatgtgtgt	64260
tgttgcaaa	gccacttttg	tgactactgg	catcgaagtg	gcaatttgag	tgacaaaatt	64320
tttgatgaaa	tccatgcttc	tcaatcaata	gaacttgtgt	tcttatttat	tattgcatcg	64380
aacgctcttt	ccaattctcg	tttctttttt	atactcttag	atttaccggt	ttgtaagtcc	64440
gccggggctg	aatcgggttt	gatataatac	acgtgcagca	tcattataaa	aataaaaaac	64500
agcaacaaca	agaaaaacat	taacgtactg	aacccttcgt	ttttgtcaaa	gatgaaccgg	64560
agagctatta	aaaaaaagaa	cgcaaaaata	aattgcattt	tgcttcaatt	gttgtcgaaa	64620
cgtacttatt	acaaatactt	aattaaaaga	taacaaatcg	gcatcgtcgc	cgctactgat	64680
attggtgtta	aaatcgttgc	cgctgggtgt	attactactg	ctggtgccgc	tgctgctggt	64740
gttaatatca	taatttgaaa	tatttgcgcc	gcttgggttt	tcatcaatga	tacggtcgtc	64800
gttttcgctg	tcgtcgtcgt	cgtcctcgtc	attgtcgtcg	ctttcgtcga	caccaacatc	64860
gtatttgttc	aaataatgtc	gcgtgctggc	cgatgattcg	tggttcatga	gacgcgcaac	64920
tttttgcaag	ggcataccat	tattgtacaa	attactactc	aaataatgac	gtatcatggt	64980
tgaacgtgga	cggtccattt	ctacattggc	ttctttgagt	aggcgcttaa	agtctttgaa	65040
tggagtcgaa	gtgttcttgg	atatatttaa	aatattggga	ttttttatat	agatttcgcg	65100
tgccaattcc	aatgggtttt	gcttgatact	atttagagaa	ttgcttgtgc	gatgtttttt	65160
ccttttcaag	ccaatagtgc	tgcgcaagtt	tccgcgtttg	atgagtgtgt	tgagatcgtc	65220
cacggacaaa	tgacgggctt	cgttgatagc	catgcccgtg	ccgagcatta	tacaaaacac	65280
gatagctcct	cgtatcagac	cacgatcgtg	gacaaattca	ctgctcaaat	gtttgatttt	65340
cttttctata	caatccaata	tggtgttgat	gatttctcgc	aaaactatat	tttttctggt	65400
attttttata	tttttaattt	ctttatcgcg	tggcaacatc	acctgttttg	gaattttata	65460
ttcgggcaaa	ttcatcgtat	tggtatagaa	atttatagtt	aactgtaaag	tttctttggt	65520
tacagagcgc	aattcaagca	tgcgctctaca	caattcttcc	ggttttatca	atggttgttg	65580
ctgaacgata	gaattgaatt	ctttgttcaa	cggtgctcgt	tcgtagttat	tcaaatattc	65640
gtcatcgatt	aggcaataaa	ttagttttat	gaaacgagac	ttgtaactct	tcaaagtggg	65700
gggtgcaaaa	ggtttgcaaa	acatgtattg	cgaccacaag	ctattgtttt	ttacttcatc	65760

ES 2 555 165 A1

tggagtacat ctttgccggt ccgtggtcaa ttcgaaaatt tcatcgaatt tatcgtgatt 65820  
 ttgtattcctt gatttccaat agttgaacga gctctcgttg cgtaatgtag cgggatgatt 65880  
 gttcataacg actcgaatctt aaacgtaata gggttgtcga acaattgatt tccgtctttc 65940  
 tcttaatata acaaaataat acaatgcata caacagtacc atgacgcaa aactgccag 66000  
 caaactaatc aacaatata taccgatcca tgtggaatta ttgcgtttct gatagttgga 66060  
 tcgatacgat gtcaaactcgt tgtggccgag tatagatctt gtcgacgaat cgtcagtgtt 66120  
 gttacctaag tcggccgcat ctacgttaaa atcggatata gccaatctta gcggaatata 66180  
 gtccactttg tcgttaactc cgagacgatc gtagggtata tctaaattca tatttctgaa 66240  
 cagctatgcg tccaatgctt ttcaacaata aaaaccaatg tataatgcta aaatcttttt 66300  
 taataatctt gttttagct taacttttga aaaatgtaac gacgtaacgc ttcgttttga 66360  
 aacgctaact ctgttaaaact ctgctgacaa gaagtacgat tttgttctac attagaaccg 66420  
 ttgctagagg gagcgttgag gaacgtcgtc ccttgaaga ggctgggtct cttgccggcg 66480  
 cgtgtagcca aattggcaat atattgaaat atatccgtgg acgcagacaa tggcgctaaa 66540  
 aaccctatgt tctctttgag cgtaacgatg cgagcgcggt tcttttcatt gactacataa 66600  
 taataatagt ttccatacac gcctgtgaac acgtcgtcaa tcacattggt gattagatcg 66660  
 ttgatgatgt tcaatgttgg gtatttgca ctggacacag cgtcttgac gttggcgga 66720  
 atgtagctc gttgcaacag caacgttata tacgtgttga cgagctgatg gcgaacaggc 66780  
 aatggaatcg gagtattact ggctacagct tcggctatct gatattgcaa agcttcgccc 66840  
 aattcatgcg ccgcttccga cacgctgtcg ccgctcacgt tttccgcgcc tttgttghaa 66900  
 aatctttggg cataactcgg caacacatta tacacgaatg atggctgaaa tatatcttcg 66960  
 gcaacttcac taccgcccga ttctttgctc aaacgtgaat aatgcttgat taaatcttca 67020  
 tcgctatcga accgcttgac cacgttcacg ctaatcggat gcgattccac gcacaaatcg 67080  
 cgtatggtgt taatgagcat aatcatttgc ggtgtcaaat gcgacatctc gtttgcctca 67140  
 taaaatctaa tgatacgttc gacgtaatcg acacatttgt tggccaagc gtccgaacta 67200  
 gattcctgca gctgtttttg atgctgctga tgctgtaacg ctgtagtgac ggcgtgaggc 67260  
 tgcgacatta taatttatca atttgtgtgg acagtaattt atcgtcggac tacttatcat 67320  
 ataattgttg ttcacataca ataatatcaa aatgaatata atgaaaaata tatagaacca 67380  
 agaaaattcg atcatattaa atatgagcac aactatagtc atagttatta ggacagtttg 67440  
 catgctacgt cttttgcaca atatagcttc acaattgtga aatgccaaat taaaaacgct 67500  
 ttcgccttcg acgaaagagc gcaattcacg tttgcaacac tcgtcgcaca gtatacgtat 67560

ES 2 555 165 A1

gccgataaga tgaccgtccg aatggtcggg ttgaaacggt ttcggctgac taccaggggtg 67620  
 aaattcgaat gtatatccat tggaaatttg tatttttagca taatagtgtg ccaacaaagt 67680  
 accaccgcc ttttttactc gcactttaca cactttaatg atgttcaa at tttcgtatt 67740  
 attgagattg tcaaacaaat aatgtatcaa cagttcagag tcatatttga tgcgattaag 67800  
 agtgggtcaaa tttttgtcgc ttagctgcag gttcttgaag ggtcgatgca acgtctgccg 67860  
 atccagtgtt gtcgtatccg tcaatggtgt tgtcgcagtc ggtatcatcg tcgctgcat 67920  
 catcgtttga atgaacttcg ctcgagccga tgtcggcaac aaatgtggat ctgaacaatt 67980  
 cgtcggattc gttagctata ttggtgtcgg tgtcgttcgc aaggttatta tcacacaaaa 68040  
 gtgtaggttc cgtgtcgttc gacatcttat tattcgttga aattaaatgt gttttgtcat 68100  
 cgttgtcatc gtaataggat attttaaaaa gacatgaacc ttttttgaga atagtaggtc 68160  
 ttgtgtttta cagaatagcg tttatgccac cagtttcggt ttgattgtaa gttaccacga 68220  
 aatatccaca ggcgattggt gcacattggt tattgtgcaa attggacagc aaacgagtgt 68280  
 ccaatatatt gacacaatac gcgccgacgg ccagtttttt taagtगतat tcatcttgaa 68340  
 caacaaaaga gagcgtgatt atattttttt caggctctct atcttgtaca acgtacgttg 68400  
 caatgtcaac ggtcccgtta ctgttgatcg ccattattgt gctttagatt tttacaataa 68460  
 tatacttata cactactcgc gaagcggcgg agaatgcatt cgaaaatcgt ttagccgtat 68520  
 atacagaata tttgcgtcgt accaatgcgg aagtgccgcc accaccgttt ttgggttacg 68580  
 tgtccgatgt gtacgacaat ttgttcaaag ttacgtattt cgataccgcc aatttggcag 68640  
 tgatcgacgc cagcgtgcac gacgacaact acgaaacggt caatttcata aatcaaact 68700  
 tcgaacagca aaaatatact aaaaacgaac cgcgaatagc gccgatagc acagatcctg 68760  
 ctaaatttat ggcacgcggc gacgacgacg actggatgga aatcgattgt cccgccgaca 68820  
 atcattttta ttcgcaaact aatagatgcg agccggttcc accgtgctac aacaagcagc 68880  
 ccggtttgta tccgatagac gaaaaactgt tagatacttt agtgttaaat catcgagttc 68940  
 cgaaacaacg ggatgaaaat gtccccaaca aatatcatcc aacaatgtat ttgcaatgtc 69000  
 taatgggcgg ctcgcacgca gttcacgaat gtccaccaa tcatttgttc aacattgatt 69060  
 ccgcagaatg tcaaattcgt aacgactgcg aaaatcgcgc cgacggtttc attattactc 69120  
 ccgtgccgga aaacctcaat ataaacgaat atctagaatg tcgcaacggg gacttgaacg 69180  
 tcgcttcgtg tccggccggt gaaattttcg acagacgatt gctaagtgtg gtcagaggac 69240  
 atccatgtac catgttcggc gacggataca cgtacatcac cgacgaaatt aacgacaatc 69300  
 aattctttag atgtacatca cattccgaat cacaattgat cacatgcatc cgccgcgtgt 69360

# ES 2 555 165 A1

ttgccaacga tcaatacgaa tgtacgggcg acgatcggtg tttggtattc gaaaatggta	69420
gcggtataat gccgtatgta cacaatgacg gcatacttga atacgatacg ggctcattga	69480
tttgcgacaa ttacacaata attaatgacg tcatctgcga caattccaat ttactacaaa	69540
acaaactgta ttatgacaag tttgtcgcga atatacattt gcctaaacaa atctacaata	69600
gcgcaaataa ttcttgtgta ccgttcgaaa ttgaccgtgt caaaattgta aatgatattt	69660
ttcccatcaa tatgatcgag aatgattaca aaattgacgc acaaactgct ctagtgggaa	69720
aaacaaaaaa tatttcgtct ctaatgaacg atactaatac attggccgat gttgtcgtct	69780
acgctcgcga ttctaactcg atcggattga atccggtcga cggtagtctt atagaatggt	69840
tcggcgatta tttgtatgat atcttcgacg gcaaacaaat aaatttctgc aacgatccga	69900
tgtcggccac tcctagttta cgtcaaacgc tcgatggaaa aaaatatttt caatccatcg	69960
ttgtcaaagt gggcagcgat tcagattatc aacagcaatg tgttcggtac ttggacgaga	70020
tcgatcaaaa tttcgtagaa ttagatcatt ttgcggcatc gtatattggc gatatactac	70080
acaatgacga atgttctaca cttttgacac aaattcatga ttcatatact aactttccc	70140
aaaaatatac tacactcgac tctaaatata cgtacgaaaa cgtaaaaaac gaaaaattcg	70200
tcgaacaata cgggacgaat atacacaaaa atgaacacta cgatttacia aacgaaaaag	70260
atltgcaacc tctttttgat ccatttgta aaatcgaaac tgttcgaccg ttatttaatc	70320
cgtttgacat ggattcgcgg ccgatcattg atagtgaacc cgaaaacaat cctgaattta	70380
atcctaattc cgtacccgaa cccgaacaag aagaattgat attgaaaaac aaaactgtaa	70440
atlttgcatg tttctattct ttacctattt tcaaattgtc tgcgtgtcat ttaaacaatg	70500
aatcgttgat aattaacata tataatttac gaaaaaaagt ggacataagc gccgattgta	70560
tcaacgccgc cggtttagtt aacatcgta attcctacgc ttatctgggc aacgatattg	70620
gttgtcgttg caagtactca acagaaaaag gcttgcata tgaacgtgac gataatccga	70680
ttgtgtatac taatctcgac acacaatcaa atgacggaat aaaatataat atgtacatac	70740
atcgcaatgg aaacaatttt atagcatgtc caccagaatt gcttacggac acttttgagt	70800
gtaacgtcga aaacgacaga atgtatatta tgcacaacat tcaacctgaa tgaattcaat	70860
taacatgaaa ttttaatttt agagcagtta taattgaaac acaaaatttt ttaaataat	70920
catttattat atacatataa tttttgttac atacaacatt tagaaataaa tatatatata	70980
tttatgattt atttcttttt gcctctggcg acacatcaat attgggcaac gccgatcgtt	71040
ttttattgac acttttctta gtctcttcta gtgtatcaat ttcacattgc agagtgttac	71100
gatagcgcga cagttccatg ttcttacgtt gtatattggt cttgtctctt ttcattttct	71160

ES 2 555 165 A1

cgtattctcg agtacattct gatttggcgt tcatcaaccg atcgacgtct gctcgatgat 71220  
 tgttaatctt cgtttccaat tcgttccatg tagattgtaa tttttctaata tttatttggt 71280  
 gacgtgtcac attagtttcg atcgttttga gcaaactcgtt tttttcacac aacaatttag 71340  
 tttgtttgtc caaaagcgat tgtagagaag tggttttttc aatcaactct tcaatatggt 71400  
 tattttgatc tgctataata ctgtcatagg cggattatc gttcgtagta acgccactat 71460  
 cttctgacgt gacactactt ttgtaaatat ctttggccaa gctaactata tcgatagttt 71520  
 gtacagtatc atttgcagat gtcgaactaa tgttcggaca tttaacctct tcaatatcag 71580  
 tgctcgacat tgtactaaca acattcactg tattgcccgt gatacagtaa tacgaatatt 71640  
 taatattgat cgatctgcac agagggcact tgacaattag tgattttcgc atacgcttca 71700  
 gacacatggt acacaacgca tgcagacatg attgcaatac aatcaaaggc aataactaaca 71760  
 attcttgttg atcgttattg taaatagtgg cgcggcctaa gcacacacaa caattcactg 71820  
 taatcgaatt cattgcagcc aatagtaga ctgaatgtga actgtaaata ttttggatt 71880  
 tatagtccg agccagtgtg ataaagtaga tcgtcacagt cttatcgtcc tgtgctgatt 71940  
 atctgtttgc ctaaaaacag cggaatatta atctgataaa gttcgtatcg tgataatttt 72000  
 tgttggagag cgttggcgtt gccttgaaac tgtaacacgt ttctgatttg cagacggttt 72060  
 tcgttgacc cacaacaata tttgggttgt actgaattgt acaaacgcac cgaggccaat 72120  
 aatccttcgc tggttatgcy acaagtgtta cagttacgca actgtaaata ttccgtacca 72180  
 atggtgagac tttcaggagc tacgcattta cgtatcaggt tttgtatgaa cgtgggcagt 72240  
 acgttgaacg caagatcgtc ttcgacgctt agaccaaaac tgccgcatc gttggtatta 72300  
 gtttgggcac agtaagcatc gggattggtg agagcgagca ctctcaaagt gctattatat 72360  
 aattcttcga ccacttcggg tctgaatctt tcgtacatgc gtagttggtg gcaaatttcg 72420  
 ttttgcttct ctttgttgtc gtaaactatg tagaacacta accgttcggc gggaccgagc 72480  
 agcgacaaat tgagtaccgt ttcgtagttg ttctgactcg gtatcaaaat acgttcaatg 72540  
 ccttcggctt tgcgtccac cagacttttg cctactgtac gatagtagtt gttgcccgtg 72600  
 ccgtccggaa tggcgagagc gagtttttcc attttaaaga atcgcgacgc atgatattcg 72660  
 cacacgaacc atccgtcatc gacggtggcg tcggacgaac atggactcga atattgatcg 72720  
 caaaaatcca acggtttcac ggaactaaat acgcaaaagt tgccgagtcg tgtagttgcc 72780  
 gtcggcacgg taacaagggc catggcggtta gaaaaagaaa tctcttatac aataaacttg 72840  
 agtcaagatc tattgtatat aattttcaat tcttatattg taaaacacat ggactaccga 72900  
 acacaatact gcgaccttat cgactgcaac gatgtacgaa cgcgattcga gagcggcact 72960

ES 2 555 165 A1

gttcagagtg ttctcaaaaa aaacgttgtc atgaaacgat tcgctcatta cgtcaacgac 73020  
 acggcaacaa ttgttgggtct agtcgatcgc catagcatcg aagaagacat cggtgacgtg 73080  
 aacaaattag atcctcgatt gagaagaata gttcgatgtc aagtgtatcg cgatcgtcaa 73140  
 tgtccacaga tcgaaataaa attcgaacac atctatttga atcaacacat catggaccgg 73200  
 ttggattcgc tgttggccgt caagcagatg acacttctca atttgttaa tcgtactaac 73260  
 gatagtgtta taaaaaattc tcaactcgya tccgatgaaa tccttgccaa tattcgactt 73320  
 gaatacgaat acgaaactga aattgccgat gtcgcggtga tcgatcgact gtgtgttttg 73380  
 gtccaagaaa tggacaaact ttcgcattat caaacattc atccgttgtt agcgtacacg 73440  
 accatacaaa acaatatcat ttataggaaa tttattgacg aacgtttatt gtttgatagt 73500  
 aacggcgcca gtaacgaaat tgtcgatttg aatatttata aatgggactt aaaattggac 73560  
 ggcatacgtg gcagaggctt ctttactcaa caattagtgg tcatctttat ggacgacatg 73620  
 caactgtttg ccggacactt gtcgtctccg tttgcggtca acaatgttgt cgcgtttcaa 73680  
 tgccaactgt taccacaaca caggttgtat atcacagatt tgttgcacgt tttcaaatac 73740  
 gtatacaaca ataagacca atacgaatgt tctttggacg cttacgatct cgatccatat 73800  
 agcggcgtgg catgtttaaa ccatatgctg cacaatcgaa tcgaattatc gttcaatac 73860  
 gacaataatg ttacgatgac gatttgcttt caacaattta acgagcccc gttgaatgtg 73920  
 gctggttatc atagcgtgcc cacggacggt tttgttgtgc tcgaccacga aggtcactac 73980  
 gtcaaataca aacatatcaa aactattgaa gtcgagtatg attctgttaa taatagattt 74040  
 gtcactctca acggtccggt tgaaaaataaa aaaatcatta tgcaatcaaa actagaattg 74100  
 cttcatggtc agatatacga agcaaacatg gacgcagaca atttgttcat tatgaaaatt 74160  
 cgtaaagaca gattagtcc gaattgatct attgttaaaa ttgatgaata aaaatccaat 74220  
 gtacagtttt acaacaattt tattttaatt gtaatagatt tttgtatgta gtccaatcca 74280  
 tgcgctgggt gttctgctgt acgggcggct gaacgtttcg ctgtatccaa cgatagtcgt 74340  
 tgacgtgatt gtgaaacagc atgctagcgt aaagcatgcc gtggcgcgat agcacgtttt 74400  
 cggtagcgtc ggttgctcgc atctcgtcga ccataacgat ttttcaccg tatttttcgc 74460  
 gatacaatgc cacttcgata cgctcaactt gcattatgag atagcctttt atagtcaaat 74520  
 aatgattacg acacatggga caatttagtt taaaaaatac attataaaaa accggtttca 74580  
 ttaaacgtaa atgttgacga atcaattcgt tgctgtatctc ttcacgactc tccaccatgt 74640  
 cgtctatgag caaacacaaa aatgaatcg aatcccatat ggttgtgaac gtgtacgcgt 74700  
 agttttttgg ttggggcgca cgtaaattga gttgttccat tttattggaa aattccgttt 74760

ES 2 555 165 A1

tcatttgttc taaagtcacg gtttgccggca acgacagtaa ccattcgcgc aactgatcaa 74820  
 tttcttgctc ctgaatatct ttgtacgta ttagacacgc tatatgatat aaataagtca 74880  
 attccttggg caagatcagg gccagttcct tcgagggcga cgaacgtatc aagtccatat 74940  
 acctaaaagt gaacaaaaaa taactgtcgc gatatcgtga aaagagaggt gttaacggaa 75000  
 tcattatgac ctcgtcacag gagcaacaag acgaacgcac aatctatttg tatttggtg 75060  
 atccgcccga aaatgtgcaa aacaataagc aggacgacga tagcgttatt tatttcgaag 75120  
 gtatcataga atgtatggtg gacgagactt gtgacaagtt tagtttcttt tcggaactca 75180  
 aaaaggagga ggccttattt atgaaaaaga cctataacga tttgatagaa cacaacaatg 75240  
 gtacatatatt taaatatcac gttctattgg acgcgctcat aatgtataag acattcgtgg 75300  
 aactggtcga cgactcggct ttcggtaaaa gtatattgac atattgcga caattcgtcg 75360  
 cgtacatatatt taaattgttt cgtttgcaaa gtcgtattgt tgcgtgctg ccgcccaacg 75420  
 tgaattggga agaggataat ttaagtgcgc ttttaaataca tttactgcaa ctgtctgtca 75480  
 tacaattgt ttgagagtcg tcgcatatca accgtaatct tctacaatac caggacgtca 75540  
 tgatcggaac tategtattg atactgatag tgtagccgt actgtattgg ctgtacacga 75600  
 ataataaatt gaattttgat tcgttgaacg attcgtcagg ccaaagcagc gaatctattc 75660  
 gcgaaaacaa ccaaggacaa ttgactttaa aatttaacag tccgcgcata aaaactatgc 75720  
 gcattttgca cggcgacaat aaaatcagta aagtgtgcgt cgccgaacgt cactgacgt 75780  
 acagtgaaat aatcgatgaa ggcaatcgtc ccgtaggcgc aaattgcgtc tttatgggca 75840  
 ccataagcga accgtcgcga acgtcaacat tgaatcagca acaacaacaa caacagcaat 75900  
 cggcgggctc atctttgcct accactgcaa atagggtcac agctaatttt gatattaac 75960  
 aattcaaaaa cacatttatc gtgttcaaaa atgtcgaat gataaagatt aaagagagcg 76020  
 ccaatatggt acggtatgaa tccgacggca tggatatattg cttgatcgat tcgcagtcta 76080  
 ccaccgtgcc cgacctaaaga gaagtgtcat atcccatcgt agtgtacact accaatgcta 76140  
 atgtgcaatt gaaactcaag gaatggagct atgccagat aatgatgcc gggactatgt 76200  
 ttgtcaaaaa tgagacttca tttagaattc aataaataaa attgtattat ctttgaatt 76260  
 gatgttttat tttataaatt tttcattatt attattgtca ttattacaca gacatttgtt 76320  
 atcgtttaat gtattgacac aatcgtctat ttctggatcg aaacaaaagg aatcagaaca 76380  
 tcgtaacatc attgctgtag gatgtaaaca caagataaac ttttgacaat catatttatg 76440  
 cggtaacctg ccccagtaat tatcgcattg tacggtaaca tcgcacgaag ttgaacactg 76500  
 ttgtgtttta ctgtcaaaac aagagggaca cacgtgcaac gttttttcag ggcattgtac 76560

ES 2 555 165 A1

ataagtgtcg caataagcat atagatatct gcctgtgaat ccggtcggac acagattgtc 76620  
 gtcacatcg ggcggtgtta ctggtggcgg tgggtggtga ggcggttaagg gatctggtgt 76680  
 tataggtttg gacataaaat gagacaacat ggccacaatt aggtatacaa gaaaaaccaa 76740  
 aagtattgca tattgaggac tcatatztat tatttgttac acttagcact taaaactagg 76800  
 tacatttaaa ttaaaatcat ttttattaaa tgacatatct aaatttaca atactttatc 76860  
 gtagggctca tagtgttttt caaaagcttt acgaaattca gcacacaaag ttgtttcgta 76920  
 aaatTTTTga taatttcttt tgcgtaacaa tgcacgcaaa aacttatcca aaaatggaac 76980  
 agccaattcg atggctttat ctactttagt ttcgtcaatg ggtttggcgc ccggtcgcga 77040  
 ttttactttc aaaatataca cgatcgcttc caatggacta ttgttcaaat ccaaacattt 77100  
 tagattgtgt tcgtgtatcg aatccgattt taagatttcc ttgtagtaca cgtaaccgtc 77160  
 tttaggatta cgtttataca tgagaatgtg cgataaaaaat aaacgaaccg gttttgtaag 77220  
 atcttcgaaa tacgcttttt cctgtgggta tttcttgttt ttggcatgaa agtatatcga 77280  
 accattgaat tgcacgact ctaaaaattc atgatccgta tacactacac agaactctgtt 77340  
 gcgaacgccc ctgtcgtaat cgctaattgtg taatggtttg ttgttgacca ccaacaattt 77400  
 gtaattggct tcgtatTTTT gactaccctg atatttgccg cagacactgt tgcttttgct 77460  
 cgaatcggcg gtgcttttga aaaaagaatc gttacattct ttgagttcgt taatgacgta 77520  
 caattgcgaa atcaatttgt tggcctccat ttcgtcagtt tcttttttgg acaaggtata 77580  
 tttgtccgcg tcgcttttat gtactacaat aatggattct agcagatcga aaaagctaga 77640  
 tttgcccgag ccgggttcgc cgttcaaata tataacaacat ttttcgtagt cggtcggtat 77700  
 gcctaagcta gctccaaaat gcatcattaa caatgaattt tttacattaa aatttgtaag 77760  
 caatctaaaa taaaaataac cacgtacaac ttgtttcaca aatagcggtg aatatgtttt 77820  
 gacatcgatg cgcgacatta ttacacgcat atagaaacga gtcaaccatt tggccaaatc 77880  
 gtccgacggg ctggctacaa ttaatttgtc ccaccacaca ctatatttgc gaagtatcac 77940  
 tattgtattg gcataatttt tgtaaaaaatg atcaaaatac tgttcattac tattaccact 78000  
 aatataatca ctattgccat cgtcattgca attatttttt ggtgtctttg caaaatcatc 78060  
 atagtcataa ttgtcagcgg cggtgacgac gacattgcta tcgatggcag cgactgtact 78120  
 gtcttccatc gttagaattt ttaacaggat atttgacgac gaaaattcat atagtaacat 78180  
 gtcaatatcg atcgtgtcca atttgttga caattgatcg attagctgta accgacgctc 78240  
 gtacacgata ggagcatatt tttcaattat aacgtcgttg gtttgagcgc ccaatatttt 78300  
 agtgtatggt tcgggvcgat agtgcaaaaca ccaaatcaat tctacaagtt gagcattgtc 78360



ES 2 555 165 A1

acaaaacaac tcaaagatta atgtcaatth gaaagcttht atgttgacat tcatttgagc 78420  
 gacgcacgaa caagaagtct gtgtcgtacc tgcttcttha cattcgacgc aacgtaaatt 78480  
 cttaatgagg tctgacatth tagtatcgtt caaataaata ccgtatatga ttaattcgtt 78540  
 tggatgaagag ttccagatth cgtgaaaata ctggttcaat ttagaatggt ccgctgttht 78600  
 gcattgacga caattgtcga acgaattaat tatcgacatg ttagtthtga tgactthtatt 78660  
 gtcgacgacac actthtgcca cgtgataagt tthaaaaatt tccatttcat acttggcatt 78720  
 gttcagcatg taatcगतag tthccttggg taaaaattca tthtcatcga tataatctaaa 78780  
 cggattgact aagcaattgc caattatgaa cggacaacta ttgtgataat gattgatgaa 78840  
 cacattgaaa acaccctgtt cggcaaaaaca caaatacttc caattattaa atthgattgt 78900  
 ggacaattht acgcttggtc ctgtthcgtt tactthgaac aattcatcgt cthththcac 78960  
 gggaacatag tgthtgccgt tgaacacgta aaagctgcct tgagactcga gthththcaa 79020  
 aaaacccaaa cacaacacat taggcggtaa tttacaagtc ataaccctth cगतatgtgta 79080  
 tgcccatcgt tcgttgaaac tcatgtcgtc attgagtgaa tthaaatata tacaatagtg 79140  
 tatggcataa taatagccga gtagcacgca aggattthcc attgaaaaaa aatgtaaact 79200  
 atcacaaaaac thcttgata ctcttgtcga caattgaaca tagggatcac atcgtgctct 79260  
 cactthcacc aatgattcgg catcgttctt gtagagcgtt aaacataaca gthccaagta 79320  
 gagthtgatg tcggtctcac aaaactcga tcgthtgtcga ctgaccatth tccagacaac 79380  
 aatgattaaa taatcaaaat tgaatatgth actthcgtc aaataacgaa tcaaaacgtc 79440  
 accgtccaca cthcttgat thtgacagccc thcगतcatg ctgththtga ththgtccaa 79500  
 actगतatcg atthcgttht tgatgagthc atagththca ctgctगतg ttatgththt 79560  
 gattatggth ggtgagaatt thtgactth cacagththca tagthtactaa aagtcttgtc 79620  
 gtcaaacacg cgcatactac gcaaatगत ctgaacगत tcgctaaact thggcgccgt 79680  
 aacacattct tgcगतgga tatगतcacg aatatattca aacगतctt tgctcgaata 79740  
 caccagthtg ggtaggatth tgcatacacc cthgctgccc tccगतatgc গতatगतgaa 79800  
 cagtगतatcg thggaatcgt taaaaatcga atgtccgthg acaaagagcg ththtcgatt 79860  
 gcacगतatg cacaattcga cattcaaaaa atgthccgga taccaaacga atagattaac 79920  
 atthccgagg ctgcगतthg gcggcaacgg cacatactcg cगतगतcga thtcaaatth 79980  
 gagththcaa tacaaacgcc atccaaaata agaatctca atatthggcc agtacacgta 80040  
 gtctcccgcc gattcagtht thgtggcata thctthcgcg thgctcatca caaatthact 80100  
 gaacgaaatc gagtcacgca cagctthcga atatcgtthg aatataaacg gtctaathth 80160

ES 2 555 165 A1

gatggcgaaa tagtttcctt gtacacacca atcgtgactg tctatacttt ttacatgatc 80220  
tttcgaagac gacgcagccg ctccaccact atcggcatca acaacaccga atatttcgtt 80280  
cacatgcacc aaattattgt tggcaatcgc gctattgttg ttgcatgatt tgtaattgca 80340  
tcgcgtttgt ttagtagaaa ctgcgacaat aagtttttcc agaatttgat aggatttaat 80400  
taaaaaacttt tcctgcgtgg cactatTTTT gaacactata gtgtcaacac accccaaatt 80460  
gacgacggtt tcattgtccg gttgttgaat acgattaana atgttctcaa atattgcgtc 80520  
aacactaatt ggtgcgggtg ccattgtgtg tctattgatt ttttttatcg tgctcgcct 80580  
tttaaactct tatcgtaata acgttaaaaa attaatcgag gaccacaaaa ggacgttgca 80640  
attcggcgcg tatatagacg tgttcgattt gagcacatcg tccgcgcacg ttgaacgtct 80700  
gtttttgata cgtcccgaia atgttgtgtt atacaatttc gacggcgctc tatggtatta 80760  
tttggaatcg ggtagcgtgc tatgtccgcg cgaattcgcc atcgttaggt ttacgtttaa 80820  
cgacatcaaa actgtcaacg aaagcggctc gttcaatatt gtctgtacia atgtgaatgc 80880  
gttgacttta atagaacatt ttatgactct aaagaacgga ctgcgccgacg agagaatcat 80940  
tttgaacttg caaaacatta atttcagtat cattgatgtc atcaatctgc ttatacacia 81000  
aggatacgtt tatctagaat gattgtacgg aaaattttgg atgacatcat ttgttatcgc 81060  
gttagtgaca atattatgtt ctagaaaaaa acatttttat tatctatatt gttgaacatg 81120  
ctttcgtatt cgattacatt gttaacgata atatcgtgat acagttgcca gtcgttgatc 81180  
ggttcagggc atttgtttac gtgaacaaaa tagtcgtagc catgattgtt gacggccaaa 81240  
tcgctgacca gtgttatgct cttgatataa ttgatacctt gtttacgcaa ataccaciaag 81300  
actattcgtg gcgacttcgg taaacgttta ccatccggca aatccaaaaa aaacggtttg 81360  
tccaciaaaca ctcgtttgta atgattatcg acgaggactc gactcgtcga cggatgatgat 81420  
gattttttcg ttttatgacc gccgcatatg actacgtcga aataattttg tagattacat 81480  
cgatccatgg aatagggcag atgatcccga tcaccgtacg accacagcat caatatgaaa 81540  
cctttcgttt tcaattcggc tagactgtcg taaacgaatt cgtcgcgaat gtttacgttc 81600  
gtttcgtctg tgatcaatgt gctgtccaaa tcgaaaacga tcacgtgagg catttccaac 81660  
acgtaaattt ccatgccgag ctggtaaatt tccatatgac tttgaacata ccattcgttt 81720  
aaacatgcgt acatggggaat tttttcattg acaacataca cgtgtcctaa agcagacgtt 81780  
ttgtaggcgg ttttcaaatt caatctcaaa tctcgcgatg cgtcagcaca tcgaagcact 81840  
tgcataaagt aacgtgacia atcgattttc gtcgatgtaa tgtcatatcc gtcattgccg 81900  
tggttatcaa tacgaaaaac gacgtactcg aacagttcgc gatgtttaaa accgaccata 81960

# ES 2 555 165 A1

gccatgtctg	cgtaactagt	gaggaaaaga	acgtgtcgtc	gaatcagcgg	atctcgcaat	82020
ctgagcgcga	cccacaagca	atgcattgct	accagttgta	tgtgattttt	agtgagtttc	82080
gagagaagaa	tcaacataaa	caattaatcg	atctcctcgt	cgaacactat	ccgtcgaatg	82140
ttaaaaacaa	aacgtttaat	tttcaaaata	ctggccactt	atctcattcg	ctgtatgcgt	82200
atgtgcccag	tgtgactaat	gcagaacgtg	aacgcaaaca	gattcgacta	tccacagaat	82260
gtatacacia	actgttcgtg	aacactataa	atgattttaa	aatgtacggg	gaaatattcg	82320
atctaatcca	caccacgccc	gagtacaaaa	ttaaatacgt	gtgtccgtgc	caaattatgc	82380
tcgacaaaacg	tgacgctatt	caatcgtacg	tggacaaaat	taaaaccaa	aaatttgaca	82440
gtaaaccgccc	caagttaaaa	aaagagccca	tcgacaatat	tatgtacaag	tactctttga	82500
attggaaaaa	tttactcatg	aaaaaaaaat	accacaacia	ttccaatcgc	ttgcattcga	82560
acaatagtat	cgctactagt	tcgaattcga	acgttacgtg	tactcagaca	tcgtcgtcga	82620
aaacaaccga	tgtatattac	cacaacagta	tttacaagaa	gaaaaggaga	ctaaaaaaaa	82680
gaaatatatt	aactgacgaa	ttgattttat	ttaaacctat	taacagttca	ttaaaataca	82740
aattatattc	cataaacgga	atgtcattac	gcgcgtgtca	acacagtttt	gtgacagtgg	82800
aaaaacagac	gcgcgcaggt	gacgagattg	tgtccttcat	aaagtattgt	caaatttgca	82860
aaattatcgc	caccgcagat	gatcaataat	tgcgtcggct	gtacgaatag	gggttcgaag	82920
atcgtctcgc	accaccgctc	gaacgtctgc	gaccaccgct	cgaacgcctg	cgacctccgc	82980
cgctgatct	tctacgtccg	ccagaatttc	ttcgtcgtct	tccgccgcca	ccaccaccag	83040
atctcctcct	accgccgcct	cgtctaccgc	caccgctgga	actgcgtcga	cgaccgccgc	83100
tagaactcgc	tcgaccgccc	gaacgtctac	ggccgccgcc	gccgcctgag	cgtcgccttc	83160
caccaccgct	gccgctgctg	ctttgagtgc	ttgatctacg	tcttcggtac	atcttgaaa	83220
taaattattt	ctatggcgga	gattgttgtt	tttttcgtat	acaccttata	aaataattat	83280
atctctctac	gtttcgacga	tgtcgacggt	aattgtacat	taagcgaatc	gctacgcagt	83340
tgttgtgctg	tcaccgttgc	gtcgcctatac	tctcgaatat	tgtccattga	tttgaatata	83400
ttattgtagt	cgtcgggagc	aaatttacia	ttggccacag	cgtaattttc	catagttgtg	83460
tagaacagag	aatttgctgc	attgtagaac	atgcgttgca	acgaaaaatc	gtccatcaac	83520
ctgactaatt	cctcgatgaa	atctgaatct	tgacaatagg	gtattttcga	ttcttgaccg	83580
ttggtacatt	gtggttccag	tttgaaaatg	acatcggccc	ttccattat	gagttcttca	83640
atgttacacc	gtttgtcgcg	agttaatttc	gaactttgca	tgagcataat	tttaggaaat	83700
ctactaattg	gataattcat	tactcgtccc	aatgtaattt	ttaacatttt	tacatttgta	83760

# ES 2 555 165 A1

aaatctataa	ttgaagttgg	taattctagt	agattcttga	gaagcgccac	aatattctgc	83820
atatcgattg	gcgacatggc	aggcatacat	tcgtaatctt	cagacatggt	tgtttcta	83880
agttgaaaca	acggtttgta	ttgaggtggt	ttattcaa	atatcatgca	agccactatg	83940
tcttttacgt	aaaattcggt	ggatgtggtg	ctgtttaatg	tgtaatgctg	caacaatcgt	84000
tgacaacacg	agcgtaacat	tgttagattg	ctgctcacat	ggctttgctg	ctccggtaac	84060
gtggtgcgaa	acaagttgag	taaatttctt	ctcgacggtt	gtcgttgcgc	agataacttcg	84120
accgttggcg	acgtttgtgt	attattagta	ttcgaagggg	gatacgtata	ttgactcgca	84180
agtgcagcgt	tgttgtcggg	gcggtctatt	tcggcaatac	gcgccgttgt	aacccaaaaa	84240
tccactagct	catcta	caaatccaag	gtggcgttag	catccaccag	cagcggaaaa	84300
aacttaggcc	aaatcgacat	gttcatgcgt	ctgtcaattt	tgtttttcat	gttttcaatt	84360
tccaaaaaaa	gcataacccc	actcattttg	gcaacgttta	cttactttga	aattttcaaa	84420
gtcactgtag	tttacgcggc	attgcctaca	aacttattgt	caaaaatac	actaaataat	84480
cgcaaagttt	ctatggcttg	catagagccg	ttcaatttga	tcttgtcgtt	accgttttcg	84540
ataacgtcca	acaatcgttt	ggctacggcc	gattgtttag	ccaaaatac	caaacgtta	84600
cgtttatcg	gcgtcggatc	ttttagatc	gtactcgcca	aagtgtcgag	ttcgttcaac	84660
gattgtacaa	actcggcaat	gggcacttcg	ctgacatttt	cttcccaat	cgatgaatgt	84720
ctacgacgat	tttgacgtcg	cgaagattgt	tgtcgacggt	gacgcgcttc	caactgaatcg	84780
atggtttcta	tcaggtccat	tattgtaaag	ataaaccagt	gctgttctgg	ttgattagta	84840
cgcttatttc	tttgtcaaga	tcgtatttta	cacacaaatt	tcttatataa	tgttcgggaa	84900
ctaggagatt	ttccatcaaa	gctacgcaca	aatcgagttt	tatcgttttt	aattttctcaa	84960
taaattgttc	gaactcggtta	ttgttgaac	ctttgaatag	catacggcac	acgttgcgta	85020
tttcgagttc	cgaagctgac	aaagtcttgt	tgggtgccgc	gtccaaatag	tgacgcatat	85080
aaaatccagt	gaacaccacc	gaggctactt	tattgatctt	tttcaattta	gtctgatgac	85140
caatctcgtc	catgaaacgt	ttgaacgggg	cgaacaattt	tatatgatac	gaactcatgt	85200
tgagcgaaca	caagagcatt	tccagttcgt	tgtcgactag	accgacggtg	acgcggcgac	85260
attcgttaac	gaacggttga	cacattttat	gattgacaaa	attagacgtg	gacttgtcgc	85320
acaacagatt	gtacaagaat	tgtgcaaacg	aattggtgat	taaactgtca	gcgttgaaca	85380
cgttgttttc	gtcaaactcg	gttcgcaaca	atatattcaa	aaataacggc	aagccgaaca	85440
tgggtcgcaa	gaatatgtcc	caaccgtctt	gtatgccac	atcgaacgcc	gacaccgacg	85500
ccgacaaata	cctacaacga	cactcgaaac	aaagcaatcg	attgtcgccg	cacgaagaac	85560

ES 2 555 165 A1

ataatgcgct cagttcgttg atgtaggagc ttagaacggg tctataatat ttgccaagat 85620  
 atttcataat aatctgaaaa ttaggcactt gtttcatgaa ctcatcgcgc aaaaacaaac 85680  
 taaatatacg ctttatttca ctggtgttct gtttactttc gaaattgttc tttatggttt 85740  
 cgacgcattg attgaactct gtaaaaaaag taagacctcg cactggtaca tactgtttct 85800  
 gatcgaaata aactgagaat aagaacgtca atgaatcgat ttcggacttg gttaggcgag 85860  
 atccgaaact aacgttttca aacacgtcat atttgttgaa acgcaagcaa taatcaatta 85920  
 gtgtagtgtc catttttgat taaaaacgaa ttttttattc acattaagcg accttataat 85980  
 attggtgaat atttattttt aagcgtacag taattttcca tattacaatg aaccaacaat 86040  
 atcgcgatgc gataagaata caaaatcgta taatcacata cagatttggt ttggtgagaa 86100  
 ttttatatat acgtcgatta tatcccgagg aaaccggcaa aagttagat cagattcgtg 86160  
 acagtttaac acatatcgta ccgcatttga aaaatctcca acaaacatt gcagatttag 86220  
 ctattcaaga tgcgttacia gagatcaatc gactgcacgg tttggccacg ggtaccggtg 86280  
 aacatttacc caatacgaca aaaacagcga cgactagttc ctatttactc gatacacaag 86340  
 aaactatcgt cgacatgcc cctgagtatc ctggccaacg taatgaaagc gaaacattgc 86400  
 cagcgtcgac ttcgattcga caaaacacca atcaacaaca cattaactgac atggtaacga 86460  
 tcggtgaact tatcacgaaa ataaaacaac aaattcgaga cgaaaggacc atcgacagtt 86520  
 taaatcgtct agagacagca acaaaatcgt tgattgatga aaatgctcaa atcgaaacgg 86580  
 ttcgagaacg tttgtctaata gtgacgttat tgttcaatgg agataatfff ttagaacacg 86640  
 atcatttaca acaaaattgcy aactctatc aaaaatatag caatcgggtc attgattatt 86700  
 ataacgcaa catttccaag tttgtagccg aactaaaaaa atatcccaat ttgatcatgt 86760  
 cgcagtcccc gtcggtgcyt aacgctttgt cacatatatt acagtatcca aaaaatggtg 86820  
 gcgttatcaa aatcagcaac gcacaatacy aagatataac taatgccctg gtcaaagcca 86880  
 caatcaacat ttatggaaca atgcacggag tacgatatac tcaaccgtec cegtactt 86940  
 cgccagtaat cgaaccgat gtaacgacag acgatgagaa cgatacgttc gaggcaatgg 87000  
 aaatagacgt tcctcagcaa caacaaaaag tgcggcgcaa acgcaaagcc agaactcggg 87060  
 caccgacaac ttcgaacgaa aaacgacgag ccgaaatata gagtaacatc gtcgaaccgc 87120  
 cgacgattgc agatgttgtc acaacagatc aaaccgtaat cgcaccgaca cgtcgtcga 87180  
 taccaagtta cacggccgct gaagcgggtg atcgtgcaaa tttgtggat aaaaccgcc 87240  
 agcaatatac gtctgtggca tcgacgtcaa cgccgacttt gtttcgtttg gttttaaaca 87300  
 atgtaccaga tttacaggat caacatttaa tatacaaac aattgatcta atgatactc 87360

ES 2 555 165 A1

tggacgtcaa caactatgaa catctgtttg ctatgattaa acaaatgaat ctgtccgtgc 87420  
 tcgacaacaa tgttcatttt caggaaatac taatgccat cgcatattat ggcgcaacaa 87480  
 acgaatccgt cgtgcactgt atttggtttg ttatactgtc atggcgttac tttgttcaat 87540  
 gtgcgcaaaa ttttacacaa atccgattgg cgctggctgg tcagaatfff cgcgatcctg 87600  
 accgagtcgc tttgtatttg ataaaataca actatffata tttctacagg caatffataa 87660  
 gtaacatact agctagtaag cgtaccccat ttcgtaacgc taaaattgaa aacgfcatac 87720  
 gcacacaaga tattgttgta caaaaaacct acaataaatt aatgtffaat ttcgagaaac 87780  
 cggcgccgaa ctccgaacgg cctatagagc cgfftagtact tffaatggcc ggcaacaacg 87840  
 aatgatgctc gttctagccg tattffatfff gttgtcattc atatffgctt tgggtgcctt 87900  
 gtatffgctg agacagaata aacgcgattt gcgacgtcaa ctgtattatc aatacaataa 87960  
 tattcccga ccatagtaa gtctagtaac cgtacacaaa ttgaagactt tacaataaat 88020  
 tatttcaaca atatgacgtg tcctfftaat attaaagtat gcatcagtga acgattcfff 88080  
 gctfftcct acgaatattg tattccacaa accgatctag gcaacgcacc agffctgcaa 88140  
 ttggtcgtgt acgtgccaac cgacgacgac attcaatatg tcgacaagac acagffataa 88200  
 gcgcaattcg attctatact tgtgtacaga cacgaaccga gcgacaaaat cgaaagtaga 88260  
 gccctcgcga agaacgctac agccactata gffactgga atcccattgt gcccataaca 88320  
 gaagtgggcg ttggtgagac gcgcgffttt agcgtactgc tcacaaacag tctgffctat 88380  
 tgtaacacca tgatfftaga tggccaagca cccatgtgtc caatagaatt cagacgcgac 88440  
 gtcaaatacg acaaaactgat accgatcgtc gcaaatacgc cfftgffca cgcgcgagaa 88500  
 ctgctcgcag acaatattaa tgactffttg atatgcttca atffggagac ctcaacaatg 88560  
 gtcaaaatat tgaacgtcaa acgtgtactc agcatgatgg gfffftagaaa tgtaccggca 88620  
 cgttacacta tcaatffgcc cgataacgaa gtcgacacca tctataataa attgacatgg 88680  
 gaacggactc gtcgtctaat gaaaggagac gffccagtg ccggcgggcg atgtctctac 88740  
 gtaaatcgta acgcgctff cgtcattaga caagcgcagg aatffgtggg tctgaaggat 88800  
 tattcgcaat ccattgffga tffftgtagta aaatffcaat cgtcatcat accgtacatg 88860  
 atagtgcccg acatattaat caaactgaac aactagAAC gffffcaaca tgtacgffta 88920  
 tattgtcaaa atgacagffa cgcgatcaca tctfftggtc ccgtaccca caatffgcc 88980  
 gaagacaatt ctgtcgcgff cgattacgc gacataaaca acagcaaca tffgffcgat 89040  
 gtgcatcaga aaatatctag cgacagcaac attgacggac tacgagtgct ggcaatgcgt 89100  
 tacaattact tffftctaagt gtcattacaa ctaataacat tggffffttg tgatacgtta 89160

ES 2 555 165 A1

attatgcgac atagaaacgg aacagttgcc gtattcgccg ataataccgt gccggcctcg 89220  
 atactcgatt acgatcaaat caatcaagtg gttacgcgaa atcgcacatt tttgcgtgat 89280  
 ttcgtttttg tcatcgccag tttggtgata ttcgtcatga tcgtaacgtt catagcttta 89340  
 atatatagta tacaaaaatc gctagaactt caagtcgcac gcaaacaaaa attgaacgaa 89400  
 acattattgg ccaattacga ttaccgtact cgaaatcgaa taagataaca attttgtaca 89460  
 tatcaatata ataaaattca aaaagattat tttcaaagcg tttcattaat acaattatat 89520  
 tttaaattta aactgattag cgttgggatt gtcataataa aagtagttgt cttgtcgttt 89580  
 gatcacgttg gattgtagat tgcccactgt caacgataca tacgacagag gttgtagag 89640  
 atcatcaatg ttcagccgat gattatagcg cgatctgttg gtggcgtcgt tgatggtcac 89700  
 ttcgtagtt tcataatcga caagtataat gtatggaaaa ttaataacac attttatgga 89760  
 cgaatcgttc gtttctatta ggaacgtgtc ggggtgtcaa cgaataatac tagtgtcatc 89820  
 gtattggtgt tgactttgaa cgagcaaact gaaacacgat gtgcccgtac cgttgttgat 89880  
 gctttcaaag ctaataatct gttcgacggt ttgcatgttt gccacatcga tggttcttat 89940  
 cacaaagttg gacatattgg gactgttcac tatgttgtga tgcttggcag tgacacgatt 90000  
 atacgatata atattagagg gcgcggtcca cgccggatcg ttgggcaaat tgacgttcaa 90060  
 gtctcgagcc aaaatgacac agcgggcatt cgatgacaac atctgcaaag cgcgaatctt 90120  
 gtcgtacact tgcgtcatgc ccagtcgatg gtacagtgtg taactgaaga attcaatgtt 90180  
 caattctgca aaactacaat gctgagccat aacaccgca ttggtcgtag cgcatatacc 90240  
 agtgtaagca attttcggat gaaaactgct cgttgttggt ccggtcgtgg gcaccgacac 90300  
 tataccgttc aaattggtcg tgagtaacac tcctgattcg atgccgagca taccggaacg 90360  
 gtattgtatg atcgctccat cattggccca tattttgcca gtcatagcc acagaggcgc 90420  
 atgaaggttg ttgttctgat cagcttcgta ataagctatt tcgggcgatt gtcccaccac 90480  
 cgaaccaaag tacgtgtag tgcgtaggaa caaaattttg ctataatcac cgctgacgac 90540  
 ttcgtttttg taatcgatga acgtaccaat aacgttagaa tagttgctac cctgtcgtgc 90600  
 tagaaccgcg ggattggcgt aacctctagg actgccact aacgatatac acttttctaa 90660  
 attgtacatg ttggcaacgt cgtcgccaaa caaaaagttg taatagctga atgtgaaata 90720  
 actattgatg agataaccgt aggctctaac atcgggtgtg tcgaaataag catagtcgta 90780  
 atgtataaccg ttgccttgat gaaccagcgg aaaacgaatc agatcgagca cgtaggccat 90840  
 ttcgcgttct tgcgcaattt gccggcatga atatccgcg aacaattgtc cataagcgta 90900  
 cggtagacc atgcgcatg cgttgccggc ggttcgacgc cagcccatcg acatggtcgg 90960

# ES 2 555 165 A1

ttccggtagg taataacgaa gcacttcttc cacgggcgct gttaaattat agaatccccg	91020
caaaacaata caagtgtttt ggaaaaattc cggcatagta atactgaaat gataccaatc	91080
cactctttcg ccccaaggag ccgcgtttat cggcgccgga aaaggtaaac gatcgtgtat	91140
tagcattagt gccgttttca aatttggtgc caacgttgcg tcatgataca acgtatcgcc	91200
cactgtacta aagcgtacac cgtaaccgat tagtgtgtgc agagccgtgc caaaatctga	91260
agcagcctga aacggttgta ggccaacaaa aatgttacca tcattcgaga acagtcttgt	91320
tggatttacg attttctcgg ctttttgcac aaatttcggc accaacgtcg ccatatagtg	91380
ttgttcgaat atttttaaat catcttgtgg gggcgaggc agcacagggtg gatttatttg	91440
aaaacatggc aatatattgc cgtttggtgt gcgcaaataa aacacaataa ttactacaat	91500
agctatcaat acagcaatta cggcacaacat cataatgtat tcgcgataa tacttatttc	91560
atgtctcttt ccattagcat tctaaaatac ttccaaatga acagatccat gtacaatatt	91620
ttattatcgt ccacgatttg ccaaggttta acatcgccgt agtagttgat cacactgggt	91680
tcgagatttt tgctgagacg ttgatagttg ccagcattcc atacgtacat tagggacaat	91740
tgagtcaacg taatattggt tttgatcaga gcttgagaa atatttgttc atcaaaaccg	91800
ttgtgatagc gattcttcat tagacattta ttgtttttat tcagtaactg ttgaatgggtg	91860
ctgagcaaat ctttatcggg attcaaaacg accgttcctg ttttgccaa aattttgtta	91920
tacctaaaga acgctttcat attggtaggt gtaatcgtgg caccgtgtgc aaaactatca	91980
tagtatgtat aatattcgga acaaaaacac agtgccggcg ctgtcaaac gaacaaatga	92040
tcaatgttac gaatgaccaa ctggtcggcg tccaagtaaa ttattttaga ataatcggac	92100
attgacaaac attgccattt ggtaaacgaa tagttaatcc atttgccgta caattgatcc	92160
tggcgccgag ttaacatttt cggacaagag tattcgataa aatcgacaag taccactcga	92220
gtatagtaac gaataagcga ttctctagcg tgatcgctga catcatttgt tatcatgcat	92280
attaaatcat gtttgggtacc cgatagtaac aaacttttag ctaataccaa tgcgccttct	92340
acgtactcgt cgccgagcat gaccagtgtc acgtacgcat acattccgat atctccttaa	92400
caattgtacg cgaataccaa tcaccaaact ttgcccgcac tttttgtaa tttatcaaat	92460
gttgcccgga cttttcaaa caaatgatgt catgaagtta caatgttatc tcatataata	92520
taatttgggt gtggcatgaa ttaattatta gcaaaagatc acggctcgtt tcgaacgaaa	92580
agatccaaga ccagtttaaa aatacgttat ctttgggctg ggcgagattc gtaaattacg	92640
tttgcgattg gacaactttt aaatcacgcc atatgacgtc atttgttttt tgggtcaagc	92700
cgtggaatgt tctagaacaa attttatcga tctttgccga cggtttcata tgaaagcgcg	92760



# ES 2 555 165 A1

ggcgagtttc	gaatttatag	atgatgcaat	attttaaacy	aatgacgtaa	tttgtttttt	92820
tgggtcacga	agcgaaaaca	aagatcacgg	cccgtttcga	acaaaaaaaa	ccaagactag	92880
tttgaacatg	cgcgaaaatt	tttattttgg	tagatgatgt	catttgtttt	tttgggtcac	92940
gaagcgaaaag	atcacggccc	gttttgaacy	aaaagatcca	agactagttt	aaacgtgcyg	93000
gggaaatggt	atcttcggta	ggtgacgtaa	tttgtttttt	tgggtcacga	atcgaaaaca	93060
aagatcacgg	cccgttttga	acgaaaagat	cacggccggt	tttgaacatg	cgcgataaat	93120
gttatctttg	ggcgtggcgt	gatttgtgaa	attcgtatgt	gattggacga	ttccaaaatc	93180
acgccatatg	acgcaatttg	ttttttgagt	agtgtcgtgt	gcaaaatgtg	tttgaatcat	93240
aaattgaagc	aaaagatcat	ggtccgtttc	gaacaaaaag	gttcaagaca	agttgcaaca	93300
tgcgcgghaa	ttttggtaga	tgacgtaatt	tgttttttagg	tcgggcatc	gaatgttcta	93360
gaacaaatth	tatcaatctt	cgccgacggt	ttcgtatgaa	agcgcgggcg	agtttcgaat	93420
ttaaagatga	tgcaatattt	taaacgaatg	acgtaatttg	tttttttggg	tcacgaatcg	93480
aaacaaaaga	tcacggcccc	tttcgaacga	aaagatcacg	gcccgttttg	aacatgcyg	93540
gtaaaatthc	gtgtaaattt	aaagtgtggc	gtgatatgac	gtcatttggt	ttttgggtcg	93600
agctatcgaa	cgttctagaa	caaatthtat	caatctttgc	cgacggthtc	gtatgaaagc	93660
gcyggctagt	tttgaattta	aagatgatgc	aatatthtaa	acaatgatgt	catttgthtt	93720
ttgggtcacg	agtagaacga	aaagattacy	tcctgthttg	aacgaaaaga	tccaagacta	93780
gtttaaacad	gcygghghaa	tgttatctat	atcgatgacy	taatttgtht	ttcaataat	93840
gccgtgtgaa	aatgacgtaa	tttgthtttt	tgggtcatag	atcgaaagca	aagatcacgg	93900
ccagthttta	acgaaaagat	ccaagactag	tctaaacttg	cgcgghghaat	gctatctttg	93960
gtcgatgatg	tcatttgtht	ttttgggtca	cgagtcghaa	caaaagatca	cgccagthtt	94020
tgaacghaaa	gatccaagac	taaaaatacy	ttaactgtgg	gcytaacgca	attcgtacaa	94080
ctcgthttgt	attggacaac	ttttaaatca	cgccatatta	cgctatttg	ttttttgggt	94140
caagccghaa	aatgttctag	aacaaattht	atcgatcttt	gccgacggtt	tcgatghaa	94200
gcygghghcga	gtttcgaaatt	taaagatgat	gcaatattct	aaacghaatga	cgtaatttg	94260
ttttttgggt	catgagttga	agcaaatgat	catgggcctt	ttcaatthtt	gaatcatata	94320
gttttagcgat	atgacataaa	gccgthttta	acgaaaagtt	tgtthttatac	gaatgggtgt	94380
catttgccgt	ttcghaataca	acgggtgtga	acattgctgg	gacatthttg	atagatgatg	94440
tcatgctaaa	attgtghaata	ttacgcagac	atthttcgata	tagatgatat	catactatta	94500
aacatataaa	aatatgatgc	aataaaaaaa	atgatgtcat	ctagttgacy	ttgctthggc	94560

ES 2 555 165 A1

gcaaattatt ttggaattht tccatgcata tttcgttatg atatcatcgt taaatacgtg 94620  
attgtctaaa atcgatcttt gcggacaatt ttatatcaaa atgccggcaa atatcgatta 94680  
actgaataag caagcgtacc atcatgtatg ttcagttgac ggtgthttgtht ataataattat 94740  
tagthtttgtht cgttaacatt ttgtacgtag taacaaaatt aaactacaca gagaaaaaag 94800  
cgacaagtht attaaacggc gacatggaat tgtcgtatca tcaaaacggtht ctagtcaatt 94860  
gcacacacac tccggtacct tgcattgtaa cccagcaatg tttagataat tgtgccagtht 94920  
tcaatatgat aaataatatg gaatgtgatc agggatthttg tactatthcgt gaagcgc aaa 94980  
gthcttcaaa taacgacaac gacattgaat gtgacgcaac caaaggattg attaaagtht 95040  
ttactgccag cgaatthtgc atcaatcaat tgtgtataag cacgtatcgg gacgtgthtcg 95100  
acgacgacgg cgaactgcgt cctatataat gcgaaaacgg aacggthcgt attgatgtgt 95160  
tgaatcgacc gthttagcgtg accgattgtg aatgtgctcc cggthtataaa cgtatgatttht 95220  
ttcaacagac tgctthtgca cgcacagtac cctthttgat accaaatact gcggtagcttht 95280  
tgtatthcgaa aatthtatcaa taaaatatgg tgttagtaat aaataaaaaac tctgctgccg 95340  
ttgccagcat cgatthcgatt agcaacgatc gcaaagagaa acgattgtgc atatggaatt 95400  
tggtagtgcg thattatatt cgcaaccac gtattcaatt catgthttaa cagcgtcccg 95460  
gcgatgaaat aatacataat cgacattgga caaacattht ggaaaattgc tatatgtgtg 95520  
aaacagaaaa aagacgthttg thgtcgtact tgtcaaaact atacaaacag tathgtgtgg 95580  
atcagatgcg aaacgthtgat gtcgacgaac tagataggat atggthtact attgatgatt 95640  
tgtgtaataa atgtcgttht tgatataatt thgtthgttht tathththt acacgtacgt 95700  
atatgtatcg thctactgaa taagcgcgt ataaaattht tacaatagaa acgacgacat 95760  
ggccgthgaa caatthaaac agctcaatga cattcaaaaa taththgtcgc aggcagthcgt 95820  
agaggcttht aaatthattg gcaaaaatcc tgaagcgtg cggcaagthc aathgtthgt 95880  
gcaattgatg aacactcgtg gtagthtgaa cgaattgcga cagaacgccg tcaatattat 95940  
cgatthcagac attaacgagt thgtgthttaa tacaatagct gaaatggcac tgatcaacga 96000  
cgataccata acgatggthc agagthtgcgc cgactcctthc gacgacgact tccaacaaag 96060  
acagaacat gaggaacgt tgcaccaac agaaacgata aacatcaata tggthgatht 96120  
acaatacgaa atgggcccggc thgccacat tgtcaacatg gaaagtatag aagaththt aa 96180  
ataththcccc gagthtgacgt acatagthcaa tccgcaaacac gthcaatgaaa tacaactaac 96240  
agaacaaaact thgtcgcgtth tagattgcgc cacgctthtg gccaacgcat ththcgcgg 96300  
caacgtgcca aactthaaatt thgacacat caaatcaggc gcgacgggac tathgtcgtca 96360

ES 2 555 165 A1

aaaattgatg tgcctactga attatttcaa aaatatttgt ttcctattga atatgaaaag 96420  
 tgattggggtc gaaacacgca taacgatcga acgttacgtg tgcgaaaatc gtatatcatt 96480  
 gtataattcg gagaagcctg ttaaaggtag cgacgtgacg gtggcgctgt acaatcacga 96540  
 aatcgactat aacgaacaaa acgtaccgga cgcgcacgat ttaattatag attatgtcga 96600  
 caagcgatta ggcagcgaca ccgtcttgac cgattcgatg acctatgaag atataatgtt 96660  
 tttgcgtttt ccagaattgt acgcggccat gtactttgat tctcgcgatt tgggcgattg 96720  
 cgattcattg tgtgtccgcg acgtggtaaa gtttaacaca gttttaggaa cggcgggggc 96780  
 gccaaaattt gtcgaatcca tattagacac ggccgggttc gtgtacatta atatthttggc 96840  
 gttagaatcg tgtcatttga agaataatgt aggcagtgcc aacagcgatt tagcatactt 96900  
 agacatgtcc attaatcggt taaaaactcc gttgatagcc aatcgthttgt ccattccgtc 96960  
 aacgggcaac ggcggcaaac ccacactata ttcgtcattt tggggatgtc cagaagaatc 97020  
 gagaccgttc agaatgctcg tagaattgat gacgtgcgcc gttgccgatt acaatatggt 97080  
 ttatattgct agcgattcgg aaactcaatt cgaaatggaa gataccattt tgatactaaa 97140  
 cgataatttc acagttcgtg aaatatataa tatgttgacc aattacaagt ttaacaattc 97200  
 aattcgctac aacgtthtaa ctctaaacga aaaacaatcc aatctaaac gaaacagaaa 97260  
 acaaactagt atcaatthtag attaagthta catttgtgta thttacaata aatataagcg 97320  
 ctacattcat gcggctatth gtcgthtgtc tcgthttacac ataatggagt cgattgatgt 97380  
 tgacgatttc gctaaacagc taatagcggg caaatgtagc gctthtgatag aatcaaaaa 97440  
 gatgctthtcg cccgacatga tggcgatggt gaaattggcc cgcgacgaat attthaaaga 97500  
 cccatcttcg aaaaattacg aaatathaaa aaaactaatt ggtcacacaa aatacgtgga 97560  
 cgattccatc gactgcaaaag attthcaatcg ccgcatgthta cttatcgcca tcaaagtgag 97620  
 cgcttcacgt gcgcgagact attthtaaaa atacaaaact gtattcgaat tggctthgaa 97680  
 acgthttggac agcatcaatc ccgatatacg aagthtcgct agcgcctctgc tacaacacta 97740  
 taaagaatgt ctcgacaatt tggacaatcc ccggaaggac gaacatcacc thgtcactth 97800  
 tgccaaaagaa attgctacga aaatathcat cgatacaata gacgtgtaca gttacacgaa 97860  
 caaaagthct attcagatga cgactacatc gacacgthac caatgcgcga cgtcctthtc 97920  
 ggcaaaactat thtatcaaatc gthaaagcaac aagthacggac agthctgctag cgaaaacatt 97980  
 acagthgaaac gcgtctcgca agcgacaaca caagcggaaa aatagthcaa cththattaga 98040  
 cagcaaaagth aathctthtcg thgtacaaggc acagatacac gatccgccc aatathacgt 98100  
 thgcaagagct ctgthtcacat thgtagagcca gthgthtatca thgaaaaaca ccaaatggac 98160

ES 2 555 165 A1

ttgtacaacg cgttgatgca gcacaaaact aaaatgacaa gtttaaaaca attgtcctta 98220  
 gaagcgttgg cggaacagca cattcgacac cgtttacaga tacccaaaca tactgtgaat 98280  
 gtttgtgtga acgacgaaac gacggtttca gtattgtgct atcctaattc tcaaacaaaa 98340  
 cacggtttgt tgattcggaa acctgttaaa gatctattct tcgacaacga tcacgattgt 98400  
 gtacagtgtg taatacctag ttgtgtaaac aatgatgttt gtaataatat agttttaaat 98460  
 cattggcaat aaaacaatac ataaaaaatg caaaaatttt ttatttatct cattatttaa 98520  
 atacttttat ttaactgata aaaacctttg tcatatcgtc gattgatcta cgacacacaa 98580  
 cacatTTTTT tactttgaaa gcacattctt cacacagggc caaatgatga cacggtaaaa 98640  
 acatgtaatt gcgttcgttc acgaagcaaa ctttacatgt acgtatgtca cattcagtag 98700  
 tttgattgtc ggaattactg ctttcttttt cgacacaggt ttcggtgatt accgtctgca 98760  
 cgaaatcttt gcctttttcc gatactacaa aatcacaatt tctgtaccag cgtgcgtggt 98820  
 ctcgccatgg ttcattcgta agcgtccaat tgcttaattt tccgccgcaa tgaaaacata 98880  
 ttgtgatatc atctctaccg gtatataccc aaccagcttc tgctaattta ctcttcaaaa 98940  
 ttatcagtggt ttgcggccaa ttgtcaaacg attttaaacg attttcataa gttgaatagc 99000  
 ttgatagttt ggatttattt ttgtaagatt cttgatcagc aatgtaattc tgttctgaac 99060  
 atacgtttgc atcgctcata attgatttga cgtaagaaca ttgcggcgcc caacgtgctg 99120  
 gttcttctag cggatcgtct tcgtgttgcc aattcatcat ttcgactttg caaacgcac 99180  
 attttacatg gtcgtctttg ttcaaataat agaaaccggc ctgagccatt ttagcacaat 99240  
 ccataaaaata atattgtaca ggccaatttg caaacgtaac atatcgatat gattcagttt 99300  
 ttaataattc caaatcggat tccatatagg acatcatcgc acaagcggcg aaggacaacg 99360  
 ctctactgaa ttctctatcg acaagacagc cttttttata tctaacataa aagagcttac 99420  
 taaactattg cgtcgtatth tacgtaaatt ttgthtatta gatttgacaa gtaatgthtt 99480  
 tgtaaacatc aaagcctttg atgttacttt ggtaaacaca aatgataa aaaaaaggg 99540  
 taataaaaaa ccaacaaacc gtaaaggaaa thtattgctc acacaaataa cattacagat 99600  
 ttgthgacgt cgthgcttct gtagcagatg ttatatcttt thgagtagtg acattthcaa 99660  
 tagccggcac attccctggg attatgthttg attcatcgtg aatcgaacg thacatacat 99720  
 tcttgacaaa gtaattthtg caattattca tggcgtgcac gactthgttg gccgaataca 99780  
 cgtcgcctgc attggaatgt cgacgttggt gcgtggaagg cacgagthct thggcattt 99840  
 thtcgacaat attctccacg atagcattta tacgatctt ggcatcgacg cthtgctca 99900  
 aacattthggc gacacaatcg tcttcgtcga tcaaatctaa cgctthaaac tctthcaata 99960

# ES 2 555 165 A1

gttttgtatt	aacagttttg	ttacgttgac	acatttcgac	atcggcgcga	tatttggcac	100020
gtaattcagt	ttcgtcgcgc	acctccattt	ctgtgcacaa	tttgttcgta	tagcgcgaaac	100080
cgtagaatac	atgaggttcg	tcggcccgta	tcttacacca	caccatcact	gaattggaac	100140
at ttgagttg	taaaaatttg	gtcgaatcgc	acaaccacgc	gtaacgaggc	gacggcttaa	100200
atc tttttg	agtacacaaa	gtgtcacggt	agcgttttgc	cactttgtct	tgcatttcta	100260
tcgcatacaa	ttgactgcga	cacatacgaa	tacgacgttt	gccattgact	attcgttcgt	100320
aaccggttat	gtattcctcc	ttttcgggct	gttttgtcag	gaccggtagc	acgcgattgc	100380
ttatc ttttc	gagcgtttga	cgcagtcgat	gattttcgtc	aatgttatct	ttggcgagga	100440
gtgcg ttcgc	tgcaaaactga	aacattgaca	tg ttagcttg	atgtgccatg	tccttcattt	100500
gtagttgcat	tttgaactct	cgctctttgt	actcagacat	ttgctgttcg	taattgcgct	100560
tcatttccga	catattcgtg	ttccattccg	cgatttttat	attggcttcg	gacagttgca	100620
at ttttaattg	taacgcttcc	atctgaacat	tcgccaattt	ttggtcgtaa	ctcactactt	100680
cagtagaatt	gtctgtggac	gattgtcgcc	tg ttttctat	actatatttt	ccagttcgtc	100740
tcaattcggg	caagacctct	tcgaatagcc	aactttgaaa	ttcctcggct	gcaggtagct	100800
tagaacgcat	aattaaagcg	taaataccgg	cttcgggtgat	gaaaagcgta	ttcggttgcc	100860
aatttaatgg	catttctata	gaatctgatg	acgtcacaag	ggagtgttga	ttcaacaccc	100920
cctttat ttc	cgcccacggt	ttgcgccatt	gcggtttcac	gtgatcgtac	agtgctcttc	100980
tgggacattt	gtaaccctaaa	gcttcggcga	caccgtgacc	cgaacacaga	aatcggtttt	101040
cttcgatttc	agtaatccaa	acttcaccca	at ttacattt	gcgatttaca	agatacatct	101100
ctaaaacagt	gcgacaactt	caaagtgtag	acttaaaatg	aacgaaatat	taacacgtta	101160
caattgaaag	ccatacatac	atcgaat t g	tcctatacat	cgaaatcgtc	ctatacatcg	101220
aaattgtcga	tgtgactaac	aacaaaaata	agatcgaata	tcataatgaa	agctatttgt	101280
at ttttgagcg	gtgacatcag	cggcgaaaatt	tg tttcagtc	aagaatcgcc	tttacattta	101340
atcaaaaatca	ccggattcat	acttaatttg	ccgcgtggat	tgcacgggat	acacgttcac	101400
gagttcggcg	acaccagcaa	cggatgtacg	tccgccgggg	aacatttcaa	tcctacgggc	101460
caaacgcacg	gggcgcctaaa	cgcgaccgtg	cgtcacgtcg	gcgacttggg	caacgtcga	101520
tctttcggta	taaattc ttt	gacagaagtc	aatatcgttg	ataacgtcat	gtctttgttt	101580
gggcctcata	gtatttttagg	tcgcagtctt	gtcgtgcaca	cggaccgcga	cgatctcggg	101640
ttgactgatc	atccgttaag	tcgtataacc	ggtaattccg	gcggccgtct	cggatgcggg	101700
ataattggtg	ttacgaacag	ctataaagag	gcttctgtaa	aataatcggg	catgtcttct	101760

# ES 2 555 165 A1

gtacgatgtg	tcatcgtaac	gttattggcg	ctcgcgacag	tgggttacta	tggcgcgttc	101820
aaaagtgcaa	tagccattcc	ggcgacggaa	tctatgaagc	agatcagttt	gcgcgtccac	101880
aacaactatt	ctaccgttga	aacaaacgtg	gaattgcttc	aaacggcgat	atcgctcgcg	101940
atcactatcg	ttttgtcgat	tgtatttcgt	aatthtgacg	cagtatgtgt	caacacaaga	102000
ctgctcggcc	tatcggcggt	gggcatgttt	ctcgatttga	cattgcaaat	atatttggcg	102060
atgaataccg	ctacggtttc	attgactttt	gtgtatgtcg	ccacgatgac	tgtagcattg	102120
ttcggaggcg	tttttctatt	ggaactgtgt	ttgctcgatt	tggtaattgc	tttaatgtac	102180
aacaacaata	gtagcagcac	tagcaaagcg	acgcgttgcy	attatthtaa	atggatcgta	102240
catatgcggt	gcgcaaaaatt	gctaggacaa	agthtggttc	aacttatacc	gcccttgtht	102300
gagatagatg	aaaatcaaat	gttgcacggc	gttgccgcgg	gttctgttac	aagthttgta	102360
ttggccatag	tggcgthtaa	tattatgact	ccagcacata	tgtthtatgga	tgattataat	102420
gttagcgcact	taattgaaac	atatcgagct	gttccgttcg	acaacgatgt	gaacatctac	102480
cgaccgacaa	cattagtaca	atcgctcgacc	acattgacca	acgtaaagtc	gacacgaaat	102540
aatcgthttt	atgtaaaaata	thtaatagca	atactgattt	atagtatgta	cgagtcgcag	102600
caaagcgaac	tcaaatthtag	thtattactth	cagaaggata	cgataatgth	gccactcgc	102660
gacataagaa	tattgaaacy	thgtcagtac	ataatgthtg	cggtcatgth	atggcccttg	102720
gttactthtg	ctagtcgtaa	taattcaaca	thtatatgtaa	acatgthtcta	tatgtcgttg	102780
gcgtgcaata	thttggctcg	tataattcaa	tcttacgcct	ggtactctca	tgaaactctt	102840
gtgtggattg	tgtcggthgt	tgcgtcggcg	ccaggtccaa	thgttggegc	thtaatgcaa	102900
actthtagtgt	acaaattatc	tgacaacaat	ggtcattatt	ctaatttgat	cgcaatcacc	102960
gctgatcggg	gctthgttagt	tatathtata	thgttgatc	aatgtactgt	gtatgtcgaa	103020
caththtcac	caththtgat	tacattatgt	tcattgatcg	ctataataac	aatcactatt	103080
gttaatacac	caattaaaaat	gtggthtaaaa	gatatacact	gctaaaaatt	gtcattggat	103140
aatgaataaaa	acactaaaac	atathththgt	ggtathththa	thtagacaat	tcaaacgtac	103200
ataacagaga	accgtaatcg	tcgggcgaca	atcgthtctg	gttaggthth	accaatccta	103260
taththctcca	cggtggtaat	attgccatgt	ththtgcgat	gcaatacggc	ggaacgthth	103320
gtatagttac	attgatgtga	tagththtattc	ggtthgtccac	thcaaagthg	atcgthgcaa	103380
aattgatcaa	cacatctcca	ctccacatgt	gthctactth	gccgattatc	cagthgttat	103440
cgatgaactc	thtgtaatac	gatctgtthgt	cgcaatacat	gccgtaccaa	tcgtaattgt	103500
cccaactthag	aththththca	attaactthg	tgctaccatt	thcgtagaca	aththcaacgc	103560

ES 2 555 165 A1

acactttcca atggcaattg tacacgggac tttgtaaacy caaaatTTTT aattgacgca 103620  
 ttatcatggt gcatgatttg gtatcgtgac tattgtacaa cgaaaacgat acattacgta 103680  
 aacgaacagt tataggagac tgggctacca tacaatcgtt ttcaaaaaga aacacttgtg 103740  
 atcgccacga aatcatgatg aatgctaacy ttggtgcagc cgcgaccgaa cgttataaag 103800  
 ctggctaata ttgttgttta tattatgata aaaccagata cggcaagtat ttaaattaga 103860  
 tgaccatata tatacattgc cattcgaatc acgttcgcac acacaaaacy aaataaaaaa 103920  
 taaaatggac gattacacgt acaacgatct atatgtaaaa gcgtcacaac ataatgtttt 103980  
 aaaacgcata gttaaccgcy aactagatag tcgcattgat aaattatcta gcgttttaaa 104040  
 tttgcaacgg ttgacgcaaa tagtacaaaa agcaccgtac accctaaact atgacaatcg 104100  
 aaagtgtccg tcgcagtacy aagcagaaaag cgtggatcta gcgaagtta tgaagcgaaa 104160  
 atacgaaaca gttgtcagat gtaaattgtg tacgcgcagt ttgcacggga tgctggataa 104220  
 gaacaagagt gtgtgtactt tttgtctgaa tgctacaagc gctgaatcgt ctggcaaata 104280  
 actactctat tatgcaattg attgtgttcg tcatgcatac ctccaatgat gaacatttgc 104340  
 gtcaggacga aatttatgta aagtatttgc aacacatgga cgtttacgat gcggttatgg 104400  
 tttgcacggg agattgtttg gctgtgtgtg tatcgtcagc gcctattgtg ttgctgagta 104460  
 aaaatttgaa aattatcgac tatggagatt tgcgtctat cgacagtttg tgtgataaaa 104520  
 tttatgatat tgccgaaatg tacgaacaaa atcaatgaat tattgtaaat aaatattttt 104580  
 tatattaaaa aattgtttta ttattcttct aagttgaata aagtaacatg tatgacgactt 104640  
 tggttattgt actgttgctt gtcgctataa ttttaataat aattaggtat acaatcctgt 104700  
 tgcaatatgc cgagccgcta ccaattcacg aagtgacaaa atttgataat ggacatgtac 104760  
 ctccgattga aatacccggc gaaatcaaca ttgacagtaa tccgatagca tgtcacaacy 104820  
 agttgaccaa atgtacaacy cacatggatt gcgacctatg tcgagaaggc ttggcaaatt 104880  
 gtcagtactt tgacgaacag accaaaactga taatgcgcga cgaacacggc aacgaaactg 104940  
 aacatataat atatccaggc gaagcgtatt gtctagcgtt ggatcgcaat cgggcacggt 105000  
 cttgtaacgc caaactgggt acgtggattt tagctcagag cgaaactggg ttacattac 105060  
 tgtgcagctg tttgagtcca ggtgctgtaa ctcaactcaa cctgtacgaa gattgtaacy 105120  
 tgccagtagg ttgtcaaccg cacggcacca ttatcgacat caacgaacga cgttacggtt 105180  
 gcgactgcga aaccggttac gtgcccgatt acaatgacga aaccgaaacy ccctattgcc 105240  
 ggccgttggt agtgcgagac atgtacaacy atacgactgt gtttcctagg gcgccgtgtc 105300  
 caccaggtta cgtgcaaata acaaatccca atttgaatcc tgaatacgtc cgtgaattcg 105360

# ES 2 555 165 A1

ctttacatcg	cgacatctgt	gtcgtggatc	cgtgttccgt	tgatthttgtg	agcggactac	105420
gaaccaacgg	cagattgtcg	caagcaaadc	gctaccacaa	tcaaccctat	tgcgattgth	105480
caaacaacgg	cagtaataat	aacacgatgt	tttcgattta	cagcgtgact	aatgccgtct	105540
tcttagcggc	aattaatcaa	cacgcgcccg	aactaaccaa	cgcatgtatc	gaaccgthca	105600
acgthtaggt	caacaatgcc	aatthttataa	tgtacaaaaca	thtttgggca	cacgacgatg	105660
tacgtagcga	cgacgaggtt	gtthtgcata	tcaatcctaa	caatacactg	ctgagacata	105720
atcgthtatct	atcccctcacg	tatcccagta	tcgthttggtc	cgacgtaatc	aacggaatga	105780
actatthtgat	thtgaaatth	tccatthgcct	thgcccgtcga	caatatacga	caagthata	105840
gaagthttgtc	tgccaataga	accgtgccgt	gtthtcgcccc	tggcgtgggt	cgthtgattg	105900
thgcaaatcc	aaatthttgc	atcagacgac	acgctaatth	tcaagthtggt	actgcggaaa	105960
cgthtttcaaa	ctcctgggtg	atatthtagtc	thgaaaacaa	ccacatthcgc	agthtgcatc	106020
cgthcgcgat	atthcccgc	ggcagatatc	cgthctgtatt	cagaatthgca	ctgaatcaaa	106080
thgtacaatgt	tagaaaataca	aatthcaacct	gcgaactctt	thgtaatatca	ggccatagta	106140
tagthattaag	agatcaatthc	gataatctga	gatcgtatthct	cggtacttht	cccaatthatt	106200
ccacgtacac	atgagcgcaca	gcaatgaaaa	cctthtagcc	gaagcgcgaat	atctggcgcga	106260
acgthttcga	caggcgggac	atthtgthta	agccatacaa	thgttatcgat	taggaataca	106320
thttcgcacaa	caagatcctt	ccatthgatag	caatthtaata	aatthgttht	tagaacaat	106380
acaaagaatc	aatacaatga	aagaaaacaa	aaaatthattg	thaaacaat	atgthtttatt	106440
atattaat	atgtacgtta	caacaacagt	tagacattat	thttthttga	agthtttcatt	106500
thtaaggtg	caggcacgcga	thcatgaaaa	tatacattag	thgttatacac	thgtcacagtc	106560
agaggttaaca	thgatgatgt	ctgtggat	gctcgtthggg	atthcgtgtc	thctthttaat	106620
atctcctgaa	thtggcctthc	caaatatgat	ctctgtgaag	thtttggcga	atccgthtagc	106680
aatthgtatac	thgaaatcgth	thtcgacacta	tagaaatthtag	thtggthtcac	thcctcggthg	106740
gcgthtaacgt	thgctatgtht	thaacgcaaca	tagthcattthg	thgtthtcaag	thgtthctaatg	106800
thccaagthcac	atathttthct	cggthttgthta	gcgagthttct	cgthtaatatt	aggactgaca	106860
acacacttht	gcgthtataga	cgcatgthttc	caatccaacg	thgtcaatth	aacactggac	106920
ggthtctaaag	gacgatgtac	accgctgcta	thtgaccaaga	cgthttcgtgg	thttaccthca	106980
cgatthtagag	ctaagthacgc	thcgggthatta	ctgtcgaact	gthttgtacat	aacgthaggca	107040
gthttctthtga	thttcggthcga	ccacagacat	thctgaatthtag	gcacgattgc	cgthgtacaca	107100
tagccgcatt	ggthtaacgcga	aatataacgg	cacgthttgtg	ccgcctthcaa	caaatgattc	107160



# ES 2 555 165 A1

atatagtgag	gcacacgata	aaatactgag	tgcgagtcag	tagaatttgt	tataccccac	107220
acagtgccat	ttcgagcgac	cgacaaatag	cgatgtctca	tcacaatctg	tatggggcga	107280
cttgcgtttt	cgtgcgcgcc	cggctcttgc	gatacactcc	acataacgt	ggaacataat	107340
agaaatagca	gcgttctcaa	caataccgaa	aacatgatcg	tttagttctt	cgatctaaaa	107400
acgtttgact	gacctatfff	agcgacccat	tttatatagt	atataatcaa	ggacatattc	107460
catgcataca	cacacacacg	tacatttaca	caatgtaatt	atcattgttg	ttgcattaat	107520
atagctctat	attcgcaatt	gtccgtgtgt	gttatattga	aattatctat	tgataggccg	107580
caacagaatg	ttttgtaacg	tttgggtgtt	gtatcgtaaa	acaatcccca	tttggcgaat	107640
cttgaatctg	ctccacgcg	cactagcgac	ttcagtcgca	tagaatgtgt	tagaaattct	107700
ttatgtacgc	atcgtatacc	tctatcgatt	ctgctcgtct	cgctcgtctc	atftttaaca	107760
aatgatgttt	tgttatatff	acaaatftta	tgtttgtcga	gaattgtgtc	gacggattcg	107820
tcttcatcaa	acgctgtatc	gcaatacgcg	catgctatat	tgccgtacga	ataatagaaa	107880
ccggccttgg	cgagttfttc	gacattgtca	ttgggtcaaag	tcgtgttcgc	aaacgattta	107940
atcctcacgg	cacattgccg	gaatctctca	gcacttgat	ttttgttcac	gaacattftg	108000
aacatcgftt	gttcagftt	cgattctftg	tcacaaaatt	catcatcgcg	ttftactatg	108060
ctagccacga	aagagtctft	gaacctaac	aaatatatga	ccaacgacga	atctagtacg	108120
tgtagtftgc	tttgcattftg	acgataatgc	gggtcggftt	ttccacgac	aatctagcc	108180
ggtccgfttc	tgttgacgct	gaacgctgta	tgtttgatgc	ggtaccgftc	tttgcgagcg	108240
ttcattgcac	gtcggacttc	gtctacagtc	gtgtcgcgat	atgtatgcgg	gcattfttatt	108300
tccataggca	caatcgtgtc	gtcgtctaga	ataaagtagg	cgccggcgca	tgcggaatgt	108360
aatccgtatt	tgctaaagaa	cataccgcaa	tcgagaacag	tctctgtaat	ttftttatta	108420
gtttcgcgft	cgacacattc	acgaaccaga	ttcaaaagcg	attcattgtt	tttcacgcaa	108480
gtttcctgft	ccaatccgta	ggtgagcgcc	ggaatcggtc	gcagaccaat	gccgctgctg	108540
ctgttcgtat	tagatcccga	agcagfttftg	cgatcgagcc	gcaacaaaaa	ccatagcggg	108600
ttcgtcgtatt	gtccacgtgt	tgctftfttcg	atttccatga	tttcatgccg	tgacaataat	108660
tgtgttatgc	ttftcagftg	actcacataa	ttggtaaaac	agtattftgtc	aaatagtftc	108720
tgctgttcgg	cggtgagcaa	atcgcacggc	gacactaatg	atttggftcat	ttftgtggftc	108780
gacatggftca	cgcgcaataa	tatattataa	attatattftc	gtgagaagcc	aatcgagaag	108840
ttfttacgtac	acggccgact	gtagcgtgtt	atcggattca	ctgtattftaa	ctagaaattg	108900
cactaaaata	ttftaaaattc	tgctctgtatt	gaacatcaat	cgftccgftt	caatagccat	108960

# ES 2 555 165 A1

gtccatgaac	gattgaacgg	tgatcatcat	accatgttgt	tgaaaattaa	ttttgcccaa	109020
tacgttttca	actatactga	tgaataccgt	gtaaaatggt	tttcgagcaa	tattctgatt	109080
acaattgaac	ggatcgacga	ccgtgtcgcg	tagaaagtct	atgacagatc	taagtttaat	109140
cgatttgtca	cgtattcgat	cgttgcgttg	caatcttttc	acgtaagggt	tcatcgcaaa	109200
attacaatcg	tgttggaaaa	gttattccgt	cacaaaaaaaa	gtcccttaaa	ttaaaaaatt	109260
tctaccgtgt	aatcgatcct	cgccgacggt	ttcatatgaa	agcgcgggcg	ggttttgaat	109320
ttaaagatga	tgcaatatct	taaatggatg	acgtaatttg	ttttttctct	aatcatgaat	109380
agaagcaaaa	gatcacggcc	cgtttcgaac	gaaaagatcc	aagaccggtt	taaaagtacg	109440
ttatctttgg	gagtggcgtg	attcgtggaa	tacgtttatg	attggacaac	ttttaaatca	109500
cgccatatga	cgtcatttgt	tttttttaggt	cgagccatcg	aacgttctag	aacaaatttt	109560
atcgatcttt	gccgacggtt	tcatatgaaa	gcgcgggcga	gtttcgaatt	taaagatgat	109620
gcaataatth	aaacgaatga	cgtaatttgt	ttttttgggt	cacgaagcga	aacaaaagat	109680
cacggcccgt	ttcgaacaaa	aaaatccaag	actagtttga	acatgcgcga	aaatthttat	109740
tttggtagat	gatgtcattt	gttttttttg	ggtcacgaca	aaaaatcacg	gcccgtttca	109800
aacgaaaaga	tccgagatca	gtttaaacat	tcgcggggaat	ttttactttg	ggcgatgatg	109860
tcatttgtht	ttttgggtca	taaatcgaaa	caaaagatca	cgggccgttt	cgaacgaaaa	109920
gatccaagac	tagtttaaac	gtgcgcggga	aacattatct	ttggtagatg	atgtcatttg	109980
tttttttggg	tcatgaatcg	aagcaaaaaga	tcacggcccg	tttcgaacga	acagatccaa	110040
gaccagttht	aatttgcgcg	ggaaatgtta	tctgttgtht	atgacgtaat	ttgtttttcg	110100
aatagtgtcg	tgtgcaaatt	ttgggtcatg	aaacaaaaga	tcgcggcccg	tttcaaacga	110160
aaagatccga	gatcagtht	aaaatgcat	gcgcgggaat	tttttaatt	tggtcaatga	110220
cgtatttgth	tttcgagtag	tgccgtgtgc	aaaatgcttt	gagtcataaa	tcaaagcaaa	110280
agatcgcggc	ccgtttcaaa	cgaaaagggt	caagatcagt	ttaaactgc	gcgggaaatg	110340
ttatctgttg	ttgatgacgt	aatttgtht	tcgagtagtg	ccgagtgcaa	aatgacttaa	110400
tctgtttttc	taaatcacga	atcgaagcaa	gagatcacgg	tccgtttcga	acgaaaagat	110460
ccaagactag	tttaaaaata	cgttatgtht	tggtggtggc	aaaatttgta	caatacgttt	110520
gtgattggac	gatttaaaaa	tcacgccata	taacgtcatg	agtcggccat	cgaatgttct	110580
agaacaaatt	ttatcgatct	ttgccgacgg	tttcatatga	aagcgcgggc	gggtttcgaa	110640
tttaaagatg	atgcaatatt	ttaaacgaat	gacgtaattt	gttattttgg	gttattaatc	110700
aaagtaaacy	atcacgatcc	gtttcaaaaca	aaataattht	tgttatcgag	cgtggcgtga	110760

ES 2 555 165 A1

tccgtaaaac tcgtatgatt ggacaattgt aaaatcacgc tatatgacgt catttgtttt 110820  
 tttggatcga gccgtgaaat atttttgaac aaattaatcg atttttgccg acggtttcat 110880  
 atgaaagcgc gggcaaatTT cgaataaaat ttatttagcga catttagtgca tacatcatta 110940  
 ggaaataaat cattaaaacg ttttttaaaa tattttatta caattttaca gattcgtaat 111000  
 aaacaatcat tttatcaata gcttgattta aacacgcatg aaaactcaac acatatttgt 111060  
 agtctttgta acgtttcatg taatattctt ccatggcttc aatacagttg gcatcgaaat 111120  
 gtgtaagata atctttgagg gcatttttaa aatcgggtgtg tattttctcg acaatttctg 111180  
 tcacatttcc aaccggttcc atgtctgtac ataagcaaT atgacaactc gtagccacaa 111240  
 tcaattcata ataaaagaga cgatatctgt agaaactttc tttgtcactc aatgtatagt 111300  
 cacaaatTTT agacaaagaa ttatattgtg tgaatttttc ttttaacact ttgcatatag 111360  
 ttgccaatTT ttgtattctc aatatacgac tgtcgtcacc gagcagtaat ggactgtggT 111420  
 cagctatgtc ttttttgaag gtacatactt gcttcaaaca ccacaactcg ttcaccagta 111480  
 gtatatcttc gcgtaacata aattcgtacg tatcttttag tgcttcaatc agaaacgatt 111540  
 gaatctcttt atcgtttgat tgaaccgtat catacataaa ttccaatga ctgatcaaat 111600  
 gaacaataaa catcatatTT ttattgtatg ctgctataaa cagacactct ttgcgtatat 111660  
 cgcagatgtc ggcattgcaat tgtaactctt cgggcacttc aaacatgggtg accaaacaat 111720  
 tcttgaacca ttcatatcga ttgaatttac acagcaaaac tattagacga ttaaatttta 111780  
 tgaaatcacc aaaatcaatt gttgccaatt ctctgaagta tgtcaccatt ccgtgattgg 111840  
 caaactcttc ataattgttg tttgcaatac aattataaag ttcgataatt gcgttttcaa 111900  
 acatgactga ctatgtagag ttactcaaca ctgaatatga tcccgtttgc aatacagccc 111960  
 gtttatatac tcattttgtg acttcaagca gactgataac acctaacta atgataataa 112020  
 ttgatagctt taactatata aattgaaaat gtgtgacaac tgaattatat attcgtgca 112080  
 gaagcttaga acgcattact aaaaatgcaa tcgaacaata acatcaacgg tttttataat 112140  
 gcttcacgag ttgccttgaa atcgaccagc ctacacgacg gtaacatgcc tgtacaacaa 112200  
 tatacatcag ttatacaaaag tcgtaatgta cgcccagttt gctacaactc caaccctaca 112260  
 tcaagacaga agcgttgaa attacacaaa aatgtcaca acaagaaaa tattcaataa 112320  
 tgcaataaaa atatatgTTT taaaaaaaaat ttttgtattt tatttttcaa tgcatagcat 112380  
 ttgtgattac aataaaacaa ataaaacatg ttatatttta tattttcttt attagtatca 112440  
 aaaattacaa ataggattgg aacctttaca cgacaacgat cgatgacata atttatcttt 112500  
 ttgtgccatt ttgtcacaat tgggaggttt gtatgttttt atattgaata tcgattgaaa 112560

ES 2 555 165 A1

ttcgcgtaca	catttttcgt	cgttctgata	caaagcaatc	atggctctct	cgatacactg	112620
tttgttacat	ttggtacaag	tcaacaaatt	gctaatagtaa	caattaaata	caaatcgttt	112680
gcgaaatcgt	ccgttgcgag	gtctcaccaa	tatatccttc	aaaatcaatt	cgatacacgc	112740
cggcaatttg	agtgccttgc	gtaacgtatt	tattatgtgc	tgctcgtttg	attgagtatt	112800
aacgaaacat	acgttacgca	aacttttgtg	catgccgttc	tttgcaattg	ccggttttcg	112860
gtcatataca	gtcgtggcgt	tgtttgcctt	gttatccaac	aaatgataaa	gttgcgtacc	112920
gtaaacgcgc	accaacaatc	cgttttgttc	aaattgcgtg	taaggcgata	ggtttaattc	112980
aaaatcttcg	aatcgcacca	aataaacagc	ttttttgtca	atttttgatt	tacaaatcga	113040
agggttccac	aacaactgcc	gtggaactat	tgtatcgttt	gatggtgctg	ttgttgttgt	113100
tgttgcgaac	gacgtcgggtg	atgtcatggt	tgtaacgcg	atcgtcgagt	ccatcgtaat	113160
atctagttgg	tgggattacg	acagttgttc	gattggcaat	gtgtggtaat	gaatctatat	113220
ttgaattttt	atacgtgctg	ttatcgtaat	ctgaattgat	agagcgttga	atgcgactac	113280
acagctcgct	gtcgataccg	cgctctggc	gacacatatc	gtacatgttg	actttgaccg	113340
tgttcaattg	agactgaatt	tgctggtggt	ggcgatagag	catattgttg	tagcgcgccc	113400
ttgacgcggt	acccatattg	tacatgacgg	taaatttttg	tttataattg	tgtactgaag	113460
tttaattcct	caaaaaataa	gagaaactta	ttgtgtacac	gctcatttcg	caactatgaa	113520
ctctaaccac	acatacgaag	gtacaactgg	cacagttaac	gacceaatcg	tgaatacгаа	113580
tcaacaaact	cagtttcaat	acgacaatga	tgatcatcgac	gtttttatcg	ttgaaaacaa	113640
cgaagatgac	cgagacgggt	ttgtcgagtt	gaccgcggcc	gtacgtttgc	tggcgccagt	113700
ggtcgccatt	cgggggttta	ataaatccgt	tctatgggcg	aacgtgaaca	attcgcacaa	113760
attaacgagg	cacggcaaaa	attacgtaca	cgcttatggt	ttgtgcagat	acttgtccct	113820
gtacaatagt	tctaatacgc	aaagtcattc	caacgaatat	tacatgttga	aacggttggt	113880
gtgcgattta	cttgtgggcg	ctcagagtca	aattgtcgat	ccgttgctcg	acatcaaaaa	113940
tcaactctgt	actttgcgcg	aatgcataga	aaacggtgtc	gtgaccacca	atcaacaaat	114000
gtaccaatct	atgccgacca	cagcccaaca	cttgttcgaa	aacaatacca	acaatagtaa	114060
taataataat	ttgcaacagc	aaatagatat	gattcgtgaa	attttgcgca	acgaacacaa	114120
tacattgtac	ggtaatatata	gttctcaact	agactctatt	aaatcgattc	aaatcgatct	114180
gaccaacaaa	attgccttta	gtaacgacac	catgttggac	agttttaaat	ccattaagga	114240
cgatcatcaac	agaaaaaagt	aatgatttta	taagtagtga	ccgtgtttaa	tgattttcaa	114300
gtgaacgctg	catataagac	aacatgtaca	tcatcgccta	caccaacatt	gtgctgttaa	114360

ES 2 555 165 A1

tgttattggg	ttactgtttg	tacaccgggt	cgttgggacg	cgaaattgaa	atcttaaaaa	114420
acgtcatcga	caaaatgtgt	gaacaattgt	gtcaacgttt	cgatttattg	cacgaactcg	114480
tgctgaacgg	ttttgctcga	atgcaaaaacg	acttgggctg	tttaagtacg	accacattgg	114540
gcaatagcga	caagctcgac	gaaataaatc	gcaagataga	tagtttacta	ctaaccaatg	114600
caaattaaat	tttaccgaat	aagtataaca	caaaaacttt	agttttcacc	ttcaatataa	114660
tgacgtttaa	cgtcattgta	aaaaagattc	aagacgtttc	cgtgaccggt	ctgttcgaac	114720
cgtcattggac	cgtttggttt	agtttgagcg	aggctcgcgca	tcttttgcgca	ctgcccgttt	114780
ctacggcggc	cggtttggca	ccgcgtcaca	aacgatgttg	gtcggacttc	aaacatcaca	114840
atcatagatg	tcgtctcaac	gacaataaaa	catttgctcga	tcttttcggt	ttggcgtttc	114900
tgtgcaatcg	cgctaattcc	tgccaactgt	gcgactatct	gttgactcaa	ttaatcgag	114960
aactctactg	cgaattggca	gaatcgagac	gtcgaagtca	gagtcgcagc	tgttcacgca	115020
gccggagccg	aagtcgatct	cgtcgacgta	gtctcagccg	taaccgaaga	cgcagtcgca	115080
gccgaagcaa	cagtcgagga	cgcagacgca	gccgtagcaa	cagtcgcgga	cgcagacgca	115140
gccgaagccg	cagccgtact	tgtcaccgac	gacgccgcac	tagcgagtat	ttagaaaaaa	115200
tttcgcgaca	aaacgatttg	ctggtcagtg	cggccaatca	gatgacgctc	acgaacacaa	115260
acaattttgc	cgaaataaat	aattcgttga	gcacgatcag	tttgcaaac	tccactttaa	115320
ctggccaagt	ggcgcgtttg	ttagaaagcg	ttgatcgaca	attgccactt	ctgctcgatc	115380
gtttgaacct	tttgcgctcg	gaagtacgac	agcagctcaa	tcaattcagt	ggacaattgg	115440
ccgaatcgct	taatcgtttt	caagatgtac	tgcgcaacga	gctgaccggt	attaattcgg	115500
cgctgaacaa	tttaacgctg	agcgttacia	acatcaatgt	caactctcaac	aatctgctac	115560
aggctattgc	gggtaccgat	tttggcgaaa	ttggcaatgt	agtgcgttcg	ctgatcgata	115620
aagtcgaaca	gatattgaaa	attttgacca	cagtgacatt	gactagcaag	cgttgactag	115680
ataatgactg	agtataaaaag	tcgcaatttg	tacatcacgg	tagtcagttg	actttgtatc	115740
gtgactgctt	cgccatgtac	aaatactttt	tgtatttttt	acatttgctc	ggtttacacg	115800
aggaaatggt	acattttata	aaccaatatg	agaagttaca	tttatttcaa	gacgacaatg	115860
ttataaaatc	aatagtaatc	gagagtctac	gacgcgtcaa	cgcaaaggct	caagaatgct	115920
tacgtccaaa	tgcacacgag	aacgtgtacg	aaatcattac	tcttgaaact	atatgcaaat	115980
gtttcttaaa	tcgaaaattt	cacaatccgt	acgtgagggg	ttgtcaaaaa	gctgacgcaat	116040
tccttttgca	agactgtgac	atgaaaacaa	ttgtcaaatt	tatttgcgat	aatcatttcg	116100
atgtgcaggc	aatggataat	tatattaatg	attgtctgat	tttttttgac	gagcgtgaca	116160

ES 2 555 165 A1

ttaacgacgc cgtcaatctt cttcgttggtg attgtgaaga cataatgtat attatctaatt 116220  
 aaataatatt ttgtgaaata ttacatgact ttttattcgt acactctctg agtcaatata 116280  
 taaaacctca tttgatgaat aagtatattc agttgaaatt ctgaagcgaa cggagctagc 116340  
 tcgtcagcaa tggaaacggt acgcacattc attctgcca tggacgtcga tgaagatttg 116400  
 agcgacaata actatcgtga cgatgactac gaagacgaaa tgttttcaat cgtttagtgat 116460  
 accgagtctg aatcagaatt aaaacgagat ttggtcgatt ggatttatga cgattccgag 116520  
 gacacagtga agacaaaatga gattcctcat aatccggcaa caattttaat atatcattca 116580  
 agcacacatg aaatcttaat ggaaaacatg tactatgatg aacaccacga cggacataaa 116640  
 atctatcttc gggtagcga cattgacaga aaccaactga tcgatcaaaa cacttgtaaa 116700  
 ataaatgaaa acgcgtacgc ttgtagtcta gccaaagAAC aagtctgtgt aaaaatcggT 116760  
 gaccaagtgt ataatgttag tcgagtcgaa atttctatt tgtggaatga tctgtatttg 116820  
 tttttctaca aacaaaaacc aatatgtccc tctgaaaaag caaacgtgtt tgtctacttt 116880  
 aattacagtt attattgtaa caataaagtt gattggacaa ttccagaagc acaggaataa 116940  
 aatcacaat aaaaccattt tgaacaatac acatatgttt tatttaaata gtttcattaa 117000  
 taaacgattt ggcggtgctg atgttacct tgacgttgat caaacgtttg tttcgtttag 117060  
 tgtacgacaa atttttcatg tcgagctctt cgttgaaacg atgcacggcg acttgaggat 117120  
 tgggatgtac ggcgtcgtaa atcaaatcgc cagatttcaa ttttcgttta cgagtctgat 117180  
 aataattacg ctgaccggtc agaaactcta tttccgtatt gtgttgatcc actgaacgaa 117240  
 caagtacgcc cagatgcggg tgtttgctac tgtcacgcgg caatctaaat ccatttacga 117300  
 aattgtcttc ttcgctgtat agagctgtgt cgttacagtt gttggtttga agacgatgat 117360  
 aatttttcaa atgattgtat aacacatcga ttttttctat ggcagatatt ttgtgatcta 117420  
 actcgtcag tcgattttca atgtcgcca ctttgccgag gatacttttg tgcattgttt 117480  
 cgttggcgct gtgatggtcc gcacgcaaat ccgaaatttt ttcatatc atttgcaaac 117540  
 ttttttctac acacaactgt gataatgatg acgacgacga tgacgacgaa gttttggcg 117600  
 ctacggtcga cgacgacggc atatgcgaat acaatttgtc aaacgcatac gttaccaacc 117660  
 atgcgataaa ttcagacttg ttggcaaatt ctatatggtt aagtagttgt agacaacat 117720  
 cacggttaat acacattgat cgctttacgt cgtcattttc gatttcgaca cgtttaccaa 117780  
 atatcagagt ctccaagcaa attttattat gatcggacac gtaattgtca acgacaaatt 117840  
 caggttcgtc gaatccgatt ccgctggcaa agtcggagcc tatcatccac atttgttgat 117900  
 ttcgggtcaa atggcgaacg gtaaacgaaa attggtcatc gaaatttatt cgttttcttt 117960

# ES 2 555 165 A1

ccaatatata	cgagaatgaa	tcgattttgt	tgtattcact	atcgtttttg	gcatggcgtt	118020
ctccatcagg	atcaatgtta	ttttctctgc	tgttattgtc	aacgtcgttg	tcatcgtcgt	118080
cgggggcggc	ggtggcggtc	gcagcaacgt	tgttaccgat	cagcgccgaa	aatgtgcgat	118140
tgataatgtc	tctgaacatg	ttacaaaatt	atctctttcg	aatatttttg	tcctttataa	118200
ttgtagctga	aaggcgctcg	tatctgcgta	aaattacaaa	atatttgctg	gtcgcacttcg	118260
ggaaagaaac	atttaaatcaa	ctcgactcgg	tcggttttgt	tggcgataaa	cttgtctatt	118320
gtagatttaa	tttcgggttc	gtcgatgaca	cttatcaacg	caaacaagaa	actgttggtta	118380
cgcactcgtt	ccaactgaat	tgacttaggc	acatcgaaca	ctttatagta	tttttcacga	118440
atctgcttgc	tcgcgttcat	gcgaaatcga	caatgtttca	accatacgtg	tatgccacga	118500
ttgccggaat	gtacgatacg	gctaattgtg	tcgccgaaaa	attttgcaaa	agtcaatgct	118560
gcgacacgcg	ttttcaaatg	caaacgatcc	gggtcacttt	cgtgaatatc	cacatcgatc	118620
accactcgc	ggcccccggt	gtcaggcaag	gctttcacgt	gcacgtcgct	gattcggttc	118680
tggattagaa	atcgataaaa	attatcaaaa	tcgtcgaaac	acttatcagg	atgaagccaa	118740
cgttgagggc	gtgcaaccat	aaaagcccac	ttgcgaaatg	tattaaaagc	gacagagtcc	118800
caaatgagac	gcgcctgctc	ttcactgtat	ttacagtcag	tggtttgcat	agcgaatgac	118860
aatcgcagac	tgttacacgt	tagtgtagtt	gaattcatgt	atagttatcg	tgttatcagc	118920
agcagcagca	gtcgttgtgg	tgggcgcatt	gtagcagata	cgacgattgc	gtataaaggt	118980
tttacaggcg	ctagttttaa	acaacatgac	acataacagc	aatattatta	tgaggacaga	119040
ttttaaaagt	atgcgggtcat	tgttttctgt	gtcttttatg	ttgtctagtt	cgtcgaacag	119100
cgcgtcgatt	acgctatcta	tgccatcgtg	attcgacaga	gttatattat	ttattaatgt	119160
gttgctgttg	ttgcgtatga	catcataggt	attggtactg	tcattgctaa	atatagacat	119220
gaaataatta	tcttcgttga	ggttatcacg	aacactagta	gtcatcgtga	cgatagatat	119280
ctgtaataca	cacatcaaaag	taaacatggt	tacttaaaca	gtagctgaat	aataatttta	119340
acaaagcgac	gccactataa	gatgcagcat	cccgtccggt	ggcatccttt	cgatagacgc	119400
tctgacccat	aaacggacgt	gcgctaattt	ttttattgct	aaattcaaaa	tgtacaaaca	119460
gataataact	attttattgt	tgggtgtggt	tctgtcgggt	ctggatggag	cgcgtatcct	119520
gtgcgttttt	cctgttcctt	cgtacagtca	tcatgcagtg	ttcgaagctt	acaccaatgc	119580
tctagcgttg	cgtggccata	caatagtcag	aatcacaccg	ttcccacta	agagaaacga	119640
ttcatccaac	gtgacagatg	tcgacgtag	cttgtcgaaa	gattatttta	aaagtcttgt	119700
ggaccgatct	agactgttca	agaaacgagg	cgttatttcg	gaaacgtcca	gcgtgaccgc	119760

# ES 2 555 165 A1

tcgcaattac	atcagtctag	tacacatggt	gattgatcaa	ttctctatgg	agagtgtacg	119820
acaattgatc	gaatccaaca	atgttttcga	ttgttggtg	accgaagcct	ttctagatta	119880
tcctctggtg	ttttcgcatt	tgtttggcga	tgtgcctgtc	atacaaattt	cgtcgggtca	119940
cgctttggcc	gaaaattttg	agacaatggg	agccgtgagc	cgacatccca	tttactatcc	120000
aaatttggtg	cgcaacaaaat	ttcaaaaattt	aaacgtttgg	gagataataa	cggaaatcta	120060
tacagaactg	gtgctgtact	tggaatttgc	tcgtttagcc	gacgaacaaa	ctaaaatgct	120120
tcgccatcaa	ttcggaccaa	acacgcccag	cgtggaagaa	ctgcgacaac	gcgttcaatt	120180
attgtttggtg	aatacgcac	cgctgtttga	taataacaga	ccagtaccgc	cgagtgtaca	120240
atatttggtg	agtctacac	ttgatcgaaa	caatgatgtc	gacgaacagc	aaacgatgga	120300
ctataatttg	atgcaatttt	taaataattc	tacaaacggt	gtggtgtacg	tgagcttcgg	120360
tacgtctata	cgagtttcag	acatggacga	cgaatttctg	tttgaattta	taacagcttt	120420
caagcaatta	ccctataata	tattgtggaa	gaccgatgga	atgcccatgg	aacacgtact	120480
gccccaaaat	gtgttgacac	aaacttggct	gccgcaacac	catgtattga	aacacagcaa	120540
tgtagttgct	tttgttactc	aaggcggaa	gcagtcaacg	gacgaagcca	tcgacgcttg	120600
tgtaccacta	atcggaatcc	cgtttatggg	cgaccaagca	tacaatacca	ataaatacga	120660
agaactcgga	atcggacgca	acctcgatcc	cgtaacgctc	acaagtcata	ttttgggtgc	120720
tgccgtttta	gatgtgaccg	tcaacaacaa	gagtcgttac	acatctaata	ttaaagcatt	120780
gaatcgttcc	actaattatc	gaacacggaa	acctatggaa	aaggccatct	ggtacacaga	120840
acatgtaatt	gataatggta	aaaatcccat	tttaaaaacg	aaggccgcca	acgtatcgta	120900
tagcaaatat	tatatgagtg	atatcatcgt	tcctgttata	acgtttttgg	taatgactca	120960
tttgggtcag	gctattcggc	ggttggttgt	tatttaatac	tgtatgacaa	tgtacacatg	121020
tgttaataaa	aaaggcatta	ctaataattta	gattgtttca	aattatttac	gcatgactac	121080
ccgtctccta	ttgcgcagct	acgctagctt	taaatacagc	cgatggcgta	gtaaagttca	121140
tttaaatatc	taaattgggt	agttcaacat	cgcggtgcca	gcgcacgact	tataccatgc	121200
atcgttccaa	tagtaacagc	agcaaataca	aacaatcgct	gataaatcgc	tttgaactgg	121260
aatacaaaaag	tgtgtctgtg	cgcgatttgc	aaaaattgtc	agcggccatg	tatcgtttgt	121320
tggctgtgaa	cgataaaactt	atggaaaatt	tacaaactct	accgatgcat	tatagagctc	121380
aaataaacat	attaaaaaaa	tctctgcgtc	acaaacagca	aataatcgac	gaactcaaag	121440
acaaattgtc	tcattgttcg	ttgcgctatg	tctatttagt	tagacacgaa	aatacgctgt	121500
ggctactgag	cggcagtatg	aagactatac	gaaaaaaatt	aaacggattg	ccgatcgacc	121560



# ES 2 555 165 A1

accgcatact	attgaaaact	atcaccaaac	gtccggggcgc	agactgtaag	ttttgcttgc	121620
gtgtggccaa	cacgaatttt	ctcaatcact	tgcgcagtat	aaataagcaa	aaaatcgtgt	121680
ttctcaacgg	cgaccacgtc	gaagaatatg	tacaaaacat	aaaacatgtc	ttcgaacgaa	121740
acgacgacag	tgctatcgcc	acgattgagc	attgaaccgc	cgtttgcggt	aaccgtttac	121800
gtggacgaca	acgaagtgct	agccgaagaa	ataattttgt	atcccaaadc	aaattacatt	121860
gtgtacaagt	atcgaatgaa	tttcgacgac	cgtagcaagca	acgatgaaca	aataatattt	121920
aaacgcgtca	acgtgcgat	tgacagtgcc	aattgtttacg	tgcaaggtag	atctaccgac	121980
ggcagacgac	acgtggctgt	cgtagaatgcc	gccgacaaaa	actcgcccat	cacgtttgac	122040
gggtttcccg	actacgataa	tgacgattct	caaactttgc	catttggtgt	aagacgtttg	122100
aatcaattga	aaaatacaca	caaattgacg	catgccaaag	acatagctcg	ggcaatggaa	122160
caatcgctca	aacttagagt	gtttgtcaac	gaagtagcat	tgtagtagcga	tacacattca	122220
agcaagtgg	attcgcggt	atggttaaaa	aactcgctcg	cgacaacgtc	gaaaactgat	122280
catcagttgt	acgaaacaca	attgatagat	gatgtcatgt	cgtttagtga	cctagttaaa	122340
agtgataaat	tattagaggc	tattgatgaa	accgctgttc	ctcatgttgt	tgtaaaaaat	122400
aaacctattc	atgtatgggc	tcctgtcgaa	tgtagctacgg	gtaaaccggt	gtgttgata	122460
gatcttgttt	tcgagaacga	aggaggtttg	ttacttagca	aaaataaaac	tactaattct	122520
agttaaattt	tattacacta	acacttaatt	tattttgtag	cactaagggt	gtgtcgtgtc	122580
gtctattata	taattaatta	tatacattaa	taaaacaata	acttgtagat	ttcgtccctg	122640
taatagatgt	ggttgatatt	gttagtgtaa	tcataataat	gcctattagt	tttagtagca	122700
tatttatttt	ttgttgatc	tgaattgtga	acaagtttac	atctcgattg	tttgataaca	122760
taaattattg	ttaaagaaac	actgtaaact	aatagtacta	ttgttgtaat	taataatact	122820
attattacaa	tatgtataat	aaacgtgctt	aagctatcat	ggaaactaat	gatcagactt	122880
ttattttcat	tgtagcctt	tgatatagta	ttagttgtaa	ttcagctctt	ttctgttacc	122940
gatatagttg	ttttttctgg	tttataagtt	tgtacattaa	tatagttagt	gctagtggcc	123000
gtacaatact	gatgaggtaa	tttgttaaat	tttctataat	actgtcgatt	cttgtagtag	123060
atcatttggt	gtgtttcatt	gtcgtgttc	aataacattt	caacgacatt	agtgtataaa	123120
cgtagctaca	cattataata	cactaccggt	ctgtacatgg	ccagcaaatg	tagtatagta	123180
ttgttacgca	tatctatgcg	aacagacacc	aattgctctt	gagacggcgt	tacattactg	123240
gtcaagttgc	gtgcgtaatg	ttttaacgtc	gtctccaaat	tggttaacgg	caccacgggc	123300
ggtacgaatt	catcacattc	ctccaaaacc	aatagtaaag	atctaaaatg	atctaatact	123360

ES 2 555 165 A1

tgttcgaatg	tcagcctgcc	cagtaccggt	atctgtttcc	acatacgcgt	ttgcatcaca	123420
aactcgatca	gcgcacgtgt	tgtgtcgtaa	gatagaacat	cggagccggt	tgcgcacgtc	123480
aaatcgacat	cgaaatcgta	ttcgggtgtac	ggcaaatatt	taatgtaaat	ctcattgaaa	123540
tcaatagtat	tttgccctgt	ttcaccgcat	attatgcgta	acatatgtat	aatggcaaac	123600
tttacgagac	ttttttgaaa	ccactcaaaa	tcgtatgtcg	acactgattc	tttattgtgt	123660
tgtatttcgt	gcagagcgtc	tatactcgac	gtgtatgacg	atttactttt	tcgtatacaa	123720
cgtgacggag	tcagaataaa	tgcgcaatct	ttatagtcga	attgtatgaa	attaccacac	123780
tttccgaata	gattagatgt	tgcgttgga	ctttccagta	tgccttgata	ttcttgctca	123840
gtggaaaatt	ttataatttt	gtcgttacgt	tgtctgatga	cgtaatcaca	gtaatctact	123900
aaattttgca	aatacaatga	aaactcatcg	ttcatggttt	cgtctacgtc	gaatgtataa	123960
ttgctcgacc	gaatcatatt	cgctaacagt	tcggaacgat	gatcgctcaa	aatccagtt	124020
agcgcataatc	ccatggcgta	aagcatgtcg	gagccgtggt	cggcagtaac	gatctgttcg	124080
atgcgaacat	tcagatgtga	tttgataaaa	tcgtggtcgc	gttcgtaaca	caattgatta	124140
ccgtagcgat	cggcggagcc	ttccacgtac	caatcgggca	tcgtgtccgt	gtcgtctacc	124200
gcgtacatga	gagcgtgatg	tatttcgtgt	ccgaaattca	acggtaattc	gggtgtgatga	124260
cgatcgaaat	atacgtgcgc	ttcgattctg	accgtgtccg	gattgatgtg	cgtgtacccg	124320
ccgttgttcg	tgctaatttt	ccatagttcg	ccttcgcggt	cgatgtata	acgatccggg	124380
tgcacgtaca	cgtcgatgga	cgttgagggt	gtagcgctat	aatcaatggt	caatttgctg	124440
aaaaatgcc	tgaacgtttg	gtgaacataa	gccacttcac	gtgccatggt	cgatatgata	124500
gtttcattta	ttacattatg	atgtacgtta	aatttaaact	gttcaatttg	ccatacggtc	124560
aggactggca	aagcgttggg	tcgattgaca	acaacgaaca	agttttcgaa	tgatatcaaa	124620
cttgattcgc	ttcttttagt	taaataatga	acgtaaaaaa	acttttttaa	atttaacaca	124680
tcgattcgat	gtgccggata	atttacggct	aagtgggcta	tgtcaaaaga	cgcttcgctg	124740
atttcgttaa	ctatgtcaga	gtttcttatt	gcgaaacttg	cgcgcaaact	ggcatacga	124800
ttaacaatta	gtccgaacag	atactcgtgc	ttcgaatccc	acaacacaaa	agtgttaaaa	124860
aaattccgta	tgctcacgaa	cttgtcgaga	aaagttttgc	ggtcgcgcgg	atgatacagg	124920
ttccacgctt	cggcgatcca	acgaaacatt	ttgtccgaac	gtttttgcat	gtctccggtg	124980
atgttgactc	taatgtcggc	gattttgtcg	cactgtttaa	tgatgttttc	gataaattca	125040
tgtgtacgat	attcatgata	gtattgtaga	ttcacaacaa	gttttattaa	ttttgtgaat	125100
ctatccagat	cggcgacatc	acgataattg	aaaccgtaac	gcatttgttt	gtcaaattcg	125160

# ES 2 555 165 A1

tacataaccg	tcgctttgtc	acacactggt	gcattaaatt	tcgtagcgtg	gcataagctg	125220
tacacgtggt	ctaattcgtc	agcggtcac	actctagctt	gagacgattt	tgcgtaaata	125280
ggcgccgacg	cggccaaaat	tgatgacaat	atcgataaca	actttaaagt	aaccatatta	125340
tggaacactt	gaccgcacac	ccaaatagaa	tgacaaagaa	tgttttcatc	gtttcgtcgc	125400
ccacacaatt	caaacataac	gttatcttta	aagataacaa	atgatgacat	atattaaatt	125460
atggtgcaat	atacatgaca	caaacaactt	acgtcatcgt	aaccttaggt	caaatcgtta	125520
attctaggaa	attttgacac	aacaacttac	gtcatcgtaa	ccttaggtcg	aatcgttaat	125580
tctaggaaat	tttgacacaa	caacttacgt	catcgtaacc	ttaggtcgaa	tcgttaattc	125640
taggaaattt	tgacacaaac	acttacgtca	tacatgttat	taatcatttt	tgttgcaatc	125700
gtcatcggat	caaacgattt	cgtttaaaat	tttcgacact	gctgttgtat	tatctataat	125760
tatgttgcaa	actatgtaca	aattttagta	ttgttcgagt	gtgcgcctac	acacacacac	125820
gttcgcaatg	gaaacaaaaa	ttcatcaaat	tcaaactaaa	gaaaataaag	tgcgcgatca	125880
atacgaatta	aaagttatgt	cttttttgaa	gcaaccagtg	gaatcgcgca	gccccgtttt	125940
gcaaaacgaa	attgttcatc	tgtctgcttt	gttgcggggt	tacgaagagc	aactgtacgc	126000
gctgcgtcgg	agctacgatg	aaaagcgcca	gttaaatttc	attaacgata	ttggcgagtt	126060
tgatttcagt	tgcgaaacaa	tcgaacagct	catggaaagt	gacaaaatac	ttttagatcg	126120
ttacagagcc	attgatttga	acgagacatt	gcgcaagtat	ttcgacaaca	acagtcagaa	126180
atttacaaaa	attttaaaac	aatttgtaca	gaaacgcaac	gcatatcgaa	aatcgccaaa	126240
gttaacgttg	ctgcaagaac	tggtattttt	gaaatcaaat	ctaatttggc	atztatgcgt	126300
actggaaact	ttaactaagc	ctctaagtgc	ttgttgagtg	tttgatataa	ataaaactat	126360
ttttcacatt	ttgtatgtat	tttatttttg	aatcacacaa	atattatatt	gacggaggtg	126420
gtaatggagg	ggccgtcggg	attgatacaa	caggttttag	ttgagcataa	ttacattcgt	126480
cgctgggtat	tgtcttgcaa	aaagaaatcg	gtcttgctgg	atgcttagga	acgcaataca	126540
ttgactcgac	gtgatcgttt	gtgtcgttgt	tcttatgggt	gacgaacgat	ttgtgtctaa	126600
catatttggt	gagcaattgt	attaaacaca	aacagtgcca	ggtgaagatc	gtgccaagcg	126660
cgatgtacac	agtgatacga	tgatttttga	aaaaagtcgc	ttcgtacggg	ttgtacacgt	126720
tgcgacatga	agcgcaaaaat	atttgatatt	ttatttcgta	acaattcagc	ggcatgtcca	126780
cgacaatact	atttgagtc	acttgtttgt	atcgcacgat	tcctttccaa	caggttttgt	126840
cgatgtcgta	gttgcgataa	tgcacgtcga	gcgctccaat	gtgtccgtgt	tgtacgaaca	126900
tttccagcat	agttaacaaa	cacattacta	ttattgcaca	taacaacgta	aatagaatg	126960

ES 2 555 165 A1

caaagactaa tggccatgtc gagttgactt ttgatgtaat aacagaaaat atacacgcta 127020  
 aacacaacat gaatccgtat gcgcataata aatttgaaca attatacggg gcgacactga 127080  
 cgaggccata atcgagttga accgcccagt ccggtgctgaa tataccgtac atgccaaata 127140  
 acgtacaacc aatacctaaa aactataaaa atattaattg taaatagaac atgttacaca 127200  
 tgtttgcaag accacataaa actgtactaa ttttattatg ctaattatat taaatacгаа 127260  
 aaaaaaacga ttattgccaa cattttgata tgaaagagtc ggcaagtatt atttattttt 127320  
 aaacatgaca tcattttgac gtatgacatc atctatttta tacggaccga gcaacaatcg 127380  
 aagtatatca ttgattttgc ctgcatgtag gaaaaaacg cgggcaaaat tcgattgtta 127440  
 gtacaattgt taagtattaa acgatgttga tctggctgct attgtttgtg ttgctagtga 127500  
 tatttctgta tgtgctttac cggccaatgc atttggcatg gcgatttatg ctcaaagctc 127560  
 agcgcgaata taacgaaact atcgatgaca gaatagatta catgcaagaa gtattgcggc 127620  
 gacgacaata tgtgccgtta cattcgttgc cgaatatcaa tttcaataca aacttgggca 127680  
 caattaacga tggggaactg aaatgtttat cggtgccggg gtttgtggga ccagtggaaa 127740  
 cgcccaattt tgattgtacc gaaacgtgcg acaatccgtc agctttttat ttttttgttg 127800  
 gtgaatacga taagttcgtt gtaaaccggcg agttgttggg tcgcgggcggg tattgtacaa 127860  
 ccaatagtat accgcgtaat tgtaatcgcg aaacaagcgt aattttacac ggtctaaatc 127920  
 aatggacatg catcgcggaa gatcctcgat attttgccgg tccgcaaaat atgagtcagg 127980  
 tagccggcag gcaacatgcc gatcgaatat ttccgggtca aattggtcgc aacatattgt 128040  
 ttgaccgttt gttgggaaca gaagtcgacg tgtccagaaa cacgtttcgt agtcattggg 128100  
 acgaactggt gccggacggg actagacgat ttgaaatgcg ttgtaacgct ttagacgatc 128160  
 atgaaaaccg tatgtttctc aatccactca atccaataga atgtttgccc aatgtgtgca 128220  
 caaacgtgcg cagagtagcg cttagcgttc gtcctaattt ttctacaggc gaatgtgaat 128280  
 gcggtgatgt taacgaaacg cgcgtcactc atattgtgcc cggcgataaa acttcgatgt 128340  
 gtgccgctgt cgtggaccgt ttcaatcgtg atctaattgc gcatcaactc agagtcgatt 128400  
 gtatcacaag ggacatgccc atgtcaaagt ggacaaaaga catgattctg tgtccgccag 128460  
 acgtgttcgt acaaaacagc gacaacgctt tttattttac tttgcctgga tcttttccca 128520  
 tatcggaaac ggggtgtttac gaaccaacgt ataggtttta tatgcaaacc agaaatagag 128580  
 tcaactatgc tattcgtagg gatttgccgt cgtaacaaat taaacaaaaa aattttcata 128640  
 aaaacatatt tatttttaca atttgtgttc atcatattga tcgaaagaat ctttagaacg 128700  
 atgattggct ttcaaataga cgagttgacg atcgttgctc accaccgttc gtgtgggtct 128760

ES 2 555 165 A1

tcgtctcgat aatctatcgc acaagtccat acaacacgat aactacaaa aacatcgtaa 128820  
 aactacaaca gtcactaaca caacaacaat aacggataca ataattgtca aactactcag 128880  
 aaaattttgc catcccgtac ttaaattcca accgctaaac catccaacaa aaggtttatt 128940  
 gtcgttttcg atttgccaac ctttaaatat agtattgttg ttaatttctt tgcgcagctc 129000  
 cgtgaggcgg taagtcatgc ttttgagagt gtcgtgatca agatcgttgt tcgaaccag 129060  
 cgcttccaac tcgaattgca tgcgatctat gtcgcgatc gctcggctga aattaaacgt 129120  
 actcgacatg tcgacgtact cggatgatgag taaattattt ttaacttcat gcaatgtgat 129180  
 cgtacttctt ttcgtagaca ctttgcagta tttgttacct ataccttcta gaagccaac 129240  
 gcctgcgctg agttgtaatg aacgttttac gtttttacac aaaaaattga gttccgttac 129300  
 ttcgtcgacc atatacagcc atctgttaaa atcggcaatg ggatgaaaaa tttctttgtc 129360  
 aaatctgccg atgcgtacgt cgcaatcgtt catcaagtcc atgtcgcgtg cctcgtttaa 129420  
 aaatatcttg atgtcgcata aagatgcaa attcgataac aaaatcgttt cgggtttgta 129480  
 gcacaattta gtgttggcac cggccgattt gcagctgtgt gtgtcgtcca agcgtacata 129540  
 gtttcttttg tcttgcgaca tgccaatata tttactagtc ggtatgatga cggcacaatt 129600  
 agttctgtta ttgttacaca taggcaccgg tacaatgttg tataaatcat aattttccgt 129660  
 attcactaat ggcacttcaa taatgaacaa caatgttctt tgtggtgtaa caaacacatg 129720  
 agtgttgacg acatgatcaa tcagagcgtg catgttgta acattgagtt caataggcca 129780  
 agtgagcгаа tcgggcaatt ttcctgtaac attacgcatt tcgttgtaaca atcgttgccg 129840  
 agtcataatg gtaggactga gacgattgta tttggcgtg tctacggcac ggtctaaatt 129900  
 gatgtacaaa aatttcagtt cgttcaattg agtttgcatg agtttcattt tgtttgttac 129960  
 atagtcgcac gtttccgatt tcattttttc aatgcacgcc aaatgatctt catagttgac 130020  
 caaacgtatg agttcatcgt cgagttcttt cacttgttcg ttgagcgcgt tgttatTTTT 130080  
 ggctaaagcg tgcaattctt cggcatcgtc cgcgtccatc actccaaaca gaaacttgtc 130140  
 tacgcttcca acgaagtcca atccaatggt tcgtttggtg cgactcgaga atgttggttt 130200  
 atctgtgact aaagggtacgg gccattttcg gttagcatcg atttgtaacta agtcgggatt 130260  
 cattgcaacc gcactgtgat caatggcgtt atttttttca atcaattcaa taatttgtct 130320  
 gtatatgtat gtttgcaaat cgtgaaatat agtttcgctg ttctcgcaac tggtaaatt 130380  
 tttattcttg atccattcaa ctagattatt gtacgaattg tgcaattgta ccagttcttc 130440  
 aaatataata ttgtgatcga cttcgatgac aaaatgcaa acgtcttcaa cgaatctcat 130500  
 ttgatagatt ttgtcaaagt acaaaccaat agtgcgcggc aaagagataa tttttagcaa 130560

ES 2 555 165 A1

atttgtagga	tcgatggcaa	aagactctgt	cgtttcgacg	actcgcgtca	acgacataga	130620
aattaatata	gtacacaata	aaatttttagt	cagcttagag	ctgaacagac	tactttttat	130680
cgcaaccatt	gttacaaaac	tgacgttgaa	cactttgaac	ggctctacttt	atatattttc	130740
gtaaccttat	aactattacg	gaaaggttta	atataaaaat	aactagatta	ataaatgtat	130800
gtttttattg	tataaaagata	acaaatacac	atztatatta	taaatccata	aggattacac	130860
attttagagg	ttattaattc	gttaaaagta	atataatttc	tataagtatt	tacgtctggt	130920
acacaataat	cggagttatt	tgtagtattc	atatctgtgt	aatgtcaca	ataccaaggt	130980
tttctaaaag	gtttgttttc	gtcgtgacat	ttaaataat	cggaaaagca	aaaccacaaa	131040
aatctttgt	tcaaagccaa	actaatatca	gtaactagat	tcaatttttc	ttcatcaata	131100
ttttcaaaat	tataaaatac	ggtataggca	ataccataat	tgaaccactt	gtcgttacgg	131160
caccattttt	tccatctttt	tatatattgt	agcatctggg	tccaattgat	ttcttcgttt	131220
ttacacgcaa	tttcgctttc	gacagacgaa	taataccatc	cagacggtag	agcaatacga	131280
atatgttcaa	atatagccat	atattctttt	tcgatacгаа	cattgtgata	cacaacttgt	131340
aatagactca	atgtacgcag	actcgatggg	gtacacattt	tgttagattc	ctaacgatgc	131400
gaatgctgaa	tagcattatt	gtttaaacga	ttatatagta	attattaatc	taatcttgac	131460
attatcattt	tattgataac	aatagatatg	ataaaattat	actatataaa	tcaaaacaga	131520
attcatttta	attacagttt	atacgattgt	acaaacagtt	tataaccaac	catgtgtaac	131580
gtgtggccag	tggttaaccg	tgtgctttgc	aaactagtca	tgcaaaattt	gtccaaaata	131640
tatggcaata	tacaattttt	atatttaatg	ggcaacaagc	caaaggaaat	tcaagaggaa	131700
caagccaatt	tcaacgaact	atattacaag	ttcaaagtgt	ttagatcaca	attgcccagc	131760
atgaattgtg	aaacttttgc	tcataaattg	attgatcaga	aaatattgta	ttgcagagaa	131820
attcataatt	tgtatttgaa	ctttttatat	tgtttctaca	aacaatactt	tgatacgtg	131880
aagattgact	gcaatatttt	taaggatttg	atagatgacg	atgtaccatt	gcaagatttt	131940
gaagagttaa	atgttgttct	actcgacaat	aacatacгаа	tgtatacggc	tttgtgtgat	132000
gatgtgtttg	aaaagaaaac	cattatacaa	gatatagaat	atgtaatgaa	caaaatatgc	132060
gttgaaggag	cgtacgtgcc	atttcaagaa	gaaattttgc	aatatcaaat	ctttttgcaa	132120
gaatatgaag	atttctgtcg	tcgtgttgaa	aatttgtaat	aaaactaaat	aaacctttaa	132180
tataaatatt	aaacatacac	ttttatttct	aaaataagta	tttttttcct	attgttcaag	132240
attgtgaaaa	atcaaatatc	ccata				132265

# ES 2 555 165 A1

<210> 14  
 <211> 130992  
 <212> DNA  
 <213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>  
 <223> /country="Spain"  
 /note="Complete Genome HearLB6"  
 /strain="HearSNPV-LB6"

```

<400> 14
atgtatactc gttacagtta cagccctact ttgggcaaaa cctatgtgta cgacaacaaa      60
tactttaaga atttagggtgc tgttattaaa aatgccaaac gcaagaagca tttagaggag      120
cacgaacatg aagaacgcaa cttggattcg ctcgacaaat acttgggtggc ggaagatcct      180
tttttgggac ccggcaaaaa tcaaaaacta actttgttta aagagattcg cagcgttaag      240
cccgacacaa tgaagcttgt agttaactgg agcggtcgcy aatttcttcg cgaaacttgg      300
actcgtttca tggaaagacag ttttcccatt gtaaacgacc aagaaattat ggacgtgttt      360
ctgtctgtta atatgcgacc aaccaaaccg aaccgttggt accgattcct agcgcacacac      420
gctctgcggt gtgaccccga ctatattcct cacgaagtca ttcgtattgt agaaccttcc      480
tatgtaggca gtaacaacga gtacagaatt agttagcca aaaaatacgg cggttgtccc      540
gttatgaact tgcacgctga atacactaat tcctttgaag atttcattac caacgtaatt      600
tgggagaact tctacaaacc aattgtttac gtaggcactg attctgccga agaagaggaa      660
atactcctag aggtttcttt gatatttaaa atcaaagaat ttgcacctga cgctccgcta      720
tacttggtc ctgcatatta aacttgcgat tcagttgaca tcgtcaattt gtaactcata      780
attttatcta aattcgatcg caattcttgt aatttttgat tggtcggttt ggttcctaatt      840
gccgacacca cattagctaa cgctttatcg tactgttttt tgaatgtcaa atcttcacc      900
gccataatga attgttgtaa atttttatcg gacaattgaa gttecgacatc atcggatttg      960
tccaaaggat tatcatatcgt tttttgtatc aagttatcct caataaatat ttgtagttta     1020
gcagaaatth gttgtgtttg tgcattcgaa agccgttgat ttaattgatt ttttattgat     1080
attaatgtgt cttgtgcttc agtagacaaa ggataattht ttatccatga actgtccaat     1140
gttatattgt acaaagaacg tacatattgt ttcaattcgc tgctggctcg ctgctgttgt     1200
tcgtcgtcgg tccaccggtt ttccgattct gacgaaacta caggactcgg ttgaacggct     1260
atgcgctcgtt gtaaaaatcct tgcagtagga ctggcgggcg cggtaacggg atttactatc     1320
gaaccgcat cgcggggttt tgatactttt ttaatttaa ttctttctg tatttgttcc     1380
atcaattcgg tacgtggatc ttttaaaaact tgccgagtcg acgttgata atcgcgatct     1440
ttactggatg gtattactat atcttctatt aatggtaatg acggtggcgg aggaggcggc     1500
  
```

# ES 2 555 165 A1

ggcggaggag gtatcgtcga agataagttt gtttgaggcg gcggcgggtgg cggcgggtatt	1560
ggtggtggta ttggtggcgg catatgtgtt tgcggcgagg aagattcaga atcgataatt	1620
attgttggcg aaattgtttt ttgcattata tccgatgtcg acacagttgt cggtttaggt	1680
attgttgttt taggtactgt tggactgac attgtctgtg acaatgttgg tataataatt	1740
gatctatcac caatgtctat tagtacgtcg ttgttgtata tttcttgggc caatttcaat	1800
aactgaatac aatcgtacac gtttaattgt atccgatcag aattggactg agcgacagcg	1860
ctgaccgtac gtttcaaact gtgcggcgcc gagatcatgc gcagtagaaa gtcgacatta	1920
ttgatgtttg tgtagttttt ttcagccaaa tattgttgaa cactttgcag ttgaaccatt	1980
atcgcgaaatc gcaatggacg accgtttcgt taaggaaata aaccaatttt tcgccgaaat	2040
aaaaatacaa aacaatgtgc gtttggtcga cggcaagttt ggcaaaatgt gtgttatcaa	2100
acacgagccc acgggcaaac tgttcgtaaa aaagagtgtc gcaattaaat atgtgaccga	2160
gatcgaacct atggtgcatc aactaatgaa ggacaaccga tattttatca aattatatta	2220
ctcgttgaca acgttaaaaat ctcaaatact catattagat tacgttgctg gaggcgattt	2280
gtttgatttt ttaaaaaaac acaaaaaagt atctgaagcg gaaacacgtt caatagtggg	2340
tcaattaact gaagcactga acgcgcttca ctcttataaaa attatacata acgatctcaa	2400
actcgaaaac gtcctatacg tacgtcataa acaaatttat ttgtgtgatt atggactgtg	2460
taaaattgtc aacacgagtt cgtgtcgaga cggcacaaaag gagtacatgt ctccggagaa	2520
gctcaaacga caaaactacg atgttcacgt cgattggtgg gctttgggca tcttgacgta	2580
tgaactttta attggacatc atccctacaa acatagcaac gacaacgatg aagatttcga	2640
tttgatgta ctacaacaga gacaacaaaa aaaacttcac aaatacaatt ttctaagtag	2700
tgacgctcaa aaatttttgg aagcaatgtt aatgtataac attaattaca ggttgtgtac	2760
atacgagact gtaataaaac acagtttttt atcataatat atatttaata aaaaaaata	2820
atgttgtttc tttattacca ttacaactaa agtataaaat attacaaaag tttatttaca	2880
atctattaata actaaaatat tatgatatta taaaagttac attaaatatt atctgctttg	2940
cgagcacgtg aagtgcgttg acgttttagct ggtggttctt cagtacgaag aactggact	3000
ctaaccatac gaaaagtagc tatctgaggt ttcatgttat ctgccattg cactatttca	3060
acctcatcgt cactatcgtc attgacgaac ctagcagggc ttaaaggtaa atttaaacad	3120
tcgacatcag acatatcgac aggttcttgt ttgggaacac attcttcatg atactcatta	3180
atataatcag gattttcaca ttcagtattg aaatcatctc caaacaattc tttttttatt	3240
gcaatgtcaa atggtgcagc gtcattatta ttagtgtag catcctttga tgttttttct	3300



# ES 2 555 165 A1

gttttaacag	tgatatgctc	gaaatatttg	ccatttttgt	ctacattggg	acttttagct	3360
aattccttat	cgatactatc	aagttcttca	gtactcattg	caactggtaa	cactgctcgtt	3420
gatgatagtt	ctttttcaag	cagattgctc	acttcatttt	caatttgact	tatttcgctt	3480
aattgtgaca	caattacttc	tgaagctttc	aattgctctg	gactagtttt	agacaatttt	3540
tgttttgggt	gcaaagcaaa	ttcattcata	ttactattat	tattactatt	agaagaagga	3600
aacacgttat	cggatgctgt	atcacaaatga	ttgtctataa	cagtacgaga	caaattagta	3660
atatttacia	taggaagaga	taaattagaa	atatcatcat	catcgacgct	gttcttgtca	3720
ttatcatttt	ttgaattatt	attaacttga	ttactattga	tattatcatg	agaggtttga	3780
ctaacattat	tactaacatt	attatcgtta	ttaacagtat	gttgaacatt	gtcattggct	3840
gctgaatttg	ctacatcatc	aacattagca	ttagcattgg	tatcaacatt	agcattggta	3900
tcaacattag	cattgggtatt	acaaacatta	gcatcaacat	tagtatcatt	atcattagta	3960
gtattgttaa	tttgattatc	actattaaca	ttagtattta	catcattaac	atcattaaca	4020
gtattatcat	taacatcatc	atcatcatca	tcatcatcat	cttgatcatc	aacatcatca	4080
ttattttgat	catcaacatt	tgtattgtta	ttaacactag	catcgttggt	agtttcgata	4140
tcattattta	cagtattagt	attcaattcg	gcagtatctt	cattatgaat	agttgcatcg	4200
tcacaattac	tgttattgtc	gtcatcacta	tcattagtac	tattattgtc	gtcgttggtta	4260
tttgtattat	taacattaac	tatttcatcg	taaacctcgc	tatcactatt	atcaccatca	4320
ctgttacggg	ctgaagtttt	acttcgttta	catgtcatac	aagtatttat	ttgtatcgat	4380
cgcaatgaac	attcagtgca	caatctatgc	atacattgct	gatataacgt	atcagtgtaa	4440
tgtatattac	aataggaaca	tttagttatt	acattgtcga	gtttgtggtg	tttcaaataa	4500
tcagcatggt	tagttttggg	tttttgtatt	tcgattctga	gacgatcatg	ttcgtaaca	4560
aaagccgggc	tacaatattc	gtttaaaaga	aataattgat	gtcgtatgtc	ttgcaaattt	4620
aaacttatcc	cgttgtcgtc	aactgaagca	ctgtcgcacg	ttttatacat	gttgagacat	4680
tgaacgatag	cttctttatt	gttcatgtaa	cgcattttgt	taataaactt	ttgagtcgca	4740
ctataaatac	tgttgtcgtc	cgacaaatta	gcatttagat	aggcagtcaa	ttgtacagcg	4800
taatagttga	ttttttccat	ggccgctttt	tttgtgagca	aagtcacaaa	attctccaaa	4860
ctcttgat	aattgctgaa	caccgacatc	gttgatacgt	gatcgtacaa	atcaacaat	4920
ttgttagagt	aaacatgatg	acacttggcc	gtaacaccac	tcatgcaaaa	acgttttagta	4980
gtcttgacaca	cataaccgag	acgcttttta	ttttgagaca	aatgcaaata	cacatagatg	5040
cgttgttcac	taatgttctc	actaatttca	agaattttgt	gattatttaa	ttgactaaca	5100

ES 2 555 165 A1

gccgtttcac taacagccgt ttcactgctc gaactcgagt cagagatgac tcgccgcttg 5160  
 ttgtttgaag gcatagtgct tgttccaaac tgaattccag tttggtttgc aactactata 5220  
 tataaatttg ttatcaggcg attacattta tcattgaggt cgaactacat tgggtgtcacg 5280  
 agacgcgagc gtgtgcaaaa catttttatac tcgaatcgag gtcgaggcgt acgtgaccac 5340  
 tacagcgtag cttacatgac aggcaaacga cgtaatacag ataacgtata tttttgttgt 5400  
 gcaaaaatgt acctatTTTT gtagtatatt gggagcatat cgtacagtgt agactattct 5460  
 ggttaaatag tcttcgattc gaaattttcc actgtatatt gatgacgtca ttaacacgaa 5520  
 tttttttgta gtgcaaaaaa attcaggctc cttcgacaac actttatcaa tcatgtaaac 5580  
 caattggcag attagataaa atattcatta taaattgaaa ctgtccgagc aagaatcagt 5640  
 tcaacagcag aattgtcctg tgcaatactt gaacatacag tttgattttg tgtctcacca 5700  
 caatgttgcc atcataattc tggagaatgt ctgctcattt taaaatgcat tgtattgtcg 5760  
 cgttaagatc gcgtccgaaa ataacgacca ggcaacaatg gcgtgataaa caattatcgg 5820  
 ccgttttgag atatcacaaa aaaatttatg ttttgaaaaa tttgttatac aaactaaaca 5880  
 acaatgtcac gccaaactata gaagagtatc gtgaaaacgg cgaaagcagt atttgtaata 5940  
 ccgcgcacaa attgctgcat gccgtcaaac atcgtatcca attgaagatc aacaagttac 6000  
 gcaaaaaagc agtcttgcac aaaccattc aaaaaagatc tacattgaca cgttacgaac 6060  
 gtgatttggg gtgtttgatg ccgcgctcgc gatcgggtgcg ttctctggac tctgatcgca 6120  
 agtataaagt gttcgagaaa aatgtgtatc cgactgatgt gtcgcgtaaa gtgttaccca 6180  
 aaaagttaga tttcaaaaacc aaccggtttt tgttcatgga cctcatgaat gttcgaaaaa 6240  
 agcattttga cgacaacgat agtgatgagg aaaacgatga taatgagaac atcagcgaac 6300  
 aagtgcgtga tattttatct catattcgtt atattcgttt tcagcaagcc aaagaccaa 6360  
 ttacaagtgt aattaacttt aaattagaga acaacaaaag ttttttgttg gcaatgatat 6420  
 tggagccatt gattgaccaa tacaatagtg attttttgtt tattaagata ttgcaaaaca 6480  
 gcaagtatta taatcatttt agtttagacg atatcgacga cggctcatat agagatcgtc 6540  
 ttgacgatta ttttatttaa aatatgttat aacctatata ataattataa tcaaaagtgt 6600  
 aactatataa tcattacaaa tgtttaccta tataattaat aaaaatgtta actagtatta 6660  
 ttgtaattag caattcactg ttctatgtat gtctatgtgt gtacaataaa aatattaac 6720  
 aaaatatatg ccatgtttta ttcaaacaca attcaaata aattttttta tgtgtgcaaa 6780  
 tggcacatac atcctgtgac attgacaata tcctgccgaa tacactatat aagttgacaa 6840  
 attgataatg gaatttagtt ttgtcaatgg ttcacagcaa gctactagtg ttttaaaaaa 6900

ES 2 555 165 A1

tgtctggtac attgaaacgc atactgtacg acgatataag tgatgacagt gatcaagcca 6960  
 agttgttcag atataattct gaaatgcagc cgccggcgtc ccagcagatg aacctgctg 7020  
 tcgactacga aattgatggt gaggtaataa aatgttttaa attaaaaaac atgtatagca 7080  
 gtgatgtaac tacgaatgct cgtgctcaat acaacgttaa attagcagct tttctaattg 7140  
 tactcgacga atacaaaaaa caatacaaaa acaatttaga caaacagtca gtgttgatt 7200  
 acaaagaaac atccgaatct gtaataacgc tcgacgaaga tcagtgtcat cacactttgt 7260  
 tgcctatcat tcaacgattg ttaaaaacca tatgctatct gatgaacttt tgcgatgacg 7320  
 aagtgaacta tgtcaaacaa aagtttattt ttctacccta ttaaagtat ttaaataaaa 7380  
 tactcaaatt gtttcaatac gacaagtgtt gtgccaaact cacaaaaca cttcaagctc 7440  
 aattgaatac attgctaaca caatcggcag attcgtgcaa acacattcac gccataaata 7500  
 gacaaagtca agtgttgact gtgtttctgg agaatccttt gtacgaatgt aacatatgtc 7560  
 gcgacacggt caacgacgaa cgacacataa aaccaacga atgttgcggt taaaaatat 7620  
 gcaatttggt ctatgcaaat ctatggaaat atagcactgt attccaacg tgtcccgttt 7680  
 gcaaaactag ttttaagtcg tcgtctgtgt catcgttcaa acaagttagc acggcggaca 7740  
 caacagacaa catttaagta agtccacaac aagatgaact tggacgaaaa caaagtcgct 7800  
 ttggagcgta acaattataa atatctgttt ttggcaagtt atttcaattt agcagacacc 7860  
 ggtttgcttt cgacatcatc aaaaccgttt attcgcgaat atttgataa taattttaat 7920  
 aacattgacg atgccagttt attgggttat ctcgactatc tcgatcttat tggtttaaac 7980  
 aatgtattac tcgatcgtga cgttaacatg ttcaaataca taaaaccgca atttcgattc 8040  
 gtctgtacaa aaaagaatgt ggaaatactg aaattcgacc agcgcgtata cataaaacca 8100  
 gacacaccgg tttacgcaac aaactttttc gtcaaaaatc caagcgaatt taaatttttg 8160  
 ctatacaacg tattttcgag tgtgatcgat aaacgtaatt ttgttaacaa tgacaaaaac 8220  
 tattgtctca tacagggcaa tacgggctat gtgttcgacc aagcctacgt cgattgggtg 8280  
 ggcgtacgaa tgtgcgaagt gcctaaaata gaactcgaat catcgccttt tccctatcgt 8340  
 ctgtatntag tgggcgatgc tatggcgcgt cattttgcta cgaacaatat cagttttgac 8400  
 agtggcaatt ttatattgaa aaatttttat aaaggcttac ccatgtttcg aaccaattac 8460  
 aaaattatca atagtaaaaa atttacaact aagaaacca atcatttggt caacgaattc 8520  
 aaacaagaat ttgacacaaa atcagcttac gtaaagtta ttcagcgcga ttacatatat 8580  
 gatgcaaaag cctatcccga tgatttactc gatttgctaa acgaacacat gacatacacg 8640  
 tccgtatata aatttgctac caaattcatg gaagacggcg aagaacctgg taattattat 8700

# ES 2 555 165 A1

agcgaatcg ttatcgatcg gtacgccgtg gacaaatatic aaaaattgag tataaaaatc	8760
gatgaaacaa ctatgtttcc cactttgcgt tacaacgacc cttcatatat ttttataaga	8820
cctgatttaa taaaaataaa aggtacactg aacgccttct acgtgcccaa acacaaactg	8880
tttgccatat tagccaacaa cagtttgttt ggatctacca ctttgttgga attcgatcga	8940
aaattgattc cttatcgtca gtatcaacca ccgtacaggc tgaacgacga aacttacgtt	9000
gtggataaaa aacaaaaaatt gtatctaacc aagtacacat ttgccaacac aatccctgca	9060
tatcttttaa taagagggtga ttacgaaagt tcttcggaaa tcaaaacttt gcgcgatctc	9120
aaaccttggg ttcaaaacac tctgttgaaa ttactaatag cagcaccacc ttctaaataa	9180
tatatacaat atggacgatc tgcgcggaac aaccacaaca ggagctggtc gttttaacc	9240
caacatgctc aacccgagca tgctaattgac catactcata gcattagtta ttataat	9300
gttgataatg cttttccaat ctagcagtc gggcagcaaa ggagccgata caaatgcttt	9360
tgcgtttcaa aatccgtaa atgcaacct gcgcaacaat ccgtttgta atacgcccc	9420
aagaactatg atgtaaaata agaggcagcc atgaaaaagt ttaagtgtca aagtaataa	9480
attcgcactg tcaccgaaat cataaatgcc gacgaaaaac tgcacaagga ctatgattg	9540
gccgacttta atgccaaaaa tttgaacagc ctcgagagct atgataat	9600
atgattctag ccaagtacat ggcaatgttg aacatgctcg aattgacgca gcccttcta	9660
gccacttttc gcgataaaaa cgctatcagg gaaattgtca gtatcgtttt tgcttactg	9720
ggctttgttc acaaccgtgt caatccgatg atcaatcatt tcaattcaaa aatggaatt	9780
atcgtgaccg aaaatcgcaa tgccagtata cctgggtgagc cgttgttttt ttgtcaacac	9840
gataatggtg atgttgatg ctacattgat cgaccgtcca tattgcaaat gctcagcaaa	9900
gactttgatc tagacgtgga cgtaacaat atgcacaaag aacgcaataa atacatgata	9960
gcgaagactt ttcgatgtgc accgaaacgt cgacacagtc gtgaacgtga acctccaccg	10020
ctggaaatca atcttaccga aacggacgtt acacagtata tgacattggt gtttattcac	10080
gaacatgcct atttgcatta ttatat	10140
ttttgcaaa aaaaactatg gcgtcgtcga ctacagtcga	10200
tcattgtccg atcatacttt gttttcgaac aagtcgcggc caactttaa catgaagttt	10260
tcaaatttac ttttaagtaa atttaaattt tccattgaag attacgatag tatcaacacg	10320
aaaaatacta acaaaaaactt gggcatattg acttatactg attaaattat tggttttttt	10380
gaaataaaat aaacgacgta agattaaata tgtggctttt attggcatta ttcattattg	10440
taaaattggt agtataccat aaaatgcaaa atcttcaagt cgacatgcat caccataaac	10500
tttgccccgc cggttacaat ggtttaaattg cggatccatt cgattgcaac gcctactata	10500

ES 2 555 165 A1

tgtgtcctga aaaaattaaa ttttactgtc ctcgcaacta tcaattcaat ttggacgcgc 10560  
aaggttgtca gcctgatagc ctcgaaactg gatgcatcgg ttataattat cggaatctac 10620  
ttcttttagaa tatttttttg aaaaattttcc atacttagtg agttataatt gtaacacgtg 10680  
atgaattgat gataacgtgc ggatgagtaa tattgatcat gtcacaactt gttgtcgcgg 10740  
ctttgttcaa tgacgcaata aaagcggcgg gtacgttgcc ttttaaatg acgtgttctt 10800  
ttttagagta tatttcgttg ccggcgcgtg cggtcgtaaa tagagcgtcg acgcgttcgt 10860  
aacatttggc catattagat cggcgtctca cacttagcac gtgccaaatt tccgtgctat 10920  
tgttatagtc aactgccagt agtagcaccg gtctgctaaa acatttttcg tcttcgatca 10980  
gtgaacgtgc cacaaaaggc aatctgaaca tagtaataat aaaaacgtcg ttcttgataa 11040  
tgttttcacc ccatgattct gtcgtgctca tgttcatgct cacgtttcgg cctgattcgt 11100  
gtccgctgac taatttagta ataacagtat ttggtccttc gttctgatcg ataacgttat 11160  
ctttagcgtt gaacatgtaa actgtgaccg aaaaacgtgc atccactatc gtaaacacaa 11220  
ttaaattatc gatatgcat aacggttgat ataaattgat gttcattttt gtttcagaat 11280  
ttattgaaat tgaactttac ggcaagtatg gcgaatcgaa ttaccacacc gctgcgcgat 11340  
caagttggaa atcaagtac aattaattat ccgtttcaaa gtcaagaatc gtgcaattat 11400  
aacaacgaca gcgattctta catgaaccgc aacaatgatg tggatgtgaa aaagttgatt 11460  
aaaacagtcg aaaatgcttc gaacaaaaca gtcgaaaatg cttctgcatt tttcgccagt 11520  
tatataccgc caacatcatc gaacaagcca tcgccgaggc cgaatcattt acgttttggc 11580  
gacgaaattg tgatgtcgcc aattgcatg cgcgccacaaa gaattacacc gagatccgaa 11640  
aggtcagaaa acgttatcga atcattacc gaatcgttgt cgtcgtctca acaagttacc 11700  
gtatcgtgctc gtcgcggtag cggactttat ggtaaaaata tacaaaattt gaaggaaaac 11760  
tacgaaaaaa ccatggatcc gtacgagtcg gatagtagca gtttgaatt aacaccaaag 11820  
cctaaaaaac gtagcaatac tgagaaaaaa attgccgggg tgaacgaaaa aagaagtaaa 11880  
aaagaaaagc cagcaacgcc actcaacgaa gtcggacctg tggccaacat gaacaaacaa 11940  
ttattgatgg acgatgctcc caatcgtaga tacaacaag tacatctaaa accgcaacat 12000  
ccgcagccac gagaccgctc cgaacaagtg ttggccaatc cgagtttgaa cgaatacatg 12060  
cgaacaaatg taatgccgct cgtacagaac atgccacgt ttcgcgtcga caaatcacga 12120  
cggttttagt attttattca acaaaaagaat tatcacatgt tcattgtaa ggaacaagaa 12180  
aatgttaatt cttcatctat agaacatgta attttgtacg caaatcggg ggcgtcgtac 12240  
aattacgaat attcttcata ttattacaat gtggacaaat tagtgcacgt ggtgacattc 12300

# ES 2 555 165 A1

aatcgttaca	gatttatgat	atcgcacatcgt	ctcttgacca	aattgaacgt	gcacataccg	12360
gaatctgaac	agtttccgat	gcgtgtacac	caggatgcat	ctaccaagtg	tcattttaat	12420
gaaatcaaag	attatgtggt	tatgaacgaa	ttgaatcaca	tgtttaattt	agacatggta	12480
atggtgcaaa	ccgaattgta	ctttttgatg	tccgccatag	gacctgacaa	aggcaaagtg	12540
ctcataaaat	ctgtaatgga	acacattaat	gacgatcatc	ttttcgtggt	gcctatcaat	12600
ttgtcgcgtc	aagagagcaa	acttgaagac	atacaaagaa	cggtcgcctc	tgtgtcgttg	12660
tacgtacaaa	acatagtctc	tctgagcaaa	gacgtgcaat	tcaaacaaac	ggcggaaaat	12720
ttcatgaatc	gtgacgatgt	cataaattac	gtgactgtag	cactcaaatt	ttggttgaga	12780
tcaaaaaatg	aaaaaaatgt	tgtaaaagaa	caatccgatt	ttttcaccta	caaatacggc	12840
agtgtgggtc	gattgttatt	caaagagagc	atcacacga	atgcgttggt	gaaaatcaaa	12900
agagaaaccg	gtcatgccgg	tttgattgac	aactatttgg	aagccaatca	aaacgatacg	12960
acgtcaaaca	gtttcatttt	gatcaataca	aaaatggacg	aacgcataac	cataattaaa	13020
aaagggtccag	tatttttgtg	gatcacgagc	atcatcaaag	acatcatagc	aatggatttg	13080
attgaaaaat	acaaaaagca	cacacaccat	gttttcaatt	tgtcgaacac	caatcgcaaa	13140
gaaatgaata	acaaacataa	cggcatgata	aagttattaa	gtttttacac	ttcgaattta	13200
ttaatgttgg	acgaattaaa	aaagtttgc	gtgaataatt	ttaattgtag	ttatgattgt	13260
aaacactatg	cttaaacttg	taataaattt	tttattttta	tattatctat	gttgtttttt	13320
ttctttcatc	tattatagtt	aacaggcggc	ggaggcgggt	gcatcaacat	acgtttaata	13380
acaatgtatc	ctataaaaaat	tatcaatagt	acaattccca	aaacaacaat	aataggcaaa	13440
agtttctgaa	aagatgtgct	cgatttatcg	ctagatttat	tcaaaagtcc	ctcctcgcct	13500
aatagaccgt	ccagaccgag	atcgccaatt	aatcaccaa	aatcgtacgg	ttcaatgcaa	13560
gatattgtat	gaccggtagc	caaaggcgat	atgtccacgt	attgtaacga	caagggatcc	13620
gcattcggat	cgcttcgacg	acacactggt	cgttcgactt	cggcgttata	gccgtgacat	13680
acactttgta	acgcatttag	attgtctatc	aatggatcgg	acggacatac	gttaacatcg	13740
ttcaaattgt	tcacgtccag	aacgcatggt	ctgtaacgta	acaacaaga	ttcaacttgt	13800
tcgccgccat	tcagtccaat	gtgatagtag	ctaccaccgg	tacgacgcaa	agcttcaaca	13860
atatacgcaa	taactgttgc	cgttcgtgct	actaatacga	cacctactcc	tactagacc	13920
acgtaacctg	cttgtttagc	tgtttctaaa	tagcggctga	gtcgcggctg	ttggttgaga	13980
acattgggtga	cgccttcggc	tgtacgggta	tttgttgatg	gaaaattcgt	ttttacactt	14040
tggcgtcgca	aattgtttgc	atgcaaacgg	gcgtcgggca	cgttgtccat	gcgtcgcgat	14100

ES 2 555 165 A1

gtggacaacg aatccaattg attagtgttc gcgttgggaa atacctgacg caatcggggc 14160  
 acatcattgt tgcgcatgaa actattcatt tggggcgtag tgacaaaacc ggccgggtgtt 14220  
 tgatatccgc ccaatacggg attgttttga agcgggtgac tactgggtgt ctgaaataca 14280  
 ttgttaaaac cggaagggtgc gttgttcacg acagatgtgt tagcggtcac gaatgatgcg 14340  
 tgattcggaa acgggtctgtt gacattacgc agatttctaa aaaacgacat gatgtcagct 14400  
 acttactttc tactaacaat tctcatgata tttacgtcag cacccattgg actgactagt 14460  
 aaacgaacga atatagctta gttctgactg gtgggtcaagt ataaataaga gcttactagt 14520  
 cacggcaaag atcagtaaca attcgacatc atggcgtcaa catcgacggc agcgtcgcta 14580  
 gttaaccaac atcgtcaaga tttacgacac aagttcttga gtgtggaaag taaaaatcta 14640  
 ctatgcgga tggcaaagt tgcggacgaa tatgttcgcy gcatccataa tgtgactcaa 14700  
 gtcaatttgc ataattgtga aaattttaaag agtccacacg atctcgccgt ggcgacaatg 14760  
 tgcgacaaat gtcagacagt gtttcgagga ccgccgttta cacgctgggt gttttgcgct 14820  
 gtgaactttc gaatttcggt cgacaatacc aaacagaaac gtgacaaaa gtttaagttg 14880  
 gtgtgcgaag attgcgctca aacttacata ttacatccag aatttcaagt ttacgaactc 14940  
 tatccgagga tacatttgaa acacgtcttg gagctgtgtc gtcatggatt tattcgaaaa 15000  
 tatttcctgc ccatcaatcc cgacctgtat tcggaacgtc gagtggacat tgttcgtaac 15060  
 gaaacttaca aagtcaacga catctacgct acgattcaag atatcatatc caacaagaat 15120  
 ccgcacgaac aaattactaa aatatcattt cgtaccattg gacgagtttt tttcgacgaa 15180  
 acattcgaag acatgtttgt agagaagcgc ggcacgatct ccgttgtacc tggaccgagc 15240  
 aaaatgctcg aatttttgtc gaaacctttt gattttacac caaattttac ctattactat 15300  
 catgtacatg ttgcggtcgg aagggaaaaa caacgctatg taatgtattt ggagatacca 15360  
 tgtttgcgct attgtaaatt gtgcactttg gaaaaacaac ataaaggtta tccgggtggtt 15420  
 tgggtgttcgg tgtgctgctc cacagacacc atgtattatg atgaagaatt tttgcatttt 15480  
 caaaatatgg aatatgagtc gtttcgtttg cgacctatgt acaacaaaaa gaaaactgaa 15540  
 tgcacatata actacaaaact gccgtttatg ccgccttcat ttctaaaaaa taagacacaa 15600  
 tcaactctgt tgtctgtcac caacaatag ctatgaacaa aactaaaaat atgtgtaata 15660  
 tttatgtcat gagacaaaac gcagcgttgc aaactgattg tattcgcaat aaaacaacag 15720  
 accaaagtca taatcaatca tcacgatcat catcgtcttc acatgtacaa caaaataata 15780  
 aagaatacaa aaaaatataa aaatgtgttt tattgtaata atatgtacaa atatttcaca 15840  
 aacatataga atttaattta ttttcaattt acatttttgt ttgtctatct tcttcaaagt 15900

# ES 2 555 165 A1

g ttggcacga	a atatgtaaa	a agtagtgcc	a ttatgacga	t taggcacag	t atcgacgac	15960
g cgatattta	a gtcgacgct	t ccggttcttc	g ttgccggtc	a taatactat	c tagatcgac	16020
a catttgat	g catagttaa	a cgtagagtc	g gcattaata	g ccactatgt	a cacgtacgg	16080
c gaatgtttg	t caaaaactt	t tttgttcaa	a taatatatg	a tgttcttgt	c cattttggt	16140
t gatttctga	t caaatgtcc	a tgtcgaata	t catttatat	a cataacggc	t atctcgaag	16200
a gataagata	c actagaatg	a gtcaaccta	c tgtacctac	g ccaacattt	g aagacgcgc	16260
t gaacgcccg	c aaattcgca	t tcaacatta	g tcgggctaaa	a ttcataccg	a aatggcggg	16320
c gagatttcc	g cacattttt	a tcgattaca	a aatatggcc	g gctaacaat	g atgattttt	16380
a cgttcccgc	c gccctgttc	a atcgagcta	t tgggtgttcg	c gtcacgttt	a gtcgcaaag	16440
g ctgcgaaag	c atgagttgt	t atccgtttc	a cgaaacagg	t ccgataact	c cgtacacac	16500
a gttcgggta	t acacaaaaca	t cgggaaacgg	c agtggcgta	c gctcaacc	g catgctaca	16560
a ttggacag	g gcggcggcg	g tgccgcgacg	g tgccgaaaa	t gaaatacaa	a cgcccgaat	16620
t gcgttacac	t gacggggga	a aatgtatta	t agtggacac	t ttgacaaaa	a tgtatttga	16680
a tactcccta	t ttgcgtacc	g atgaccatt	t gatacaggg	c gttgatgat	g tgcccggat	16740
t caatgtgac	a aaacgatacg	g atcaacttt	t tcccgaaag	a ttcgaaggt	t ttttcaacg	16800
a agcctattg	c cgtcgattc	g gccgttctt	t acaaccgaa	c ggcggttgt	t cacttcaat	16860
g gtgggaaag	t ttaataggt	t tcgttctag	g cgatactgt	a ctgtcagt	t tcaaattgt	16920
t agtgaataa	t attttttagt	g aactgcgag	g attcgatta	t acgcgaccg	t ccgcggtgt	16980
t gccaccgaa	a ccggtagtg	a catcgcccg	c gctcgtggg	c caagaatgg	c gtagccaac	17040
g cgatcgtga	a gcgcccatt	g atctagaat	t gtcgttttt	a gattacgaa	c aatattcgg	17100
a cattggatt	g actgcgaac	a ctgttctcg	a atatgtagc	c gaaaacgga	t ttcgagtga	17160
a tccttatcg	c ggaacaacg	g atagatggc	a acgcgaaac	g acaactcta	t acaacgacg	17220
c taagcaaac	g acgacgac	g accaaaactc	t aaaaagatat	a attactcaa	t ttttgaggg	17280
a caacgcttt	a gtggctggg	a tagcggcaa	g tttcggttt	c gattttttg	t ttgatgtgc	17340
t caaagacat	g ttgaaacgt	a tcaatacac	a attgttgcc	g ttactgaga	c gagttctta	17400
t cagcggcag	t cgtcagttc	a caactcgtt	t gttgggcca	a acttacaaa	g ccgcccgtca	17460
t ccattcgat	g aacaagatt	g ctatcaaaa	c cgttacggc	g gtcgcaaaa	g cgatgacta	17520
a aatagcaat	t aaagccgct	t ctgtcattg	g gatcgtttt	a atcatattg	a ccattagcg	17580
a ttgggtatt	a gcgttgtgg	g atccgttcg	g ttacagcaa	c atgtttccc	c gcgaatttc	17640
c ccgtgatct	g tccaattct	t ttttgacag	c cttttttca	g agcatgggc	g aaaaataggg	17700



ES 2 555 165 A1

acatgatgga attgttgccc gaatattatg acgatttggt ggcgcaaaac gaaaacgaca 17760  
 ccgaccaaac tatggccacc ttcgaagaca ttctaaatat tgccgaatac ctttccgcgt 17820  
 tgaccgtcaa ttccaacgga caaatgctgg atttaaacgc cggcgaacct attgacgatt 17880  
 ttgatgaaat gactctggta ggtgcygctt tagcttcgag cgccatgtat acgcatttgg 17940  
 aatTTTTaca atacaccgaa cggatgaaca aactgttcca acaaagtcag ccggaatcgt 18000  
 ttcgaaacga tacgctccta gccaaactgt ttggtcttag ctctttgata ttgatggcgt 18060  
 tagtgatgat taaaaacgat cacaacgccca catgtctggt cgttattggt ctggtgatta 18120  
 ttctgtttgt tatatgtcgc agttcgctga tgttttatat gggtttgca aaacacgcgc 18180  
 aatacgcgac aatgccatgg taccacaatt tatacacata aaagtacaaa tttttttgat 18240  
 taataaaatt ttatttaaaa aaacgttggt acattcattt tttattggac acttttcgat 18300  
 tgacgttggg aacaacttca tcggcaggag gtatcgtagg attgaggatt tctgtgatcg 18360  
 cttctacggc gtcttgaagc gtttccaaca cggcactttg accgtcgatc ttatcaacca 18420  
 gcaccgacac atcgggcaga ttacttttga cgtcggcaac ggcagcgctg agttcatcaa 18480  
 gttgagtttt aacggcggca atatcttgcc gtatgaccaa tagaatgttt tgtgacatga 18540  
 ttattttgtc gtacagaagg gtgcaatatt caagtacacg caactaaca cttactataa 18600  
 tactaaattt tgtatcttta ttatttgtac acaaaggcc catcgaatct gattctagaa 18660  
 atttcgaatt cgccttccga caaagttata actatttcat catcattata gaatatatga 18720  
 acgtttcgtg ttaggtttcg aaacgtggca cgattcgcga cactagttag ggcaaactct 18780  
 ttgatgccaa cagaacgttc gttcggcagg tacgacattt gacgacgacc gtacaccgat 18840  
 cgtccggtga gcaatcgttc cgggtgttaca ccattgtttg aatcgaattg aatttgacca 18900  
 gaaactaaat tgcgcggacg tacacccgtc accgggaaca ttaccgcgtc gcgatcgcga 18960  
 tcgtcgtgac gatgcgtcac tacagacact agttttttgt tacgaaaaat tggagcccct 19020  
 atgagtacca tgcgcggcgc tgttcgatct tctagagcga aagttgcaa ttgactgtac 19080  
 acgagtcgat gtttgtgtac atgataatta gtgtagacga attctggaac cactcgtgcc 19140  
 atagcaccgt ttttcaaaaag cacaacaaaa gcactagtca tgcgatagc tggaaacatt 19200  
 aactcgtcg ctacaccggg aaaatgatgt agacgatcga gcgtgctcgt gttgttgcct 19260  
 tgatgcccgga ttacatttat ggacactgta cggttatcca ctttgtgtat aaaaattctg 19320  
 tttgatcat tatcgatcgt atattcaaca ttgtatcgtt gcaatgattt agcagcgatt 19380  
 gccgaagcta aaatcgcaaa aaacaaacac gtttgcgcga acattatc gtaaacacct 19440  
 taattatatt caaacggata acctatgact ttttaattttg tatatatata tatggatccg 19500

# ES 2 555 165 A1

agattcatct	catatccatt	aaatagaaat	tattaaagat	gtatacatct	cacaagaaaa	19560
atttgaatat	agctcaacaa	ctgtacgata	taacgcaagc	taaacgcaa	ttgaccataa	19620
aacaaactca	ttatgagcgt	ttgaaacgga	tcaccaagga	cgccagagaa	cttcaagaaa	19680
tagaacaaca	attgcatcag	atacgaatgg	atthttctcaa	atacagcaca	accatgtttt	19740
aagtctaata	ggaatggga	ataaataaaa	tttaattttg	ttttgcatta	tattttattat	19800
tatcaaatac	atattttatta	atctttgaca	ctcatacgtt	taattttatt	atacaaagtg	19860
ttatcttttg	atcgttcatt	attgccgtat	ttgtcgtcgt	tgctcgtcatt	cggattcaaa	19920
aggcgttctt	cgctgacgtc	tcgacaccag	tctccgattt	cagatatgcg	atcggtactt	19980
ttaaaactca	cactaccatc	ggaggatcta	cgacgatgac	atthttgttt	gcgtgtatag	20040
tcgctgtccg	atgttaacgg	tggcaggggc	ggcggcgaaa	acgaacgctt	ctgtagatat	20100
tgttgggtgt	tgtaatggcg	gcgtttgctg	acaggcggcg	atgtcatttg	acgagtcgaa	20160
tacactcgac	attcgaatcg	ttcaccgctt	ggcraaaaaa	ctcgttgatt	caattcggca	20220
aaacgatccg	ccgcccagcg	cgaagtaacc	accaaactgt	ttcgagaaca	ttcgctccaa	20280
atgacgcaat	cgcaatcgc	cggtccgcac	acgaacaaaa	taaattcgcg	cgaaaatcgt	20340
ttttcgattt	gggctccgtt	aatgtagacg	acgtacgaca	tgttggcagc	tcggtcactg	20400
atcgactcct	tcgatgcaaa	agaacaccat	aggthtttatt	gataaagaat	atgattthttc	20460
aaacaatttc	ttgcccgtga	cagthttcaaa	ttgtgtttcg	ttcttgctta	ttttgactcc	20520
ttctatgagc	gctcccatca	gcatttcaac	ttcctcggaa	ggtthttggag	gatcgggtgtt	20580
ggattcaaac	tgaaaaacgt	cattaaacgt	atccactgta	aacggttcgc	agcggacgct	20640
cttcactaaa	tcgccggtgc	tgaacacttt	ttcgtthttgg	ctttgggtta	tgttgaagaa	20700
cttgcgtaaca	aacatcattt	tattggcgta	gctcacattg	tcctcgggca	aattgaccaa	20760
tacactattt	tgtagtthca	aattthctc	ttgcaaatga	ttcttcatga	tgttgccgaa	20820
tatcttggtg	tgaacgtgca	tgttgggcca	tgtgatcatg	aaaaattcac	cgtaaact	20880
tttgtaacgt	ttcattthga	ccatgctgaa	aaagtaaaaa	tgaacatac	cccctthaac	20940
gagaacgcca	atcttgatg	tgagthtagg	cggthttcaac	ggttcgatca	ccaccttgtc	21000
gthgacttgc	ggatacaatt	tgtctatcca	agactccaat	gaaatgcttt	cattcagaaa	21060
gcccagcgc	tcgaacagtt	tgttaaaaagg	cgtatgacac	cttagcaccg	tcaaatttht	21120
ctthttgcaga	ttatgtgtaa	atthgtccac	ccatgthtata	gatcgtgtht	cggthttgcgg	21180
thtaaaagatg	cacaacatct	tgtcagattc	gthcgtactct	acaatttcgt	cgctgthcgtc	21240
gthgtcattt	tcattgagat	agacagccaa	cgtcgtactc	ggaacggaac	tgtctagtht	21300

ES 2 555 165 A1

tgcacgtttg gactcgggtg ctccgttgtc ggcctcgcag tttatagatc gtttattatt 21360  
 cattatggtg acggtagtat tagcactccg actctatcag cacttgtgca atacactaca 21420  
 atcgcacttt gtgttttata ttaagtagcg tatcaggcaa cgattattat cactaatttt 21480  
 accagacgat atcatccaac tcgacgatgg aatacaattg taacaatcta ttaaacaca 21540  
 cgccttattc caacaaactt aatttgtcat tcaaaagata catgatcaca ctgtctctgg 21600  
 ccaaagggtg agtgccgctg ctggccacgc tcgaatccgt taaggaatta caaaaattga 21660  
 aatttcaaat cgatcctgta accaattata tcagtaacgc gctcgtttac gaaatgatag 21720  
 ttcaaacga tgatttatcc gttatacatg tcttggaaac tgacaccaag cgctatgtag 21780  
 gccaaattaa gttaacgttc gaaatcgaca acacatgca cttactact ttaccgtag 21840  
 ccacggatta ctcaagaaca acaaaacttg atcaggccgc cgtcgttgta gacgaccaat 21900  
 acaattcgcc attagtgttt catgacaatt ccacactcaa caactcttct gaactatgga 21960  
 atattccatc aacaaacaaa tgacatcatc gttcgaaatc tgctgtaggc aacgaattat 22020  
 cacacacgag attatattga aaaaaatgtc atcatcgttt taaaatattg catcatcttt 22080  
 agattcgaaa ctagcccgcg ctttcatatg aaaccgctcg caaagatcga taaaatttat 22140  
 tctagaacat tccacggttt gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatggc gtgatctaga 22200  
 aatggtccaa tcacaaacgt attccacgaa tcacgccacg ccaaagata acgtatTTTT 22260  
 aaactggcct tggatcatta cgttcgaaac gggccgtgat cttttgtttt gactcgtgat 22320  
 attttgcaca cggcactatt ccaacaaatt ttccgcgcat gttaaaatca atttaacaaa 22380  
 tcacgccacg ccaaagata acgtatTTTT aaactggtct tggatgtggt cgttcgaaac 22440  
 gggccgtgat cttttcatga ccaaaaaaaaa aaacaaatta cgtcatccgt ttaggatatt 22500  
 gcatcatctt taaattcgaa actagcccgc gcttttataat gaaaccgctg gcaaagattg 22560  
 ataaaatttg ttctagaacg ttccacggtt tgacccaaaa aaacaaatga cgtcatatag 22620  
 cgtgatctag aaaaagtcga atcacgagac gcccaaaaat aacgtacttt taaaccggtc 22680  
 ttatatcttt tcgttcgaaa cgggccgtga ttttttgctt cgattcatga ccaaaaaaaaa 22740  
 caaatgacat catctaccaa agataatggt tcccgcgcac gttaaacta gtcttggatc 22800  
 ttttcgttcg aaacgggctg tgatcttttt gcttcgagtc atgaccagaa aaaaaaccga 22860  
 ttaagtcatc ttgcacacgg ctctctttga aaaacaaatt acgtcataaa acgtgattat 22920  
 agaatcgtcc aatcaaaaac gaacacgaat cgcgtcacgc gcacgaaatt tactattcga 22980  
 cttgaccta aaaaaacaaag aacgtattcc acgaatcacg ccacgcccaa acataacgta 23040  
 cttttaaact ggtcttggat tatttcgttc gaaacgggcc gtgatctttt gtttcgcttc 23100

ES 2 555 165 A1

gtgacttaaa aaaacaaatg acatcatcgc ccaaaaaataa cgtactttta aactgggtctt 23160  
 ggatcatttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttgtttcg cttcgtgacc caaaaaaaca 23220  
 aattacgtca tcgaccaaaag caaaaaattct tgcgcatggt taaactagtc ttggatattt 23280  
 tcgttcgaaa cgggccgtga tcttttgttt cgcttcgtga ccaaaaaaaa caaattacgt 23340  
 cattcgttta aaatattgca tcatctttaa attcgaacc cgcccgcgct ttcatatgaa 23400  
 accgtcggca aagatcgata aaatttgttc tagaacattc gatggtttga ccaaaaaaaa 23460  
 caaatgacgt catatagcgt gcgtccaatc acaacacgaa tcacgccttg tctaaagata 23520  
 acatttcccg cgccggggccg tgatcttttg tttcagttca tgatttagaa aaaaaaacga 23580  
 acataaaatt ttaccgcgca tttttaaaact agtgttggat ttttttgttt gaaacgagcc 23640  
 gtgatctttt cgttcgaaac gggccgtgat cttttcgttc gaaacgggcc gtgatctttt 23700  
 gtttcgctga ctcgtgacct aaaaaaacaa atcacgtcat tcgtttagaa tattgcatca 23760  
 tctttaaatt cgaaactcgc ccgcgctttc atacgaaacc gtcggcaaag atcgataaaa 23820  
 tttgttctag aacgttccac ggcttgacct aaaaaaacaa atgacgtcat atggcgtgat 23880  
 tttaaatcta tttaatcgtc tctggcgtac aaaagtaa atacacgaa acgtgccatg 23940  
 ttaagtttgt ttacaataaa actgattgtg tcgattttaa tatgaacata agatttttgc 24000  
 aaaaaattcc attaatcgaa cgaaagcgac aataaacagt tcgtttgta taccaaatcg 24060  
 aaatacgttt gtatattatt cacaaatccat caattcaaaa catgcctcgt cgacgtcgtt 24120  
 cgcgtacgca taattataat gatcgaacaa ttgtttcaat gaagtgaac cggttaaatc 24180  
 acgcagcaaa agtttagcag tcgtgttcca aaacggcaca cacaaatag agtaatacaa 24240  
 ttcaacgaaa ctgataacgc ccatttcgct atttaaaaaa gatacgtatt cgtctggata 24300  
 ggttttcatg tctttgtcga atatgtattt tttgtgaaag tcacaacgaa gattggcatt 24360  
 tttgtgataa cacattcgac acgtatagaa cttttcgatt tgcaatgcgt ttaaataatc 24420  
 gcgagcttcg tccgatagtt cgttaatttc gtttatagca aaatcgttgt cttttttttc 24480  
 gcgcaataac aatttgtttc gtccatata ttggagcaat gttccaagc aaggtttttc 24540  
 gacaacgcca atgtttctgg cgacgatttg ttcgttaagg gttttagtca aattttttag 24600  
 atctcgatga aattcggccg cgtccatcat tattgacgac gacaacaact tataagagtc 24660  
 ttgcgttaca aaagttatca tcatgcagat atttgttaaa accttaaccg gcaaacgat 24720  
 aaccgtcgat gtcgaatcga gcgacagtgt agagactgta aaggaaaaaa ttgctgcaaa 24780  
 agaaggcgta ccggttgacc agcaacgtct aatatatgcy ggcaaacaac tggaagattc 24840  
 catgactatg aacgattaca gcatacagaa agaggccacg cttcatttag tgttacgatt 24900

# ES 2 555 165 A1

gcgcggaggt caatcaattc gaactggttt ctgataacct aaatatgata gtataaatgt	24960
gtccatccgc agaataattc tgcagtctaa gtttacaatg tccgaaatat cgcaccatac	25020
catgtatcaa gcgtatattc aaagatcgtt tttgtcacia aaagattggg tgtatttcga	25080
tataccatcg gaacaattac aaaaagattt tagtctcaat atgacgtcga acgatatgac	25140
tcgtatcatg caaaaacgcca aaacctacia tatggcacgg cgtataactg atcgctcct	25200
gccagtcgaa gccagattct atacaatgga actcttgggg aacagcattc aaccatatgt	25260
aattttttgt ttcttattcg cgctgtgtat acacatggaa gattggaaca gtcacgaaac	25320
tgaccgttta ctggatgaat tgagcttggg tttacgtcaa cccatcgatg aagattctca	25380
cagagacaaa atgtacgcca ctagtattcg cgatattaaa tttgaatatt tacattgttt	25440
cactgtaggt caattaaaga aattttcaaa agcattcaat aaaatcgtga tgagattcga	25500
ataaatgtac agcataagta aacatgtcgt attattcatt gtatccccag ttacctgctc	25560
atgtgggtga tcgaattcta gcttatgtgc cagttgacia attattggaa ttgcaattgt	25620
ctgagtacga ctataaatgt attttacagt gtaaaaatgt aacttgtttt agtttgccaa	25680
aaatatgtta cagtacaaga ctactgttga acacattgat tgatattcat ggtatcgatc	25740
atgatttttag acattcgtgt ttagttgatg gtcacaaatt ttatttgatc aataacaaaa	25800
cgttcgtttc gtataccggt ttgagacgtt actttacaaa acatagtatt cgtaaagtgt	25860
accaaagcaa tgcaaacggt tcctttactt gtttgttcga tattattgct atacgatttc	25920
cggaacaatt tgaatggcac aaaaaatgtt gctttacatc gtgcggcggc ggcggcaaat	25980
tacgcaattt tgcgtgtgtc agtataaata tagttgatca gctaaaaaac gaaactgttt	26040
gcgaaccagc tttttgttt ttcgattata tgtatcatat attacgatta gaataattaa	26100
aacaagacat ttataaaaata ctataacaat ttattaaata tcaatgtaca aaattttaag	26160
cagacatttg actatcgtcg caagtgtcgc taaccattgc aggggacatg ggatgtattt	26220
gtaacggctg ctgctgctgc tgcggctgat gttgatattt tgcttttttc gatactggcg	26280
ctgaagacga tacggacgga gcttgatgtc ttttgggctc tttgcgtttg cgtaaacggt	26340
tgcccacttc ttcgtttttg tcattgtcat tcgctgtggg aacgacagat tctttagtgg	26400
caattgtaac attgctcacg ctcgtattta atgcagtatg taggaatttt ttaaattgcg	26460
atacagcatt ttccaaaacg tttcgagtca atttcgaatc ataaattatg ctcgtagcgg	26520
gcgctttatt gtttgtgtac gtatatatga gaatattatt aaattccgtg taaacttttg	26580
aacgtttctc gttactctct ttgatttcgt ccagatttaa atcgcttttt ttaacgttca	26640
cagtgtcgt tttgttcgat ttggtgagaa ggttagtagt gttggtgttg ttggtggtgt	26700

ES 2 555 165 A1

cgtttgttgt tggcgtcggg gatatttggt gtttcttgat gattattgct tttccgatct 26760  
 tttccatgta atcgaatatg tgtagaaaag catcgctttg gttgtgcact ttgacgagat 26820  
 tccacaagtg actgctgctc ggccatccgg attgtttaat tttcgatatg aatgtattga 26880  
 acagaatgta tttgttgttg ctggtaattt tcttgatttt tttcgataat tttttgctcg 26940  
 ccgcaattgt tggcatcacg tgcacttgat aaccaatttt ttgtttctca aacagattga 27000  
 tcacattgac aagcgtttcg atgtgcgtct tgttgacac gctattctcc aatttaatga 27060  
 tcaacgactc ggccgggatc gatgtcatat ttgctgaccg cttgagcgta ttcgtcttct 27120  
 agggtagttt ttaaattaa taaattcgtt aaacgtttcg agtgatagct caacagtcgc 27180  
 ttcttctctg gacaatcgcc gacaactagt gaggcgggtg caagaatgct gtttatataa 27240  
 ttttgctgca cagcaaagcc gggatcggaa acgtgatcgc acacacgac cacttgcata 27300  
 tgatgtttgc gcccaattgat tacttctcgc agcagtgctg acacttcgct acgctcaaaa 27360  
 cagtcaccgt gattagtttc gaactgatcg caacgactgt tgattttagt attgccgctg 27420  
 catatttctg tgaccatggc gctgctgtac gcgtaaaact gccgttttat cggcgccgctg 27480  
 gaagtgtaca cgtttttcag aatcaaaaat tgccggagtc ctgatcggaa cgttgcgtaa 27540  
 tgaaagagta aaaaatttat tcaattgtcc cgaatcgtaa tcgatcttga cttgttcgac 27600  
 gaaatcgaaa aaatccaagt agttgctgga atcgtacgtg accagttggc tttcgcgcat 27660  
 atattgaaag tagtctttaa tcggcactat gtacaaattg cgcggtatct cgtgattgtg 27720  
 acggcgaact tgtaaattga actggtactc gttactgtca cggttggtg gctgcaattt 27780  
 gacgcaatac gtgttcgggt ttcgactgac ggtacgtaat gggcctttca aatgccac 27840  
 gtaaaggtg taacggtaaa ctacgccgtg atcttgccaa tgcaacaaga aaggtgaccg 27900  
 gtaaactgaa gcgttttcga aaaatgtacc cgtttcttcg atgaactcgc gcacggcggg 27960  
 ctcgtaatcg aaaatatctc tactgtcca tttgccgcgc ggtatagaaa tcttttcaag 28020  
 gaaatgattg ccgttggcca cggacaagtt gtaggcgca cgggcacaca gcaacaccgc 28080  
 cctgtccggg tccataataa tcagaagacc cgagaccgc atgtcgcgct acacagtgct 28140  
 ggttatcgcg tgtcgaccaa actgaacgcg ttgactacaa gcgttagtga ggcagataaa 28200  
 gctttgtgcg caacagctaa taatagtttt atcattttat cgtgatatat tgtacactgt 28260  
 tacttattat ctgggtcggg gcgtatttgt agataacatt acagtataaa atatgcaact 28320  
 gaaactgtaa attatacagt ggtgcttcga tcatggcttc gaaaacgaca accgtatttc 28380  
 tcgtgatcga cgaactgttc gaatacaaat gttattacaa aattccaac actggcggca 28440  
 acggttgctg tcatgtctac acatacaaac cgggtgcaact ggtaccggcc atgttcgata 28500

ES 2 555 165 A1

ccattactac gcatatacta actagcacag cggaatcatc atcatcgcct gaaaacatta 28560  
 aaaaaccggt gagtgtgggt tadcctaaaa atgaacattt gttctcaaat tggtttaaatt 28620  
 gtttaaagaa caatactgcg aaaataacag aatcgacgac ggagcaaaga gtttatttgt 28680  
 tgtgctcatt tgctaaatta aaatttgttt atgattttga catttacaaa ctggaacatt 28740  
 ttggattcgg agccagcggg tcgattgtgc atttggcggag acattgtaac gcccatccta 28800  
 cgtttgcaa actgattcta tcgtgcgtca tcatcgaatt gactgtgctg ttgcgcatgc 28860  
 tggccaaaact cgaaaaggatg ccgacgatac gagattgcaa cgacagcaat atggattgtc 28920  
 tgggtggttca ttcgtttgct tcgtgcaaag tgctcgctca aatagcacta ggtataactc 28980  
 acaatattcg caagctcgcc gccgacgaca agatgatgac gagattgtct caattttttg 29040  
 ttcaaatttt ggaagaacgt ttctgtccca gtttggatgc tctcgaaagc taccataact 29100  
 atttcaaatt ggcctgtcaa atgatcaagc tcaattacaa aagttgtgct caacgccagt 29160  
 ttagcgattt cgttgtgccg ggcgtgttcg atctgattct cgccgatcac agagttttga 29220  
 acaacatgtg tacgaattgt acaaacaaaa attccactgg ctacgtggac agcgtatatt 29280  
 acgactctag ttttgttcgt cacatgtatc agttgatagg actgagtaat ttgtacaaag 29340  
 aaaacagttg ttttatgaat attttgcaa tgttcagtca tgaacccatg cagactatgt 29400  
 gtttttctcg agtctataca taaaaatgt aaactaaatg taatcaccaa ataatgtatt 29460  
 gaaataaaac caaatttata taaagaaaaa aaccattttt tatttgtatc attccaattg 29520  
 tacaatgcga tgtccatagt gagttcctgt cttgatccgt ttgccgtgta taaaatccat 29580  
 tttgatttctg ctatcgttgt gcacgatgcg cgattgcacg gcggcgcggt tcaacgagtt 29640  
 gagtctacgt gttgacaatt ctaatggatt gtaaattaga gatthttcca aagtaaacga 29700  
 attgagatgg cccttgttgc accattctag actaatgatt agatttaata aaaatatcat 29760  
 ttcataatca cattcgtgaa acacaaattg attgcgcaa cagtaataat ataattttaa 29820  
 cgaattgtac aaatagaaca tgtaatgtcc ctcttttaa tagtactcga cgtcggtgac 29880  
 gaacagtacg ttgatataatt tgttgactag taattgttgc agtttcctac aatattgtaa 29940  
 agagtthttg tcatcgtcca attgctggc gcacaaattt ggcaaattggc aattttcaat 30000  
 tatacaaaac tcggcggcca acaggcgttt gagctcgaca ctgtgatgcg gttccaattc 30060  
 gaatacaata tatttagttg aaaatcggtg ccgtttaata acgtccgata tagatgtaaa 30120  
 acttgccaaa aacttttcga atgcaacgtc gttccagcca cgattgattg cggctgcagt 30180  
 ggcgttttgc tgttgggtgt taaaatctaa gccgctttgg atcaattttg tagtgatgcg 30240  
 tatgctcaat tgttgcccta gagtatagt gttttcgtag ccgcgttccc ataacacgtt 30300

ES 2 555 165 A1

acatgcaaaa ctaacgagat tatccacggt tggttgagtt aacatctttt tcatgcgaac 30360  
 atgatcgcct ttataccacc gatcgcgcac caatagcttg aacaatcgaa tttgatgagc 30420  
 ggtcaaatta gcgccccgcg tcaggttcac gtacatgtcc aaatcgtcgg gcgtcgattg 30480  
 tgccacagcg ttgatatcga acagaacggt ccgttttttg agttgaacga atccatgggc 30540  
 gtcgacgagg aacacttcgt caacggtgaa catgttggcg acatcgtcga cacttgctcc 30600  
 tttcagatgt aacaaataca tgggtgatttc gtcggctaga tatttgcaac attgcggtaa 30660  
 cggttgagac tgtacgtcaa aatagcgcgc aacattgctg gtcgtatcgt ttttcttcac 30720  
 tgatggtggt gaagcggcgg ttgtcataat atattaatta ttcgaaagtg ttgcacgcgt 30780  
 gtatttgcac attatttttg atcaataact aaagtgacaa tgtcgaacc gagcacaacc 30840  
 attaatagcg ccagtactat taccgtgcta gataatgaag agtactcgc gcgtttgaac 30900  
 agtattaata ctatagtcga tatcgccaag gaagccatcg aagacatggt taagtacaat 30960  
 gaacttgaac gtgacgcgc cgattcgtc agcgtggccg atgctaccgc tgcattgggt 31020  
 tgcggtcgtg tggctaacaa taactatgta acgatgcgaa tccaatgtag caaagctaac 31080  
 ttcgacgggc atagcagagc gctcgcgcga ttacatttcg atcagtcgta cgaacaactg 31140  
 ctattgtcca acagcgaatg gcaatatttt atctacacca agtatacgat acccatggtg 31200  
 aatctaatag tggtaaacg aacggatgct tctttgttgc tttcaaacc gtgcttgcga 31260  
 ttagcctatt tgatcaatgt acggactggc caaattgaga ctcggtgattg tgattgtctg 31320  
 cgcgtacca acaatcgaca tggctatgtg gaaatgaaat tcgacgagga ctacgtgtgc 31380  
 gacgagcgcg atcaaacactg tcgatctttg ctgttacaag aggatctgat cgaacagcct 31440  
 tacgatcacg gtatagtcaa agtggagtgt gaacacatta cacgattgta atcaataaaa 31500  
 ctctcaattg ttagcactgt cttttatttg tatagcataa catacaaact ggcgttgtgg 31560  
 taattaagat ataataatgt tcaaaaagag tataccacgc aacatatatg ctacatgttt 31620  
 cgtatgcgac gacaccatat atgtgtacag gaaatgttcc gcgctgaaa atgatgcggc 31680  
 acgcgttgc caaaaatttt tctcttctca tcaaggcatc aaaaagaaca acactttctt 31740  
 ttgtcacaag tgttataacg acatgaatat gaaacccatg cctaagcaca aacatagtac 31800  
 tcttttgcaa ttctactagg acataattgt attattgcaa tgcattcaagc tagacatgac 31860  
 attgaattcg ccactcgatt cgggcaagtt tgaacgtccg cgaatacatt gcaaactctc 31920  
 cccccagcgg ttaccggcga acgattgatt aatcgtccat tgatcgagac gagtgccttc 31980  
 gattttttcg tgacctgtat gatttatttt aataaactct ttgaaaatat tatcgggagt 32040  
 gttattaag aacatgtatg gtatattaaa tattggatag cgaggcgtt gtttattgcc 32100



# ES 2 555 165 A1

aaaatcaccg	ttacgaacta	catacttgcg	ctcgatatta	tcaaagttag	actgtcgtga	32160
taaatacgaa	atgggcgaca	gacagatttg	agcgcaagta	ccgtcttcgg	ccatccattc	32220
ggtgaggtct	ttggcgctcg	tcatgacacc	cttctggccg	tgtatgccgc	aaatcttgac	32280
gcctctgaaa	tcgttggtgc	tcgtaattag	cgataatttc	aagtatgcag	tatcgttgaa	32340
acacgtcagg	gtcgcgtcaa	ttttctccac	gcgttgattg	ttgatttgtc	taaagtacac	32400
atagattttg	tatacgtaaa	agtttttatt	gcggcacggt	tcgattttgt	aacgtttgcc	32460
atcgtaaccc	caaccgattt	tgacattgga	cactaccacg	cctacgatga	gaagcacggt	32520
gccgccttcg	acggtcacgt	aattgttgtc	gttgctggtg	ttgaatttca	caacgggctg	32580
ttcgtttttt	gcgtacagca	atctgccttt	gagtttggtg	atcttggtgt	tgtacagttt	32640
gataggtagt	tttatgtccg	gtatgtaggg	atcttcggcg	gtctgcaatc	gatcgtcacg	32700
taccaacgtc	caaagtttga	acatcttgtt	gttggtgcaa	atgtgaggtg	ccaccacaac	32760
cgaattgcc	ttgggcaaca	tattcaaaaa	acgttcattg	tcatcgcaca	aatcctgata	32820
actcaaaacc	ggcatggcgt	ttttcaaatt	ggtcaatgac	acgatcagtt	taggcaccgg	32880
gacgggtgcag	aacatttgcg	tatacccttt	ataatagtac	tgaccaatc	tggacatcaa	32940
acaaacgact	gtgtcctttt	cgattattgt	ggccacgtcg	ttgtgcgtgc	gcaaaatcga	33000
attggaatta	tgatactcgt	atgcggtgag	cagcgctgta	atgtgcacgt	cgcgtatctt	33060
aagtttccgt	ttgatgcaca	ccataccctc	gtgatgggtg	acaaacaaaa	tgttgttggc	33120
taatttcagt	tctactggac	acatatttcg	tttgaaataa	tagaaaatcg	tttgtaaatac	33180
agttcgtcga	caattgaaca	ctgtgggacg	atcgttgaat	gcgatcaaga	gtaaatcgtc	33240
gttggtgctg	ccgtttgcgg	atccaacatt	gtttctggtg	tcgcttctgt	cacgatggtc	33300
caaatcgttg	ctgcccaccc	acgagcagtg	aaatataaat	ttcttgctga	tcaacatacg	33360
aaaacgttcg	gcgaccatga	tgtaatcgac	gctcggcaaa	cggacatcgc	gacacaaaaa	33420
aaatcttttt	ccagccacag	tcatttcgcc	gtgaaaaaaaa	ctatccacaa	acttgacaaa	33480
atcagattgt	tgcatgagca	tatcttgacg	catagtgtcg	ttagttatac	gcaccacttc	33540
gttgccctatg	cgatatttga	gcgtgggacg	attgatttca	atggtggtgt	tgctggaatt	33600
gtcctggtaa	ttgacaaaaa	ttttcttttg	tttgctgaac	gtcttcgata	cgccatagat	33660
gagttttcca	ttgactatag	tgtctacgat	cttttttgat	tctttgaaat	ataatataga	33720
ctgaatcttt	tttcgtttgt	ttgcaccacc	gttacaattg	gagttttcat	tttcgtctac	33780
ggcagttttt	agcatgactt	cgtaacattt	caacacgggt	ttataaatca	ggctcagcaa	33840
atatacatgt	ttgtagataa	ttttattgga	caaactgtcg	atctgatagt	ttatttggtg	33900

ES 2 555 165 A1

gcgcatagtt tgtttgataa tgtccactag ttgaactact tgtttggcgg tgtattcgaa 33960  
 taggaaattt agcggttccc atttgccgct gcgactcaaa tatattcca atatttgatt 34020  
 gagatcttcg gtgacgatat agtccttggc gtatacgtcg cgcgcgaaca gcacatcgtt 34080  
 ctgatgatcg tacaccaatt gaattgcacg attgatcttc ttctcctcgt ccagattgcc 34140  
 gtacagaaac attcgcttac aacttttaga gtagagtttg tcgtaaaaat tatgtatcag 34200  
 tatattgttg ttcacatga cattgggaaa actcaaatgg cgaccgtcca acataaacgt 34260  
 accgttcaaa tcgggtctcg gcgcgtcgtt gcatcgcaac tgtttatcca gccacgtacc 34320  
 gaaaactacc aggacgcact tgtgtagaac acatcgacca acggtgtcgg cggcacagca 34380  
 aaagtaggat ttgcgctctt gcaaatatth tagcgtacat tcgttgacgg atctgtcgtt 34440  
 gcagtttaa taaaaatcga gattatgttg gttgcggata ttgtcgtaca ttttgttgaa 34500  
 atcggcaatc acgtccgtca ttgttccaaa tcgttgcttg actaatcatg taagtgatta 34560  
 ttattatcgt acgataatgt cggaaacagc aacgacgcc acaaacagaa ctgatttaa 34620  
 aaacacatta acgaaattgc gcgagcaatt gaaatgcgaa tcagacagat tactcggttt 34680  
 tgtcgatatt gtgtcgaact ttgaaacggc catcgaatca tcattgaacg cgtatgtcga 34740  
 aaatttgatc agtacaaatt tggccaatcg gatcatgtta cggtacacca cgctgaatcg 34800  
 tttgcgcatt tgggtggaccg tattgcccga tcagacagaa accaacgccg gcattactga 34860  
 agaatatttg cgatcatatt tcgatcaata tggttacatt gttagttaa tagtgtgttc 34920  
 tcaaatgtta ggttgcgccg tagttgaata cgaaactcaa cagagcgccg aagaagcgtt 34980  
 cgaaaccgaa aacgccaaga acaataaatt caaactgacc tggtagctg aactcaaat 35040  
 gtatccccgt attcattacg tgcccaatat taatcccac cattatgata gagttcaaaa 35100  
 ttaattcga aaacataaag ctgctcgcac cagtagtttg tcgttgcgag cctgataactt 35160  
 gttggaatta ataaaaatac ttttctgatg caatcaaatg actatattaa tcatctaac 35220  
 caacgattat tgccgacatt ttgatatgaa aacgtcggca ataategta ttacatttta 35280  
 agactactaa caatcatgta tccaaattta attggtgta tcgaatataa tacgacgca 35340  
 aaatttaaaa attattccaa ttacggtacg cgtcgcgcac gttatatgaa acgacattgg 35400  
 ccaaaatcac taacgaatac gaatacatta aaaaaattcc tatactagta gtccattaca 35460  
 attcgttatg aatcaattta ctgtttgatc ctaggccgtt gcgatttggt ttcacaaagc 35520  
 caacatgcat agcgttgagc aaatcgccgt tgtccgcac gatttccat gcgaataatc 35580  
 cgccgagtct acgcttaagc acgtattcgc ctttggccag taccgatctt tcgctgtcgt 35640  
 acgatattaa gtcgccagag gcgcggtcga atacgtacgc agccttggcc acgtcgtcga 35700

# ES 2 555 165 A1

atgCGtattc	gtaacgcgaa	atgttttttag	caatctgtct	gtagtcgacc	acgccgtttt	35760
cccatgtacc	cgtgatcggT	ccgacggcta	cgccactgaa	tggattgtca	ctgtcgtagt	35820
tgtggacgcc	cgtccaaccg	cggccgtaca	ttgctacgcc	caacacgagt	ttttttggat	35880
tcactcgttg	cgcgagcaaa	gcgtccacgg	ccacgttggc	ggtgtacggt	tcgttaggTt	35940
tccacgcgga	accgtacagt	gccgtctgat	gaccgagatc	ggtattagac	caagctcctt	36000
tgaaatcata	actcatcacg	aaaattttat	ctaaatactg	ttgtgctcgg	tcgtaattaa	36060
tcgcggcgat	cttgtctatg	ccagcgctaa	tcgctgtggT	gagttctaaa	gtacgattcG	36120
tttgtatttg	aacttgatcg	agcatggcgc	gcaattcgcc	caataaagcg	atatacgtgt	36180
tattgtcgcg	ttccacgtcg	ccaacgTttg	gattggcgcC	tttgccgccC	ggaaattccc	36240
aatcaatatc	gatgccgTcg	aaaaatttcc	atgtcaacac	aaattcacgc	acggattcga	36300
caaaaatttg	tcgcgTtcgc	gcatcgtgca	tatgatagaa	gggatcggac	agtgtccaac	36360
cgccgattga	tgccaacact	tttagattgg	gattggccaa	ttttgctgcc	attaattgac	36420
caaaattgcc	tttgtagggt	tcgttccatg	cgctaacgcc	tgtttgtggT	ttttggagcg	36480
ccgcccacgg	atcgtgtatg	gaaactttaa	aattgtccct	gccagcgcac	gatctttgca	36540
acgcttcaaa	actccccgtg	atagattttta	aactgtcgtt	tataccgtca	ccgccgcaaa	36600
tcggtataaa	tccgtataaa	atgtgcgaaa	ggttcggcgt	gggcactttg	tccacgggaa	36660
aagatcgacc	gtaaacgccc	cattcgacaa	aataggccgc	tacgggtgtga	tcagtgttgt	36720
acgtatacgg	tttattgttt	tcttgccacg	tgtattgtaa	cggttttaaa	tgtttaccat	36780
cggTgtctgc	gatcacgact	tctacggttt	gactagccga	acagccgTcg	gcattgcaca	36840
gttttacata	catcgaataa	cgaccgctcg	tattgtaatc	aaaagtagca	aaacgatctt	36900
gcgtcggacc	ggtccaaaacg	ttgattactt	tgctgtctag	tttattttct	agatacactt	36960
gagcgatttc	gccttgTtcg	cccgaccata	cgctccatga	tactttgata	gttaciaaacg	37020
gTtgagagTt	tactaatgat	tcgtaagcgg	tggcttgatg	atttattttgc	actaaagcgt	37080
aactgtgatc	ggcccagtct	aatgtgggaa	cgccgggtgg	agcagcgtag	ctatgtaata	37140
ttaaaatact	aaaagcaaac	aaatacaaac	aataattatt	catatttatt	ttgtgtaatt	37200
tatagtactt	attataaaaa	aaacatatta	aaacaccaaa	ataatcgtgt	attatttaat	37260
tatttaaaag	atataacagt	gaataatgga	aagaaacatc	gatcaciaaaa	caaattatag	37320
tcaaattgat	aataagTttc	acctatattg	ttacacgaca	cagaacattg	aacacatttg	37380
tcggcaatca	ctttgtacaa	cagTttctgg	ttattatttc	taatttgact	agtaaattcc	37440
ccggtgctcc	aagctagacg	tatccgTtcg	cgccacacgc	gttcgtctcc	tggattttcc	37500

ES 2 555 165 A1

caatagcaag cgcttagcaa tgcgaacatt ctccaatccg tttcgaacga attcgaacag 37560  
 caatacaaaag gaaaaaaaca ttgttcacaa aacagagcgt tatgtgtagt gttgtgaagg 37620  
 caaaattgac aaatgtttat agattcgttc ttctctgcta aatcttcgca aatgatttgt 37680  
 tcaacggcca gtgtttgtcc gttgacagct tgcagccaac tgtcgaagac agcctgacgt 37740  
 gtatgctcgt tgctgctgca tcgatacgtc ttagaatatt tcacaaatat ctctacaaat 37800  
 tccattgtaa tgtagtaatt agtctgattt gatgtgctcc aataactgaa tttttttggt 37860  
 atcagtttgc cttttataag gctatgatag agttataaat tattgataag aaactacgac 37920  
 atgctgataa ctgtcgtggc aaacgataaa gctcaacaca tgtacaagag tttcaaacia 37980  
 atctgggccg aatgtacagt cgaatgtcaa atttgtttcg atcgaattca cgacgagggc 38040  
 gtcgtcgccg ttacccaatg ttgtacgata aacattgaaa aaatgtttca tgctgaatgt 38100  
 ttaaagcggg ggcacgcgca aaacagccga gatcctttca acagaaacgt acgctattgg 38160  
 tatacgtttc cgcctcgttc actggacgaa tgtgcttcgt tgctagagaa aattaaaac 38220  
 tttatcggtg accaggaggc ggacaaaaag tttcacgacg aatacaatcg attgcaaac 38280  
 gccaaatatt tagatataga tttgaatttt gacagattgt tacgttatta agtatgttca 38340  
 atagcgcaaa cgagtttcga ctcgttgaac tctcaatggc acgtaaacga tggcaaattc 38400  
 cgctcgttgc ggtctaacgc ttcgatgaac gttgtcatcg ttgttttctg tatatttata 38460  
 gaatgttaca ttttgcaaat ctataatgcy actgttataat agattagtta atcggcgctg 38520  
 acgttcgtct aagagttcgt acacgtcccg tgtgtgtgtg cgagtttgta acggctgatt 38580  
 ttgaagcaat tgcaacagtg tgctgataac ataattagcy cacaattta taaaatgaat 38640  
 tatcaattcc atgacattgg tttgatgttc tgtgtatttg acgttgactg taacatgtgt 38700  
 tagggctctc actatatacy aatatgaaac gtagtagttg tacagcatgt ccatgacgcy 38760  
 agtaagattt tgcgtattaa cattgtattt cacaatctcy cgtatcaagt cgctgtagtc 38820  
 gattttacac tcctcgtttg aatccaatcy taaaaaagat gacaatgtat gagcagcgtt 38880  
 tgacggattg ttgaaggcta cttgcaaact ttgtatgtaa gcttgtaaac ggtctattgc 38940  
 ttgttgatg tacggcacgc tgtcgggacg ctggggaatt tgatttattg cgggcgggat 39000  
 aatatacatt actctttggg attgcgggac gattgtcgtc gattcggaca cgttcatagg 39060  
 ggaaggcggg cgacgtggcg ttgttataat tgcattggcg ttgctttcgg cgacgttagt 39120  
 caccgggtg ggcacttgaa acgtttgcgc taacgtttgc agttgagctt gcaattcggg 39180  
 atctggacgc gcagttatat cggcaatgat atcttccgcc gaaggcaatt tatcggcggg 39240  
 attttgtgat ggttttgctg acgtgatcat ttcgtctatg gaagacgaag gcggtggcgt 39300

ES 2 555 165 A1

tgttggtgaa	atattttttt	taccactacc	gctggccata	cctccccgacg	ttttacttgt	39360
cgtcgccggt	tgggttttat	cgacattttc	gctggttttg	cgctctgctca	ttaaaccgag	39420
actcttgga	gataacgatt	tagatgaggc	tgattgtttg	ctgggattgc	tcattttggt	39480
actaatacac	cagtaacaag	taattgtcgt	aatcgctcaa	aacttttaat	tgccggggaa	39540
acgattgctc	cttattggta	tagcggtcga	tgtaataatg	ttggccgtga	ctcgtatgcg	39600
aatacgtgta	ctggtgcaat	tgatggtatt	cgctctacct	gagcacacgc	acgcgtatta	39660
catcaaaaat	gtccgagtcg	ttggacaaaac	ctgacgtgct	gtcgtcata	ctgaaagaca	39720
atttgacgat	cgtgcaagac	acttatataa	ttttaaagt	catcgacaaa	cacgggtgctc	39780
ctaaatcaat	gtgtatcgg	gaaatcgata	ccctacagac	cgattcgatt	tcaaaagaca	39840
cagtgtccga	ttcatccggt	acgagcgaat	gtcgcagtga	ttgaacatat	gtgtgaagac	39900
gaagatgacg	acgacgacga	gaacggctcg	gaaacacgat	ataccgatca	tgtaacattt	39960
ttggaatcca	catatcaaga	ttggtgtagt	aggccatatt	ttactttggt	gctcgtatgcg	40020
caacagcgaa	attccgaaaa	acgacacaaa	tatttgaatg	ctaccgatat	ggcgtgcacg	40080
gtcaaattga	aacgtgtcgc	agacgatgaa	aagtttttca	ccatcgatca	agccggcgaa	40140
cgtaacatgc	acaccatacg	tattgtaata	aaatctttga	tggactattt	tcaaaatgcg	40200
gacaaatatt	tcgttttaat	gatcgacgaa	caacacatcg	atgtgatata	cacggagtat	40260
cgggcggtgt	tggtgcccc	aagattgcta	tgtctactga	aaagagattg	gaatccgcaa	40320
acaatgtttt	ctaattttat	ttatttcgac	gtgccctgca	cagccgaagc	gctagaatcg	40380
caactgattt	acaaatcggt	tctattgtac	aatactgtac	tcaccatgat	actgaaacaa	40440
acgaatccgt	ttaatagtg	cggcggcaat	aaaaatatat	caattttatt	tcgcaacttg	40500
ggcaaatg	caaataacaa	agaacgcatt	aatggtg	atttacgtta	cgggtggcaat	40560
cctcctgg	atatcatgtg	tccgccacgt	gaaatggta	agcgcgtggt	tcattacgcc	40620
aatgggctc	gtacaccaaa	caattaccgt	cgttatttcg	aattaattac	gaaaccggt	40680
gtgcgtgaac	gatattacag	aatggaccga	accgtaacga	ccccgtaa	tctcacttcg	40740
gacattgccc	tgctattggt	ggattggtac	aattttatag	atgatttcag	aacatatttt	40800
ctttgataaa	acaatgtagc	cttgacacaa	ttagtattta	acaatggtcg	tcggggacaa	40860
tattgcaatc	tcaatcgcac	tttggatgag	ataacacatc	agtgtgtatc	ttcctcacia	40920
cactcatgga	tagagttaat	tttaaattgg	gcaacgttat	cagtaacgct	gtagattcta	40980
acatgaaatg	ttacgaaaaa	aaacagagtg	tagcagaatt	ctacgctaaa	cataaagaag	41040
acactagcaa	agtcggacgt	acaaccacat	acaacgtgac	cggcgagcgc	aattacaaat	41100

ES 2 555 165 A1

tgataagcga cgatcaacgt tacaaaattct aaatggacgc cgtcagtcgt caatgttgtg 41160  
 aaaatagtgt cgtacgaata attgatacgg agaattcggg agtgcgggtg gtgaagtgtt 41220  
 tattcgtagc tcctatgtca attagttttg aagagtttct ctatttacac aaaatattta 41280  
 accaagcggg caacacacgc gtcgctcatg atcagcggtc aaagtaaata aagtatcatt 41340  
 agtttttggt tattctatag atttgtgagc taaataaatc agttttgtat atacagggtg 41400  
 ttttgatttc tactcacttt cccgaagact gtcaaagtag aaagtaattt catttaaatt 41460  
 tgtttgtgtt tgaaggggtt ctgtgtgact tcaacttaata attgtattgg taaatagatt 41520  
 actacgcaga cagtaaagct ttgtataaaa gagaaatcct tgatagaaca gctttagttt 41580  
 atcttgattg tgagccctag taagtcatgc agagtgctcg atatattgag cgtgaccaat 41640  
 gcagcattga tatgcgacat gttcgcgtat cttgtgacca gaacaatcaa tcgaacaatg 41700  
 ctgattatat aatattttta atggtcaaac gagcttttta tcaaaatttt caattgacca 41760  
 cagatatgtc gatggaatcg ctgacgttgt atctgttcga taatttgata tattgccgca 41820  
 acggacacgt tcgacaatac aaacacgtcg attttgtcga atacattttc tttaacgagc 41880  
 aggataagaa ccaatcgatg atcatcgaac tcgaccacga tgcgcgtgtc atcgttgcta 41940  
 aacgattgca cgatcaagaa acttatcatc agcggagtcag cggttatatg gattttgaaa 42000  
 aaagacacaa tacaacaaca ccgatgcaga taataatgaa cagcgcggaa cgtgccgaat 42060  
 ttgatcgaac aatggaaaatt acgttattaa atgattaaaa gtggtttttt ttataaataa 42120  
 caataattgt attgcaacaa aaatacatat caatagtttt gtaaaactaa tacatttaat 42180  
 tgctgtcata ttcacgcta acgttatcgc cagatgtatt ttcttcatca tcatcatcat 42240  
 catcttcatc attacggtaa tctatattat tattgttagt tttatcgtag ttattgagtt 42300  
 gtccacgtcg tccattgtcg tctttgactc tgcgtgccgt ttggtctatg aagcgttggt 42360  
 gattcatttc gtttttgttg ttgatgttat tgcgtcgtc gtcgtcatcg tcttcgtcga 42420  
 cgatatcgtg tcgtacaatt tcagcgggctg cggtttttgg tatccatctg ttgtttagtt 42480  
 taacataatg acgtgtgact gcttcatagg ccgttttaag tgcggcatct tcgtcgcag 42540  
 cgtgcaattt gtgatactga tgaaatgtac gacgaaataa ttgccgcgct tttgccggca 42600  
 tatattcggt ttcgatcatt ttgtctagat aatacatatt atttaaaatc actccgtttc 42660  
 agattcggtc gtgtccgtgt tgtcggtttc gtcgtcgtct gttgtgggtg cgtgctcgtt 42720  
 ggcattctcg cgcgtaccc aacgtgtacc catttttaca tattttcggt tgaccgcgga 42780  
 ccaagccacg cgaaatgccg tcgattcgtc gcggtacgtt tcgattgcgc ggttaaaaac 42840  
 ttttaaaaat attcttttac catgataggg caaatgttga acggtactcg gtaaacttga 42900

ES 2 555 165 A1

tatactcgta	tacatagtta	taatcttgct	atattcttac	tttatagtaa	cgttttaatt	42960
atattataat	gtatggtgac	ctataacggt	tacgataata	atacaatttt	tagtaaagta	43020
caattattta	ttgagattca	actgaacagt	tccaacttta	ttattaatca	caacctaagt	43080
catagtatca	caaccatatg	acgggcaagg	aagcggcgac	ggctagtcaa	atgagtcgcg	43140
tattaacgaa	atccacttca	tcgattccgc	tgtcgatacc	ggcaattggt	gacttgtcgt	43200
tttcatcgtc	gaatttggtg	tataatttgt	taaccaattc	gtttatgtcc	aattcatttt	43260
tcactatgaa	cactttgctg	cgatcgtttc	gtcgcaccat	tactccgcgt	ttgcacagcg	43320
acacgtactt	gtagaacggt	aatagggcgt	cacgggtttt	tttcaataat	tgtttgtggt	43380
cagcagtggc	cgcgacgaaa	attttcacag	gtccatcgta	gtctatgtct	agatcgtaat	43440
ttttaagtcg	aacttcgcgc	gatcgagttt	gccactcttt	ggccgttacg	gcattggaca	43500
gtttcacgca	aatgtgattt	ttttcaaaat	cagtttctgc	cacgagtcgt	tagtcaagat	43560
cgaggagggt	acaaattttt	ctaacatagt	tattacgaat	ctttttgttg	taaagttttc	43620
tatcgtgaat	accgtaaatt	tctaccgtgt	cgtttaattt	gtcgttttct	aattttttga	43680
tcttgccctt	gattacgctc	atattgtcgt	taacgctacg	gtcaatttcg	tgtttgatga	43740
gacttttcag	tataggtaca	ttaattagat	cagtttccat	ttttaaattg	tatttgtgta	43800
tatgtgtgcg	tacgtgtgtg	tacacaatac	tgctcaatat	gtaaattgta	tttattaat	43860
cccctcttat	ttctttacat	gcagtattat	agctgagcta	gttgatatatc	tgacatctaa	43920
cgtgttgcta	ctacacaatt	attgtataaa	aatgaatggc	aaaaattcgt	caaacacgtg	43980
gcgcactatc	actttgaccg	gtcaccaaat	atggcctgta	ctcattgagt	ttatgcaaat	44040
gaccgacaac	gaaaaagatt	gtatcagaat	aaagaagctc	atccagtcgt	atttgttaaa	44100
cgaacgtcct	ttaaaattaa	catattatgt	aaaataatgt	tattgtattg	tacatacttt	44160
attgtctaca	tgtgtatata	tgtctgtgtg	tgtgtgtgtg	tttttaaattg	aataaatatt	44220
gtaaaaattt	ccatttagtt	gtttcattgt	aatcatgtcg	gaaacacgtg	gctcgattaa	44280
acgtaaattg	ttatgtgatc	atactgaaaa	aacgtgcagc	aaacgtgtga	aaagcaaaat	44340
tcaatttggt	acaaaagaac	cgttacaatt	ttcattgctc	accgatccca	atcaataaaa	44400
caatgtcctc	ttcataaaca	tacacaattt	caaagtgttt	ctcaagaatt	taattgccga	44460
tttaaaaaaa	ataaaaaatta	atttttacaa	cagtttggtg	gagcagctga	tctctgtgta	44520
ctcggactgc	ggatcatagaa	acgagcacac	aaacttgctg	agtcgaatct	tggtagccac	44580
cagcgttgtc	atcactgatc	taccctcgaa	cgtttttttg	aaaaaactca	aaactaaccg	44640
tttcaccgac	aatatagact	acttgatttt	accgaacttt	gtgctatggg	atcacaattt	44700

ES 2 555 165 A1

cattatattc atgaacaaaag catttaattc aaaacacgac aatggtctga tcgacatatc 44760  
gggctcgtg caaaaaatca aattaacca cggcgtaatt aaagatcaac tacagagcaa 44820  
aaacggctat gccggtcagt ttttgtattc gacattcttg aatacggcct cgttctatgc 44880  
caacgtgcaa tgtttaaacg gagcaaacga aattgtacca ccgaaggcca gtctgcgacg 44940  
ctattatgga cgcgatgtga aaaatgtacg cgcctggaca acgctcatc cgaacatatc 45000  
tcaattaagc acacagatat caagcgtgcy cgaaccggac aattacaccg attggaatgt 45060  
taaagtcggc ttaggcacgt ttactggcgc taatcgcgac tgcgacgggtg ataaagaagt 45120  
tattactttt ttgcctcaac ccaattcatt gatagacttg gaatgtctca tgtacggaga 45180  
tccgcgttac aatttcattt gtttcgacaa gaaccgttta tcgtttgtgt cgcagcaaat 45240  
atattatctg cacaaaaaca aaaaacgtat cgaaaaacta ttgcacagta tgcctatttt 45300  
atatacacta tggaaagagct acaaacgtta cagctccatc aatttggcga caaaaattga 45360  
ttggttgta cgcgattgtg ctctattgct cagctccaat accagttttc tgctctacaa 45420  
caaattggct acaattatag acaatgaaga aatgacttgc ggcgacgagg aatatttaa 45480  
tttggcagga caattcaacg acgtcatcga atgcggagcc aaaggcagcg ccgatttggc 45540  
agcgagtact aaaaaatc gcaaacactca ttccgacgat atagatacaa tcgccaaagcg 45600  
tgccattacc ggtttgaaca gccatatcac gtcacacaat cgagtgaaaa tcggcggtgg 45660  
tgatatctac cacaatacga cagtattgca aaatgtctat ctaaagaacg attacatttg 45720  
ttataaaaat gacacgcgtc gtatttcaag cgtgtgcgcy ctgccgtcga aattcctatt 45780  
tcctgaacat ttgctagaca tgtttttgat atgaacaaat acaaatgat gatgtgtatt 45840  
caaatgtat tttatttaat aaaattacat agtatctaac tgtatggtgt atttttatta 45900  
ttgaattacc gacgacgcgc cgaattcgtt gagtaatccg caggcgttga cgttgcgccg 45960  
cactcgcaaa aagccgtttt cgcccaatc ttctcccat gaattttta taatccaata 46020  
gggtacattg ttttcgatac cccaaccgat aagcaaacg gcatgattca aatcataaat 46080  
gtgacattga ttcaatattc ctctgcgata attaataatg tccatggcgt cgactgctat 46140  
cgccacaggt ccagtagtgt acaccaattc tttcaattta ttctcgtcac gtatgtcgta 46200  
tttaaagcaa gagttcaatt tgacagctat tttgcgatta tctaaagtgc acatttgttc 46260  
actgccctga tagggataat ctgcttccgt ttcaacaccg cccatcagca atagttcttg 46320  
aaacgctaaa tgcacaaac caccattaca acctaaatca acttcatcgc aatctaacag 46380  
ttgctgttcg gacagatcta ttaatttgtt gtgccgtatg gcatattgac tttcaatatt 46440  
gcctattgct acgaaagccc aacacgatcc gcaaactcct tgatctttta tgggagtcac 46500



ES 2 555 165 A1

tttattggtg tgcgcgcaat cataataatc gggcaaacgt atgtcgggcy cgcctttaac 46560  
 tattctatct tgcgataatg tgtagtggtg gctaagattt aaaaaaaaaac cagtgttcga 46620  
 gtgtaacact tcgctcgggg tcttgctact aaatttggtc acaccaaatt gagccgatgt 46680  
 ggaaagcgag tcgttattgt tcttggtatt caacagattt tctcgatttt gagaattgat 46740  
 tttgttcaaa ttgtctttga acacattgta acggtattgg tattctttgg gatcgtcgtg 46800  
 gcttttggtg tattgctgta ggaaatgttt gaaataaatt tcagattgat ctaaattata 46860  
 atacaggact ggcactggcg aagacaatgg cgggtggcgac gacgacgat gcaaagatat 46920  
 ttcacacac acgacaaaacg tccacaacaa ggacacaaat gtaataattt tatgcatgat 46980  
 atttgaatgg tacttgcgca taaaactaaa gtacctaat tatgagcatg acaggcacga 47040  
 atcaacccaa aggtctaagt atattaataa tagtatttaa tttactcaa agactatcga 47100  
 tattggtctt tgtgtctttt tgtagggaaa ctatttgccg tgatagattt tegttaatgg 47160  
 cctgtatttg agctgtcgtg tccgttttaa tagtgtttaa ttgagtggcc aatgtgttga 47220  
 gttgtgtgtt taaagatttt acgtcggcac tgttgacgct cattgtttta gttaccgct 47280  
 caagtttgg agttatatct gaaacttgag attttacgtt atcaaaatta gctatcgag 47340  
 cagtatttac gccagtgacc gctttttgaa tttcatttgt ttgcgtttta atattgtttt 47400  
 caattttatc ggctgtcgtg ctaacattag taacaataga ttttacagta tegtcaatag 47460  
 tgctgatttg atttaaaatt ttatctatcg gcatttgagt aattgtgttg ttcaatgttt 47520  
 ccatagacga cgtggacgcy ttcgtgtctg ttttgacggt ttttaaacgg tegtcgacat 47580  
 ttttaatgct ctgacgaatt atcagaaaaa tattattggg atccgccatt atttcaaag 47640  
 catacaaaaa tacgacgcta taattttgaa taccttatac aactagtgat gaatattttt 47700  
 catccgaaac tattacggca ttgccaatta gactgttgct tagtaaacg atggtttgcg 47760  
 gcgtgatcta atacgaaatc atcaaatag acatctgcac aattgtagaa accttcgcca 47820  
 accgcatcgt gacgttgcca tgcacatac aacatgaatt ggtctgtcg aaaaggaacg 47880  
 accactggta taacataaat cattgagttt gcgcatgacg aatcaatgct gttgtttgca 47940  
 attagtttgc tgccgtttcc cccgatcagt tccagatcgt tccatgtcac ttgattgta 48000  
 tgtgaccacg cacgctttgt aatatacact tcaaaatagc ttggttcgtg caccgttgc 48060  
 gggcaaaaagt acaaatttgt ggcgagtcca cgactataca acgaatcaac gggccagtac 48120  
 aaagtgtcgg gacgccaatc cggatacggc tegtccatgc ccgatttatc gccgaaattt 48180  
 ttcaaacgat cgttggcgcc ggcagcgcat agattgtttt taacaacatt gtcgctgacg 48240  
 tgttgtgcat cgttataatt tggacctgcc aatgccgctg attcaaagta ttgttgaac 48300

ES 2 555 165 A1

atgtattgag ctgcgtttgc ggccacgccc gatgattcac cggcggcgcg gtatttcgag 48360  
tacacatggt tgtatgctcg acggcacgca gcgtcgggta tttgatcgcc attttcgggc 48420  
caccaaaaat tattgtcacg aaaacatttg tattgacgcy ccgccggttt tgacaaataa 48480  
ccgtgtccgt ccacagaata tatgaaaata aatgtacata acacataata tcgcagcatt 48540  
gttctagcta taatatactc ttacataatt tacatattaa tctttgcttc cactttgata 48600  
tcaaacgcc ggcaagtttc gaatgaatga tgtcatttca ttaataatt atgtggata 48660  
gatcacgcaa tatgacgtaa tttgtttttt tgggacgaac aattatacaa aaaagatgat 48720  
gcaatatttt aacggataac gtaatttgtt tttttctaaa tcatgaatcg aaacaaaaga 48780  
tcacggcccg tttcgaacga aaagatccaa aactggttta aaaatacgtt atctttgggc 48840  
atggcgtgat tcgtggaata cgtttatgat tggaccattt ctagatcacg ccatatgacg 48900  
tcatttggtt ttttttgggt cgagccgtgg aatgttctag aacaaatttt atcaatcttt 48960  
gccgacgggt tcgtatgaaa gcgcgggcgg gtttcgaatt taaagatgat gcaatatttt 49020  
aaacgaatga cgtaatttgt ttttttgggt cataatcaaa acaaaaagat cacggcccgt 49080  
ttcgaacgaa aagatccaag actactttaa acatgcgcgg gaatttttac tttggtcgat 49140  
gatatcattt gtttttttgg atcatgactc gaagcaaaaa gatcacggcc cgtttcgaac 49200  
aaaaagatct aagactagtt taaacatgcy cgggaaacat tatctttgggt agatgatgtc 49260  
atgtgttttt ttgggtcacg agtcgaaaca aaagatcacg gcccgtttcg aacgaaatga 49320  
tccaagacca gtttaaaagt acgttatggt tgggcgtggc gtgattcgtg gaatatgcca 49380  
tcgaatgttc tagaacattt ataatcgatc tttgccgacg gtttcatatg aaagcgcggg 49440  
ctagtttcga atttaaagat gatgcaatat tttaaaagaa tgacgtaatt tgtttttttt 49500  
tgggttatga atcaaaaaca aaagatcacg gcccgtttca aaaaaaaga ttctgaacag 49560  
tttaaataatg cgcgggaaat attatcgttg gtcgatgatg tcatttggtt tttaaatagt 49620  
gccgtgtgca aaatgatgtc atttgttttt ttgggtcaag aatcgaagca aaagatcacg 49680  
gcacgtttcg aactaaaaga ttcaagacta gtttaaactt gcgcggaaaa cattattttt 49740  
agagatgatg taatttggtt ttgggtgatg aattgaagca taagatcacg gcttgtttcg 49800  
aacgaaaaaa cttcagatta gtttaaacat ggattaacca caagccatat gtagttgatc 49860  
atgccaatc aggctcataa taatttcgga tctcgttgta gtgagaccta tttgtaccta 49920  
tttgaataac tttgttaaaa atgtctctga ctaaaattca attcgggtgat aaggaggtcg 49980  
agacttacac cgtggacctc gatggtgaaa aatggatggt tgccaatccc tttgccgaag 50040  
ccttatctta ctctaagtgt aacagagcaa ttagagtaca cgtgagtgaa aaaaaccaac 50100

ES 2 555 165 A1

aaaattatga ggaatttaag tcagaccgta tcggtctgac cgactgcgtg acgtcactac 50160  
 cgcgcaacat ccaagcgaaa acgaagtca tcaaccgtgc gggcgtgttt gagttgatca 50220  
 acgcgagcga catgccgggt gcgaagcgtt tccaggcgtg gaacaacaac gacctgctgc 50280  
 ccacactgtg tcaggagggga gagtacaaaa tggcgagggga cgcgcccgcc aacatcgcgc 50340  
 atgggatgaa cgccgtgcac gtggcgacca acgaggggggt cgcggctccg tggatgaagg 50400  
 atctggacca tctgaagact gctatcgttg agaaagatcg caagattgac gatctaacgc 50460  
 tggcacttaa gagctcgaac gatgaattgg tcaaggcga cgcctcatttg tgcgacgcaa 50520  
 acaaagcgtt ggtatctttt gcgacggaat tgatatctgc gcgtagagac tgcgagtcg 50580  
 ctcgtaagga ttgcgaggcg gctagaaaag aaacggcaga gctcgccaac cgaatggctg 50640  
 acatcgcgca agacgtcata gccaaagcca gcgaccgcga gctgctacac tcggtggcag 50700  
 tgtgctcgat gggcgaagat cagtacgctt tccttaggcc gcaaaaacgc agtttgaagc 50760  
 gcagcctcga tcggctgtcg gtcgacgaga aggacatcgt atttaagagc gattatgtgc 50820  
 ccaattcgat gaacgtgctg aacaaaagtga aggagcgcct gccgaaagag aagtacaaag 50880  
 cgcgccacaa ccgcatcacg ctacacgaag atttgacgcg cgaagacctg ttgcaggcga 50940  
 tagaatcgac cgtttcttcg cgccaagtgc caataattgt gaacaaggcg acgagcaaca 51000  
 gcgtagttgg taacaagatg taggttggcg agtcgaagta tataaatttt gtgactaata 51060  
 aaaacgtatc atttacatga ttgattttta tttctcaatt ttacatcaaa tgtatcatta 51120  
 ggcactcgag agcgcgccgag tgcagttgtg ttaaacaatt aattcttaaa atggccgtta 51180  
 ttaaagttca gttcgccaac tctgaattag aagtgatcag tattaaggac gataatggtg 51240  
 aattgtggat gcttgcaaat ccgtttgca gaattttaga atattccaac gccaacagag 51300  
 ccgtaagagt tcatgtgcta gataaaaacc agtgtatttt agaaaaata cgaccagacc 51360  
 actgcggtct ggatgacgtc acgctacatc cgttatcaaa gtttataaac cgcgccggcc 51420  
 tgttcgaact gattcaggcg tcgcgcatgc ccaaggccaa agaatttcgc gattggatca 51480  
 actcggacct actacctaag ctttgcgacg atggcaagta cgacatggca acggacgctc 51540  
 cgggtgggaat cgccatgggt atgaacgccg tacacgccat tgcgaaatgac ggcgccgacg 51600  
 caccgtggat gaaggacttg cacgaattga ggactgctgt ggtacagaaa gacaaaataa 51660  
 ttgaggccat atcgtacgaa aataaagaac tttcgttgc gctgcgact tcgaatgaaa 51720  
 agttgcaagg cgctaacgat aagttgatgt actttgccag cgccttggtg gaatctaaca 51780  
 acggactgat gaaagctaac gaacgtatcg aaaatctcgc caaccgatg gcggacatcg 51840  
 ctcaggacgt gattgcaaaa ccgtcggatc cgcagctgct gcactcgtg gcggtgtggt 51900

ES 2 555 165 A1

cgatgggcgg cgatcagtac gcgttcctac ggccgcacaaa gcgtagtttg aagcgcagtc 51960  
 tcgatcgctt gagtgtggac gaaaaggaca tcgtattcaa gagcgattat gtgcccaatt 52020  
 cgatgaacgt gctgaacaaa gtttaaggagc gcctgccgaa agagaagtac aaagcgcgcc 52080  
 acaatcgcac cacgctacac gaagacttga cgcgcgaaga cctgttgcag gcgatagaat 52140  
 cgaccgtttc ttcgcgcctaa gtcgccataa ttgtgaacaa ggcgacgagc aatatcacta 52200  
 gtattggtaa taacactacg aataaataga gtcgtcgtac atggtcgttt tatttttacg 52260  
 ttcaatttat ccattaagac ccattgtact ccacgcagga catcgagtgt gagctatatac 52320  
 ggtacgggtg cgatgacgtc aatccgtacc gatacattac ttttagtatg actcacaact 52380  
 gctctcgtgg ccgaacgacg caatttgttt tttgagtagt gtcgtgtgca aatgttttt 52440  
 gaatcataaa ttgaagcaaa agatcatagc cagtttcgaa ccaaaaaatt caaaacaagt 52500  
 tgcaacatgc gcggaaaattt tttacttcaa acgtggcgtg atatgacgtc atttgttttt 52560  
 tgggtcgagc catcgaacgt tctagaacaa attttatcga tcttcgccga cggtttcata 52620  
 tgaaagcgcg ggcgagtttc aaattaaaga tgatgcaata ttttaaacgg atgacgaaat 52680  
 ttgttttttt tttcaactaa acatgttagg ttaatcttgt ttaggatttg gttcggtaat 52740  
 gtcattactt gacgcgtgat tatatgacgt aatttgtttg taactattta aatattgtgt 52800  
 aattatgtta ttttgatttg tcacgacatc gattctattt atattcatga cataaaacac 52860  
 aatgtgcca ttattgaaaa gtttcatcat ttattcgtac tatagtccag tggagtatat 52920  
 ataaacagtg ctgttttatt gaaaacattt acagtcatgg agcctaccac actgtacaag 52980  
 atcgatcgcg gcagccgagc tatgggttat gacatacgat cgagcgacta tgattatatt 53040  
 gtgttttcca aatgtactcg tgaagagttt ttagaccatg tgtttgatag aaaaaagttt 53100  
 gtgaataaac attgcaaaat caaaaacgat gatgtcactc tgtccaattt gtttgcgga 53160  
 ttgaagggga tctacaatgg caactacgcg cacttgcaa tattttctga accgcgacac 53220  
 tttggagtgg acgattattt tttatacaag tttgtgaaaa ccgttgcaa actcagaatg 53280  
 ccgcttatac tgaaaacat gctaaaatac aatctaaatt ctgaacatgt cacggccaaa 53340  
 caggctctgc aactactgta caatgtgtct tatgccgatt atgtactgag gcatgggatg 53400  
 ccagaagggga tcgttagaat gccagcagtt ttgtgcagta ctgttgcaa aatgcgtac 53460  
 gctactttga tgtcgcagcg tttggaaaat gatacagaaa acatacgata caaactagaa 53520  
 gatgaagtaa aatttttgat caaatatcgt aacaacgtgc tggagagtgt caatgccatg 53580  
 ccgaatcctg aaaatcgtcc cgacatcgaa acgagcattt gtaattattt tctgtgcgaa 53640  
 aatgtaaatt taacgatacc tcaataaaaa tcaataaaaa atgttatatg ttttattttc 53700

ES 2 555 165 A1

aacatgagtt acatctgaca aaaaaaaaaatt attacaaaac accattactg taaatacact 53760  
 tcgaatcggt cgactatttt tgctcgacac aaacagcatc gtttacatcg tgctgcgcaa 53820  
 attttgcaag tcattacatg acgacacggc ataaaaacaaa cctgtcgtga ctggtcgaaa 53880  
 catattttgc acaaactatc atcttcgttg gtgttgtttt tgttggtaac gacaagatca 53940  
 ttacgatcgt ttccgtcttc ttcgctatag tttgatttgt ctatatcgat cagagtaggc 54000  
 gcggaaggaa tcgattgggtc gtggtggttt aaaaaaatac aatcaattga attgatacga 54060  
 tgaatatcgg caatattgtc gttgaaatta aacttgacga ttacaagcaa acaatatgca 54120  
 catctaactt cggttttgac tccgtagtaa taaaatccat tttgtgagc gaaatctaaa 54180  
 gaatttttaa aataggactt ggcctttttg tattgacgaa acgagtcgag acgcagatat 54240  
 tcgctttgtc gcagcaaagt tagactgcgt ggacacagag agaataatg tgaccgaatc 54300  
 gagcgcata caacttttaa catagtaaat gtgcaaaaat tacaacaata tgtgcttggt 54360  
 ttgacattgt aatataattc agccttggcc agtttttggc acaagtcacg gcttaaattc 54420  
 acatgataaa atgtaataag acgattgtct agaaaatgat acggcggcgc caagtctgct 54480  
 ttgattacac aatccattgc cctggcgggtg acagctgagt gtgtcttata taaattacaa 54540  
 cactttattg agtattttct gatttgggtca attctctgag tagcttattc aaagctctga 54600  
 tttgttttct agcgtattta gttgtttcca aatcgatgtg ctgagtgta tggtcgattg 54660  
 ttaacaatct tggcgtggcc aatctattca aacacaccag atagcgttca gcgttagctg 54720  
 gtctcgacga tactggcttg aacacgtaaa attcactaaa gttactaatg aaactttcca 54780  
 gcacaacgaa tgtgttgca gcaaaaagtgt caaaaatttt cagcacacta ttaccaccga 54840  
 cgcgcaaaca atcaagtata atctcgact gtttcgctat tagcggtaac atgatcaatt 54900  
 cttgatcggt ttctttgccg taaacgtcta taccgccgtc ggccacgaca agatcacatc 54960  
 gatgtccgca cagcatgttt aatttgttct gaatgtcctc ttcgaaaatg tctccagtgt 55020  
 tggcgtctcc gtaaacggca cagaagttcg gcacagacac attatagtca agatggttgc 55080  
 gtaaagtgac gccgtacccc tgactgttta acgtactgtt gttgaaata tagtttgcaa 55140  
 attggcccgg tcctccgcac aaatccacat acaatcgtac atttcgacac agattgaaac 55200  
 gttcgtcgat ctctttcatt ttgtgccaac agcgtcgggtg acgatgtgat ttacgtttgt 55260  
 ccaatcggtc gcgtgctact ttaatttgac tagttgtgaa ttcgtcgagt tgcgatttca 55320  
 gccggtccaa tttaatttta tatttcgatg taatcgtcga ggacgtcatt atctcgtaaa 55380  
 ctgttatcag atgggaacac gaacgtact acgagcgcga gcaggactgt gcaaataaaa 55440  
 gccaaaaata tttgtactga agttatattg agcggggata gcacagcgcg cggctctgttc 55500

ES 2 555 165 A1

agtgctcgat taaaaaactc actattaatc agcagagttt ttttgtgat ttcgtatacc 55560  
 aacggctcgat tgtagtcaaa gtttgatagc ttggctttat cgaaattagt tccgtaattg 55620  
 ttgtcacgcg gactcgtcaa caacaaatcg atcagcaaat ctttccaagc atattcgcga 55680  
 ctttccggcg atatttctac gcgatccgaa ttcaatatac gccaacgaat tcttgacatt 55740  
 gatatttaac tgatcgatat gtcgaatatg gatataagcc ctgtcaaaca actcattgat 55800  
 atcgaaaatg atgatgcaat gaatacgcca gagaaaggaa tgaaacgccc tttgatgcga 55860  
 actatgtcga gtgtggaaga accccaagcc aaaatggcaa aactgcgtac gctcagtgtg 55920  
 aaaggacaat tgcttaccaa aaccacaatg agtatcaaca atgaagatta ttacttattt 55980  
 aaatTTTTGG tcaacaacaa gagtatcgac tattacggaa cgcaaactca atTTTTctca 56040  
 ttgattaaca ataaaactta cgaattggtt ttgcaatata gccgcaaaaa gctactcatc 56100  
 aaatcgatg agcaatgcga agacgaagac ctgttgatga ccgatgcaa aagtgtgacc 56160  
 ctccaagagt tctgtgccaa cgagataaaa tcgctgctgg cgaaattcct atacggTTTT 56220  
 aaagtctacg gcagttcaaa tgtttacaag ttagtTTTTg tgattttgct cgaagacaac 56280  
 aatggtacaa tcaacggtgt tcaagtagaa atgatgagcg acttcaaacg tttgagcggg 56340  
 gccttcaaga accatggtat tgaaaatgaa aacgatttgt ttgactgtat gtacaagtct 56400  
 gaagagaaat atttcaattt gtaccgtatc aaatgcaatc acaacgcaaa caattttaa 56460  
 agtttgtcac tgtcgtcgaa cagtcaattg gagcgtctcg aaaccgacga cagtatgttt 56520  
 gaatatgaat ttcaatacga ttacactggt aatattagtc gttcgaacaa gattatacag 56580  
 aaacaccgag ttaccggcaa ttttacttctg gagagaaata tctatcagaa ctccgatcgt 56640  
 tttgtgatca gttacgacac ggctaatagaa aaaatcaaga ccagcatcta caatcgatg 56700  
 gaaaatgcag aatccaaaac tgattacgac acatcgataa cgttgaaaga cgtaactttg 56760  
 agtcaactca acagtttgat tgaatcgaat ctggtgcaag ttgacgtgta ccttgtgact 56820  
 gatccaaata atgttaaaaa caatggtatc gccggcatca ctaagattga aatcgacggc 56880  
 acttacgaac ctttgtaaat cttttgtgaa tatattttca taaatatatg tatatgtatc 56940  
 aataaatggt attaaactaa tgtgtaaact ctttttatta caaaaacct ttgaaattta 57000  
 tttcttataa ttttttgggt atttcttctt gttcgatggg ttcaaacgaa ggtaaagtat 57060  
 taagattttg agcgtattga gcaaagtcgc tatctattat tgcggtcatg tcaattggaa 57120  
 gaactcgggt gatattatat ttgtaattaa ttaaagtcaa ataactcttc aatccaatgg 57180  
 cacgaaccaa tcgagtgtaa ctttttgggt gtaaagtttt aggagacgcc tgtaattcta 57240  
 tgagagcatc gtctaacgct cgttgtgcaa taatcggatc gttaaataata tcgttgaaca 57300

ES 2 555 165 A1

atggatTTTg catccactgt tgcgaacgag tttctaaacc tttttctaaa caggcacgtt 57360  
tactctcaac agcagcagtt tcgtcagccg gttctactga tcgtttattg actgTtctat 57420  
tagcaatagt tgtagcaaca atactggaag gagtcaatgt tgtaacatca ttaatTTTT 57480  
cggcattatc aacggTgcgc atgctaaccg atcttaacgg cggTctgacg tttggTTTTa 57540  
ttgttggcgg cgcggccgac ggtcttgaat acggactagg acgcgTcgTt gtaatggTtg 57600  
acattttacc cgaaatttcc gcagagagat ttttgtctag aatattttca attctagtta 57660  
tttgcactct tatcgattcg atgttgttccg ttgcggTttg tatatcgTtg gttatggcgg 57720  
tcagacgctg ttgttgttct gcggctactt ggtTTTTgta ttcggaaatt tgtactccga 57780  
gagcttgacg caaagccgTt atgatactgt tgtcgtcggc ttctttattt ttcaaataac 57840  
tgatttgatc atttagcaaa cgcacttctg ctacggcggc tacgctTTTT tgcgTcgTac 57900  
tttcaagccg ttcgatttccg cgcgcgatta cgtttacttc ggTttctagt tctttatatt 57960  
gttcttcgag caaacggTtt tgatatgtga cggTttcgTt agttgttTcc gttttaatat 58020  
aattgtccga ttcgattttg catcggtttt ctaattgcgTt gtaattcgTt tcgatagtta 58080  
tcagacgTtg tttcaattga tcacgttcag ttttgatttg ttcgtagtct tcaattttag 58140  
cgTtggcccg tagagtgtct atttctgtttt tttgttcgTt gatttgttcc cgtaaacttc 58200  
tcaatgcggT ctgttcgTtt tttactgata gagtctttcg gTcgacattg gacattagat 58260  
cgatcaaacg ctccgTcaga ttagtgagaa acgtaggtga aacgtccaca attgtgctat 58320  
aatttaaatt ttgtaattgt gccgtatttc tgtcgcgagc tatgattgcg tcggccaatt 58380  
gattgtaact cgatttgtac aattgcagcg cttcgacacg atcgTtgacc gacgtcaata 58440  
tgtattgtaa attagtTtccg tcggcgagac ccatgtccga tgaattggTt tccatttggg 58500  
ctggtaattt ttctgtcttc acattagcca acaaccgatc gtgtatcaaa cgaagattgt 58560  
cgtgcaattg cgatatcaca ttacaaacct gagacataga cctaaaagtg ctgcccgTtc 58620  
tgctgttgac gcaatcgagt aattcgTtga tgtcgtttct ttcaatgaat ttttgatcta 58680  
aacaatacaa acgacgcaaa gcggccacga aattgggtgt cacgacagaa tcatcgctaa 58740  
atgcccgcTt tactacatcg atcaaggTcg atgtaaattt gttcatattt tgcgatgtaa 58800  
aatctacaca aacgttttca attgctcccg aaattaatga cacgtcatta ttagtgagtc 58860  
gtgtcggcgg cgaagacggc gtgagacccg ccgatgttgt cgttgccggT tgtgcgTtccg 58920  
gtggTtgaac tggatactga ttgatcactt gtacaggcgg cggTggcggc gcagatggTt 58980  
gcgTcggctg cgccatattg ttttggaccg gtgttccgaa cgcgtcaaca ctgttcgcta 59040  
acggaacgTt tgaattgtaa tcgtatttgt aattgtagTt gtgtgtaatc tgactgtgca 59100

ES 2 555 165 A1

tcggttggtc gtgatgacga ggcgaagcta gtgcttctat tatcaattcg ggcacttgta 59160  
 aatcgtgtcg atcgataaga tagggcctgt aaaggactat aattgagcgt atgcgttgca 59220  
 aaatatcttc agtagcgtcc aagcttttgc atcgttgact catcgagttt attgttcgca 59280  
 acaaactttg gaccgtgcct gaatttacat cggtgttttt atatttggct gcgtacgacg 59340  
 gaatacctct gtttcgatac atgttagtaa caacgacgac gacgacgacg acgacgacac 59400  
 aatggatatt gccttattga cttggaatga tttgatcggc caattgttgc ggttcggtaa 59460  
 tcgacaacat cgaaccgtca ttgagcctga agatgtgttt agaatcgtcc gtatgactta 59520  
 tcacgacaat tgcttggtga tattttttac tggctacgtg tcatcggatc ctacgaaaat 59580  
 ttttcaattt tacatggaga ccaaagcga tttgtattcg taccgtcgtc gctacaatgt 59640  
 tcacactaac aacgagtgta gatacaaatg taaaagtatt aaaacgttcg ttatgcccg 59700  
 tttgcgcgga tcgtacaacg aacgtatcaa catagttcat tacaagagaa caccggtga 59760  
 acatgacaga aacaacaaca aaaattgtct cgattctttt taaaagaca tcaacagagt 59820  
 acatatgcaa accgatctaa tggaaaggcaa ttacgtacaa ttcaaacaga gacaatgcgt 59880  
 cactgatcac agattgtgct tgcaaagtaa caataacact ttcaaagaca tattcaccgt 59940  
 catcgatccg gacagtttga aacgcgaaat agttcctgtc attgcgtggt acgacataga 60000  
 aacgcattcg gacggacaac gattttcatc ggctactgtg gataatatca tttcgatac 60060  
 tattgtgggt cgtcgtgatg gtgtcgataa acgtatatgt ctatactata tggacgacac 60120  
 ggccaaagat ataaaatgga acacagacaa cgatgccata aacgcggccg aaatttgggc 60180  
 ggtacatttc aagaaagaaa gtgatatggt gaaagcgttt ttttcgttgt ttccattggt 60240  
 gaatatggat tttttgctgg attataatgg tgacagattc gatttaccat tcatactgga 60300  
 acgcgtaaaa cgtttgaaca gtggcaaaga aattgtgatt aaacgatacg atttgagtcc 60360  
 ggttgctata aaaactgaac aattgtgtga taaatttcaa acaaaaatca atacacatta 60420  
 ttttacatat tatgtacacg tggacttgta tcagtttctc agttcggact cggaaacaaa 60480  
 cgatgtggaa aattttcaat tgaacacggt tgccaaacat tatttgaata tgcaaaaagt 60540  
 tgatttaaaa attacggaca tgctgcgtcg gtacaatgaa aaattgatga aagacatcat 60600  
 cgtatataac gttcaagatt gtgtgctacc catcgatttg tttctgaaat tggaaattat 60660  
 ggactttatg tatacacaat gtatgctatt gtatttgtgt accgacgatg tgttacgcaa 60720  
 tattttctcat aaagtgaatg tggttctatt tcacaaggca ttgatcaata cgcgctacga 60780  
 cgaaaaacgc aattgtaccg tacccgaacc gtattttttc aataaacacg atttgcgggt 60840  
 gacctcgggt cgcaaacgta acgccgccgg agattcggtg gacgatcagc aaatggtcga 60900



ES 2 555 165 A1

tttgagtctg ttacagcggc ggcccgtccc cgtagatatg ataccttcga atgctgtaaa 60960  
 attgtgcggt aaaagacaac gctgcgtgta caaaggcggg aaagtgctgg aacctcaacc 61020  
 tggtttcaag caatgggtgg tcaccttgga ttttaattct ttgtatttga gtataatgat 61080  
 gtatgaagga atatgtttgt ctaacgtttt tgtcgcccag gacgacaatg tttatttgca 61140  
 caaagatttg gacgctgtca atcctaaatt gttacgagaa ttgctcgatt tgcgcgccaa 61200  
 atacaagaat cgtcgcgaca aacacgaacc cggcacgttt caatacaatt tgaatgacaa 61260  
 aatacaaaaat gccgtcaaac gcattgccaa cagtatttac ggatattttg gaattttttt 61320  
 taaaccgctc gcccaattaca tcaccaagat cggtagagaa aaattgacgg aagctattgt 61380  
 acgcatacaa gcaatgagta atcgtgctga tattttgaaa gattttaatt tgtcaagaat 61440  
 caattttcga gtcatatatg gcgatactga ttcgtcgttt atacaagtcg attttgaaaa 61500  
 aacggacatt cccattaaag atcaacacaa cactataaaa accattgtca acgattatgt 61560  
 actaaagacg ttgaattcct cttggaacgg ttataaaatg gctttggaaa atgtaatgct 61620  
 gtcgttgatt ttgttaaaaa agaaaaaata ttgctattgg aatagcgaac aacgtatcaa 61680  
 atataaagga tggctagtca aaaaagacat gccgttgttt atgcgaaagt cgtttaggca 61740  
 agtgggtggac tcgtacttgc acggacacag tttagcttgc ggactcgcat tgctgacaaa 61800  
 attgatgacc gaatattatg acaattttgg tgtcaacaac aactacaacg aatatggttt 61860  
 tagtatgaca tacaatgaga attcgactag tgccaaaaaa agaaaaacca ccaccgtttc 61920  
 aaccagtacg cgtcccaacg ttttgaccat tgccaaaaaa tgttacgaag atttgaaagg 61980  
 gagcgggtact gattttttac ccacaaacgg tgatcgtatt ccgtatgtgc tcattgatgt 62040  
 tgagggcagc gttacgcaa aggcttttcc tcttaaacta ttcgattcgt cgtacaatac 62100  
 catcaattgg atcaaacaca tgggtatttt gtgtacattt ttaacgagt tgatcgaagt 62160  
 gtttggcgat tcggaaactt tccaatatta tttcgaccaa atcacgtctg tttttatggc 62220  
 ccagcaacgg tacgatgtaa aatatccagt tttggtgacg ataaaccaa aaaagttaca 62280  
 aaccgctgac gatagcgacg acgatagcga tgacaaagaa tcaaatgtcg atgatgccaa 62340  
 tcaatgtaaa cccattccca atcatactac taaatttgca ttgcataaac gtcaaaaatc 62400  
 taaaatgact aaatcgatga ttatcgacaa tgaatgctct gtttgtaaga gtgctgtatg 62460  
 ttaaattgta ttctatgtgt gtatgtgtgt taattgatta aataaaatat aattaattga 62520  
 gtatcagttg ttttattgtg tatagtttgt ttcagtattt tcctcgtcga ctgtattgct 62580  
 aacaactgtc agtagttggt ttaaaagagt cttgtaatca ttggtcacag atgtatcggt 62640  
 gttttcgatt accactttag attctttatg tattttgtca cgaatttctt gcaatctggt 62700

ES 2 555 165 A1

tacgattaat	tgacaatcat	tcttcacatt	tgattgttgc	aaagaccaa	aatgtacttt	62760
attaccgaca	aaatcttgta	tgatgtagtc	taatagttca	actacggtat	gaacaaactc	62820
tttgtagtca	tctgcagtta	cattatcggt	tgatacgaat	gcaacaatta	gattaattaa	62880
tttttttatt	tgttggtaat	acgcaatgta	gttggttttg	aggatttggtg	tgttgttcga	62940
catttgttcg	tgttgtgtgc	aactctcggt	ggaacaattg	gttgaagtca	tgataaataa	63000
taacaagcaa	aatttttata	tagtcttata	ataatatttt	taattacatc	atcgtattag	63060
cgatatacaa	gagcattatt	aaattcttgc	accataaatt	cagcaatatc	gtgtatttcc	63120
ggttcggtca	aacgttcgty	ttcaatatag	ttattgacta	tacttaaaat	gtagccgtyg	63180
tcgtatattc	tgcaatacaa	atattcaatt	tggtcttgyg	acatattgac	gtccacagcg	63240
ttcattatgt	tgccatggc	ttcgacgggc	acctgtygtt	cgacaaacat	ttggagcaca	63300
gtgacgagtt	tgtaacgcaa	cgtgtcgtcg	cgttccaagt	ccttgagagc	atgtttaatg	63360
tgtgtygtty	caaaggccac	tttygtgact	actggcatcg	aagtggcaat	ttgagtgaca	63420
aaatttttga	tgaaatccat	gcttctcaat	caatagaact	tgtgttctta	tttattattg	63480
catcgaacgc	tctttccaat	tctcgtttct	ttttataact	cttagattta	ccggtttgta	63540
agtccgcccgy	ggtcgaatcg	ggtttgatat	aatacacgtg	cagcatcatt	ataaaaataa	63600
aaaacagcaa	caacaagaaa	aacattaacg	tgctgaacc	ttcgttttyg	tcaaagatga	63660
acccgagagc	tattaaaaaa	agaaacgcaa	aatatattty	catttygctt	caattgtygt	63720
cgaaacgtac	ttattacaaa	tacttaatta	aaagataaca	aatcggcatc	gtcgcgcgta	63780
ctgatattgt	tgttaaaatc	gtygccgctg	gtgttattat	tactgctgty	gccgctgctg	63840
ctgtygttaa	tatcataatt	tgaaatattt	gcgcccgtty	ggttttcatc	aatgatacgy	63900
tcgtycgttyt	cgtycgtcgtc	gtcgtcgtcc	tcgtcattgt	cgtycgttyt	gtcgacacca	63960
acatcgtatt	tgttcaaata	atgtcgcgtg	ctggccgatg	attcgtggtt	catgagacgc	64020
gcaacttyt	gcagtyggcat	accattattg	tacaaattac	tactcaaata	atgacgtatc	64080
atgttygaac	gtggacggtc	catttctaca	ttggcttctt	tgagtaggcy	cttaaagtct	64140
ttgaaatggag	tcgaagtgtt	cttggatata	tttaaaatat	tgggatttyt	tatatagatt	64200
tcgcytgcca	attccaatgy	tttytgctty	atactattta	gagaattgct	tgtgcygatgt	64260
tttytcttyt	tcaagccaat	agtycgtcgc	agtytctcgc	gtytgatgag	tgtgttgaga	64320
tcgtccacgy	acaaatgacg	ggcttctgty	atcgcgatgc	ccgtgccgag	cattatacaa	64380
aacacgatag	ctcctcgtat	cagaccacga	tcgtggacaa	attcactgct	caaatgtyty	64440
atyytcttyt	ctatacaatc	caatatgtyg	tygatgattt	ctcgcaaaac	tatatttyt	64500

ES 2 555 165 A1

tcgttatttt	ttatatTTTT	aatttcttta	tcgCGTggca	acatcacctg	ttttggaatt	64560	
ttatattcgg	gcaaattcat	cgtattggta	tagaaattta	tagttaactg	taaagtttct	64620	
ttggttacag	agcgcaattc	aagcatgcgt	ctacacaatt	cttccggttt	tatcaatggg	64680	
tgTtGctgaa	cgatagaatt	gaattcTttg	ttcaacgtgt	gcgtgtcgt	gttattcaaa	64740	
tattcgtcat	cgattaggca	ataaattagt	tttatgaaac	gagacttgta	actcttcaaa	64800	
gtggTgggtg	caaaaggTtt	gcaaaacatg	tattgCGacc	acaggctatt	gttttttact	64860	
tcatctggag	tacatctttg	ccggtccgtg	gtcaattcga	aaatttcatc	gaatttatcg	64920	
tgattttgta	ttcttgattt	ccaatagtTg	aacgagctct	cgTtgcgtaa	tgtagcggga	64980	
tgattgttca	taacgactcg	atTttaaacg	taatagggtt	gtcgaacaat	tgatttccgt	65040	
ctttctctta	atatacaaaa	ataatacaat	gcatacaaca	gtacCATgac	gcaaaacact	65100	
gccagcaaac	taatcaacaa	tatattaccg	atccatgtgg	aattattgCG	tttctgatag	65160	
ttggatcgat	acgatgtcaa	atcgTtTgtg	ccgagtatag	atTttgtcga	cgaatcgTca	65220	
gtgtTgttac	ctaagtcggc	cgcactctacg	ttaaaatcgg	atatagccaa	ttttagcggga	65280	
atatagtcca	ctTtTgtcgtt	aactccgaga	cgatcgtagg	gtatatctaa	attcatattt	65340	
ctgaacagtt	atgcgtccaa	Tgtttttcaa	caataaaaaac	caatgtataa	Tgccccaaatt	65400	
ttttttaata	atTttgtTttg	tagcttaact	tttgaaaaat	gtaacgacgt	aacgcttCGt	65460	
tttgaaacgc	taactctgtt	aaactctgct	gacaagaagt	acgattTttgt	tctacattag	65520	
aaccgttgct	agagggagcg	ttgaggaacg	tcgctccttg	aaagaggctg	ggTctctTgc	65580	
cggcgcgtgt	agccaaaattg	gcaatatatt	gaaatataTc	cgTggacgca	gacaatggcg	65640	
ctaaaaagcc	tatgtTctct	ttgagcgtaa	cgatgcgagc	gcggttcttt	tCattgagta	65700	
cataataata	ataatttcca	tacacgcctg	tgaacacgtc	gtcaatcaca	ttgttgatta	65760	
gatcgttgat	gatgttcaat	gtTgggtatt	Tgcgactgga	cacagcgtct	TgcacgtTgg	65820	
gcggaatgtt	agctcgtTgc	aacagcaacg	ttatatacgt	gtTgacgagc	Tgatggcgaa	65880	
caggcaatgg	aatcggagta	ttactggcta	cagcttcggc	tatttgatat	Tgcaaagctt	65940	
cgcccaattc	atgcgcccgt	tccgacacgc	Tgtcgcggct	cacgttttcc	gcgcctTttgt	66000	
Tgtaaaattt	ttgggcataa	ctcggcaaca	cattatacac	gaatgatggc	Tgaaatatat	66060	
tttcggcaac	ttcactaccg	cccaattctt	Tgcgcaaacg	Tgaataatgt	ttgattaaat	66120	
tttcatcgct	atcgaaccgt	ttgaccacgt	Tcagccta	cggatgcgat	tccacgcaca	66180	
aatcgcgtat	ggTgttaatg	agcataatca	ttTgcggTgt	caaatgcgac	atatcgTttg	66240	
tcctataaaa	tcta	aatgata	cgTtcgacgt	aatcgcacaca	ttTgtTggTc	caagcgtccg	66300

ES 2 555 165 A1

aactagattc ctgcagctgt ttttgatgct gctgatgctg taacgctgta gtgacggcgt 66360  
gaggctgcga cattataatt tatcaatttg tgtggacagt aatttatcgt cggactactt 66420  
atcatataat tgttgttcac atacaataat atcaaaaatga atataatgaa aatatatag 66480  
aaccaagaaa attcgatcat attaaatatg agcacaacta tagtcatagt tattaggaca 66540  
gtttgcatgc tacgtctttt gcacaatata gcttcacaat tgtgaaatgc caaattaaaa 66600  
acgttttcgc cttcgacgaa agagcgcgat tcacgtttgc aacactcgtc gcacagtata 66660  
cgtatgccga taagatgacc gtccgaatgg tcggtttgaa acgttttcgg ctgactacca 66720  
gggtgaaatt cgaatgtata tccattggaa atttgtattt tagcataata gtgtgccaac 66780  
aaagtaccac ccgccttttt tactcgcact ttacacactt taatgatggt caaattttcg 66840  
ctattattga gattgtcaaa caaataatgt atcaacagtt cagagtcata tttgatgcga 66900  
ttaagagtgg tcaaatTTTT gtcgcttagc tgcaggttct tgaagggtcg atgcaacgtc 66960  
tgccgatcca gtgttgctgt atccgtcaat ggtgttgctg acgtcggat catcgtcgtc 67020  
gtcatcatcg tttgaatgaa cttcgtcga gccgatgctg gcaacaaatg tggatctgaa 67080  
caattcgtcg gattcgttag ctatattggt gtcggtgctg ttcgcaaggt tattatcaca 67140  
caaaagtgta ggttccgtgt cgttcgacat cttattattc gttgaaatta aatgtgtttt 67200  
gtcatcgttg tcatcgtaat aggatatttt aaaaagacat gaaccttttt tgagaatagt 67260  
aggctcttggt tttaacagaa tagcgtttat gccaccagtt tcgttttgat tgtaagttac 67320  
cacgaaatat ccacaggcga ttgttgaca ttgtttattg tgcaaattgg acagcaaacg 67380  
agtgtccaat atattgacac aatacgcgcc gacggccagt ttttttaagt gatattcatc 67440  
ttgaacaaca aaagagagcg tgattatatt tttttcaggc tctctatctt gtacaacgta 67500  
cgttgcaatg tcaacgggtcc cgttactggt gatcgccatt attgtgcttg tagtttttac 67560  
aataatatac ttatccatac tcgacgaagc ggcggagaat gcattcgaaa atcgttttagc 67620  
cgtatataca gaatatTTTg gtcgtaccaa tgcggaagtg ccgccaccac cgtttttggg 67680  
ttacgtgtcc gatgtgtacg acaatttgtt caaagttacg tatttcgata ccgccaattt 67740  
ggcagtgatc gacgccagcg tgcacgacga caactacgaa acgttcaatt tcataaatca 67800  
aacattcgaa cagcaaaaaat atactaaaaa cgaaccgcga atagcgccgc atagcacaga 67860  
tcctgctaaa tttatggcac gcggcgacga cgacgactgg atggaaatcg attgtcccgc 67920  
cgacaatcat ttttaattcgc aaactaatag atgcgagccg gttccaccgt gctacaacaa 67980  
gcagcccgggt ttgtatccga tagacgaaaa actgtttagat acttttagtgt taaatcatcg 68040  
agttccgaaa caacgggatg aaaatgtccc caacaaatat catccaacaa tgtatttgca 68100

ES 2 555 165 A1

atgtctaatag ggcggctcgc acgcagttca cgaatgtcca ccaaatcatt tgttcaacat 68160  
tgattccgca gaatgtcaaa ttcgtaacga ctgcgaaaat cgcgccgacg gtttcattat 68220  
tactcccgtg ccggaaaacc tcaatataaa cgaatatcta gaatgtcgcga acggtgactt 68280  
gaacgtcgct tcgtgtccgg ccggtgaaat tttcgacaga cgattgctaa tgtgtgtcag 68340  
aggacatcca tgtaccatgt tcggcgacgg atacacgtac atcaccgacg aaattaacga 68400  
caatcaattc tttagatgta catcacattc cgaatcacia ttgatcacat gcatccgccg 68460  
cgtgtttgcc aacgatcaat acgaatgtac gggcgacgat cgggtgtttgg tattcgaaaa 68520  
tggtagcggg ataatgccgt atgtacacia tgacggcata cttgaatacg atacgggctc 68580  
attgatttgc gacaattaca caataattaa tgacgtcatt tgcgacaatt ccaatctact 68640  
acaaaacaaa ctgtattatg acaagtttgt cgcaaatata catttgccta aacaaatcta 68700  
caatagcgca aataattctt gtgtaccggt cgaaattgac cgtgtcaaaa ttgtaaataga 68760  
tatttttccc atcaatatga tcgagaatga ttacaaaatt gacgcacaaa ctgctctagt 68820  
gggaaaaaca aaaaatattt cgtctctaata gaacgatact aatacattgg ccgatgttgt 68880  
cgtctacgct cgcgattcta actcgcacgg attgaatccg gtcgacggta gttctataga 68940  
atgtttcggc gattatttgt atgatattct cgacggcaaaa caataaaatt tctgcaacga 69000  
tccgatgtcg gccactccta gtttacgtca aacgctcgat ggaaaaaaat attttcaatc 69060  
catcgttgtc aaagtgggca gcgattcaga ttatcaacag caatgtgttc ggtacttggga 69120  
cgagatcgat caaaatttct tagaattaga tcattttgct gcatcgtata ttggcgatat 69180  
actacacaaat gacgaatgtt ctacactttt gacacaaaatt catgattcat atactacact 69240  
ttccccaaaa tatactacac tcgactctaa atatacgtac gaaaacgtaa aaaacgaaaa 69300  
attcgtcgaa caatacggga cgaatataca caaaaatgaa cactacgatt tacaaaacga 69360  
aaaagatttg caacctcttt ttgatccatt tgttaaaatc gaaactgttc gaccgttatt 69420  
taatccgttt gacatggatt cgccgccgat cattgatagt gaaccggaaa acaatcctga 69480  
atttaatcct aatcccgtac ccgaaccgga acaagaagaa ttgatattga aaaacaaaac 69540  
tgtaaatttt gcatgtttct attctttacc tattttcaaa ttgtctgctg gtcatttaaa 69600  
caatgaatcg ttgataatta acatatataa tttacgaaaa aaagtggaca taagcgccga 69660  
ttgtatcaac gccgccgggt tagttaacat cgттаattcc tacgcttacc tgggcaacga 69720  
tattggttgt cgttgcaagt actcaacaga aaaaggcttg catattgaac gtgacgataa 69780  
tccgattgtg tataactaatc tcgacacaca atcaaatgac ggaataaaaat ataatatgta 69840  
catacatcgc aatggaaaca attttatagc atgtccacca gaattgctta cggacacttt 69900

# ES 2 555 165 A1

tgagtgtaac	gtcgaaaacg	acagaatgta	tattatgcac	aacattcaac	ctgaatgaat	69960
tcaattaaca	tgaaatttta	atthtagagc	agttataatt	gaaacacaaa	atthtttaaa	70020
ataatcattt	attatataca	tataatthtt	gttacataca	acatttagaa	ataaatatat	70080
atatataatt	atgatttatt	tctthttgcc	tctggcgaca	catcaatatt	gggcaacgcc	70140
gatcgtthtt	tattgacact	thttcttagtc	tcttctagtg	tatcaatttc	acattgcaga	70200
gtgttacgat	agcgcaacag	ttccatgttc	ttacgttgta	tattgttctt	gtctctthtt	70260
atthttctcgt	attctcgagt	acattctgat	ttggcgttca	tcaaccgatc	gacgtctgct	70320
cgatgattgt	taatcttcgt	ttccaattcg	ttccatgtag	attgtaattt	thctaattht	70380
atthgttgac	gtgtcacatt	agthttcgatc	gthttgagca	aatcgtthtt	thcacacaac	70440
aatttagttt	gthttgtccaa	aagcgattgt	atagaagtgg	ththttcaat	caactcttca	70500
atatgthttat	thttgatctgc	tataaactgt	tcataggcgg	tattatcgth	cgtagtaacg	70560
ccactatctt	ctgacgtgac	actactthttg	taaatatctt	tggccaagct	aactatatcg	70620
atagthttgta	cagtatcatt	tgcagatgtc	gaactaatgt	tccgacattt	aacctcttca	70680
atatcagtgc	tcgacattgt	actaacaaca	thcactgtat	tcccgctgat	acagtaatac	70740
gaatathttaa	tattgatcga	tctgcacaga	gggcacttga	caattagtga	thttctgcata	70800
cgthtcagac	acatggtaca	caacgcgatgc	agacatgatt	gcaatacaat	caaaggcaat	70860
actaacaatt	cttgttgatc	gthattgtaa	atagthggcg	ggcctaagca	cacacaacaa	70920
thcactgtaa	tcgaattcat	tgcagccaaa	tagtagactg	aatgtgaact	gthaatgtht	70980
tggthatttat	agthccgagc	cagthgtgata	aagthagatcg	tcacagthctt	atcgtctctgt	71040
gctgattatc	tgtthgccta	aaaacagcgg	aatathaatc	tgataaagth	cgthacgtga	71100
thaatthttgt	tggagagcgt	tggcgthtgc	thgaaactgt	aacacgthtt	tgatttgacg	71160
acgthttctg	thgaccccat	acaaatatht	gggthgtact	gaattgtaca	aacgcaccga	71220
ggccaataat	ccttcgctgg	thtatgcgaca	agthgttacag	thacgcaact	gthaatcttc	71280
cgtaccaatg	gtgagactth	caggagctac	gcathtacgt	atcaggthtt	gthatgaacgt	71340
gggcagthacg	thgaaacgcaa	gatcgtcttc	gacgcttaga	ccaaaactgc	gcgattcgtt	71400
ggtathtagth	tgggcacagth	aagcatcggg	atthgthgaga	gcgagcactc	tcaaagthgct	71460
atthataat	tcttcgacca	cttcgggtct	gaactthttcg	tacatgcgta	gthgttgcca	71520
aatttcgtht	tgtthctctt	tgttgcgta	aatcatgtag	aacactaac	gthcggcggg	71580
accgagcagc	gacaaattga	gtaccgthtt	gthagthtth	tgactcggta	tcaaaatag	71640
thcaatgcct	tcggctthgt	cgtccaccag	actthttgcct	actgtacgat	agthagthgtt	71700

# ES 2 555 165 A1

gcccgtaccg	tccggaatgg	cgagagcgag	ttttccatt	ttaaagaatc	gcgacgcatg	71760
atattcgcac	acgaaccatc	cgtcacgcac	ggtggcgctg	gacgaacatg	gactcgaata	71820
ttgatcgcaa	aaatccaacg	gtttcacgga	actaaatacy	caaaagttgc	gcagtcgtgt	71880
agttgccgtc	ggcacggtaa	caagggccat	ggcgttagaa	aaagaaatct	cttatacaat	71940
aaacttgagt	caagatctat	tgtatataat	tttcaattct	tatattgtaa	aacacatgga	72000
ctaccgaaca	caatactgcy	accttatcga	ctgcaacgat	gtacgaacgc	gattcgagag	72060
cggcactggt	cagagtgttc	tcaaaaaaaaa	cgttgtcatg	aaacgattcg	ctcattacgt	72120
caacgacacg	gcaacaattg	ttggtctagt	cgatcgccat	agcatcgaag	aagacatcgg	72180
tgacgtgaac	aaattagatc	ctcgattgag	aagaatagtt	cgatgtcaag	tgtatcgcga	72240
tcgtcaatgt	ccacagatcy	aaataaaaatt	cgaacacatc	tatttgaatc	aacacatcat	72300
ggaccggttg	gattcgctgt	tggccgtcaa	gcagatgaca	cttctcaatt	tgttaaactg	72360
tactaacgat	agtgttataa	aaaattctca	actcggatcc	gatgaaatcc	ttgccaatat	72420
tcgacttgaa	tacgaatacy	aaactgaaat	tgccgatgtc	gcggtgatcy	atcgactatg	72480
tgttttggtc	caagaaatgg	acaaactttc	gcattatcaa	aacattcatc	cgttgttagc	72540
gtacacgacc	atacaaaaaca	atatcattta	taggaaattt	attgacgaac	gtttattggt	72600
tgatagtaac	ggcgccagta	acgaaattgt	cgatttgaat	attataaat	gggcactaaa	72660
attggacggc	atacgtggca	gaggcttctt	tactcaacaa	ttagtggcca	tctttatgga	72720
cgacatgcaa	ctgtttgccg	gacacttgtc	gtctccgttt	gcggtcaaca	atggtgtcgc	72780
gtttcaatgc	gaactgttac	ccaacaacag	gttgatatatc	acagatttgt	tgacggtttt	72840
caaatacgtg	tacaacaata	agaccaata	cgaatgttct	ttggacgctt	acgatctcga	72900
tccatatagc	gccgtggcat	gtttaaacca	tatgcgtcac	aatcgaatcy	aattatcggt	72960
caatacggac	aataatgtta	cgatgacgat	ttgctttcaa	caatttaacg	agccccggtt	73020
gaatgtggct	ggttatcata	gcgtgccccac	ggacggtttt	gttggtgctcy	accacgaagg	73080
tcactacgtc	aaatacaaac	atatcaaaac	tattgaagtc	gagtatgatt	ctgtaataaa	73140
tagatttgct	actctcaacg	gtccggttga	aaataaaaaa	atcattatgc	aatcaaaact	73200
agaattgctt	catggtcaga	tatacgaagc	aaacatggac	gcagacaatt	tgttcattat	73260
gaaaattcgt	aaagacagat	tagttccgaa	ttgatctatt	gttaaaattg	atgaataaaa	73320
atccaatgta	cagttttaca	acaattttat	tttaattgta	atagattttt	gtatgtagtc	73380
caatccatgc	gctgggtggt	ctgctgtacy	ggcggctgaa	cgtttcgctg	tatccaacga	73440
tagtcgttga	cgtgattgtg	aaacagcatg	ctagcgtaaa	gcatgccctg	gcgcatgagc	73500

ES 2 555 165 A1

acgttttcgg tagcgtcggg tgctcgcac tcgtcgacca taacgatttt ttcaccgtat 73560  
 ttttcgcgat acaatgccac ttcgatacgc tcaacttgca ttatgagata gccttttata 73620  
 gtcaataat gattacgaca catgggacaa tttagttaa aaaatacatt ataaaaaacc 73680  
 ggtttcatta aacgtaaag ttgacgaatc aattcgttgt cgtatttttc acgactctcc 73740  
 accatgtcgt ctatgagcaa acacaaaaaa tgaatcgaat cccataggt tgtgaacgtg 73800  
 tacgcgtagt tttttggttg gggcgcacgt aaattgagtt gttccatttt attggaaaat 73860  
 tccgttttca tttgttctaa agtcatggtt tgcggcaacg acagtaacca ttcgcgcaac 73920  
 tgatcaattt cttgctcctg aatatctttg tacgttatta gacacgctat atgatataaa 73980  
 taagtcaatt ccttggacaa gatcagggcc agttccttcg agggcgacga acgtatcaag 74040  
 tccatatacc taaaagtgaa cagaaaataa ctgtcgcgat atcgtgaaaa gagagggtgtt 74100  
 aacggaatca ttatgacctc gtcacaggag caacaagacg aacgcacaat ctatttgtat 74160  
 ttgtgtgatc cgcccgaaaa tgtgcaaaac aataagcagg acgacgatag cgttatttat 74220  
 ttcgaaggta tcatagaatg tatgttggac gagacttgtg acaagtttag tttcttttcg 74280  
 gaactcaaaa aggaggaggc cttatttatg aaaaagacct ataacgattt gatagaacac 74340  
 aacaatggta catattttta atatcacggt ctattggacg cgctcataat gtataagaca 74400  
 ttcgtggaac tggtcgacga ctcggctttc ggtaaaagta tattgacata ttgccaacaa 74460  
 ttcgtcgcgt acatatttaa attgtttcgt ttgcaaagtc gtattgttgt cgtgctgccg 74520  
 cccaacgtga attgggaaga ggataattta agtgcgcttt taaatcattt actgcaactg 74580  
 tctgtcatac aaattgtttg agagtcgtcg catatcaacc gtaatcttct acaataccag 74640  
 gacgtcatga tcggaactat cgtattgata ctgatagtgt tagccgtact gtattggctg 74700  
 tacacgaata ataaattgaa ttttgattcg ttgaacgatt cgtcaggcca aagcagcgaa 74760  
 tctattcgcg aaaacaacca aggacaattg actttaaaat ttaacagtcc gcgcataaaa 74820  
 actatgcgca ttttgcacgg cgacaataaa atcagtaaag tgtgcgtcgc cgaacgtcca 74880  
 ctgacgtaca gtgaaataat cgatgaaggc aatcgtaccg taggcgcaaa ttgcgtcttt 74940  
 atgggcacca taagcgaacc gtcgcaaacy tcaacattga atcagcaaca acaacaacaa 75000  
 caacagcaat cggcgggctc atctttgcct accaccgcaa atagggtcac agccaatttt 75060  
 gatattaaac aattcaaaaa cacatttatc gtgttcaaaa atgtcgaaat gataaagatt 75120  
 aaagagagcg ccaatatggt acggtatgaa tccgacggca tggatatattg cttgatcgat 75180  
 tcgcagtcta ccaccgtgcc cgacctaaaga gaagtgtcat atcccatcgt agtgtacact 75240  
 accaatgcta atgtgcaatt gaaactcaag gaatggagct atgcccagat aatgatgcc 75300



ES 2 555 165 A1

gggactatgt ttgtcaaaaa tgagacttca tttagaattc aataaataaa attgtattat 75360  
 ctttgaaatt gatgttttat tttataaatt tttcattatt attattgtca ttattacaca 75420  
 gacatttggt atcgtttaat gtattgacac aatcgtctat ttctggatcg aaacaaaagg 75480  
 aatcagaaca tcgtaacatc attgctgtag gatgtaaaca caagataaac ttttgacaat 75540  
 catatztatg cggtaacctg ccccagtaat tatcgcattg tacggtacaa tcgcacgaag 75600  
 ttgaacactg ttgtgtttta ctgtcaaaac aagagggaca cacgtgcaac gttttttcag 75660  
 ggcattgtac ataagtgtcg caataagcat atagatatct gcctgtgaat cgggtcggac 75720  
 acagattgtc gtcacatcg ggcggtgta ctggtggcgg tgggtggtga ggcggtgaag 75780  
 gatctggtgt tataggtttg gacataaaat gagacaacat ggccacaatt aggtatacaa 75840  
 gaaaaacca aagtattgca tattgaggac tcatatztat tatttgttac acttagcact 75900  
 taaaactagg tacatntaaa ttaaaatcat ttttattaaa tgacatatct aaatttacia 75960  
 atactttatc gtagggctca tagtgttttt caaaagcttt acgaaattca gcacacaaag 76020  
 ttgtttcgta aaatntttga taatnttttt tgcgtaacaa tgcatgcaaa aacttatcca 76080  
 aaaatggaac agccaattcg atggctttat ctactttagt ttcgtcaatg ggnttgccgc 76140  
 ccggtcgcga ttttactttc aaaatataca cgatcgcttc caatggacta ttgttcaaat 76200  
 ccaaacattt tagattgtgt tcgtgtatcg aatccgattt taagatttcc ttgtagtaca 76260  
 cgtaaccgtc tttaggatta cgtttataca tgagaatgtg cgataaaaat aaacgaaccg 76320  
 gttttgtaag atcttcgaaa tacgcttttt cctgtgggta tttcttgttt ttggcatgaa 76380  
 agtatatcga accattgaat tgcacgact ctaaaaattc atgatccgta tacactacac 76440  
 agaactctgt gcgaacgccc ctgtcgtaat cgctaatgtg taatggtttg ttgttgacca 76500  
 ccaacaattt gtaattggct tcgtatnttt gactaccctg atatntgcgg cagacactgt 76560  
 tgctnttgct tgaatcggcg gtgctnttga aaaaagaatc gttacattct ttgagttcgt 76620  
 taatgacgta caattgcgaa atcaatntgt tggcctccat ttcgtcagtt tctnttttg 76680  
 acaaggata tttgtccgcg tcgctnttat gtactacaat aatggattct agcagatcga 76740  
 aaaagctaga tttgcccag cgggttcgc cgttcaata tatacaacat ttttcgtagt 76800  
 cggtcggtat gcctaagcta gctccaaaat gcatcattaa caatgaattt tttacattaa 76860  
 aatntgtgaa caatctaaaa tacaaaataac cacgtacaac ttgtttcaca aatagcggtg 76920  
 aatatgnttt gacatcgatg cgcgacatta ttacacgat atagaaacga gtcaaccatt 76980  
 tggccaaatc gtccgacggc ctggctacaa ttaatntgtc ccaccacaca ctatnttgc 77040  
 gaagtatcac tnttgatntg gcataatntt tgtaaaaatg atcaaaaatac tnttcattac 77100

ES 2 555 165 A1

tattaccact	aatataatca	ctattgccat	cgtcattgca	attatTTTTT	ggtgtctttg	77160
caaaatcatc	atagtcataa	ttgtcagcgg	cggtgacgac	gacattgcta	tcgatggcag	77220
cgactgtact	gtcttccatc	gttagaattt	ttaacaggat	atttgcagac	gaaaattcat	77280
atagtaacat	gtcaatatcg	atcgtgtcca	atttgttgta	caattgatcg	attagctgta	77340
accgacgctc	gtacacgata	ggagcatatt	tttcaattat	aacgtcgttg	gtttgagcgc	77400
ccaatatttt	agtgtatggt	tcgggcgcat	agtgcaaaca	ccaaatcaat	tctacaagtt	77460
gagcattgtc	acaaaaaac	tcaaagatta	atgtcaattt	gaaagctttt	atgttgacat	77520
tcatttgagc	gacgcacgaa	caagaagtct	gtgtcgtacc	tgcttcttta	cattcgacgc	77580
aacgtaaatt	cttaatgagg	tctgacattt	tagtatcgtt	caaataaata	ccgtatatga	77640
ttaattcgtt	tggtgaagag	ttccagattt	cgtgaaaata	ctggttcaat	ttggaatggt	77700
ccgcgttttt	gcattgacga	caattgtcga	acgaattaat	tatcgacatg	ttagttttga	77760
tgacttttat	gtcgcgacac	actttggcca	cgtgataagt	tttaaaaatt	tccatttcat	77820
acttggcatt	gttcagcatg	taatcgatag	tttccttggg	taaaaattca	ttttcatcga	77880
tatatctaaa	cggattgact	aagcaattgc	caattatgaa	cggacaacta	ttgtgataat	77940
gattgatgaa	cacattgaaa	acacctgtt	cggcaaaaaca	caaatacttc	caattattaa	78000
atltgattgt	ggacaatttt	acgcttggtc	ctgtttcggg	tactttgaac	aattcatcgt	78060
cttttttcac	gggaacatag	tgtttgccgt	tgaacacgta	aaagctgcct	tgagactcga	78120
gttttttcaa	aaaaccctaaa	cacaacacat	taggcggtaa	tttacaagtc	ataacccttt	78180
cgtatgtgta	tgcccatcgt	tcgttgaaac	tcatgtcgtc	attgagtgaa	tttaaatata	78240
tacaatagtg	tatggcataa	taatagccga	gtagcacgca	aggattttcc	attgaaaaaa	78300
aatgtaaact	atcacaaaac	ttcttgtaca	ctcttgtcga	caattgaaca	tagggatcac	78360
atcgtgctct	cactttcacc	aatgattcgg	catcgttctt	gtagagcgtc	aacataaca	78420
gttccaagta	gagtttgatg	tcggtctcac	aaaactcgaa	tcgttgtcga	ctgaccattt	78480
tccagacaac	aatgattaaa	taatcaaaat	tgaaatagtt	actttcgctc	aaataacgaa	78540
tcaaaacgtc	accgtccaca	ccttcttgat	tttgcagccc	ttcgatcatg	cttgttttga	78600
ttttgtccaa	actgatatcg	atttcgtttt	tgatgagttc	atagttttca	ctgctcgatg	78660
ttatgttttt	gattatgggt	ggtgagaatt	tttgcacttt	cacagtttca	tagttactaa	78720
aagtcttgtc	gtcaaacacg	cgcatactac	gcaaactgat	ctgaacgatg	tcgctaaact	78780
ttggcgccgt	aacacattct	tgcagatgga	tatcgtcacg	aatatattca	aacagatctt	78840
tgctcgaata	caccagtttg	ggtaggattt	tgcatacacc	cttgctgccg	tccgacatgc	78900

ES 2 555 165 A1

gtatcgtgaa cagtgtatcg ttggaatcgt taaaaatcga atgtccgttg acaaagagcg 78960  
 tgtttcgatt gcacgtcatg cacaattcga cattcaaaaa atgttccgga taccaaacga 79020  
 atagattaac attgccgagg ctgcgattgt gcggcaacgg cacatactcg ccgatgtcga 79080  
 tgtcaaattt gagtttcaaa tacaacgcc atccaaaata agaaatctca atattgggcc 79140  
 agtacacgta gtctcccgcc gattcagttt tgttggcata ttcttccgcg ttgctcatca 79200  
 caaattcact gaacgaaatc gagtcacgca cagcttcgta atatcgttgc aatataaacg 79260  
 gtctaatttt gatggcgaaa tagtttctt gtacacacca atcgtgactg tctatacttt 79320  
 ttacatgatc tttcgaagac gacgcagccg ctccaccact atcggcatca acaacaccga 79380  
 atatttcggt cacatgcacc aaattattgt tggcaatcgc gctattgttg ttgcatgatt 79440  
 tgtaattgca tcgcgtttgt ttagtagaaa ctgcgacaat aagtttttcc agaatttgat 79500  
 aggatttaat taaaaacttt tcctgctggt cactattttt gagcactata gtgtcaacac 79560  
 accccaaatt gacgacggtt tcattgtccg gttgttgaat acgattaaaa atgttctcaa 79620  
 atattgcgtc aacactaatt ggtgctggtg ccattgtgtg tctattgatt ttttttatcg 79680  
 tgctcgcctt tttaaatcct tatcgttaata acgttaaaaa attaatcgag gaccacaaaa 79740  
 ggacgttgca attcggcgcg tatatagacg tgttcgattt gagcacatcg tccgcgcacg 79800  
 ttgaacgtct gtttttgata cgtcccgaat atgttgtgtt atacaatttc gacggcgctc 79860  
 tatggtatta tttggaatcg ggtagcgtgc tatgtccgcg cgaattcgcc atcgttaggt 79920  
 ttacgtttaa cgacatcaaa actgtcaacg aaagcggctt gttcaatatt gtctgtacaa 79980  
 atgtgaatgc gttgacttta atagaacatt ttatgactct aaagaacgga ctgcgccgag 80040  
 agagaatcat tttgaacttg caaaacatta atttcagtat cattgatgtc atcaatttgc 80100  
 ttatacacia aggatacgtt tatctagaat gattgtacgg aaaatttttg atgacatcat 80160  
 ttgttatcgc gtttagtgaca atattatggt ctagaacaaa acatttttat tatctatatt 80220  
 gttgaacatg ctttcgtatt cgattacatt gttaacgata atatcgatgat acagttgcca 80280  
 gtcggtgatc ggttcagggc atttgtttac gtgaacaaaa tagtcgtagc catgattggt 80340  
 gacggccaaa tcgtcgacca gtgttatgct cttgatataa ttgatacctt gtttacgcaa 80400  
 ataccacaag actattcgtg gcgacttcgg taaacgttta ccatccggca aatccaaaaa 80460  
 aaacggtttg tccacaaaaca ctcgtttgta atgattatcg acgaggactc gactcgtcga 80520  
 cggatgatgat gatttttttcg ttttatgacc gccgcatatg actacgtcga aataattttg 80580  
 tagattacat cgatccatgg aataggcgac atgatcccga tcaccgtacg accacagcat 80640  
 caatatgaaa cctttcgttt tcaattcggc tagactgtcg taaacgaatt cgtcgcgaat 80700

ES 2 555 165 A1

gtttacgttc gtttcgtctg tgatcaatgt gctgtccaaa tcgaaaacga tcacgtgagg 80760  
 catttccaac acgtaaattt ccatgccgag ctggtaaatt tccatgtgac tttgaacata 80820  
 ccattcgttt aaacatgcgt acatgggaat tttttcattg acaacataca cgtgtcctaa 80880  
 agcagacggt ttgtaggcgg ttttcaaatt caatctcaaa tctcgcgatgt cgtcagcaca 80940  
 tcgaagcact tgcataaagt aacgtgacaa atcaattttc gtcgatgtaa tgtcatatcc 81000  
 gtcattgccg tggttatcaa tacgaaaaac gacgtactcg aacagttcgc gatgtttaa 81060  
 accgaccata gccatgtctg cgtaactagt gaggaaaaga acgtgtcgtc gaatcagcgg 81120  
 atttcgcaat ctgagcgcga cccacaagca atgcattgct accagtgtga tgtgattttt 81180  
 agtgagtttc gagagaagaa tcaacacaaa caattaatcg atttcctcgt cgaacactat 81240  
 ccgtcgaatg ttaaaaacaa aacgtttaat tttcaaaata ctggccactt atttcattcg 81300  
 ctgtatgcgt atgtgccag tgtgactaat gcggaacgtg aacgcaaaca gattcgacta 81360  
 tccacagaat gtatacacia actgttcgtg aacactataa atgattttaa aatgtacggt 81420  
 gaaatattcg atttaattca caccacgccc gagtacaaaa tgaaatacgt gtgtccgtgc 81480  
 caaattatgc tcgacaaacg tgacgctatt caatcgtacg tggacaaaat taaaacaaa 81540  
 aaatttgaca gtaaacgcc caagttaaaa aaagagcca tcgacaatat tatgtacaag 81600  
 tactctttga attggaaaaa tttactcatg aaaaaaaaaat accacaacia ttccaatagc 81660  
 ttacattcga acaatagtat cgctactagt tcgaattcga acgttacgtg tactcagaca 81720  
 tcgtcgtcta aaacaaccga tgtatattac cacaacagta ttacaagaa gaaaaggaga 81780  
 ctaaagaaaa gaaatatatt aactgacgaa ttgattttat taaacctat caacagttca 81840  
 ttaaaataca aattatattc cataaacgga atgtcattac gcgcgtgtca acacagtttt 81900  
 gtgacagtgg aaaaacagac gcgcgcaggt gacgagattg tgtccttcat aaagtattgt 81960  
 caaatttgca aaattatcgc caccgcagat gatcaataat tgcgtcggct gtacgaatag 82020  
 gggttcgaag atcgtctcgc accaccgctc gaacgtctgc gaccaccgcc cgaacgcctg 82080  
 cgacctccgc cgctgatct tctacgtccg ccagaacttc ttcgtcgtct tccgccgccg 82140  
 ccaccaccag atctcctcct accgccgctt cgtctaccgc caccgctgga actgcgtcga 82200  
 cgaccgccgc tagaactacg tcgaccgcc gaacgtctac ggccgccgcc gccgcctgag 82260  
 cgtcgccttc caccaccgct gccgctgctg ctttgagtgc ttgatctacg tcttcggtac 82320  
 attttgaaa taaattatth ctatggcgga gattgttgtt tttttcgtat acaccttata 82380  
 aaataattat attcttctac gtttcgacga tgtcgcggtt aattgtacat taagcgaatc 82440  
 gctacgcagt tgttgtgctg tcaccgttgc gtcgctatac tctcgaatat tgtccattga 82500

ES 2 555 165 A1

tttgaatata ttattgtagt cgtcgggagc aaatttaciaa ttggccacag cgtaattttc 82560  
 catagttgtg tagaacagag aatttgctgc attgtagaac atgcgttgca acgaaaaatc 82620  
 gtccatcaac ctgactaatt cctcgatgaa atctgaatct tgacaatagg gtattttcga 82680  
 ttcttgaccg ttggtacatt gtggttccag tttggaaatg acatcggccc tttcattat 82740  
 gagttcttca attgtacacc gtttgtcgcg agttaatttc gaactttgca tgagcataat 82800  
 tttaggaaat ctactaattg gatagttcat tactcgtccc aatgtaattt ttaacatttt 82860  
 tacatttgta aaatctataa ttgaagttgg tagttctagt agatttttga gaagcggccac 82920  
 aatattctgc atatcgattg gcgacatggc aggcatacat tcgtaatctt cagacatggg 82980  
 tgtttctaata agttgaaaca acggtttgta ttgaggtggt ttattcaaat atatcatgca 83040  
 agccactatg tcttttacgt aaaattcgtt ggatgtggtg ctgtttaatg tgtaatgctg 83100  
 caacaatcgt tgacaacatg agcgtaacat tgtagattg ctgctcacat ggctttgctg 83160  
 ctccggtaac gtggtgcgaa acaagttgag taaatttcct ctcgacggtt gtcggtgctg 83220  
 agataactcg accgttggcg acggttgtgt attattagta ttcgaagggg gatacgtata 83280  
 ttgactcgca agtgcagcgt tgttgtcggg gcggtctatt tcggcaatac gcgcggttgt 83340  
 aaccaaaaaa tccactagct catctaattg caaatccaaa gtggcgttgg catccaccag 83400  
 cagcggaaaa aacttaggcc aaatcgacat gttcatgcgt ctgtcaattt tgtttttcat 83460  
 gttttcaatt tccaaaaaaa gcataacccc actcattttg gcaacgttta cttactttga 83520  
 aattttcaaa gtcactgtag tttacgcggc attgcctaca aacttattgt caaaaatc 83580  
 actaaataat cgcaaagttt ctatggcttg catagagccg ttcaatttga tcttgcggtt 83640  
 accgttttcg ataacgtcca acaatcgttt ggctacggcc gattgtttag ccaaaatact 83700  
 caaaacgtta cgtttatgcy gcgtcggatc ttttagtalc gtactcgcca aagtgtcgag 83760  
 ttcgttcaac gattgtacaa actcggcaat gggcacttcg ctgacatttt cttcccaat 83820  
 cgatgaatgt ctacgacgat tttgacgtcg cgaagattgt tgcgacggtt gacgcgcttc 83880  
 cactgaatcg atggtttcta tcaggtccat tattgtaaag ataaactagt gctgttctgg 83940  
 ttgattagta cgcttatttc tttgtcaaga tcgtatttta cacacaaatt tcttatataa 84000  
 tgttcgggaa ctaagagatt ttccatcaaa gctacgcaca aatcgagttt tattgttttt 84060  
 aattttctcaa taaattgttc gaactcgta ttgttgtaac ctttgaatag catacggcac 84120  
 acgttgcgta tttcgagttc cgaagctgac aaagtcttgt tgggtgccgc gtccaaatag 84180  
 tgacgcatat aaaatccagt gaacaccacc gaggctactt tattgatctt tttcaattta 84240  
 gtctgatgac caatctcgtc catgaaacgt ttgaacgggg cgaacaattt tatatgatac 84300

ES 2 555 165 A1

gaactcatgt tgagcgaaca caagagcatt tccagttcgt tgtcgactag accgacggtg 84360  
 acgcggcgcac attcgttaac gaacggttga cacatthtat gattgacaaa attagacgtg 84420  
 gacttgtcgc acaacagatt gtacaagaat tgtgcaaacy aattggtgat taaatcgtca 84480  
 gcgttgaaca cgttgthttc gtcaaaactcg gttcgcaaca atatattcaa aaataacggc 84540  
 aagccgaaca tgggtcgcaa gaatatgtcc caaccgtctt gtatgccac atcgaacgcc 84600  
 gacaccgacg ccgacaaaata cctacaacga cactcgaaac aaagcaatcg attgtcgccg 84660  
 cacgaagaac ataatgcgct cagttcgttg atgttaggcg ttagaacggg tctataatat 84720  
 ttgccaagat atthcataat aatctgaaaa ttaggcactt gthttcatgaa ctcatcgcgc 84780  
 aaaaacaaac taaatatacg cthttatthca ctggtgttct gthttactthc gaaattgttc 84840  
 thttatggtth cgacgcattg attgaactct gtaaaaaaag taagacctcg cactggtaca 84900  
 tactgthttct gatcgaaata aactgagaat aagaacgtca atgaatcgat thcggacttg 84960  
 gttaggcgcg atccgaaact aacgthttca aacacgtcat atthgttgaa acgcaagcaa 85020  
 taatcaatta gtgtagtgc catthttgat taaaaacgaa thththttattc acattaagcg 85080  
 accttataat atthgttgaa atthttthtt aagcgtacag taaththtcca tattacaatg 85140  
 aaccaacaat atcgcgatgc gataagaata caaaatcgta taatcacata cagattthgtt 85200  
 thgttgagaa thttatataat acgtcgatta tatcccgcgagg aaaccggcaa aagthtagat 85260  
 cagattcgtg acagthtaac acatathcgta ccgcattthga aaaatctcca acaaacatt 85320  
 gcagattthag ctattcaaga tgcgthtaca gagatcaatc gactgcacgg thtgccacg 85380  
 ggtaccgthg aacattthacc caatathgaca aaaacagcga cgactagthc ctattthactc 85440  
 gatacacaaag aaactathcg tgcacatgcc cctgagthtc ctggccaacg taatgaaagc 85500  
 gaaacattgc cagcgtcgac thcgaathcga caaaacacca atcaacaaca cthtactgac 85560  
 atggtaacga tcgthgaaact tatcacgaaa ataaaaaac aaathcgaga cgaaaggacc 85620  
 atcgcacagth taaatcgtct agagacagca acaaaatcgt tgattgatga aaatgctcaa 85680  
 atcgaaacgg thcgagaacg thtgthctaath gtgacgtht thgttcaatgg agataathth 85740  
 thtagaacacg atcattthaca acaaaathgcg aactctatc aaaaatathg caatcgggthc 85800  
 atthgattath ataacgcaa catthtcaa g thtgtagccg aactaaaaaa atathccaath 85860  
 thgatcatgt cgcagthccc gthcggthcgt aacgctthgt cacathatath acagthtcca 85920  
 aaaaatgthg gcgthtathca aatcagcaac gcacaathcg aagathataac taatgcctc 85980  
 gtcaaaagcca caathcaacath thtatggaaca atgcacggag thcagathatac thaacgcgthc 86040  
 ccgthtacth cgccagthaat cgaaaccgath gthaacgacag acgathgagaa cgathcgtthc 86100

ES 2 555 165 A1

gaggcaatgg aaatagacgt tcctcagcaa caacaaaaag tgcggcgcaa acgcaaagcc 86160  
agaactcggg caccgacaac ttcgaacgaa aaacgacgag ccgaaatata gagtaacatc 86220  
gtcgaaccgc cgacgattgc agatggtgtc acaacagatc aaaccgtaat cgcaccgaca 86280  
ccgtcgtcga taccaagtta cacggccgct gaagcgggtg atcgtgcaaa ttttgtggat 86340  
aaaacccgcc agcaatatac gtctgtggca tgcacgtcaa cgccgacttt gtttcgtttg 86400  
gttttaacaa atgtaccaga ttacaggat caacatttaa tatacaaacc aattgatcta 86460  
atgatactc tggacgtcaa caactatgaa catctgtttg ctatgattaa acaaatgaat 86520  
ctgtccgtgc tcgacaacaa tgttcatttt caggaaatac taatgcccat cgcattat 86580  
ggcgcaacaa acgaatccgt cgtgcactgt atttggtttg ttatactgtc atggcgttac 86640  
tttgttcaat gtgcgcaaaa ttttacacaa atccgattgg cgctggctgg tcagaatttt 86700  
cgcgatcctg accgagtcgc tttgtatttg ataaaatata actatttata tttctacagg 86760  
caatttataa gtaacatact agctagtaag cgtaccccat ttcgtaacgc taaaattgaa 86820  
aacgtcatac gcacacaaga tattgttgta caaaaaacct acaataaatt aatgtttaat 86880  
ttcgagaaac cggcgccgaa ctccgaacgg cctatagagc cgttagtact ttaaatggcc 86940  
ggcaacaacg aatgatgctc gttctagccg tatttatttt gttgtcattc atatttgcct 87000  
tgggtgcctt gtatttgctg agacagaata aacgcgattt gcgacgtcaa ctgtattatc 87060  
aatacaaata tattcccgaa ccattagtaa gtctagtaac cgtacacaaa ttgaagactt 87120  
tacaataaat tatttcaaca atatgacgtg tccttttaat attaaagtat gcatcagtga 87180  
acgattcttt gcttttccct acgaatattg tattccacaa accgatctag gcaacgcacc 87240  
agttcgtcaa ttggctggtg acgtgccaac cgacgacgac attcaatatg tcgacaagac 87300  
acagttacaa gcgcagttcg attctatact tgtgtacaga cacgaaccga gcgacaaaat 87360  
cgaaagtaga gtcctcgcga agaacgctac agccactata gtttactgga atcccattgt 87420  
gcccataaca gaagtgggcg ttggtgagac gcgcgttttt agcgtactgc tcacaaacag 87480  
tctgttctat tgtaacacca tgattttaga tggccaagca cccatgtgct caatagaatt 87540  
cagacgcgac gtcaaatacg acaaaactgat accgatcgtc gcaaatacgc ctttgtttca 87600  
cgcgcgagaa ctgctcgcgc acaatattaa tgactttttg atatgcttca atttgagac 87660  
ctcaacaatg gtcaaaaatat tgaacgttaa acgtgtactc agcatgatgg gttttagaaa 87720  
tgtaccggca cgttacacta ttaatttgcc cgataacgaa gtcgacacca tctataataa 87780  
attgacatgg gaacggactc gtcgtctaata gaaaggagac gtttccagtg cggcgggcgg 87840  
atgtctctac gtaaatacgta acgcgctttc gttcattaga caagcgcagg aattgttggg 87900

# ES 2 555 165 A1

tctgaaggat	tattcgcaat	ccattggtga	ttttgtagta	aaatttcaat	cgctcatcat	87960
accgtacatg	atagtgcccg	acatattaat	caaactgaac	acactagaac	gtttcaaaca	88020
tgtacgttta	tattgtcaaa	atgacagtta	cgcgatcaca	tcttttggtc	ccgtacccaa	88080
caatttgccc	gaagacaatt	ctgtcgcggt	cgattacagc	gacataaaca	acagcaaaca	88140
tttgttcgat	gtgcatcaga	aaatatctag	cgacagcaac	attgacggac	tacgagtgtc	88200
ggcaatgcgt	tacaattact	ttttctaagt	gtcattacaa	ctaataacat	tggctttgtg	88260
atacgtaaat	tatgcgacat	agaaacggaa	cagttgccgt	attcgccgat	aataccgtgc	88320
cggcctcgat	actcgattac	gatcaaatca	atcaagtggg	tacgcgaaat	cgcacatfff	88380
tgcgtgattt	cgttttggtc	atcgccagtt	tgggtgatatt	cgatcatgatc	gtaacgttca	88440
tagctttaat	atatagtata	caaaaatcgc	tagaacttca	agtcgcacgc	aaacaaaaat	88500
tgaacgaaac	actattggcc	aattacgatt	accgtactcg	aaatcgaata	agataacaat	88560
tttgtagata	tcaatataat	aaaattcaaa	aagattatff	tcaaagcggt	tcatttatac	88620
aattatattt	taaatttaaa	ctgattagcg	ttgggattgt	cataataaaa	gtagttgtct	88680
tgtcgtttga	tcacgttgga	ttgtagattg	cccactgtca	acgatacata	cgacagaggt	88740
tgtatgagat	catcaatggt	cagccgatga	ttgtagcgcg	atctgttggg	ggcgtcgttg	88800
atggtcactt	cgttagtttc	ataatcgaca	agtataatgt	atggaaaatt	aataacacat	88860
tttatggacg	aatcgttcgt	ttctattagg	aacgtgtcgg	gtgtcaaacg	aataatacta	88920
gtgtcatcgt	attgggtgtg	actttgaacg	agcaaaactga	aacacgatgt	gcccgtaccg	88980
ttgttgatgc	tttcaaagct	aataatctgt	tcgacggttt	gcatgtttgc	cacatcgatg	89040
gttcttatca	caaagttgga	catattggga	ctgttcacta	tgttgatgatg	cttggcagtg	89100
acacgattat	acgatataat	attagagggc	gcggtccacg	ccggatcggt	gggcaaattg	89160
acgttcaaat	cacgagccaa	aatgacacag	cgggcattcg	atgacaacat	ctgcaaagcg	89220
cgaatcttgt	cgtacacttg	cgatcatgcc	agtcgatggg	acagtgtata	actgaaaaat	89280
tcaatgttca	attctgcaaa	actacaatgc	tgagccataa	caccgcatt	ggtcgtagcg	89340
catataccag	tgtaagcaat	tttcggatga	aaactgctcg	ttgttgggtc	ggtcgtgggc	89400
accgacacta	taccgttcaa	attggtcgtg	agtaaacctc	ctgattcgat	gcccagcata	89460
ccggaacggg	attgtatgat	cgctccatca	ttggcccata	ttttgcgagt	catagcccac	89520
agaggcgcg	gaaggttggt	gttctgatca	gcttcgtaat	aagctatffc	gggcgattgt	89580
cccaccaccg	aaccaaagta	cgtgttagtg	cgatggaca	aaattttgct	ataatcaccg	89640
ctgacgactt	cgtttttgta	atcgatgaac	gtaccaataa	cgttagaata	gttgctacc	89700



# ES 2 555 165 A1

tgtcgtgcta	gaaccgcggg	attggcgtaa	cctctgggac	tgcccactaa	cgatatacac	89760
ttttctaaat	tgtacatggt	ggcaacgtcg	tcgccaaca	aaaagttgta	atagctgaat	89820
gtgaaataac	tattgatgag	ataaccgtag	gctctaacat	cggtgtggtc	gaaataagca	89880
tagtcgtaat	gtataccggt	gccttgatga	accagcggaa	aacgaatcag	atcgagcacg	89940
taggccattt	cgcgttcttg	cgcaatttgc	cggcacgaat	atccgcgcaa	caattgtcca	90000
taagcgtacg	gtagacccat	gcgcattgcy	ttgccggcgg	ttcgacgcca	gcccatcgac	90060
atggtcgggt	ccggtaggta	ataacgaagc	acttcttcca	cgggcgctgt	taaattatag	90120
aatccccgca	aaacaataca	agtgttttgg	aaaaattccg	gcatagtaat	actgaaatga	90180
taccaatcca	ctctttcgcc	ccaaggagcc	gcgtttatcg	gcgccgaaa	aggtaaacga	90240
tcgtgtatta	gcattagtgc	cgttttcaaa	tttgttgcca	acgttgcgtc	atggtacaac	90300
gtatcgccca	ctgtactgaa	gcgtacaccg	taaccgatta	gtgtgtgcag	agccgtgcca	90360
aaatctgaag	cagcctgaaa	cggttgtagg	ccaacaaaa	tgttaccatc	attcgagaac	90420
agtcttggtg	gatttacgat	tttctcggct	ttttgcataa	atttcggcac	caacgtcgcc	90480
atatagtgtt	gttcgaatat	ttttaaatca	tcttgtgggg	gcgcaggcag	cacaggtgga	90540
tttatttgaa	aacatggcaa	tatattgtcg	tttgttgtgc	gcaataaaaa	cacaataatt	90600
actacaatag	ctatcaatac	agcaattacg	gtcaacatca	taatgtattc	gcgtataata	90660
cttatttcat	gtctctttcc	attagcattc	taaaataactt	ccaatgaac	agatccatgt	90720
acaatatttt	attatcgtcc	acgatttgcc	aaggtttaac	atcgccgtag	tagttgatca	90780
cactgggttc	gagatttttg	ctgagacggt	gatagtggcc	agcattccat	acgtacatta	90840
gggacaattg	agtcacgcta	atattgtttt	tgatcagagc	ttgcagaaat	atttgttcat	90900
caaaaccggt	gtgatagcga	ttcttcatta	gacatttatt	gtttttattc	agtaactggt	90960
gaatggtgct	gagcaaatct	ttatcgggat	tcaaaactac	cgttcctggt	ttgcccaaaa	91020
ttttgttata	cctaaagaac	gctttcatat	tggtaggtgt	aatcttggca	ccgtgtgcaa	91080
aactatcata	gtacgtataa	tattcggaac	aaaaacacag	tgccggcgct	gtcaaatcga	91140
acaaatgatc	aatgttacga	atgaccaact	ggtcggcgct	caagtatatt	atthtagaat	91200
aatcggacat	tgacaaacat	tgccatttgg	taaacgaata	gttaatccat	ttgccgtaca	91260
attgatcctg	gcgccgagtt	aacattttcg	gacaagagta	ttcgataaaa	tcgacaagta	91320
ccactcgagt	atagtaacga	ataagcgatt	ctctagcgtg	atcgctgaca	tcatttgтта	91380
tcatgcatat	taaatcatgt	ttggtacccg	atagtaacaa	actthtagct	aataccaatg	91440
cgcttctac	gtactcgtcg	ccgagcatga	ccagtgtcac	gtacgcatac	attccgatat	91500

# ES 2 555 165 A1

ctccttaaca	attgtacgcg	aataccaatc	aaactttgcc	cgcacttttt	tgtaatttat	91560
caaatgttgc	ccggaccttt	tcaaacaaat	gatgtcatga	agttacaatg	ttatctcata	91620
taatataatt	tggtgtggc	atgaattaat	tattagcaaa	agattacggc	tcgtttcgaa	91680
cgaaaagatc	caagaccagt	ttaattatac	gttatctttg	ggcgtggcga	gattcgtaaa	91740
atacgtttgc	gattggacaa	cttttaaadc	acgccatatg	acgtcatttg	tttttttggg	91800
tcaatccatc	gaatgttcta	gaacaaatth	tatcaatctt	tgccgacggg	ttcatatgaa	91860
agcgcggggt	agtttcgaat	ttaaagatga	tgcaatattt	taaacaaatg	acgtaatttg	91920
tttttttggg	tcacgagtcg	aaacaaaaga	tcacggcccg	tttcgaacga	aaagatccaa	91980
gactagttha	aacatgcgca	aaaattttta	ctttggtcga	tgatgtcatt	tgtttttttg	92040
ggtcacgaag	cgaaagatca	cggcccgttt	tgaacgaaaa	gatccaagac	tagtttaaac	92100
gtgcgcggga	aatgttatct	tcggtaggtg	acgtaatttg	tttttttggg	tcacgaatcg	92160
aaacaaaaga	tcacggcccg	ttttgaacga	aaagatcacg	gccggttttg	aacatgcgcg	92220
gtaaaatthc	gtgtaaattt	aaagtgtggc	gtgatatgac	gtcatttggt	ttttgggtcg	92280
agctatcgaa	cgttctagaa	caaattttat	caatctttgc	cgacggtttc	gtatgaaagc	92340
gccccgtagt	ttcgaattta	aagatgatgc	aatattttta	acaatgatgt	cttttgthtt	92400
ttgggtcacg	agtagaacga	aaagattacg	tcctgthttg	aacaaaagac	tagtttaaac	92460
atgcgcggga	aatgttatct	atgtcgatga	cgtaatttgt	ttttcaaata	gtgccgtgtg	92520
aaaatgacgt	aatttgthtt	tttgggtcat	agatcgaagc	aaaagatcac	ggccagthtt	92580
aaacgaaaag	atccaagact	agtctaaaact	tgccgaggaa	atgctatctt	tggtcgatga	92640
tgtcatttgt	ttttttgggt	cacgagtcga	aacaaaagat	cacggccagt	tttgaacgaa	92700
aagatccaag	actagthttta	aaatacgtta	actgtggggc	taacgcaatt	agtacaactc	92760
gtttgtgatt	ggacaacttt	taaatcacgc	catatgacgt	catttgthtt	tttgggtcaa	92820
gccgtaaaat	gttctagaac	aaattttatc	gatcttcgcc	gacggthttca	tatgaaagcg	92880
cgggcaagtt	tcgaatttaa	aaatgatgca	ataattttaa	caaatgacgt	aatttgthtt	92940
tttgggtcat	gagttgaagc	aaatgatcat	gggccttttc	aatttttgaa	tcatatagtt	93000
tagcgatatg	acataaagcc	gttttaaadc	aaaagthttg	tttatacga	tggtgttcat	93060
ttgccgtttc	gaatacaacg	ggtgtgaaca	ttgctgggac	atthttgata	gatgatgtca	93120
tgctaaaatt	gtgaaatatta	cgcagacatt	ttcgatatag	atgatcatcat	actattaaac	93180
atatgatgca	ataaaaaaaaa	tgatgtcatc	tagttgacgt	tgctttggcg	caaattattt	93240
tggtaattht	ccatgcatat	ttcgthtatga	tatcatcgth	aaatacgtga	ttgtctaaaa	93300

ES 2 555 165 A1

tcgatctttg cggacaatth tatatcaaaa tgccggcaaa tatcgattaa ctgaataagc 93360  
 aagcgtacca tcatgtatgt tcagttgacg gtgtttgtta taatattatt agttttgtgc 93420  
 gttaacatth tgtacgtagt aacaaaatta aactacacag agaaaaaagc gacaagttta 93480  
 ttaaaccggcg acatggaatt gtcgtatcat caaacgggc tagtcaattg cacacacact 93540  
 cggctacctt gcattgtaac ccagcaatgt ttagataaatt gtgccagttt caatatgata 93600  
 aataatatgg aatgtgatca gggattttgt actattcgtg aagcgcgaaag ttcttcaaat 93660  
 aacgacaacg acattgaaatg tgacgctacc aaaggattga ttaaagtttt tactgccagc 93720  
 gaatttgtca tcaatcaatt gtgtataagc acgtatcggg acgtgttcga cgacgacggc 93780  
 gaactgcgtc cgtatatatg cgaaaacgga acggtcgata ttgatgtgtt gaatcgaccg 93840  
 tttagcgtga ccgattgtga atgtgctccc ggtataaac gtatgatttt tcaacagact 93900  
 gctttggcac gcacagtacc cgtttgtata ccaaatactg cggtagcttt gtattcgaaa 93960  
 atttatcaat aaaatatggt gttagtaata aataaaaact ctgctgccgt tgccagcatc 94020  
 gattcgatta gcaacgatcg caaagagaaa cgattgtgca tatggaatth ggtagtgcgt 94080  
 tattatattc gcaaccacg tattcaattc atgtttaaac agcgtcccgg cgatgaaata 94140  
 atacataatc gacattggac aaacatthtg gaaaattgct atatgtgtga aacagaaaaa 94200  
 agacgtttgt tgcgtactt gtcaaaaacta tacaacagt attgtgtgga tcagatgcca 94260  
 aacgttgatg tcgacgaaat agataggata tgggtgacta ttgatgattt gtgtaataaa 94320  
 tgcgtthttt gatataatth tgttgtthttt atthatttht cacgtacgta tatgtatcgt 94380  
 tctactgaaat aagcgcgcta taaaattht acaatagaaa cgacgacatg gccgttgaac 94440  
 aattaaaaca gctcaatgac atthcaaaaat atthgctcga ggcagtcgta gaggcttgta 94500  
 aatthattgg caaaaatcct gaagcgatgc cggcaagtca atthgttggtg caattgatga 94560  
 aactcgtag tagtctgaaat gaattgcgac agaacgccgt caatattatc gattcagaca 94620  
 ttaacgagtt tgtgtthtaat acaatagctg aatggcatt gatcaacgac gataccataa 94680  
 cgatggtaca gagtgtcgcc gactccttcg acgacgactt cgaacaaaga cagaaccatg 94740  
 aggaaacgth gccaccaaca gaaacgataa acatcaatat ggtgaattht caatacgaaa 94800  
 tgggccggct tgccaccatt gtcaatatgg aaagtataga agatthttaa tathccccg 94860  
 agttgacgta catagtcaat cgcaaacacg tcaatgaaat acaactaaca gaacaaactt 94920  
 tgtcgcgtht agattgcgcc acgcttatgg ccaacgcatt thtcgccggc aacgtgcaa 94980  
 actthaaatth tgacaccatc aatcaggcg cgacgggact thtgcgthaa aatthgatgt 95040  
 gcctactgaa thattthcaa aataththgt thctattgaa tatgaaaagt gattgggtcg 95100

ES 2 555 165 A1

aaacacgcat aacgatcgaa cgttacgtgt gcgaaaatcg tataatcattg tataattcgg 95160  
 agaagcctgt taaaggtagc gacgtgacgg tggcgctgta caatcccga atcgactata 95220  
 acgaacaaaa cgtaccggac ggcacgatt taattataga ttatgtcgac aagcgattag 95280  
 gcagcgacac cgtcttgacc gattcgatga cctatgaaga tataatgttt ttgcgttttc 95340  
 cagaattgta cgcggccatg tactttgatt ctgcgattt gggcgattgc gattcattgt 95400  
 gtgtccgcga cgtggtaaag ttaacacag ttttaggaac ggcgggggcg ccaaaatttg 95460  
 tcgaatccat attagacacg gccgggttcg tgtacatcaa tattttggcg ttagaatcgt 95520  
 gtcatttgaa gaataatgta ggcagtgcc acagcgattt agcatactta gacatgtcca 95580  
 ttaatcgttt acaaactccg ttgatagcca atcgtttgtc cattccgtca acgggcaacg 95640  
 gcggcaaacc cacactatat tcgtcatttt ggggatgtcc agaagaatcg agaccgttca 95700  
 gaatgctagt agaattgatg acgtgcccg ttgccgatta caatatgggt tatattgcta 95760  
 gcgattcgga aactcaattc gaaatggaag ataccatttt gatactaaac gataatttca 95820  
 cagttcgtga aatatataat atgttgacca attacaagtt taacaattca attcgtaca 95880  
 acgttttaac tctaaacgaa aaacaatcca aatctaaacg aaacagaaaa caaactagta 95940  
 tcaatttaga ttaagtttac atttgtgtat tttacaataa atataagcgc tacattcatg 96000  
 cggctatattg tcgttggtgct cgtttacaca taatggagtc gattgatgtt gacgatttcg 96060  
 ctaaacagct aatagcggac aaatgtagcg ctttgataga atcaaacaag atgctttcgc 96120  
 ccgacatgat ggcgatggtg aaattggccc gcgacgaata tttcaaagac ccatcgtcga 96180  
 aaaattacga aatattaaaa aaactgattg gtcacacaaa atacgtggac gattccatcg 96240  
 actgcaaaga tttcaatcgc cgcattgtac ttatcgccat caaagtgagc gcttcacgtg 96300  
 cgcgagacta ttttaacaaa taaaaactg tatttgaatt ggctttgaaa cgtttgaca 96360  
 gcatcaatcc cgatatacga agttcgcta gcgctctgct acaacactat aaagaatgtc 96420  
 tcgacaatth ggacaatccc cgggaaggac aacatcacct tgcactttt gccaaagaaa 96480  
 ttgctacgaa aatthttatc gatacaatag acgtgtacag ttacacgaac aaaagttcta 96540  
 ttcagatgac gactacatcg acacgtaacc aatgcgacgac gtccttatcg gcaaactatt 96600  
 tatcaaatcg taaagcaaca agtacggaca gtctgctagc gaaaacatta cagttgaacg 96660  
 cgtctcgcga gcgacaacac aagcggaaaa atagtgcaac tttattagac agcaaagtta 96720  
 attctttcgt gtacaaggca cagatacag atccgcccaa atattacgtt gcaagagctc 96780  
 tgttcacatt gtagagccag ttgttatcat ggaaaaacac caaatggact tgtacaacgc 96840  
 gttgatgcag cacaaaacta aaatgacaag tttaaaacaa ttgtccttag aagcgttggc 96900

# ES 2 555 165 A1

ggaacagcac	attcgacacc	gtttacagat	acccaaacat	actgtgaatg	tttgtgtgaa	96960
cgacgaaacg	acggtttcag	tactgtgcta	tcctaattct	caaacaaaac	acggtttggt	97020
gattcggaaa	cctgttaaag	atctattcct	cgacaacgat	cacgattgtg	tacagtgtat	97080
aatacctagt	tgtgtaaaca	atgatgtttg	taataatata	atthtaaadc	attggcaata	97140
aaacaataca	taaaaaatgc	aaaaatthtt	tatttatctc	attatthtaa	tacatthttt	97200
taactgataa	aaacctttgt	catatcgtcg	attgatctac	gacacacaac	acatthtttt	97260
actttgaaag	cacattcttc	acaacaggcc	aatgatgac	acggtaaaaa	catgtaattg	97320
cgttcgttca	cgaagcaaac	tttacatgta	cgatggtcac	attcagtagt	ttgattgtcg	97380
gaattactgc	cttctthttc	gacacaggct	tcggtgatta	ccgtctgcac	gaaatctttg	97440
cctthttccg	atagtacaaa	atcacaatth	ctgtaccagc	gtgcgtgttc	tcgccatggt	97500
tcatgcgtaa	gcgtccaatt	gcttaattht	ccgccgcaat	gaaaacatat	tgtaatatca	97560
tctttacccg	tatataccca	accagcttct	gctaatttac	tcttcaagat	tatcagtggt	97620
tgccggccaat	tgtcaaacga	thttaaacga	thttcataag	ttatatagct	tgatagcatg	97680
gatttattth	tgtaagattc	ttgatcagca	atgtaattct	gttctgaaca	tacgtttgca	97740
tcgctcataa	ttgatttgac	gtaagaacat	tgccggtgcc	aacgtgcgtg	ttcttctagc	97800
ggatcgtctt	cgtgttgcca	attcatcatt	tcgactthtc	aaaacgcaca	thttacatgg	97860
tcgtctthtg	tcaaaataata	gaaaccggcc	tgagccattt	tagcacaatc	cataaaataa	97920
tattgtacag	gccaatthtc	aaacgtaaca	tatcgatatg	attcagthtt	taataattcc	97980
aaatccgatt	ccatatagga	catcatcgca	caagccggca	aagacaacgc	tctactgaat	98040
tctctatcga	caagacaggc	thttthtatat	ctaacataaa	agagcttact	aaactattgc	98100
gtcgtattht	acgtaaatth	tgthtattag	atthgacaag	taatgthttt	gtaaacatca	98160
aagcctthga	tgthactthg	gtaaacacaa	aatgaataaa	aaaaagggtt	aataaaaaac	98220
caacaaaccg	taaaggaaat	ttattgctca	cacaaataac	attacagatt	tgthgacgtc	98280
gttgcttctg	tagcagatgt	tatatcttht	tgagtagtga	caththcaat	agccggcaca	98340
thccctggta	ttatgthtga	thcatcgtaa	aatcgaacat	tacatacatt	cttgacaaaag	98400
taatthtgac	aattattcat	ggcgtgcacg	actthgttg	ccgaatacac	gtcgcctgca	98460
ttggaatgac	gacgttggtg	cgtggaaggc	acgagthctt	tgcccattht	thcgacaata	98520
thctccacga	tagcatthtat	acgatccttg	gcatcgacgc	thtgcgtaaa	acatthggcg	98580
acacaatcgt	cttcgctgat	caaatctaac	gctthaaact	cttcaattag	thttgtatta	98640
acagththtg	tacgttgaca	caththcgaca	tcggcgcgat	atthggcacg	taattcagtt	98700

ES 2 555 165 A1

tcgtcgagca cctccatffc tgtgcacaat ttattcgtat agcgcaaacc gtagaataca 98760  
 tgaggttcgt cggcccgtat cttacaccac accatcacag aattggaaca tttgagttgt 98820  
 aaaaatttg tCGaatcgca caaccacgCG taacgaggCG acggcttaaa tctttttgga 98880  
 gtacacaaaag tgtcacggta gcgttttgcc actttgtctt gcatttctat cgcatacaat 98940  
 tgactgcgac acatacgaat acgacgtttg ccattgacta ttcgttcgta accggttatg 99000  
 tattcttcct tttcgggctg ttttgtcagg accggtacga cgcgattgct tatcttttcg 99060  
 agcgtttgac gcagtcgatg attttcgtca atgttatctt tggcgagaag tgcgttcgct 99120  
 gcaaactgaa acattgacat gttagcttga tgtgccatgt ccttcatttg tagttgcatt 99180  
 ttgaactctc gctctttgta ctcagacatt tgctgttcgt aattgcgctt catttccgac 99240  
 atattcgtgt tccattccgc gatttttata ttggcttcgG acagttgcaa ttttaattgt 99300  
 aacgcttcca tctgaacatt cgccaatttt tggtcgtaac tcactacttc agtagaattg 99360  
 tctgtggacg attgtgcct gttttctata ctatattttc cagttcgtct cagttcgggc 99420  
 aagacctctt cgaatagcca actttgaaat tcctcggctg caggtagctt agaacgcata 99480  
 attaaagcgt agataccggc ttcggtgatg aaaagcgtat tcggttgcca atttaatggc 99540  
 atttctatag aatctgatga cgtcacaagG gagtgttgat tcaacacccc ctttatttcc 99600  
 gccacgttt tgcgccattg cggtttcacg tgatcgtaca gtgctcttct gggacatttg 99660  
 taaccctaaag cttcggcgac accgtgaccc gaacacagaa atcggttttc ttcgatttca 99720  
 gtaatccaaa cttcacccaa tttacatttg cgatttacia gatacatctc taaaacagtG 99780  
 cgacaacttc aaagtgtaga cttaaaatga acgaaatatt aacacgttac aattgaaagc 99840  
 catacataca tcgaaattgt cctatacatc gaaatcgtcc tatacatcga aattgtcgat 99900  
 gtgactaaca acaaaaaataa gatcgaatat cataatgaaa gctatttgta ttttgagcgg 99960  
 tgacatcagc ggcgaaattt gtttcagtca agaatcgctt ttacatttaa tcaaaatcac 100020  
 cggattcata cttaatttgc cgcgtggatt gcacggtata cacgttcacg agttcggcga 100080  
 caccagcaac ggatgtacgt ccgccgggga acatttcaat cctacgggcc aaacgcacgg 100140  
 ggcgccaac gcgaccgtgc gtcacgtcgg cgacttgggc aacgtcgaat ctttcggtat 100200  
 aaattctttg acagaagtca atatcgttga taacgtcatg tctttgtttg ggctcatag 100260  
 tatttttaggt cgcagtcttg tcgtgcacac ggaccgcgac gatctcggtt tgactgatca 100320  
 tccgttaagt cgtataaccg gtaattccgg cggccgtctc ggatgcggta taattggtgt 100380  
 tacgaacagc tataaagagg cttctgtaaa ataatcggtc atgtcttctg tacgatgat 100440  
 catcgtaacg tttttggcgc tcgcgacagt gggttactat ggcgcgttca agagtgcaat 100500

ES 2 555 165 A1

agccattccg gcgaccgaat caatgaagca gatcagcctg cgcgtccaca acaactattc 100560  
 caccgttgaa acaaacgtgg aattgcttca aacggcgata tcgctcgcga tcactatcgt 100620  
 tttgtcgatt gtatttcgta attttgacgc tgtatgtgtc aacacaagac tgctcggcct 100680  
 atcggcgttg ggcattgtttc tcgatttgac attgcaaata tatttggcga tgaataccgc 100740  
 tacggtttca ttgacttttg tgtatgtcgc cacgatgact gtagcattgt tcggaggcgt 100800  
 ttttctattg gaactgtggt tgctcgattt ggtaattgct ttaatgtaca acaacaatag 100860  
 tagcagcact agcaaaagcga cgcgttgcgga ttattttaaa tggatcgtac atatgcgttg 100920  
 cgcaaaattg ctaggacaaa gtttggttca acttataccg cccttgtttg agatagatga 100980  
 aatcaaatg ttgcacggcg ttgccgcggg ttctgtgaca agttttgtat tggccatagt 101040  
 ggcgttaaat attatgactc cagcacatat gtttatggat gattataatg ttagcgacat 101100  
 aattgaaaca tatcgagccg ttccgttcga caacgatgtg aacatctacc gaccgacaac 101160  
 attagtacaa tcgtcgacca cattgaccaa cgtaaagtcg acacgaaata atcgttttta 101220  
 tgtaaaatat ctaatagcaa tactgatcta tagtatgtac gagtcgcagc aaagcgaact 101280  
 caaatttagt tattactttc agaaggatac gataatgttg cccactcgcg acataagaat 101340  
 attgaaacgg tgtcagtaca taatgtttgc ggatcatgta tggcccttgg ttactttggc 101400  
 tagtcgtaat aattcaacat tatatgtaaa catgttctat atgtcgttgg cgtgcaatat 101460  
 tttggctcgt ataattcaat cttacgcttg gtactctcat gaaactcttg tgtggattgt 101520  
 gtctgttggt gcgtcggcgc caggccaat tgctggcgc ttaatgcaaa ctttagtgta 101580  
 caaattatct gacaacaatg gtcattattc taatttgatc gcaatcaccg ctgatcggtg 101640  
 cttgtcagtt atatttatat tgttgatca atgtactgtg tatgtcgaac attttctcc 101700  
 atttttgatt acattatggt cattgatcgc tataataaca atcactattg ttaatacacc 101760  
 aattaaatg tggttaaaag atatacactg ctaaaatttg tcattggata atgaataaaa 101820  
 cactaaaaca tatttttggtg gtatttttat ttagacaatt caaacgtaca taacagagaa 101880  
 ccgtaatcgt cgggcgacaa tcgtattcgg ttaggtttta ccaatcctat atttctccac 101940  
 ggtggaata ttgccatggt tttacggatg caatacggcg gaacgttttg tatagttaca 102000  
 ttgatgtgat agtttattcg gttgtccact tcaaagttga tcgtgcctaaa attgatcaac 102060  
 acatctccac tccacatgtg ttctactttg ccgattatcc agttgttatc gatgaactct 102120  
 ttgtaatacg atctgttgtc gcaatacatg ccgtaccaat cgtaattgtc ccaacttaga 102180  
 ttttttcaa ttgactttgt gctaccattt tcgtagacaa tttcaacgca cactttcaa 102240  
 tggcaattgt acacgggact ttgtaaacgc aaaattttta attgacgcat tatcgtgttg 102300

# ES 2 555 165 A1

catgatttgg	tatcgtgact	attgtacaac	gaaaacgata	cattacgtaa	acgaacagtt	102360
ataggagact	gggctaccat	acaatcgttt	tcaaaaagaa	acacttgtga	tcgccacgaa	102420
atcatgatga	atgctaacgt	tgggtgcagcc	gcgaccgaac	gttataaagc	tggctaattgt	102480
tgttgtttat	gataaaacca	gatacgacaa	gtatttaa	tagatgacca	tatatataca	102540
ttgccattcg	aatcacgttc	gcacacacaa	aacgaaataa	aaaataaaat	ggacgattac	102600
acgtacaacg	atctatatgt	aaaagcgtca	caacataatg	ttttaa	catagttaac	102660
cgcgaactag	atagtcgcat	tgataaatta	tctagcgttt	taaatttgc	acggttaacg	102720
caaatagtac	aaaaagcacc	gtacacccta	aactatgaca	atcgaaagt	tccgtcgcag	102780
tacgaagcag	aaagcgtgga	tctagcgaag	tttatgaagc	gaaaatacga	aacagttgtc	102840
agatgtaa	tgtgtacg	cagtttgac	gggatgctgg	ataagaaca	gagtgtgtgt	102900
actttttgtc	tgaatgctac	aagcgtgaa	gcgctctggca	aataactact	ctattatgca	102960
attgattgtg	ttcgtcatgc	atatctcaa	tgatgaacat	ttgcgtcagg	acgaaattta	103020
tgtaaagtat	ttgcaacaca	tggacgttta	cgatgcggtt	atggtttgc	cgggagattg	103080
tttggtctg	tgtgtatcgt	cagcgcctat	tgtgttctg	agtaaaaatt	tgaaaattat	103140
cgattatgga	gatttgtcgt	ctatcgacag	tttgtgtgat	aaaatttatg	atattgccga	103200
aatgtacgaa	caaatcaat	gaaatattgt	aaataaataa	ttctatatta	gaaaattggt	103260
ttattattct	tctaagttga	ataaagtaac	atgtatgcga	ctttggttat	tgtactgttg	103320
cttgtcgcta	taattttaat	aataattagg	tatacaatcc	tgttgcaata	tgccgagccg	103380
ctaccaattc	acgaagtgta	caaatttgat	aatggacatg	tacctccgat	tgaaatacc	103440
ggcgaatca	acattgacag	taatccgata	gcatgtcaca	aacagttgac	caaatgtaca	103500
acgcacatgg	attgcgacct	atgtcgagaa	ggcttggcaa	attgtcagta	ctttgacgaa	103560
cagaccaa	tgataatg	cgacgaacac	ggcaacgaaa	ctgaacatac	aatatatcca	103620
ggcgaagcgt	attgtctagc	gttggatcgc	aatcgggcac	gttcttgtaa	cgccaacact	103680
ggtacgtgga	ttttagctca	gagcgaact	gggtttacat	tactgtgcag	ctgtttgagt	103740
ccaggtgctg	taactcaact	caacctgtac	gaagattgta	acgtgccagt	aggttgtcaa	103800
ccgcacggca	ccattatcga	catcaacgaa	cgaccgctac	gttgcgactg	cgaaccggt	103860
tacgtgccccg	attacaatga	cgaaaccgaa	acgccttatt	gccggcgtt	gtagtgcgga	103920
gacatgtaca	acgatacgac	tgtgtttcct	agggcgccgt	gtccaccagg	ttacgtgcaa	103980
ataacaaatc	ccaatttgaa	tctgaatac	gctcgtgaat	tcgctttaca	tcgcgacatc	104040
tgtgtcgtgg	atccgtgttc	cgtggat	gtgagcggac	tacgaaccaa	cggcagattg	104100



ES 2 555 165 A1

tcgcaagcaa atcgctacca caatcaaccc tattgcgatt gttcaaaaa cggcagtaat 104160  
 aataacacga tgttttcgat ttacagcgtg actaatgccg tcttcttagc gccattaat 104220  
 caacacgcgc ccgaactaac caacgcatgt atcgaaccgt tcaatattag gttcaacaat 104280  
 gccaatcca taatgtacaa acatTTTTTg gcacacgacg atgtacgtag cgacgacgag 104340  
 gttgtatgtc atatcaatcc caacaataca ctgctgagac ataatcgta tctatccctc 104400  
 acgtatccca gtatcgtttg gtccgacgta atcaacggaa tgaactattt gattttgaaa 104460  
 ttttccattg cttttgccgt cgacaatatc gaacaagtat atagaagttt gtctgccaat 104520  
 agaaccgtgc cgtgTTTTcgc ccctggcgtg ggtcgttgta ttgttgcaaa tccaaattat 104580  
 tgcacagac gacacgctaa ttttcaagtg tggactgcgg aaacattttc aaactcctgg 104640  
 tgtatattta gtcgtgaaaa caaccacatt cgcagttggc atccgtcgcg catatttccc 104700  
 gacggcaggt atccgtctgt attcagaatt gcaactgaatc aatgtacaa tgtagaaat 104760  
 acaaattcaa cctgcgaact ctttgtaata tcaggccata gtatagtatt aagagatcaa 104820  
 ttcgataatc tgagatcgat tctcgttact tatcccaatt attccacgta cacatgagcg 104880  
 acagcaatga aaacctaaata gccgaagcgc aatatctggc gcaacgtttc gaacaggcgg 104940  
 gacatttggtg taaagccata caatgttatc gattaggaat acatttcgca caacaagatt 105000  
 cttccattga tagcaatgta ataaatttgt ttttagaaca aatacaaaga atcaatacaa 105060  
 tgaaagaaaa caaaaaatta tgtttaaaca aatatgtttt attatattaa tatatgtacg 105120  
 ttacaacaac agttagacat tatttttttt tgaagttttc atttttaag gtgcaggcac 105180  
 gcattcatga aaatatacat tagtgttata cactgtcacg gtcagaggta acatggatga 105240  
 tgtctgtgga tatgctcgtt gggattcgtc gtcttctttt aatatctcct gaatttgcc 105300  
 ttccaaatat gatctctgtg aagtttttgg cgaatccggt agcaattgta tactgaaatc 105360  
 gttttcgaca ctatagaaat tagtttggtt cactccctcg gtggcgtaa cgttgctatg 105420  
 ttttaacgca acatagtcac ttgttgtttc aagtgttcta atgtccaagt cacatatttt 105480  
 tctcggtttg taagcgagtt tctcgttaat attaggactg acaacacact tatgcttat 105540  
 agacgcatgt ttccaatcca acgtggtcaa ttaaacactg gacggttcta aaggacgatg 105600  
 tacaccgctg ctattgacca agacgtttcg tggtttacct tcacgattta gagctaagta 105660  
 cgctcgggta ttactgtcga actgtttgta cataacgtag gcagtttctt tgatttcggt 105720  
 cgaccacaga cattctgaat taggcacgat tgccgtgtac acatagccgc attggttaac 105780  
 gcaaatataa cggcacgttt gtgccgcctt caacaaatga ttcatatagt gaggcacacg 105840  
 ataaaatact gagtgcgagt cagtagaatt tggtatacc cacaactgc catttcgagc 105900

# ES 2 555 165 A1

gaccgacaaa	tagcgatgtc	tcatcacaat	ctgtatgggg	cgacttgcgt	tttcgtgcgc	105960
gcccggctct	gccgatacac	tccacatata	cgtggaacat	aatagaaata	gcagcgttct	106020
caacaatacc	gaaaacatga	tcgttttagt	cttcgatcta	aaaacgtttg	actgacctat	106080
tttagcgacc	cattttatat	agtatataat	caaggacata	ttccatgcat	acacacacac	106140
acacacacac	aatgtaatta	tcattgttgt	tgcattaata	tagctctata	ttcgcaattg	106200
tccgtgtgtg	ttatattaaa	attatctatt	gataggccgc	aacagaatgt	tttgtaacgt	106260
ttgggtgttg	tatcgtaaaa	caatccccat	ttggcgaatc	ttgaatctgc	tccacgcgcc	106320
actagcgact	tcagtcgcat	agaatgtggt	agaaattctt	tatgtacgca	tcgtatacct	106380
ctatcgattc	tgtcgtcgtc	gtcgtcgtcg	tcgtcgtcat	ttttaacaaa	tgatgttttg	106440
ttcgatttac	aaattttatg	tttgtcgaga	attgtgtcga	cggattcgtc	ttcatcaaac	106500
gctgtatcgc	aatacgcgca	tgctatattg	ccgtacgaat	aatagaaacc	ggccttggcg	106560
agtttttcga	cattgtcatt	ggtcaaagtc	gtgttcgcaa	acgatttaat	cctcacggca	106620
cattgccgga	atctctcagc	acttgtatth	ttgttcacga	acatthtgaa	catcgthtgt	106680
tcagthttcg	attctthtgc	acaaaattca	tcatcgcgth	ttactatgct	agccacgaaa	106740
gagtctthtga	acctaaccac	atatatgacc	aaagacgaat	ccagtacgtg	tagthtgcct	106800
tgcatttgac	gataatgcgg	gtcggthttt	tccacgacac	atctagccgg	tccgthttctg	106860
ttgacgctga	acgctgtatg	tttgatgcgg	tagcgttctt	tgcgagcgtt	cattgcacgt	106920
cggacttctg	ctacagtcgt	gtcgcgatat	gtatgcgggc	atthtatttc	cataggcaca	106980
atcgtgtcgt	cgtctagaat	aaagtaggcg	tccggcgatg	cggaatgtac	tccgtattht	107040
ctaaagaaca	taccgcaatc	gagaacagtc	tctgtaatth	thttattagt	ttcgcgttctg	107100
acacattcac	gaaccagatt	caaaagcgat	tcattgttht	tcacgcaagt	ttctgttctc	107160
aatccgtagg	tgagcgcgg	aatcggtcgc	agaccaatgc	cgctactgct	gttcgtatta	107220
gatcccgaag	cagthtgcg	atcgagccgc	aacaaaaacc	atagcgggtt	cgthcattgt	107280
ccacgtgttg	ctthttcgat	thtcatgatt	tcatgccgtg	acaataatg	tgthtatgct	107340
ttcagthtgc	tcacataat	ggtaaaaacag	tatthtgcac	atatgttctg	ctgttcggcg	107400
gtgagcaaat	cgcacggaga	cactaatgat	ttggtcatt	ttgtggtcga	catggtcacg	107460
cgcacaataa	tattataaat	tatatthcgt	gagaagccac	tcgagaagth	ttacgtacac	107520
ggccgactgt	agcgtgttat	cggattcact	gtatthtaact	agaaatgca	ctaaaaatatt	107580
taaaattctg	ctctgattga	acatcaatcg	thccgthtca	atagccatgt	ccatgaacga	107640
ttgaacggtg	atcatcatac	catgttgttg	aaaattaat	ttgcccaata	cgtthtcaac	107700

# ES 2 555 165 A1

tatactgatg	aataccggtg	aaaatgtttt	tcgagcaata	ttctgattac	aattgaacgg	107760
atcgacgacc	gtgtcgcgta	gaaagtctat	gacagatcta	agtttaatcg	atltgtcacg	107820
tattcgatcg	ttgcgttgca	atcttttcac	gtaagggttc	atcgcaaaat	tacaatcgtg	107880
ttggaaaagt	tattccgtca	caaaaaaagt	cccttaaatt	aaaaaatttc	taccgtgtaa	107940
tcgatcctcg	ccgacggttt	catatgaaag	cgcgggcggg	tttcgaattt	aaaaatgatg	108000
caatatctta	aacggatgac	gtaatttggt	ttttcctcaa	tcatgaatag	aagcaaaaga	108060
tcacggcccg	tttcgaacga	aaagatccaa	gaccgggtta	aaagtacgtt	atltttgggc	108120
gtggcgtgat	tcgtagaata	cgtttgatg	tggacaactt	taaaaatcac	gccatatgat	108180
gtcatttggt	ttttttaaat	cgagccatcg	aacgttctag	aacaaatttt	atcaatcttt	108240
gccgacgggt	tcgtatgaaa	gcgcgggcca	gtttcgaatt	taaagatgat	gcaatatttt	108300
aaacaaatga	cgtaatttgt	ttttttgggt	cacgaagcga	aacaaaagat	cacggcccgt	108360
ttcgaacata	aaaaaaaaatc	caagactagt	ttgaacatgc	gcgagaattt	ttatlttgat	108420
agatgatgtc	atltgttttt	ttttttgggtc	acgacaaaaa	atcacggccc	gtttcaaacg	108480
aaaagatccg	agatcagttt	aaacattcgc	gggaattttt	actttggtcg	atgatatcat	108540
ttgttttttt	gggtcacgag	tcgaaacaaa	aatcacgggc	ccgtttcga	cgaaaagatc	108600
caagactagt	ttaaactgtc	gcgggaaaca	ttatctttgg	tagatgatgt	catttgtttt	108660
tttgggtcat	gaatcgaagc	aaaagatcac	ggcccgtttc	gaacgaacag	atccaagacc	108720
agtttaaact	tgcgcgggaa	atgttatctg	ttgttgatga	cgtaaattgt	ttttcgaata	108780
gtgtcgtgtg	caaattttgg	gtcatgaaac	aaaagatcgc	ggcccgtttc	aaacgaaaag	108840
atccgagatc	agtttaaaaa	tgcgatgcgc	gggaattttt	tttaatttgg	tcgatgacgt	108900
aatltgtttt	tcgattagtg	ccgtgtgcaa	aatgctttga	gtcatgaatc	aaagcaaaag	108960
atcgcgccc	gtttcaaacg	aaaaggtcca	agattagttt	aaacatgcgc	gggaaatggt	109020
atctgttggt	gatgacataa	tttgtttttc	gagtagtgcc	gagtgcaaaa	tgacttaatc	109080
tgtttatcac	gaatcgaagc	aaaagatcac	ggtccgtttc	gaacgaaaag	atccaagact	109140
agtttaaaaa	tacgttatgt	tttgggtggg	gcaaaatttg	tacaatacgt	ttgtgattgg	109200
acgatttaaa	aatcacgcca	tataactgca	tgagtcatgc	catcgaatgt	tctagaataa	109260
atlttttcga	tctttgccga	cggtttcgta	tgaaagcgcg	ggcgggtttc	gaatttaaaag	109320
atgatgcaat	atlttaaacg	aatgacgtaa	tttgttattt	tgggttatta	gtcaaagtaa	109380
acgatcacga	tccgtttcaa	acaaaaataat	ttttgttatc	gagcgtggcg	tgatccgtaa	109440
aactcgtatt	attggacaat	tgtaaaatca	cgctatatga	cgtcatttgt	tttttggatc	109500

ES 2 555 165 A1

gagtcgtgaa atatccttga acaaattaat cgatTTTTgc cgacggTTTTc atatgaaagc 109560  
 gcgggcaaat ttcgaataaa gtttattagc gacattagtt catacatcat taggaaataa 109620  
 atcattaaaa cTTTTTTTTa aaatatttta ttacaatttt acagattcgt aataaacaat 109680  
 cTTTTtatca atagcttgat ttaaaacagc gataaaactc aacacatatt tgtagtcttt 109740  
 gtaacgTTTTc atgtaatatt cttccatggc ttcaatacag ttggcatcga aatgtgtaag 109800  
 ataatctttg agggcatttt taaaatcggc gtgtattttc tcgacaattt cgttcacatt 109860  
 tccaaccggt tccatgtctg tacataagca aatatgacaa ctcgtagcca caatcaattc 109920  
 ataataaaag agacgatatc tgtagaaaact ttctttgtca ctcaatgat agtcacaaat 109980  
 tttagacaaa gaattatatt gtgtaaattt ttcttttaac actttgcata tagttgccaa 110040  
 tttttgtatt ctcaatatac gactgtcgtc atcgagtagt aatggactgt ggtcagctat 110100  
 gtctTTTTtg aaggtagata cttgctttaa acaccacaac tcgttcacca gcagtataatc 110160  
 ttcgcgtaac ataaattcgt acgtatcttt tagtgcttca atcagaaacg attgaatatac 110220  
 tttatcgttg tattgaaccg tatcatacat aaattcccaa tgactgatca aatgaacaat 110280  
 aaacatcata tttttattgt atgctgctat aaacagacac tctttgcgta tatcgcagat 110340  
 gtcggcatgc aattgtaact cttcggggcac ttcaaactg gtgaccaaac aattcttgaa 110400  
 ccattcatat cgattgaatt tacacagcaa aactattaga cgattaaatt ttatgaaatc 110460  
 atcaaaatca attgttgcca attctctgaa gtatgtcacc attctgtgat tggcaaactc 110520  
 ttcataattg ttgtttgcaa tacaattata aagttcgata attgcgtttt caaacatgac 110580  
 tgactatgta gagttactca aactgaata tgatcccggt tgcaatacac gccgtttata 110640  
 tactcatttt gtgacttcaa gcagactgat aacacctaat ctaatgataa taattgatag 110700  
 ctttaactat ataaattgaa aatgtgtgac aactgaatta tatattcgct gcagaagctt 110760  
 agaacgcatt actaaaaatg caatcgaaca ataacatcaa cggTTTTtat aatgcttcac 110820  
 gagttgcctt gaaatcgacc acgctacacg acggtaacat gcctgtacaa caatacat 110880  
 cagttataca aagtcgtaat gtacgccag tttgctacga ctccaaccct acatcaagac 110940  
 agaagcgctt gaaattacac aaaaaatgac acaacaagga aaatattcaa taatgcaata 111000  
 aaaatatatg ttttaaaaaa aatttttgta ttttattttt taatgcatag cttttgtgat 111060  
 tacaataaaa caaataaaac atgttatatt ttatattttc tttattagta tcaaaaatta 111120  
 caaataggat tggaaccttt acacgacaac gatcgatgac ataatttatc tttttgtgcc 111180  
 attttgccac aattgggagg tttgtatggt tttatattga atatcgattg aaattcgcgt 111240  
 acacattttt cgtcgttctg atacaaagca atcatggctc tctcgataca ctgtttgta 111300

ES 2 555 165 A1

catttggtac aagtcaacaa attgctaatag taacaattaa atacaaatcg tttgcgaaat 111360  
cgtccgttgc gaggtctcac caatataatcc ttcaaaatca attcgataca cgccggcaat 111420  
ttgagtgctt tgcgtaacgt atttattatg tgctgtcgtt tgtattgagt attaacgaaa 111480  
catacgttac gcaaactttt gtgcatgccg ttctttgcaa ttgcctgttt tcggtcatat 111540  
acagtcgtgg cgttgtttgt cttgttatcc aacaaatgat aaagttgcgt accgtaaacg 111600  
cgcaccaaca atccgttttg ttcaaattgc gtgtaaggcg ataggtttaa ttcaaaatct 111660  
tcgaatcgca ccaaataaac agcttttttg tcaatttttg atttacaaat cgaagggttc 111720  
cacaacaact gccgtggaac tattgtatcg tttgatggcg ctggttgtgt tgttgttgcg 111780  
aacgacgtcg gtgatgtcat ggttgtaaac gcgatcgtcg agtccatcgt aatatctagt 111840  
tggtgggatt acgacagttg ttcgattggc aatgtgtggt aatgaatcta tatttgaatt 111900  
tttatacgtg ctgttatcgt aatctgaatt gatagagcgt tgaatgcgac tacacagctc 111960  
gctgtcgata ccgcgcgtct ggcgacacat atcgtacatg ttgactttga ccgtgttcaa 112020  
ttgagactga atttgctggt gttggcgata gagcatattg ttgtagcgcg cccttgacgc 112080  
gttaccata ttgtacatga cggtaaatth ttgtttataa ttgtgtactg aagtthtaatt 112140  
cttcaaaaaa taagagaaac ttattgtgta cacgctcatt tcgcaactat gaactctaac 112200  
cacacatacg aaggtacaac tggcacagtt aacgaccaa tcgtgaatac gaatcaacaa 112260  
actcagtttc aatacgacaa tgatgtcatc gacgttttta tcgttgaaaa caacgaagat 112320  
gaccgagacg gttttgtcga gttgaccgcg gccgtacgtt tgctggcgcc agtggtcgcc 112380  
attcgggggt ttaataaatc cgttctatgg gcgaacgtga acaattcgca caaattaacg 112440  
aggcacggca aaaattacgt acacgcttat gttttgtgca gatacttgtc cctgtacaat 112500  
agttctaata gccaaaagtca ttccaacgaa tattacatgt tgaaacggtt ggtgtgcgat 112560  
ttacttgtgg gcgctcagag tcaaattgtc gatccgttgt ccgacatcaa aatcaactc 112620  
tgtactttgc gcgaatgcat agaaaacggt gtcgtgacca ccaatcaaca aatgtaccaa 112680  
tctatgccga ccacagcca gcacttgttc gaaaacaata ccaacaatag taataataat 112740  
aatttgcaac agcaaataga tatgattcgt gaaattttgc gcaacgaaca caatacctg 112800  
tacggtaata ttagttctca actagactct attaaatcga ttcaaactga tctgaccaac 112860  
aaaattgcct ttagtaacga caccatggtg gacagtttta aatccattaa ggacgtcatc 112920  
aacagaaaaa agtaaagatt ttataagtag tgaccgtggt taatgatttt caagtgaacg 112980  
tcgcatataa gacaacatgt acatcatcgc ctatatcaac attgtgctgt taatgttatt 113040  
gggttactgt ttgtacaccg gttcgttggg acgcgaaatt gaaatcttaa agaacgtcat 113100

ES 2 555 165 A1

cgacaaaatg tgtgaacaat tgtgtcaacg tttcgattta ttgcacgaac tcgtgctgaa 113160  
 cggttttgct cgaatgcaaa acgacttggg cgttttaagt acgaccacat tgggcaatag 113220  
 cgacaagctc gacgaaataa atcgcaagat agatagttta ctactaacca atgcaaatta 113280  
 aatthttaccg aataagtata acacaaaaac tttagttttc accttcaata taatgacgtt 113340  
 taacgtcatt gtaaaaaaga ttcaagacgt ttccgtgacc gttctgttcg aaccgtcatg 113400  
 gaccgtttg tttagtttg acgaggtcgc gcatcttttg cgaactgccc tttctacggc 113460  
 ggccggtttg gcaccgcgtc acaaacgatg ttggctcggac ttcaaaccac acaatcatag 113520  
 atgtcgtctc aacgacaata aaacatttgt cgaatctttc ggtttggcgt ttctgtgcaa 113580  
 tcgctgtaac ccttgccaac tgtgctgact tctgttgact caattaatcg cagaactcta 113640  
 ctgccaattg gcagaatcga gacgtcgaag tcagagtcgc agctgttcac gcagccggag 113700  
 ccgaagtcga tctcgtcgc gtagtgcag ccgtaaccga agacgcagtc gcagccgaag 113760  
 caacagtcga ggacgcagac gcagccgtag caacagtcgc ggacgcagac gcagccgaag 113820  
 ccgtagccgc agccgtactt gtcaccgacg acgccgcact agcaggtatt tagaaaaaat 113880  
 ttcgctgaca aacgatttgc tggctcagtc ggtcaatcag atgacgctca cgaacacaaa 113940  
 caatthttgac gacataaata attcgttgag cacgatcagt ttgcaaaact ccactttaac 114000  
 tggccaagtg gcgctgttgc tagaaagcgt tgatcgaca ttgccacttc tgctcgatcg 114060  
 tttgaacctt ttgctcgcg aagtacgaca gcagctcaat caattcagtg gacaattggc 114120  
 cgaatcgctt aatcgthttc aagatgtact gcgcaacgag ctgaccggta ttaattcggc 114180  
 gctgaacaat ttaacgtcca gcgttacaaa catcaatgtc actctcaaca atctgctaca 114240  
 ggctattgct ggtaccgatt ttggtgaaat tggcaatgta gtgcgthtcg tgatcgataa 114300  
 agtccaacag atattgaaaa ttttgaccac agtgacattg actagcaagc gttgactaga 114360  
 caatgactga gtataaaagt cgcaatthgt acatcacggt agtcagttga cthttgatcg 114420  
 tgactgcttc gccatgtaca aatactthttt gtaththttta catttgctcg gthttacgca 114480  
 ggaaatgtta cattthtataa accaatatga gaagttacat thattthcaag acgacaatgt 114540  
 tataaaatca atagtaatcg agagtctacg acgctcaac gcaaaggctc aagaatgtct 114600  
 acgtccaaat gcacacgaga acgtgtacga aatcattact cthgaaacta tatgcaaatg 114660  
 thttctaaat cgaaaatthc acaatccgta cgtgaggggt tgcacaaaag ctgctcaatt 114720  
 cthttctgca gactgtgaca tgaaaacaat tgcacaaatt atthgctgata atcathttcga 114780  
 thttgcaggca atggataatt atathaatga thgtctgatt ththttgacg agcgtgacat 114840  
 taacgacgcc gtcaatcttc thcgtthgtga thgtgaagac athaatgtata thathctata 114900

ES 2 555 165 A1

aataatattt tgtgaaatat tacatgactt tttattcgta cactctctga gtcaatatat 114960  
aaaacctcat ttgatgaata agtatattca gttgaaattc tgaagcgaac cgagctagct 115020  
cgtcagcaat ggaaacggta cgcacattca ttctgccccat ggacgtcgat gaagatttga 115080  
gcgacaataa ctatcgtgac gatgactacg aagacgaaat gttttcaatc gttagtgata 115140  
ccgagtctga atcagaatta aaacgagatt tggtcgattg gatttatgac gattccgagg 115200  
acacagtgaa gacaaatgag attcctcata atccggcaac aattttaata tatcattcaa 115260  
gcacacatga aatcttaatg gaaaacatgt actatgatga acaccacgac ggacataaaa 115320  
tctatcttcg ggtacgcaac attgacagaa accaactgat cgatcaaaac acttgtaaaa 115380  
taaataaaaa cgcgtacgct tgtagtctag ccaaggaaca agttcgtgta aaaatcgggtg 115440  
accaagtgta taatgttagt cgagtcgaaa tttcctattt gtggaatgat ctgtatttgt 115500  
ttttctacaa acaaaaacca atatgtccct ctgaaaaagc aaacgtgttt gtctacttta 115560  
attacagtta ttattgtaac aataaagttg attggacaat tccagaagca caggaataaa 115620  
atcacaataa aaaccatttt gaacaataca catatgtttt atttaaatag tttcattaat 115680  
aaaagatttg gccgtgtcaa tgttacactt gacgttgatc aaacgtttgt ttcgtttagt 115740  
gtacgacaaa tttttcatgt cgagctcttc gttgaaacga tgcacggcga cttgaggatt 115800  
gggatgtacg gcgtcgtaaa tcaaactgcc agatttcaat tttcgtttac gagtctgata 115860  
ataattacgc tgaccgggtca gaaactctat ttccgtattg tgttgatcca ctgaacgaac 115920  
aagtacgcc agatgcgggt gtttgctact gtcacgcggc aatctaaatc catttacgaa 115980  
attgtcttct tcgctgtata aaactgtgtc gttactgttg ttggtttgaa gacgatgata 116040  
atTTTTcaaa tgattgtata acacatcgat tttttctatg gcagatattt tgtgatctaa 116100  
ctcgctcagt cgattttcaa tgtcgccac tttgcccagg atacttttgt gcatgttttc 116160  
gttggcgcta tgatgggtccg cacgcaaadc cgtaattttc tcatatatca tttgcaaact 116220  
tttttctaca cacaattgtg ataatgatga cgacgacgat gacgacgaag ttttgggcgc 116280  
tacggctgac gacgacggca tatgcaata caatttgc aacgcatacg ttaccaacca 116340  
cgcgataaat tcagacttgt tggcaaattc tatatggtta agtagttgta gacaaccatc 116400  
acggttaata cacattgatc gctttacgtc gtcattttcg atttcgacac gtttaccaaa 116460  
tatcagagtc tccaagcaaa ttttattatg atcggacacg taattgtcaa cgacaaattc 116520  
aggttcgtcg aatccgattc cgctggcaaa gtcggagcct atcatccaca tttgttgatt 116580  
tcgggtcaaa tggcgaacgg taaacgaaaa ttggatcatc aaatttattc gttttctttc 116640  
caatatatac gagaatgaat cgattttgtt gtattcacta tcgtttttgg catggcgttc 116700

ES 2 555 165 A1

ttcacacagga tcaatggtat ttcctccgct gttattgtca acgtcgtagt catcgtcgtc 116760  
 gggggcggcg gcggctgctg cagcaacggt gttaccgatc agcgccgaaa atgtgcgatt 116820  
 aataatgtct ctgaacatgt tacaaaaatta tttcttgcca atatTTTTgt cttttataat 116880  
 tgtagctgaa aggcgctcgt atctgcgtaa aattacaaaa tatttgctgg tcgacttcgg 116940  
 gaaaaaaaaa tttaatcaac tcgactcggc cggTTTTgtt ggcgtataac ttgtctattg 117000  
 tagatttaat ttcgggttcg tcgatgacac ttatcaacgc gtacaagaaa ctggttggtac 117060  
 gcactcgttc caactgaatt gacttgggca catcgaacac tttatagtat ttttcacgaa 117120  
 tctgcttgct cgcgttcatt cgaaatcgac aatgTTTTcaa ccatacgtgt atgccacgat 117180  
 tgccggaatg tacgatacgg ctaatgTTgt cgccgaaaaa ttttgcaaaa gtcaatgctg 117240  
 cgacacgcgt tttcaaatgc aaacgatccg ggtcactttc gtgaatatcc acatcgatca 117300  
 cccactcgcg gccccgTTg tcaggcaagg ctttcacgtg cacgtcgtg attcggTTct 117360  
 ggattagaaa tcgataaaaa ttatcaaaat cgtcgaaca cttatcagga tgaagccaac 117420  
 gttgagggcg tgcaaccata aaagcccact tgcgaaatgt attaaaagcg acagagtccc 117480  
 aatgagacg cgcctgctct tcaactgtatt tacagtcagt ggTTtgata gcgaatgaca 117540  
 atcgcagact gttacacgtt agtgtagTTg aattcatgta tagttatcgt gttatcagca 117600  
 gcagcagcag tcgTTgtggt gggcgcattg ttagcgatac gacgattgcg tataaaggTT 117660  
 ttacaggcgc tagTTTTaaa caacatgaca cataacagca atattattat gaggacagat 117720  
 tttaaaagta tgcggtcatt gTTTTctgTg tctTTTTatgt tgtctagTTc gtcgaacagc 117780  
 gcgtcgatca cgctatctat gccatcgtga ttcgacagag ttatattatt tattaatgTg 117840  
 ttgctgTTgt tgcgtatgac atcataggta ttggtactgt cattgctaaa tatagacatg 117900  
 aaataattat cttcgTTgag gttatcacga aactagtag tcacgtgac gatagatatc 117960  
 tgtaatacac acatcaaagt aaacatgTTt acttaaacag tagctgaata ataattTTaa 118020  
 catagcgacg ccaactataag atgcagcatt ccgtctgTTg gtcactTTtc gataaacgct 118080  
 ctgaccata aacggacgtg cgctaatttt ttttattgct aaattcaaaa tgtacaaaca 118140  
 gataataact atgTTattgt tggTgTTgtt tctgtcggTT ctggatggag cgcgtatcct 118200  
 gtgcgTTTTt cctgTTccct cgtacagtca tcatgcagtg ttcgaagcTT acaccaatgc 118260  
 tctagcgtTg cgtggccata caatagtcag aatcacaccg tttccacta agagaaacga 118320  
 ttcacccaac gtgacagatg tcgacgTTag cttgtcgaaa gattattTTa aaagtctTgt 118380  
 ggaccgatct agactgTTca agaaacgagg cgttattTcg gaaacgtcca gcgtgaccgc 118440  
 tcgcaattac atcagtctTg tacacatgTT gattgatcaa ttctctatgg agagtgtacg 118500



ES 2 555 165 A1

acaattgatc gaatccaaca atgttttcga tttgttggtg accgaagcct ttctagatta 118560  
 tcctctggtg ttttcgcatt tgtttggcga tgtgcctgtc atacaaattt cgtcgggtca 118620  
 cgctttggcc gaaaattttg agacaatggg agccgtgagc cgacatccca tttactatcc 118680  
 aaatttggtg cgcaacaaat ttcaaaattt aaacgtttgg gagataataa cggaaatcta 118740  
 tacagaactg gtgctgtact tggaaatttg tctgttagcc gacgaacaaa ctaaaatgct 118800  
 tcgccatcaa ttcggaccaa acacgcccag cgtggaagaa ctacgacaac gcgttcaatt 118860  
 attgtttgtg aatacgcac cgtgtttga taataacaga ccagtaccgc cgagtgtaca 118920  
 atatttggtg agtctacatc ttgatcgaaa caatgatgtc aacgaacagc aaacgatgga 118980  
 ctataatttg atgcaatttt taaataattc tacaacgggt gtgggtgtacg tgagcttcgg 119040  
 tacgtctata cgagtttcag acatggacga cgaatttctg tttgaattta taacagcttt 119100  
 caagcaatta ccctataata tattgtggaa gaccgatgga atgcccatgg aacacgtact 119160  
 gcctaaaaat gtgttgacac aaacttggct gccgcaacac catgtattga aacacagcaa 119220  
 tgtagttgct tttgttactc aaggcggaaat gcagtcaacg gacgaagcca tcgacgcttg 119280  
 tgtaccacta atcggaatcc cgtttatggg cgaccaagca tacaatacca ataaatacga 119340  
 agaactcgga attggacgca acctcgatcc cgtaacgctc acaagtcata ttttgggtgc 119400  
 tgccgtttta gatgtgaccg tcaacaacaa gagtcgttac acatctaata ttaaagcatt 119460  
 gaatcgttcc actaattatc gaacacggaa acctatggaa aaggccatct ggtacacaga 119520  
 acatgtaatt gataatggta aaaatcccat tttaaaaacg aaggccgcca acgtatcgta 119580  
 tagcaaatat tatatgagtg atatcatcgt tcctgttata acgttttttg taatgactca 119640  
 tttgggtcag gctattcggc ggttggttgt tatttaatac tgtatgacaa tgtacacatg 119700  
 tgttaataaa aaaggcatta ctaatattta gattgtttca aattatttac gcatgactac 119760  
 ccgtctccta ttgvcgagct acgctagctt taaatacagc cgatggcgta gtaaagttca 119820  
 tttaaatatc taaattgggtt agttcaacat cgcggtgcca gcgcacgact tataccatgc 119880  
 atcgttccaa tagtaacagc agcaaataca aacaatcgct gataaatcgc tttgaactgg 119940  
 aatacaaaaag tgtgtctgtg cgcgatttgc aaaaattgtc agcggccatg tatcgtttgt 120000  
 tggctgtgaa cgataaactt atggaaaatt tacaactct accgatgcat tatagagctc 120060  
 aaataaacat attaaaaaaaa tctctgcgct acaaacagca aataatcgac gaactcaaag 120120  
 acaaattgtc tcattgttcg ttgvcgctatg tctatttagt tagacacgaa aacacgctgt 120180  
 ggctactgag cggcagtatg aagactatac gaaaaaaatt aaacggattg ccgatcgacc 120240  
 accgcatact attgaaaact atcaccaaac gtccgggvcg agactgtaag ttttgcttgc 120300

ES 2 555 165 A1

gtgtggccaa cacgaatfff ctcaatcact tgcgcagtat aaataagcaa aaaatcgtgt 120360  
 ttctcaacgg cgaccacgtc gaagaatatg tacaaaacat aaaacatgtc ttcgaacgaa 120420  
 acgacgacag tgctatcgcc acgatcgagc attgaaccgc cgtttgcgat aaccgtttac 120480  
 gtggacgaca acgaagtgct agccgaagaa ataatfffgt atcccaaadc aaattacatt 120540  
 gtgtacaagt atcgaatgaa tttcgacgac cgtgcaagca acaatgaaca aataatattc 120600  
 aaacgcgtca acgtgcgtat tgacagtggc aattgttacg tgcaaggtag atttaccgac 120660  
 ggcagacgac acgtggctgt cgtgaatgcc gccgacaaaa actcgcccat cacgtttgac 120720  
 gggtttcccg actacgataa tgacgattct caaactctgc catttgtgct aagacgttg 120780  
 aatcaattga aaaatacaca caaattgacg catgccaaag acatagctcg ggcaatggaa 120840  
 caatcgtcta aacttagagt gtttgtcaac gaagtagcat tggatagcga tacacattca 120900  
 agcaagtggg attcgcggct atggttaaaa aactcgtcgt cgacaacgtc gaaaactgat 120960  
 catcggttgt acgaaacaca attgatagat gatgtcatgt cgtttagtga cctagttaaa 121020  
 agtgataaat tattagaggc tattgatgaa accactgttc ctcatgttgt tgtaaaaaat 121080  
 aaacctattc atgtatgggc tcctgtcgaa tgtcgtacgg gtaaacggtt gtggtgtata 121140  
 gatcttgttt tcgagaacga aggaggtttg ttacttagca aaaataaaac tactaattct 121200  
 agttaaattt tattacacta aacttaatt tattttgtag cactaagggt gtgtcgtgtc 121260  
 gtctattata taattaatta tatacattaa taaaacaata acttgtcatg ttcgtccctg 121320  
 taatagatgt ggttgtatff gttagtgtta tcataataat gcctattagt tttagtagca 121380  
 tatttatttt tttgttgatc tgaattgtga acaagtttac atttcgattg tttgtataca 121440  
 taaattattg ttaaagaaac actgtaaact aatagtacta ttgttgtaat taataaact 121500  
 attattacaa tatgtataat aaacgtgctt aagctatcat gcaaactaat gatcagactt 121560  
 ttattttcat tgtcagcctt tgatatagta ttagttgtaa tttcagctt ttctgttacc 121620  
 gatattgttg ttttttctgg cctataagtt tgtacattaa tatagttagt gctagtggcc 121680  
 gtacaatact gatgaggtaa tttgttaaat tttctataat actgtcgatt cttgtgatag 121740  
 atcatttgtg gtgtttcatt gtcgctgttc aataacattt caacgacgtt agtgataaaa 121800  
 cgtctgtaca cattataata cactaccggt ctgtacatgg ccagcaaatg tagtatagta 121860  
 ttgttacgca tatctatgcy aacagacacc aattgctctt gagacggcgt tacattactg 121920  
 gtcaagttgc gtgcgtaatg ttttaacgtc gtctccaaat tgggtaacgg caccacgggc 121980  
 ggtacgaatt catcacattc ctccaaaacc aatagtaaaa atctaaaatg atccaatact 122040  
 tgttcgaatg tcagcctgcc cagtaccggt atctgtttcc acatacgcgt ttgcatcaca 122100

ES 2 555 165 A1

aactcgatca gcgcacgtgt tgtgtcgtaa gatagaactt cagagccggtt tgcgcacgtc 122160  
aatcgacat cgaaatcgta ttcggtgtac ggcaaattatt taatgtaaat ctcatgaaa 122220  
tcaatagtat tttgccctgt ttcaccgcat attatgctga atatatgtat aatggcaaac 122280  
tttacgagac ttttttgaaa ccaactcaaaa tcgtatgtcg aacttgattc tttattgtgt 122340  
tgtatttcgt gcagagcgtt tatactcgac gtgtatgacg atttactttt tcgtatacaa 122400  
cgtgaagggg tcagaataaa tgcgcaatct ttatagtcga attgtatgaa attaccacac 122460  
tttccgaata gattagatgt tgcggttgaa ctttccagta tgccttgata ttcttgctca 122520  
gtggaaaatt ttataatttt gtcgttacgt tgtctgatga cgtaatcaca gtaatctact 122580  
aaattttgca aatacaatga aaactcatcg ttcatggttt cgtctacgtc gaatgtataa 122640  
ttgctcgacc gaatcatatt cgctaacagt tcggaacgat gatcgctcaa aaatccagtt 122700  
agcgcatatc ccatggcgta aagcatgtcg gagccgtggt cggcagtaac gatctgttcg 122760  
atgcgaacat tcagatgtga tttgataaaa tcgtggtcgc gttcgttaaca caattgatta 122820  
ccgtagcgat cggcgggagcc ttccacgtac caatcgggca tcgtgtccgt gtcgtctacc 122880  
gcgtacatga gagcgtgatg tatttcgtgt ccgaaattca acggtaattc ggtgtgatga 122940  
cgatcgaaat atacgtgctc ttcgattctg accgtgtccg gattgatgtg cgtgtaccgg 123000  
ccgttgttcg tgctaatttt ccatagttcg ctttcgctgt cgtatgtata acgatccggg 123060  
tgcacgtaca cgtcgatgga cgttgaggggt gtagcgtat aatcaatggt caatttgctg 123120  
aaaaatgcca tgaacgtttg gtgaacataa gccacttcac gtgccatggt cgatatgata 123180  
gtttcattta ttacattatg atgtacgtta aatttaaaact gttcaatttg ccatacggtc 123240  
aggactggca aagcgttggt tcgattgaca acaacgaaca agttttcgaa tgatatcaaa 123300  
cttgattcgt ttttttagt taaataatga acgtaaaaaa acttttttaa atttaacaca 123360  
tcgattcgat gtgccggata atttacggct aagtgggcta tgtcaaaagc cgcttcgctg 123420  
atctcgtaa ctatgtcaga gtttcttatt gcgaacttgg cgcgcaaact ggcatacgaa 123480  
ttaacaatta gtccgaacag atactcgtgc ttcgaatccc acaacacaaa agtggttaaaa 123540  
aaattccgta tgctcacgaa cttgtcgaga aaagttttgc ggtcgcgcgg atgatacagg 123600  
ttccacgctt cggcgatcca acgaaacatt ttgtccgaac gtttttgcat gtctccggtg 123660  
atggtgactc taatgtcggc gattttgtcg cactgtttta tgatgttttc gataaattca 123720  
tgtgtacgat attcatgata gtattgtaga ttcacaacaa gttttattaa ttttgtgaat 123780  
ctatccagat cggcgacatc acgataattg aaaccgtaac gcatttgttt gtcaaattcg 123840  
tacataaccg tcgctttgtc acacactggt gcattaaatt tcgtagcgta gcataagctg 123900

ES 2 555 165 A1

tacacgtggt ctaattcgtc agcgggtcatc actctagctt gagacgattt tgcgtaaata 123960  
ggcgccgacg cggccaaaat tgatgacaat atcgataaca actttaaagt aaccatatta 124020  
tggaaacttt gaccgcacac ccaaatagaa tgacaaaagaa tgttttcatc gtttcgtcgc 124080  
ccacacaatt caaacataac gttatcttta aagataacaa atgatgacat atattaaatt 124140  
atggtgcaat atacatgaca caaacaactt acgtcatcgt aaccttgaat taaaatgtaa 124200  
aaacaatttg tgatatcgtt aattctagga aattttgcac aaacaactta cgtcatcgtta 124260  
accttaggtc aaatcgttaa ttctagggaa ttttgcacaa acaacttacg tcatcgtaac 124320  
cttaggtcaa atcgttaatt ctagggaaatt ttgcacaaac aacttacgct atacatgtta 124380  
ttaatcattt tcgttgcaat cgtcatcgtta tcaaacgatt tcgtttaaaa ttttcgacac 124440  
tgctgttgta ttatctataa ttatgttgca aactatgtac aaattttagt attgttcgag 124500  
tgtgcgccta cacacacaca cgttcgcaat ggaaacaaaa attcatcaaa ttcaactaa 124560  
agaaaataaa gtgcgcgatc aatacgaatt aaaagttatg tcttttttga agcaaccagt 124620  
ggaatcgcgc agccccgttt tgcaaaacga aattgttcat ctgtctgctt tgttgcgggg 124680  
ttacgaagag caactgtacg cgctgcgtcg gagctacgat gaaaagcgcc aattaaattt 124740  
cattaacgat attggcgagt tcgatttcag ttgcgaacaa atcgaacagc tcatggaaag 124800  
tgacaaaata cttttagatc gttacagagc catcgatttg aacgagacat tgcgcaagta 124860  
tttcgacaac aacagtcaaa aatttcaaaa aatttttaaaa caatttgtaac agaaacgcaa 124920  
cgcatatcga aaatcgccaa agttaacggt gctgcaagaa ctggtatttt tgaaatcaaa 124980  
tctaatttgg catttatgcy tactggaaac ttaactaag cctctaattgt cttgttgagt 125040  
gtttgatata aataaaaacta tttttcacat tttgtatgta ttttattttt gaatcacaca 125100  
aatattatat tgacggagggt ggtaatggag gggccgctcg tattgataca acaggtttta 125160  
gttgagcata attacattcg tcgctgggta ttgtcttgca aaaagaaatc ggtcttgctg 125220  
gatgcttagg aacacaatac attgactcga cgtgatcgtt tgtgctgctt ttcttatgat 125280  
tgacgaacga tttgtgtcta acatatttgt tgagcaattg tattaacac aacagtgcc 125340  
aggatgaagat cgtgccaaagc gcgatgtaca cagtgatagc atgatttttg aaaaaagtcg 125400  
cttcgtacgg tttgtacacg ttgcgacatg aagcgcaaaa tatttgatat tttatttcgt 125460  
aacaattcag cggcatgtcc acgacaatac tatttgagtc cacttgtttg tattecagca 125520  
ttcctttcca acaggttttg tcgatgtcgt agttgcgata atgcacgctg agcgtccea 125580  
tgtgtccgtg ttgtacgaac atttccagca tagttaacaa acacattact attattgcac 125640  
ataacaacgt aaaataaaat gcaaagacta atggccatgt cgagttgact tttgatgtaa 125700

ES 2 555 165 A1

taacggaaaa	tatacacgct	aaacacaaca	tgaatccgta	tgcgcataat	aaatttgaac	125760
aattatacgg	agcgacactg	acgaggccat	aatcgagttg	aaccgcccag	tccgtgtcga	125820
atataccgta	catgccaaat	aacgtacaac	caatacctaa	aacactaaaa	aatattaatt	125880
gtaaataata	catggttacac	atgtttgcaa	gaccacataa	aactgtacta	atthttattat	125940
gctaattata	ttaaatacga	aaaaaaaaacga	ttattgccga	cattttgata	tgaagagtc	126000
ggcaagtatt	atthttatthtt	aaacatgaca	tcattttgac	gtatgacatc	atthttatthtt	126060
tacggaccga	gcaacaatcg	aagtatataa	ttgattttgac	ctgcatgtag	gaaaaaaaaacg	126120
ccggcaaaat	tcgattgtta	gtacaattgt	taagtattaa	acgatgttga	tctggctgct	126180
attgthttgtg	ttgctagtga	tatthttctgta	tgthttctttac	cggccaatgc	atthttggcatg	126240
gcgatthtatg	ctcaaagctc	agcgcgaaata	taacgaaact	atcgatgaca	gaatagatta	126300
catgcaagaa	gtattgcggc	gacgacaata	tgtgccgta	cattcgttgc	cgaatatcaa	126360
thttcaataca	aacttgggca	caattaacga	tggtgaactg	aaatgthttat	cggtgccgggt	126420
gthttgtggga	ccagtggaaa	cgcccaatthtt	tgattgtacc	gaaacgtgcg	acaatccgctc	126480
agctthtttat	thttthttgttg	gtgaatacga	taagtctgthtt	gtaaacggcg	agthttgttggga	126540
tcgcgggcggt	tattgtacaa	ccaatagtat	accgcgtaat	tgtaatcgcg	aaacaagcgt	126600
aatthttacac	ggtctaaatc	aatggacatg	catcgcgga	gatcctcgat	atthttgccgg	126660
tccgcaaaat	atgagtcagg	tagccggcag	gcaacatgcc	gatcgaatat	thttccgggtca	126720
aattggctgc	aacatattgt	ttgaccgthtt	gthttgggaaca	gaagtcgacg	tgtccagaaa	126780
cacgthttcgt	agtcattggg	acgaaactgthtt	gccggacgggt	actagacgat	thttgaaatgcg	126840
ctgtaacgct	thttagacgatc	atgaaaaccg	tatgthttctc	aatccactca	atccaataga	126900
atgthttgccc	aatgtgtgca	caaacgtgcg	cagagtagcg	cttagcgttc	gtcctaatthtt	126960
thttctacaggc	gaatgtgaat	gcggtgatgt	taacgaaacg	cgcgctcactc	atattgtgcc	127020
cggcgataaa	acttcgatgt	gtgccgctgt	cgtggaccgt	thttcaatcgthtt	atcctaattgtc	127080
gcatcaactc	agagtcgatt	gtatcacaag	ggacatgcc	atgtcaaagt	ggcaciaaaga	127140
catgattctg	tgtccgccag	acgtgtctcgt	acaaaacagc	gacaacgctthtt	thttatthttac	127200
thttgctgga	thttthttccca	tatcggaaac	gggtgthttac	gaaccaacgt	ataggthttta	127260
tatgcaaac	agaaatagag	tcaactatgc	tattcgtagg	gatttgccgt	cgtaacaaat	127320
taaacaaaaa	aatthttcata	aaaacaaatthtt	tatthtttaca	atthttgtgthttc	atcatattga	127380
tcgaaagaat	ctthttagaacg	atgattggct	thttcaaataga	cgagthttgacg	atcgthttgcg	127440
accaccgthttc	gtgtgggtct	tcgtctcgat	aatctatcg	acaagtccat	acaacaagat	127500

ES 2 555 165 A1

aactacaaa aacatcgtaa aactacaaca gtcactaaca caacaacaat aacggataca 127560  
 ataattgtca aactactcag aaaattttgc catcccgtac ttaaattcca accgctaaac 127620  
 catccaacaa aaggttttatt gtcgttttgc atttgccaac ctttaaatat cgtattgttg 127680  
 ttaatttctt tgcgcagctc cgtgaggcgg taagtcatgc ttttgagagt gtcgtgatca 127740  
 agatcgttgt tcgaaccag cgcttccaat tcgaattgca tgcgatctat gtcgcgtatc 127800  
 gctcggctga aattaaacgt actcgacatg tcgacgtact ccgtgatgag taaattattt 127860  
 ttgacttcat gcaatgtgat cgtacttctt ttcgtagaca ctttgcagta tttgttacct 127920  
 ataccttcta gaagtccaac gcctgcgctc agttgtaatg aacgttttac gtttttacac 127980  
 aaaaaattga gttccgttac ttcgtcgacc atatacagcc atctgttaaa atcggcaatg 128040  
 ggatgaaaaa tttctttgtc aaatctgccg atgcgtacgt cgcaatcgtt catcaagtcc 128100  
 atgtcgcgtg cttcgtttta aaatatcttg atgtcgcata aagatgcca attcgataac 128160  
 agaatcgttt cgggtttgta gcacaattta gtgttggcac cggccgattt gcagctgtgt 128220  
 gtgtcgtcca agcgtacgta gtttcttttg tcttgcgaca tgccaatata tttactggtc 128280  
 ggtatgatga cggcacaatt agttctgtta ttgttacaca taggcaccgg tacgatgttg 128340  
 tataaatcat aattttccgt attcactaat ggcacttcaa taatgaacaa caatgttctt 128400  
 tgtggtgtaa caaacacatg agtgttgacg acatgatcaa tcagagcgtg catgttgttg 128460  
 acattgagtt caataggcca agtgagcga tccggcaatt ttctgtaac attacgcatt 128520  
 tcgttgtaaca atcgttgccg agtcataatg gtaggactga gacgattgta tttggcgtg 128580  
 tctacggcac ggtctaaatt gatgtacaaa aatttcagtt cgttcaattg agtttgcag 128640  
 agtttcattt tgtagttac atagtcgcac gtttccgatt tcattttttc aatgcacgcc 128700  
 aatgatctt catagttgac caaacgtata agttcatcgt cgagttcttt cacttgttcg 128760  
 ttgagcgcgt tgttattttt ggctaaagcg tgcaattctt cggcatcgtc cgcgtccatc 128820  
 actccaaaca gaaacttgtc tacgcttcca acgaagtta atccaatgtt tcgtttgttg 128880  
 cgactcgaaa atgttggttt atctgtgact aaaggtacgg gccattttcg gttagcatcg 128940  
 atttgtacta agtcgggatt cattgcaacc gcactgtgat caatggcggt attttttca 129000  
 atcaattcaa taatttgtct gtatatgtat gtttgcaaat cgtgaaatat agtttcgctg 129060  
 ttctcgcaac tggttaaatt tttattcttg atccattcaa ctagattatt gtacgaattg 129120  
 tgcaattgta ccagttcttc aatatataata ttgtgatcga cttcgatgac aaaatgcca 129180  
 acgtcttcaa cgaatctcat ttgatagatt ttgtcaaagt acaaaccaat agtgcgcgcc 129240  
 aaagagataa tttttagcaa atttgtagga tcgatggcaa aagactctgt cgtttcgacg 129300

ES 2 555 165 A1

actcgcgtca	acgacataga	aattaatata	gtacacaata	aaatthttagt	cagcttagag	129360
ctgaacagac	tactthtttat	cgcaaccatt	gttacaaaac	tgacgthtgaa	cactthtgaac	129420
ggtctacttht	atatathtttc	gtaacctttat	aactatttacg	gaaaggthtta	ataaaaataa	129480
ctagattaat	aatgtatgt	thttattgta	taaagataac	aaatacacat	ttatattata	129540
aatccataag	gattacacat	ttatattata	aatccataag	gattacacat	thttacaagtt	129600
cttaattcgt	taaaagtaat	ataatthtcta	taagtattta	cgtctgtttac	acagtaatcg	129660
gagthtatttg	tagtattcat	atctgtgtaa	atgtcacaaat	accaaggthtt	tctaaaaggt	129720
thgtthttcgt	cgtgacattt	aaatathatcg	gaaaagcaaa	accacaaaaa	atctthtgthc	129780
aaagccaaaac	taatatcagt	aactagattc	aatthtttctt	cgtcaataat	thcaaaaatta	129840
taaaatacgg	tataggcaat	accataattg	aaccattthgt	cgttacggca	ccatthttthc	129900
catctthttta	tatattgtag	catctggttc	caattgattt	cttcgthtttt	acacgcaatt	129960
tcgctthtcga	cagacgaata	ataccatcca	gacggttagag	caatacgaat	atgthtccaat	130020
acagccatat	atthctthttc	gatacgaaca	thgtgataca	caactthgtaa	tagactcaat	130080
gtacgcagac	tcgatggtgt	acacattthtg	thtagattcct	aacgatgcga	atgctgaata	130140
gcattattgt	thaaaacgatt	atatagtaat	tattaatcta	atctthgacat	tatcattthta	130200
thgataaaaa	tagatatgat	aaaattatac	tatataaatc	aaaacagaat	thcatttaatt	130260
acagthttthta	tgattgtaca	aacagtctat	aaccaacat	gtgtaacgtg	thggccagthgg	130320
thtaaccgtgt	gctthtgcaaa	ctagtcatgc	aaaatthtgthc	caaaatathat	ggcaatatac	130380
aatthttthata	tctgatggggc	aacaagccaa	aggaaattca	agaggaaaaa	gccaattthca	130440
acgaactata	thacaagthc	aaagtgtthta	gatcacaaat	gcccgcacatg	aattgtgaaa	130500
ctthttgctca	taaaattgatt	gaccagaaaa	tattgtattg	cagagaaatt	cataattthgt	130560
atthtgaactt	thttatattgt	thctacaaaac	aatactthtga	tacgctaaag	atthgactgca	130620
atathttthta	ggattthgata	gatgacgatg	taccattgca	agatthttgaa	gagthtaaatg	130680
thgtthctact	cgacaataac	ataccaatgt	atacggcttht	gtgtgatgat	gtgthttgaaa	130740
agaaaacat	tatacaagat	atagaatathg	thaatgaaaaa	aatathgcgtht	gaaggagcgt	130800
acgtgccatt	tcaagaagaa	atthttgcaat	atcaaatctt	thttgcaagaa	tatgaagatt	130860
tctgtcgtcg	thgttgaaaaat	thgttaataaa	actaaataaa	ctthtthaaat	aaataththaa	130920
catacacttht	tathttctaaa	ataagthattt	thttctctatt	gthtcaagatt	gtgaaaaatc	130980
aaatathccca	ta					130992



- ②<sup>1</sup> N.º solicitud: 201430956  
 ②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 24.06.2014  
 ③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: **A01N63/02** (2006.01)  
**C12N7/02** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ <sup>6</sup> Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Nº de acceso: AP010907 de base de datos ENA; 11.10.2008 [Recuperada el 23.04.2015], OGEMBO J.G. et al. Helicoverpa armigera NPV NNg1 DNA, complete genome.	1-39
A	EP 0908099 A1 (NESTLE SA) 14.04.1999, ejemplo 4, tabla 3.	32-39
A	ARRIZUBIETA, M. et al., "Selection of a nucleopolydedrovirus isolate from Helicoverpa armigera as the basis for a biological insecticide. Pest Management Science 70, págs. 967-976. Resumen.	1-39
A	ZHONG-JIAN GUO et al. Biological Comparison of Two Genotypes of Helicoverpa armigera Single-Nucleocapsid Nucleopolyhedrovirus. BioControl, 20060622 Kluwer Academic Publishers, Do 22.06.2006 VOL: 51 No: 6 Págs: 809-820 ISSN 1573-8248 Doi: doi:10.1007/s10526-006-9008-6 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	1-22,31-39
A	CHRISTIAN P D et al. A rapid method for the identification and differentiation of Helicoverpa nucleopolyhedroviruses (NPV Baculoviridae) isolated from the environment. Journal of virological methods Netherlands Jul 2001 (07.2001) VOL: 96 No: 1 Págs: 51-65 ISSN 0166-0934 (Print) Doi: pubmed:11516489 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	31
A	ROWLEY DANIEL L et al. Genetic variation and virulence of nucleopolyhedroviruses isolated worldwide from the heliothine pests Helicoverpa armigera, Helicoverpa zea, and Heliothis virescens. Journal of invertebrate pathology United States Jun 2011 (06.2011) VOL: 107 No: 2 Págs: 112-126 ISSN 1096-0805 (Electronic) Doi: doi:10.1016/j.jip.2011.03.007 pubmed:21439295 Todo el documento.	1-39
A	FIGUEIREDO ELISABETE et al. Diversity of Iberian nucleopolyhedrovirus wild-type isolates infecting Helicoverpa armigera (Lepidoptera: Noctuidae). Biological Control JUL 2009 (07.2009) VOL: 50 No: 1 Págs: 43-49 ISSN 1049-9644(print) ISSN 1090-2112(electronic) Doi: doi:10.1016/j.biocontrol.2009.02.005	1-22,31-39

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
23.06.2015

Examinador  
M. L. Serriá Ramírez

Página  
1/5



Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A01N, C12N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, Bases de Datos de secuencias del sistema EBI, DGENE, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP, Buscadores de internet (google, google Scholar)

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.06.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-39	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-39	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Nº de acceso: AP010907 de base de datos ENA; 11.10.2008 [Recuperada el 23.04.2015], OGEMBO J.G. et al. <i>Helicoverpa armigera</i> NPV NNg1 DNA, complete genome.	
D02	EP 0908099 A1 (NESTLE SA)	14.04.1999
D03	ARRIZUBIETA, M. et al., "Selection of a nucleopolyhedrovirus isolate from <i>Helicoverpa armigera</i> as the basis for a biological insecticide. <i>Pest Management Science</i> 70, págs. 967-976. Resumen.	
D04	ZHONG-JIAN GUO et al. Biological Comparison of Two Genotypes of <i>Helicoverpa armigera</i> Single-Nucleocapsid Nucleopolyhedrovirus. <i>BioControl</i> , 20060622 Kluwer Academic Publishers, Do 22.06.2006 VOL: 51 No: 6 Págs: 809-820 ISSN 1573-8248 Doi: doi:10.1007/s10526-006-9008-6 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	22.06.2006
D05	CHRISTIAN P D et al. A rapid method for the identification and differentiation of <i>Helicoverpa</i> nucleopolyhedroviruses (NPV Baculoviridae) isolated from the environment. <i>Journal of virological methods Netherlands</i> Jul 2001 (07.2001) VOL: 96 No: 1 Págs: 51-65 ISSN 0166-0934 (Print) Doi: pubmed:11516489 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	30.06.2001
D06	ROWLEY DANIEL L et al. Genetic variation and virulence of nucleopolyhedroviruses isolated worldwide from the heliothine pests <i>Helicoverpa armigera</i> , <i>Helicoverpa zea</i> , and <i>Heliothis virescens</i> . <i>Journal of invertebrate pathology United States</i> Jun 2011 (06.2011) VOL: 107 No: 2 Págs: 112-126 ISSN 1096-0805 (Electronic) Doi: doi:10.1016/j.jip.2011.03.007 pubmed:21439295 Todo el documento.	31.05.2011
D07	FIGUEIREDO ELISABETE et al. Diversity of Iberian nucleopolyhedrovirus wild-type isolates infecting <i>Helicoverpa armigera</i> (Lepidoptera: Noctuidae). <i>Biological Control</i> JUL 2009 (07.2009) VOL: 50 No: 1 Págs: 43-49 ISSN 1049-9644(print) ISSN 1090-2112(electronic) Doi: doi:10.1016/j.biocontrol.2009.02.005	30.06.2009

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud (documento base) se refiere a un nuevo genotipo de un nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera* (HearSNPV). La solicitud contiene 6 reivindicaciones independientes y 37 reivindicaciones dependientes.

**Reivindicaciones 1-30: Nuevo genotipo de HearSNPV y cuerpo de oclusión y composiciones que lo contienen**

Se considera que el documento más cercano del estado de la técnica es el documento D01, correspondiente a los aislados de Ogembo et al., con un 95,8% de identidad respecto al aislado LB6 de la invención. Las secuencias no son idénticas, por lo que el objeto de la reivindicación independiente 1 del documento base es, por tanto, nuevo (art. 6.1. de la LP).

En cuanto a la actividad inventiva, aunque el genotipo descrito en D01 es de la misma especie que el del documento base y se emplea para el mismo uso (biocida frente a *H. armigera*), se considera que existe un efecto técnico nuevo asociado al genotipo descrito en el documento base, ya que se aportan gran cantidad de datos experimentales comparativos que avalan su actividad muy superior, así como su mayor rendimiento productivo respecto a los genotipos conocidos y a otros insecticidas químicos. Por tanto, los nuevos genotipos de la reivindicación 1 tendrían actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

El documento D01 no revela ni tampoco hay sugerencias que dirijan al experto en la materia hacia la invención definida en la primera reivindicación del documento base. Ninguno de los documentos citados en el IET, o cualquier combinación relevante de ellos revela un genotipo con las mismas propiedades que el descrito en la primera reivindicación del documento base. Por lo tanto, los documentos del IET reflejan el estado de la técnica. En consecuencia, se considera que R1 también implica actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

Las reivindicaciones R2-R30 son directa o indirectamente dependientes de la reivindicación R1 y como ella también cumplen los requisitos de novedad (art. 6.1. de la LP) y actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

**Reivindicación 31: Método de identificación del nuevo genotipo de HearSNPV**

El documento más relevante para esta reivindicación es el D05, que describe un método análogo al de la invención, pero para otros genotipos de HearSNPV. Dado que se han considerado los nuevos genotipos como nuevos e inventivos, también lo será el método que los emplea. La reivindicación se considera, por tanto, nueva e inventiva (arts. 6.1 y 8.1. de la LP)

**Reivindicaciones 32-39: Uso de la composición de HearSNPV como insecticida**

El documento más próximo a la reivindicación 32 es el D02, que divulga el uso de baculovirus NPV para erradicar larvas de *Heliothis armigera* (denominación antigua de *Helicoverpa armigera*), especialmente en forma de composición insecticida (véanse Ej. 4 y Tabla 3). Dado que los genotipos son nuevos, cualquier uso de los mismos es, asimismo, nuevo (art. 6.1 de la LP).

Las diferencias entre el documento D02 y la reivindicación del documento base se basan en que existe un efecto técnico nuevo asociado al genotipo descrito en el documento base, ya que su actividad insecticida y su rendimiento productivo son muy superiores respecto a los genotipos conocidos y a otros insecticidas químicos. Por tanto, el uso de los nuevos genotipos como insecticidas tendría actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

El documento D02 no revela, ni tampoco hay sugerencias, que dirijan al experto en la materia hacia la invención definida en la primera reivindicación del documento base. Ninguno de los documentos citados en el IET, o cualquier combinación relevante de ellos revela un genotipo con las mismas propiedades que el descrito en la primera reivindicación del documento base. Por lo tanto, los documentos del IET reflejan el estado de la técnica. En consecuencia, se considera que R32 también implica actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

Las reivindicaciones R33-R39 son dependientes de la reivindicación R32 y como ella también cumplen los requisitos de novedad (art. 6.1. de la LP) y actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).