

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

21 Número de solicitud: 201430956

15 Folleto corregido: A1

Texto afectado: Reivindicaciones

48 Fecha de publicación de la corrección: 14.12.2016

51 Int. Cl.:

A01N 63/02 (2006.01)

C12N 7/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE CORREGIDA

A9

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 oclusión de HearSNPV.

ES 2 555 165 A9

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). 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#). 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

5 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*.

10 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).

15 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).

20 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
5 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
10 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
15 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 interespecífica, los baculovirus presentan una gran
20 diversidad intraespecífica, 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
25 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 dan 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
30 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.

5 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
 10 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:

15 - 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
 20 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
 25 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
 30 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

- 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 *Bgl*II y *Xba*I 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 *Bgl*II, *Xba*I y *Hind*III (Tabla 2).

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 *Bgl*II, *Xba*I y *Hind*III y tamaño total estimado de los genomas (Ogembo et al., 2007).

Fragmento	<i>Bgl</i> II						<i>Xba</i> 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
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

ES 2 555 165 A9

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 patógeno 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).

5 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 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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),

30 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).

- 5
- 10 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.

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 una 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:

- 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);
- ii) analizar el fragmento amplificado para determinar su tamaño o su secuencia;
- iii) digerir el fragmento amplificado con la endonucleasa *NdeI*;
- 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:
 - 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 *NdeI* 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:
- 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);
 - 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.

10 Descripción de las figuras

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.

15 **Figura 2.** Perfiles de restricción del aislado HearSNPV-G4 obtenidos tras la digestión del ADN genómico con las endonucleasas *Bam*HI, *Bg*II, *Eco*RI, *Hind*III, *Kpn*I, *Pst*I, *Sac*I y *Xho*I. A la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular Lambda (λ) digerido con *Bam*HI-*Eco*RI-*Hind*III, y sus tamaños se indican en kilobases (Chen et al., 2000).

20 **Figura 3.** Perfiles de restricción de distintos aislados de HearSNPV: NNg1 (procedente de Kenia), NS2 (Sudáfrica), NMa1 (Kenia), NZ3 (Zimbabwe) y NT1 (Tailandia) obtenidos tras la digestión del ADN genómico con las endonucleasas *Bg*II (A) y *Xba*I (B). A la izquierda de las figuras se muestra el marcador de peso molecular Lambda (λ) digerido con *Hind*III (MI) y con *Eco*RI-*Hind*III (MII), y sus tamaños se indican en kilobases (Ogembo et al., 2007).

25 **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 *Bg*II; a la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular Lambda (λ) digerido con *Hind*III, 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 *Eco*RI; a la
30 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).

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.

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 ($P < 0,05$).

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-ocuida 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 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 ($P < 0,05$).

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 ($P > 0,05$).

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.

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 ($P < 0,05$).

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 ($P < 0,05$).

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 (μ l) y C) HearSNPV (cuerpos de oclusión). Las barras verticales indican el error estándar.

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 ($P < 0,05$).

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 ($P < 0,05$).

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 ($P < 0,05$).

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.

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 (μ l), D) Turex (mg) y E) Dursban (mg). Las barras verticales indican el error estándar.

30 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:

- 5 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).
- 10 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).
- 15 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
- 20 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.

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

30 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

ES 2 555 165 A9

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
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

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.

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).

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 *NdeI* de los fragmentos amplificados utilizando cebadores específicos que amplifican, por ejemplo, en una de las siguientes regiones alternativas:

- 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 *NdeI*

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.

- 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 *NdeI* 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).

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 *NdeI* 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 *NdeI* 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).

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-ocuidos 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 (L₅) e incubándolas con dieta a 30°C, se consiguen del orden de 5×10^{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-ocluida 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-ocuidos 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.

5 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-ocluida seleccionada a una concentración letal al 95% (CL₉₅). 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.

15 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% estreptomycin, 0,04% clortetraciclina hidrocloreto, 0,1% nipagina, 0,1% nipasol, 20 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:

- 5 i) larvas de *H. armigera* de los estadios tercero (L₃), cuarto (L₄) y quinto (L₅), 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 L₅ la concentración de $1,5 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml;
- 10 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 larvares 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 (CL₉₅), 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 5×10^9 cuerpos de oclusión/larva en un periodo de 5 a 6 días. Así, infectando 100 larvas se obtendrían del orden de 5×10^{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*.

25 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.

30 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*.

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 (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.

10 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 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 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 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 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 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 distintas combinaciones y distintos tipos de mezclas.

5 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 (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
10 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 insecticidas biológicos con mayor actividad contra plagas de insectos. Por ello, se propone su
15 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*.

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
20 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. 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.

25 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 de tomate en invernadero como al aire libre.

30 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*.

5 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;

10 b) sus mezclas, en particular la mezcla co-ocluída 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®;

15 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.

Ejemplos

20 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 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).

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 x 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 10⁶ 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°C hasta su caracterización molecular y biológica.

25 - 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 (CL₉₀) de 10⁶ 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 µm 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 2×10^6 células HzAM1 en placas de seis pocillos (35 mm de diámetro) a 27°C durante tres horas para permitir la deposición de las células. Pasado este tiempo se sustituyó el medio por 100 µl de las diluciones de hemolinfa. Al cabo de una hora se

5 sustituyó el inóculo viral contenido en las diluciones de hemolinfa por medio EX-CELL 420 nuevo con antibióticos al 1% (penicilina-estreptomicina) (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

10 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

15 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

20 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

25 suspensión de células HzAM1 a una concentración de 2×10^5 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

30 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

35 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 10⁹ cuerpos de oclusión con una solución alcalina (1 volumen de Na₂CO₃ 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 10⁹ cuerpos de oclusión/ml se incubaron con 100 µl de carbonato de sodio (Na₂CO₃) 0,5 M, 50 µl de SDS al 10% (peso/volumen) y 250 µl de H₂O 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).

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

5 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 (10⁹ cuerpos de oclusión/ml) con 500 µl de carbonato de sodio (Na₂CO₃) 0,1 M, y tras

10 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

15 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

20 (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

25 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

30 500 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.

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.

5 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
 10 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
 15 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-occluir 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
 20 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
 25 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),
 30 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).

- 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 H₂O, 2,5 µl de tampón polimerasa (10x), 0,75 µl de cloruro de magnesio (50 mM MgCl₂), 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

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, CL₅₀), 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 CL₅₀ de los distintos genotipos, de las mezclas de estos y del aislado HearSP1 se utilizaron cinco concentraciones virales: $5,7 \times 10^5$, $1,9 \times 10^5$, $6,3 \times 10^4$, $2,1 \times 10^4$ y $7,0 \times 10^3$ 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_{90} (concentración que mata aproximadamente al 90% de las larvas inoculadas) de cada virus calculada en los ensayos de patogenicidad descritos anteriormente ($2,0 \times 10^5$, $1,8 \times 10^5$, $9,9 \times 10^4$, $1,5 \times 10^5$, $1,5 \times 10^5$, $2,5 \times 10^5$, $3,5 \times 10^5$, $1,5 \times 10^5$, $9,8 \times 10^4$, $1,0 \times 10^5$, $1,5 \times 10^5$, $1,2 \times 10^5$, $1,8 \times 10^5$, $9,3 \times 10^4$, $1,2 \times 10^5$, $5,8 \times 10^4$ y $5,1 \times 10^4$ 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) (Crawley, 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.

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.

5 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 intrahemocélica y se analizó el ADN viral de los cuerpos de oclusión obtenidos con las endonucleasas *BglII* y *EcoRI* como se menciona en la sección de material y métodos. Todos los clones/pocillos obtenidos a

10 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

15 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

20 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

25 La digestión del ADN viral de los distintos genotipos con la endonucleasa de restricción *EcoRI* 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 *EcoRI*-B del genotipo HearLB4 (11,0 kb) es mayor que en los genotipos HearLB2, HearLB3 y HearLB6 (10,5 kb), los genotipos

30 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 (*EcoRI*-D), HearSP1A (*EcoRI*-D) y HearSP1B (*EcoRI*-E) presentan un fragmento único común a los tres genotipos (9,20 kb), mientras que en los genotipos HearLB2 (*EcoRI*-D), HearLB3 (*EcoRI*-D), HearLB4 (*EcoRI*-D),

HearLB5 (*EcoRI*-C) y HearLB6 (*EcoRI*-D) dicho fragmento es de 9,38 kb. El fragmento *EcoRI*-E (9,01 kb) del genotipo HearLB1 sólo está presente en este genotipo, al igual que el fragmento *EcoRI*-E (8,70 kb) del genotipo HearLB4 que sólo se encuentra en el genotipo HearLB5 (*EcoRI*-D). Por otro lado, el fragmento *EcoRI*-F (7,16 kb) del genotipo HearSP1A solo se localiza en el perfil del genotipo HearLB2 (*EcoRI*-F), aunque su tamaño es menor (7,10 kb), mientras que el fragmento *EcoRI*-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 (*EcoRI*-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.

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

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 *EcoRI* 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 *BglII* 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.

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 *EcoRI*. 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).

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 *EcoRI*, y tamaño total estimado de los genomas.

ES 2 555 165 A9

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
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

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.

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:

- 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),

- 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.

Para poder diferenciar los genotipos de forma clara, los fragmentos amplificados por PCR para la hr1 y hr5 se digirieron con la endonucleasa *NdeI*. 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 *NdeI* 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 *NdeI* 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.

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 la 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.

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 *NdeI*, tamaño de dichos fragmentos y número de referencia de la secuencia del fragmento amplificado por PCR.

Cebadores (secuencia)	Genotipo	Tamaño amplicón	Nº fragmentos generados tras digestión <i>NdeI</i>	Tamaño fragmentos generados tras digestión <i>NdeI</i>	SEQ ID NO
F-hr1 (SEQ ID NO:1)	HearSP1B	2.177	6	857, 508, 481, 306, 78, 47	5
	HearLB6	2.117	5	1.210, 475, 307, 78, 47	6
R-hr1 (SEQ ID NO:2)	HearG4	2.358	6	1.251, 425, 383, 189, 77, 33	
	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	
F-hr5 (SEQ ID NO:3)	HearSP1B	2.326	4	1.120, 917, 211, 78	7
	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

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 L₄ 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

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 CL₅₀ 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 CL₅₀ de los distintos genotipos respecto al aislado silvestre HearSP1.

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 ₅₀ (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 ⁴	1	-	-	102,8 a*	100,0	105,7
Genotipos individuales	HearSP1A	2,4 x 10 ⁴	1,5	0,8	2,7	99,6 a	96,5	102,8
	HearSP1B	1,3 x 10 ⁴	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).

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).

Además, los genotipos HearSP1A ($5,2 \times 10^7$ cuerpos de oclusión/larva) y HearSP1B ($5,3 \times 10^7$ cuerpos de oclusión/larva) son igual de productivos que el aislado HearSP1 ($7,3 \times 10^7$ 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.

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.

La Tabla 8 muestra los valores de la CL_{50} 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_{50} se solapan ampliamente en todos los tratamientos, lo que indica que la patogenicidad es similar para los genotipos puros y el aislado HearSP1.

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_{50} (cuerpos de oclusión/ml)	Potencia relativa	Límites fiduciales 95%		TMM (h)	Límites fiduciales 95%	
				Inferior	Superior		Inferior	Superior
Genotipos individuales	HearLB1	$1,2 \times 10^4$	1	-	-	109,8 a*	108,1	111,5
	HearLB2	$1,6 \times 10^4$	0,8	0,4	1,4	108,0 a	106,4	109,7
	HearLB3	$1,5 \times 10^4$	0,8	0,4	1,5	116,3 bc	114,5	118,2
	HearLB4	$1,6 \times 10^4$	0,7	0,5	1,4	118,4 c	116,9	119,9
	HearLB5	$1,4 \times 10^4$	0,8	0,5	1,5	109,1 a	107,3	110,9
	HearLB6	$1,3 \times 10^4$	0,9	0,5	1,6	108,9 a	107,4	110,6
Aislado	HearSP1	$1,6 \times 10^4$	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, $P < 0,05$).

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).

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

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:

- 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).

- 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.

- 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.

5 - 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 una proporción tras una epizootia puede tener algún significado a nivel biológico.

- 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.

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

15 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.

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 ₅₀ (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 ⁴	1	-	-	108,1 a*	105,7 110,4
	HearSP1B	1,1 x 10 ⁴	1,4	0,9	2,1	112,4 ab	109,9 114,9
	HearLB1	1,6 X 10 ⁴	1,0	0,7	1,5	112,3 b	110,8 113,8
	HearLB3	1,5 X 10 ⁴	1,1	0,8	1,8	113,5 b	112,0 115,0
	HearLB6	1,3 X 10 ⁴	1,2	0,9	1,9	109,5 ab	107,8 111,3
Mezclas co-ocuidas	HearSP1A:SP1B (1:1)	1,7 x 10 ⁴	0,9	0,6	1,4	108,2 a	106,0 110,5
	HearSP1A:SP1B (1:2)	1,2 x 10 ⁴	1,3	0,8	2,0	110,9 ab	108,6 113,2
	HearLB1:LB3	1,6 X 10 ⁴	1,0	0,7	1,5	115,8 b	114,3 117,3
	HearLB3:LB6	2,1 X 10 ⁴	0,8	0,5	1,2	114,1 b	112,8 115,5

HearLB1:LB3:LB6	1,1 X 10 ⁴	1,5	0,9	2,3	108,7 ab	107,3	110,1
HearLBmix	1,4 x 10 ⁴	1,1	0,7	1,8	115,3 b	113,6	117,1
HearSP1B:LB1	9,8 x 10 ³	1,6	1,1	2,4	112,8 b	110,6	115,3
HearSP1B:LB6	5,7 x 10 ³	2,8	1,8	4,3	108,8 ab	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).

La Tabla 9 muestra los valores de la CL₅₀, 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 10³ 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 x 10⁸, 5,7 x 10⁸, 5,7 x 10⁸ y 4,0 x 10⁸ 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 x 10⁸, 2,5 x 10⁸, 3,7 x 10⁸, 2,2 x 10⁸, 2,5 x 10⁸ y 1,6 x 10⁸ 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 x 10⁷, 1,4 x 10⁸ y 9,3 x 10⁷ 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 prevé 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-ocluida 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*, L₃, L₄ y L₅, tanto en larvas sanas como infectadas con la CL₉₀, 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 L₃, L₄ y L₅, 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 L₃ y L₄, y entre larvas sanas e infectadas (observándose alrededor de un 30% de canibalismo) (Tukey, P>0,05). Sin embargo, en el estadio L₅ 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 L₅ 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

- 5 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).

10 Para seleccionar el estadio y el momento de inoculación se realizó el estudio con los tres últimos estadios larvarios, L₃, L₄ y L₅, 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 15 estadio se infectó con tres concentraciones diferentes del virus, correspondientes a las CL₈₀ (1,5 x 10⁵, 4,8 x 10⁵ y 5,5 x 10⁶ cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L₃, L₄ y L₅, respectivamente), CL₉₀ (6,1 x 10⁵, 2,4 x 10⁶ y 2,5 x 10⁷ cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L₃, L₄ y L₅, respectivamente) y CL₉₅ (1,9 x 10⁶, 9,1 x 10⁶ y 1,5 x 10⁸ cuerpos de 20 oclusión/ml, para los estadios L₃, L₄ y L₅, 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 25 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 30 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_4 y a L_5 y las L_5 recién mudadas produjeron significativamente más cantidad de cuerpos de oclusión que el resto de las larvas (entre $5,6$ y $9,1 \times 10^9$ 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_4 y a L_5 presentaron un porcentaje de mortalidad mucho menor que las inoculadas recién mudadas a L_5 , por lo que la producción final de cuerpos de oclusión fue menor (Fig. 15B). Las larvas L_5 inoculadas recién mudadas con la CL_{95} produjeron $6,9 \times 10^{11}$ cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas, frente a $1,6 \times 10^{11}$ - $4,2 \times 10^{11}$ cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas un día después de mudar a L_5 .

Por tanto, el estadio óptimo para la producción de la mezcla de genotipos HearSP1B:LB6 en larvas de *H. armigera* es L_5 inoculándolas recién mudadas con la CL_{95} ($1,5 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml). Este tratamiento produce una mortalidad cercana al 100% y es el tratamiento que alcanza una productividad ($6,9 \times 10^{11}$ 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_5 recién mudadas con la CL_{95} (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 ($F_{2,12}=0,30$; $P > 0,05$) (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 despues de la infección, de larvas L₅ de *H. armigera* infectadas con la CL₉₅ 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).

5

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 (10^9 , 10^{10} y 10^{11} 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 (L₂). 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 10^9 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^{10} y 10^{11} cuerpos de oclusión/litro se obtuvo una mortalidad del 100% de todas las larvas de todos los días de recogida (Fig. 17).

5 La concentración de 1×10^{10} 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)

10 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 1×10^{13} cuerpos de oclusión/Ha (equivalente a 10^{10} cuerpos de oclusión/litro, al usarse unos 1.000 litros/Ha). En el presente estudio, la
15 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).

20 - 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).

25 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
30 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 L₂ en los frutos (seleccionados al azar) de cada una de las plantas de tomate. Al día siguiente se aplicaron los distintos tratamientos.

5 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.

10 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).

15 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
20 una larva L₂ 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
25 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
30 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).

- 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).

- 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).

- 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.

5 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
10 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.

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
15 agruparon por medias quincenales y fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SYSTAT (1990).

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
20 8 repeticiones.

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
25 embargo, en la segunda y tercera quincena en las parcelas control hubo un porcentaje de 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
30 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, $P > 0,05$).

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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:

5

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

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.
- 30 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 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.
- 5 Clavijo, G., Williams, T., Muñoz, D., Caballero, P, López-Ferber, M., 2010. Mixed genotype 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.
- 10 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.
- 15 Erlandson, 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.
- 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, 20 165-169.
- 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.
- 25 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.
- 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.
- 30 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.

- 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 Ratón, Florida.
- 5 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.
- 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.
- 10 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.
- 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
15 nucleopolyhedrovirus isolates. Journal of Invertebrate Pathology 110, 33-47.
- 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.,
20 Theilmann, D.A., Thiem, S.M., Vlask, J.M., 2006. On the classification and nomenclature of baculoviruses: a proposal for revision. Archives of Virology 151:1, 257-266.
- 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.
25 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.
- 30 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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*. ICRIAT, Pantanchera, India.
- 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.
- 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.). *Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Academic Press, San Diego, California.
- 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.
- 15 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: 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 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.
- 25 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. *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).

2. Un nucleopoliedrovirus simple aislado según la reivindicación 1, que está en forma de:
 - 10 i) partícula vírica completa (virión),
 - ii) cuerpo de oclusión (OB).

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-
15 4807).

4. Cuerpo de oclusión según la reivindicación 3, que contiene viriones de genotipos diferentes.

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).

- 20 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.

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
25 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.

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.
- 5 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.
- 10 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.
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).
- 15 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.
- 20 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.
17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, que está en forma acuosa.
- 25 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.
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.
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.
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.
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;
 - 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;
 - 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,
- 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
5 larva se suministra:

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.

20 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.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que la concentración es de $1,8 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml.

25 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.

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.

31. Un método para identificar en una muestra la presencia de un nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* de un genotipo seleccionado entre HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), comprende las etapas de:

- 5
- 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
 - 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*;

10

 - 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 (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) si:
 - a) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 tiene:
 - 15 i) un tamaño de 2.177 (HearSNPV-SP1B) ó 2.117 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;
 - ii) la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *NdeI* 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

20 (HearSNPV-LB6);

o, alternativamente,
 - b) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4 tiene:
 - 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

25 de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 3 fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos (HearSNPV-LB6);
 - 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.

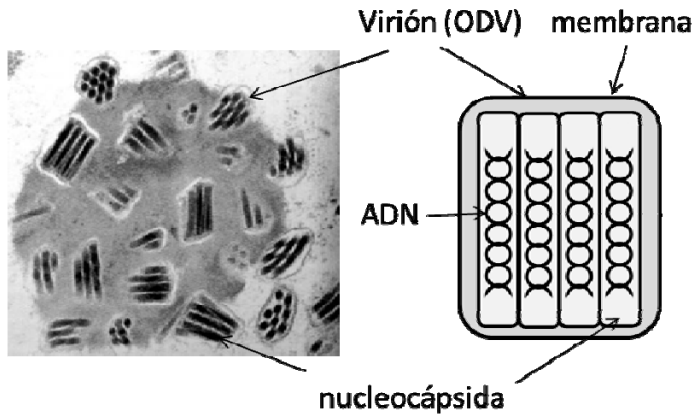
30

33. Uso según la reivindicación 32, para controlar plagas de los géneros *Helicoverpa* o *Heliothis*.
34. Uso según la reivindicación 33, para controlar plagas del género *Helicoverpa*.
35. Uso según la reivindicación 34, para controlar plagas de *Helicoverpa armigera*.
- 5 36. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 como insecticida para plantas.
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 y en el que la dosis es de entre 10^6
10 y 10^{10} cuerpos de oclusión/ml.

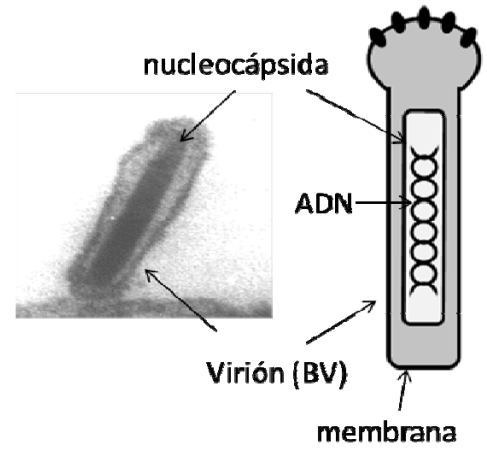
Fig. 1

A)

Virión derivado del cuerpo de oclusión (ODV)

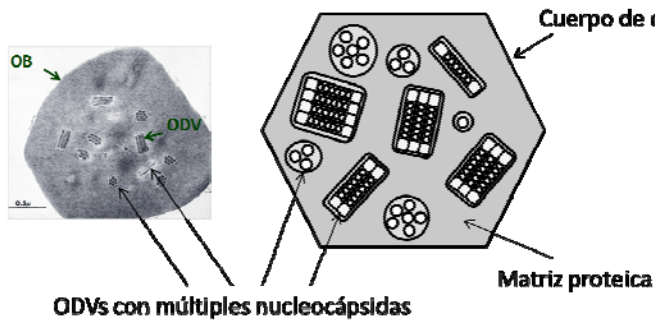


Virión brotado (BV)



B)

Múltiple (MNPV)



Simple (SNPV)

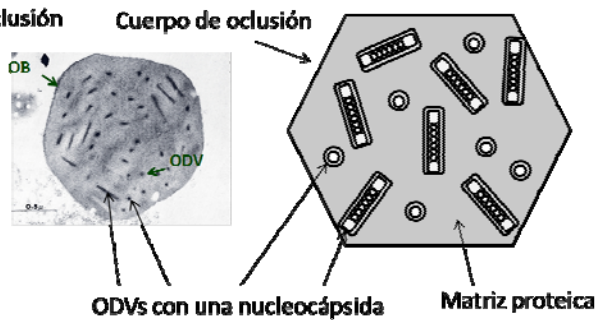


Fig. 2

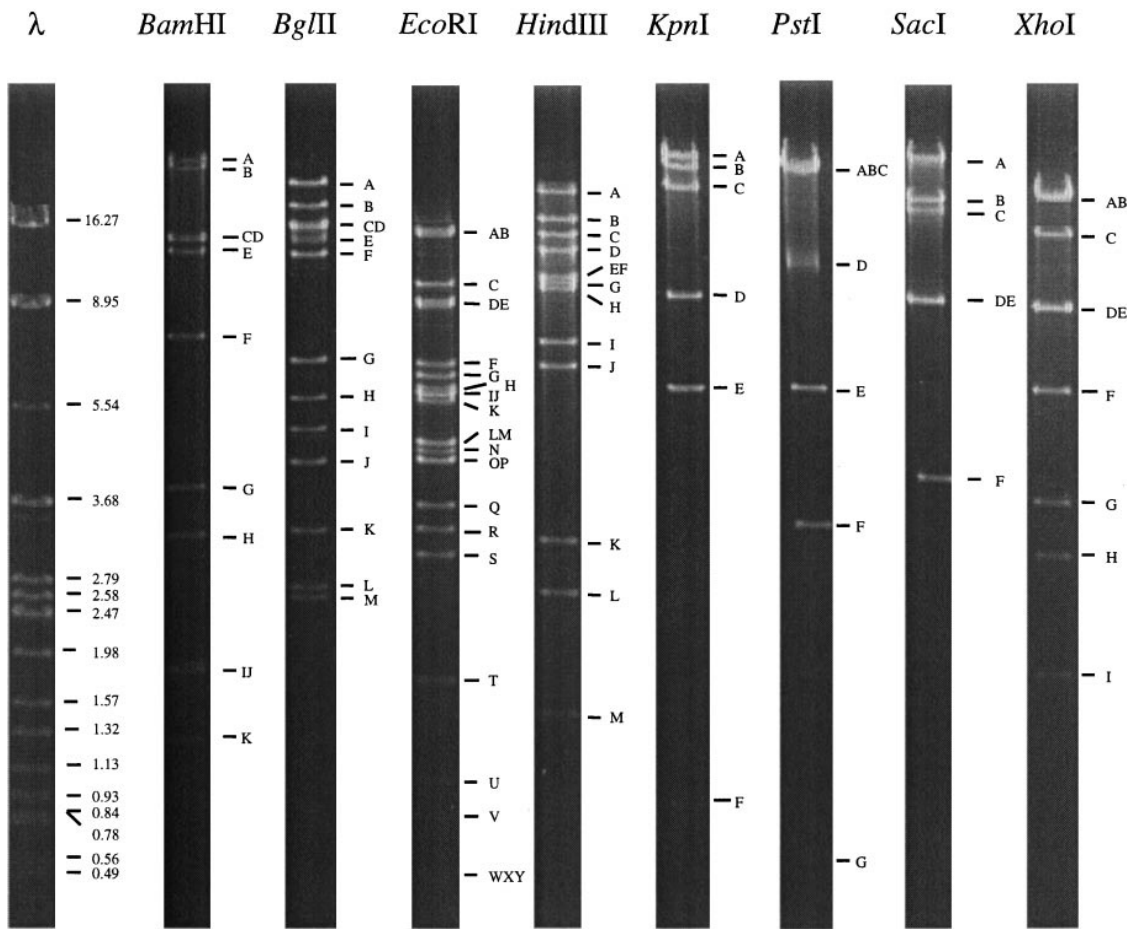
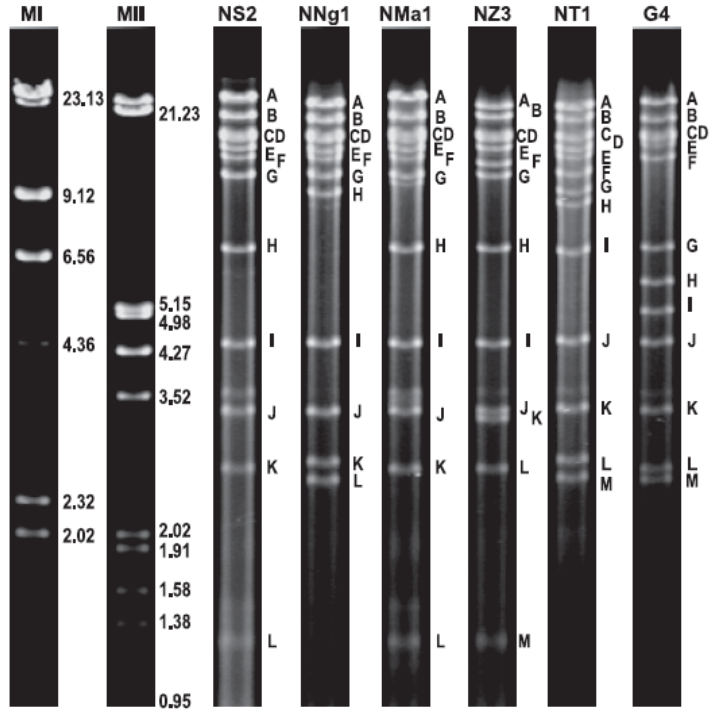


Fig.3

A. *Bgl*II



B. *Xba*I

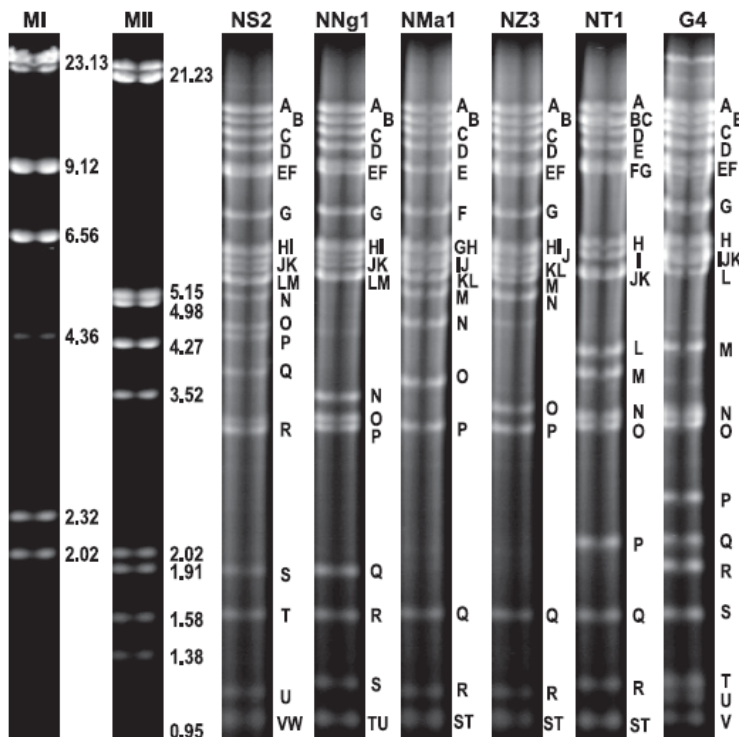
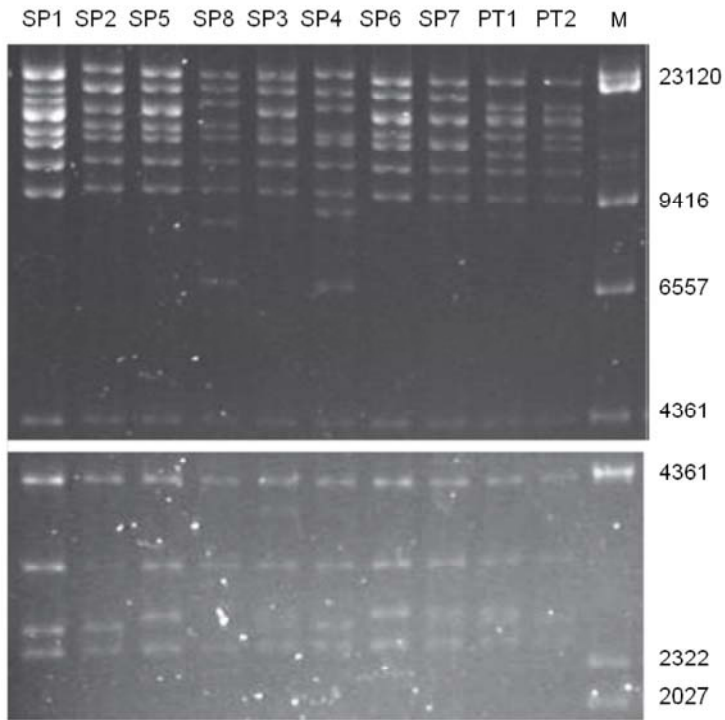


Fig. 4

A)



B)

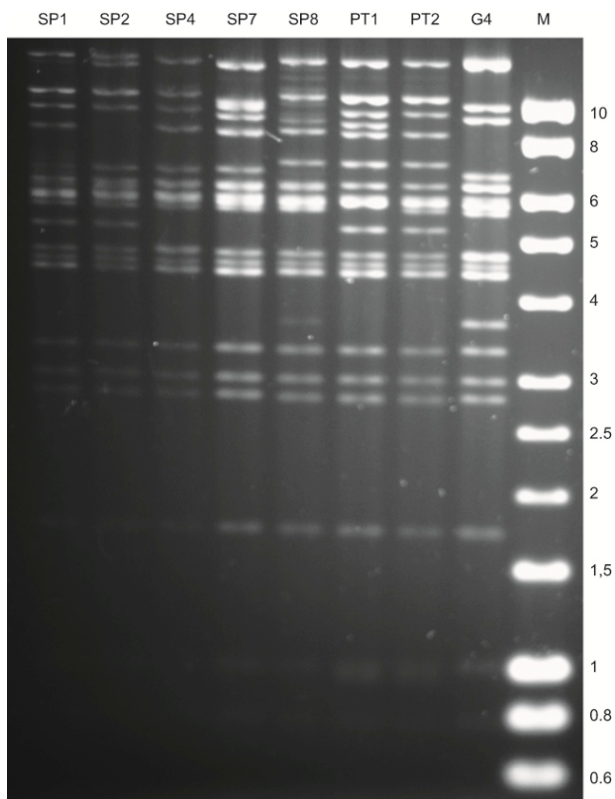
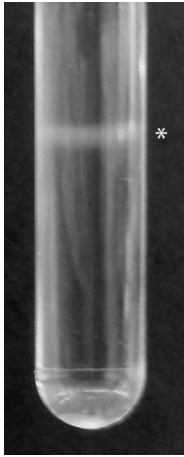


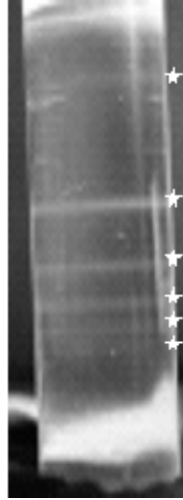
Fig. 5

A)



HearSNPV

B)



AcMNPV

Fig. 6

Mezcla de cuerpos de oclusión de distintos genotipos

Mezcla co-ocluida de distintos genotipos

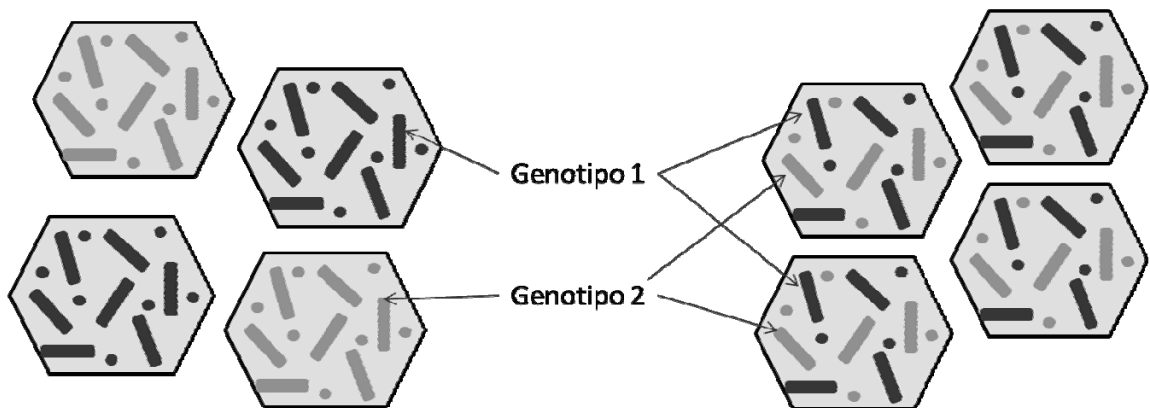
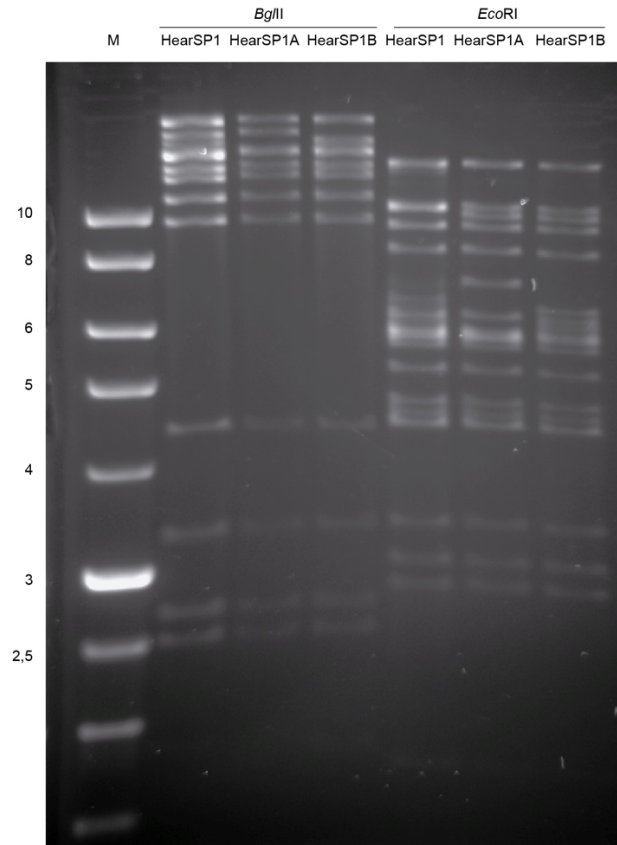
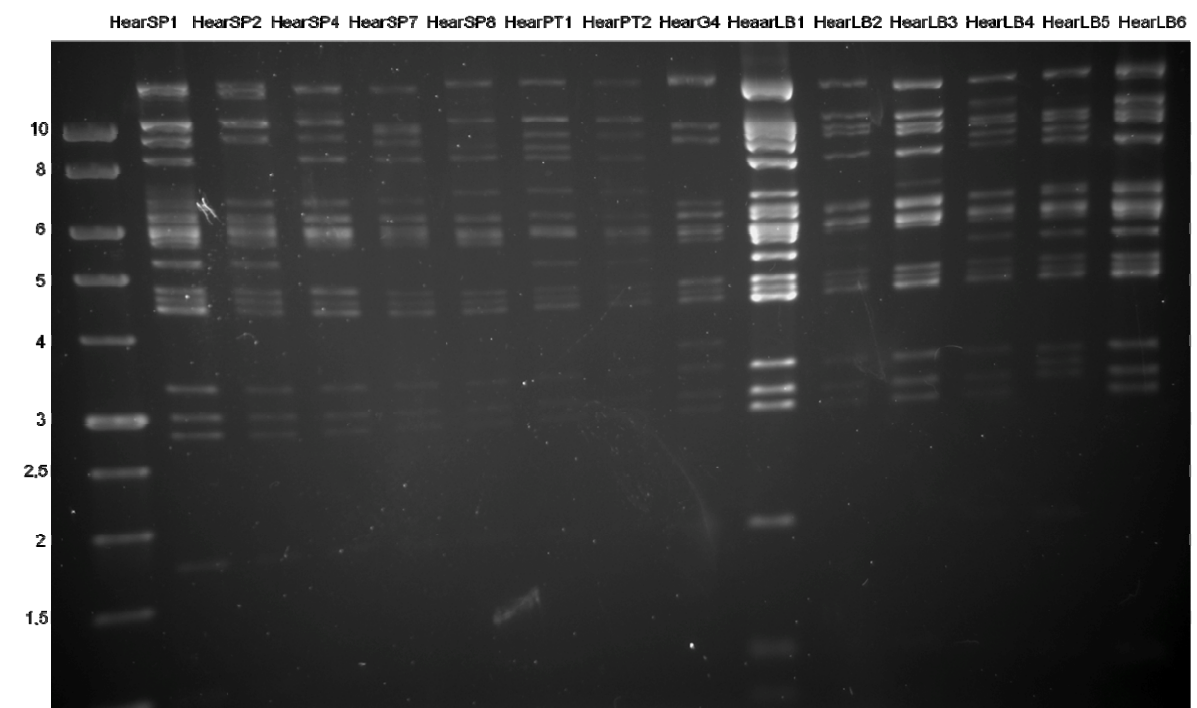


Fig. 7

A)



B)



C)

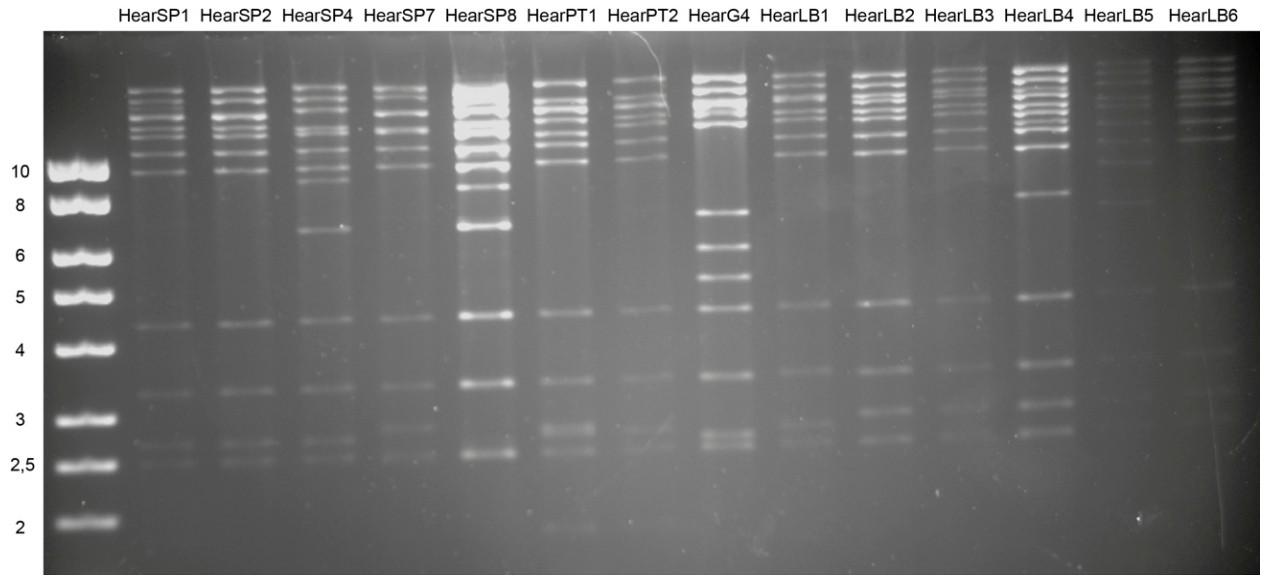
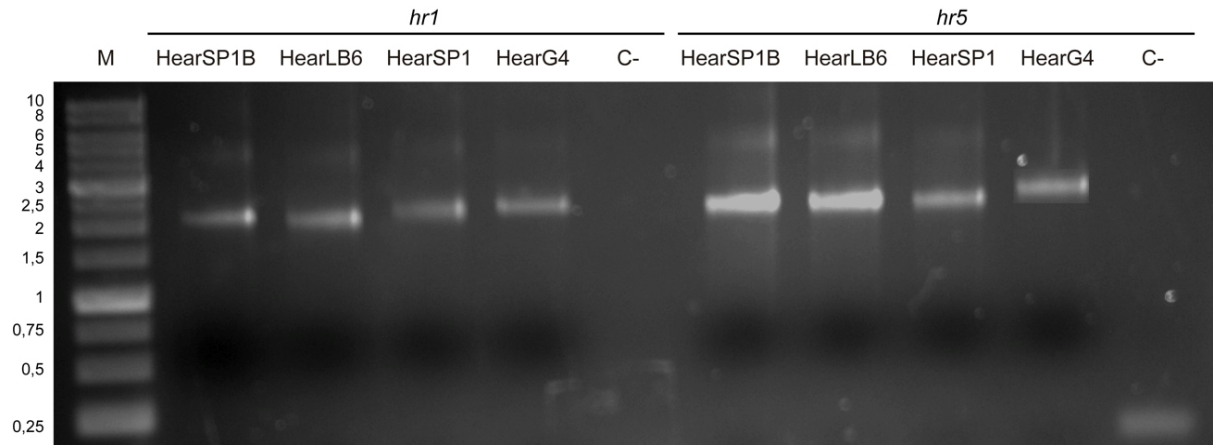


Fig. 8

A)



B)

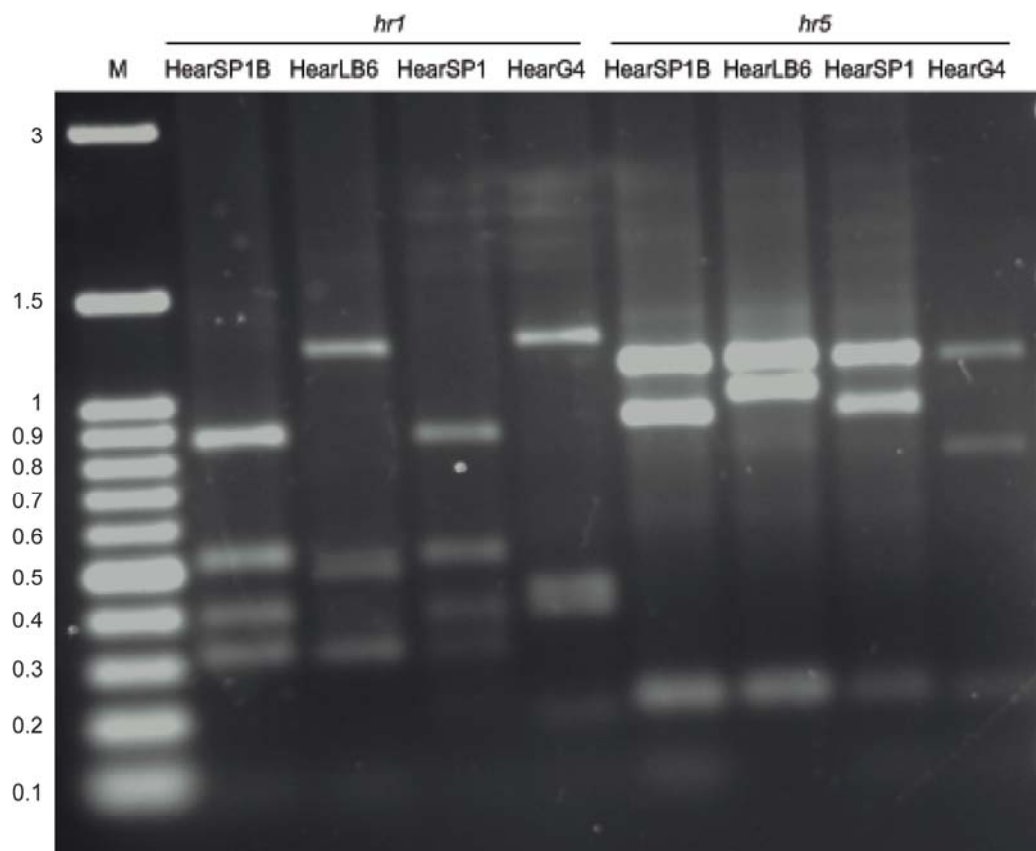


Fig. 9A

```

HearSP1B      1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTTACCCGTAGCCACTGATTACTCAGAACA
HearLB6       1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTTACCCGTAGCCACGGATTACTCAGAACA
HearG4        1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
HearC1        1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
HearNNg1     1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTTACCCGTAGCCACGGATTACTCAGAACA
HearAus       1  CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
                ***** ** ***** *****

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  TCATGACAATTCCACACTCAATAAATCTTCTGAATTATGGAATATTCACAAACAAACAA
HearC1      121  TCATGACAATTCCACACTCAATAAATCTTCTGAATTATGGAATATTCACAAACAAACAA
HearNNg1    121  TCATGACAATTCCACACTCAACAACCTCTTCTGAACTATGGAATATTCATCAACAAACAA
HearAus     121  TCATGACAATTCCACACTCAATAAATCTTCTGAATTATGGAATATTCACAAACAAACAA
                ***** ***** *** ***** *****

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

HearSP1B    241  AAAAAATTA-CGTCATCCGTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGC
HearLB6     241  AAAAAATGTGCATCATCGTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAGATTTCGAAACTAGCCCGC
HearG4      241  AAAAAATAA-CATCATC-GTTTTAAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearC1      241  AAAAAATAA-CATCATC-GTTTTAAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearNNg1    241  AAAAAATGTGCATCATCGTTTAAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTTGCPCCGC
HearAus     241  AAAAAATAA-CATCATC-GTTTTAAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
                ***** * ***** *** ** ***** ***** *****

HearSP1B    300  GCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTATTCTAGAACATTCACGGCT
HearLB6     301  GCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTATTCTAGAACATTCACGGCT
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--AACGTATTTTTAAACTGGCCTTG-----
HearG4 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
HearC1 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
HearNNg1 421 TATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAAGAT--AACGTATTTTT-----AAACTG
HearAus 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
          ***** ** ** * **

HearSP1B 462 -----GTTATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGCTTCGA-----
HearLB6 474 -----GATCATTACGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTGA-----
HearG4 452 -----GATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTCGACTCATGACCCAAA
HearC1 452 -----GATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTCGACTCATGACCCAAA
HearNNg1 468 GCCTTAGATCATTACGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTGA-----
HearAus 452 -----GATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTCGACTCATGACCCAAA
          * * ** **** ***** ** **

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

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

HearSP1B 550 TGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAAAAGT--C-----
HearLB6 537 CTATTCCAACAA--ATTTTCCGCGCATGTTAAATCAATTTAA-----C-----
HearG4 626 TGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT--CCAATCACAAA
HearC1 626 TGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT--CCAATCACAAA
HearNNg1 536 ---ACTATTCCAACAAATTTCCGC-----GCATGTTCAAATCAATTTAAC-----
HearAus 626 TGACCCAAAAAACAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT--CCAATCACAAA
          * * * * ** * *

HearSP1B 598 -----GAATCACGAGACGCCCAAATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGATCA
HearLB6 579 -----AAATCACGCCACGCCCAAAGATAACGTATTTTTAAACTGGTCTTGATGT
HearG4 684 CGTATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGATCA
HearC1 684 CGTATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGATCA
HearNNg1 578 -----AAATCACGCCACGCCCAAAGATAACGTATTTTTAAACTGGTCTTGATGT
HearAus 684 CGTATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGATCA
          ***** ***** ***** **** ** *****

HearSP1B 648 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGCTTCTATTCATGA-----
HearLB6 629 GTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTT-----TTCATGA-----
HearG4 744 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCAAATTTAAACAT
HearC1 744 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCAAATTTAAACAT
HearNNg1 628 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGCTTCTATTCATGA-----
HearAus 744 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCAAATTTAAACAT
          ***** ***** ** ** ***
    
```

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 GACCCAAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAC
HearNNg1 677 -----AAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAAC
HearAus 923 GACCCAAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAC
                                     *****

HearSP1B 751 TAGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearLB6 724 TAGCCCGCGCTTTTATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearG4 983 TAGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearC1 983 TAGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearNNg1 731 TAGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearAus 983 TAGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
                                     *****

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

HearSP1B 870 CACGAGACGCCCAAAGATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGTTATTTTCGTTTCGAAACG
HearLB6 844 CACGAGACGCCCAAATAACGTACTTTTAAACCGGTCTTATATCTTTTCGTTTCGAAACG
HearG4 -----
HearC1 -----
HearNNg1 851 CACGAGCCGCCCAAATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGATCTGTTTCGTTTCGAAACG
HearAus -----

HearSP1B 930 GGCCGTGATCTTTTGTTCGATTTCATGACCCAAAAAAACAAATGACATCATTTACCAAAG
HearLB6 904 GGCCGTGATTTTGTTCGATTTCATGACCCAAAAAAACAAATGACATCATTTACCAAAG
HearG4 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATTTACCAAAG
HearC1 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATTTACCAAAG
HearNNg1 911 GGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATGATATCATTTACCAAAG
HearAus 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATTTACCAAAG
                                     *****
    
```

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 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearLB6 1084 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearG4 1203 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearC1 1203 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearNNg1 1091 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAAACGA
HearAus 1203 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAAACGA
*****

HearSP1B 1170 ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTAAAA-----
HearLB6 1144 ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTAAAA-----
HearG4 1263 ACACGAATTGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTATACGTTACGCCAC
HearC1 1263 ACACGAATTGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCT-----
HearNNg1 1151 ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTAAAA-----
HearAus 1263 ACACGAATTGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCT-----
*****

HearSP1B 1220 ----AAACAAAGAACGTA-----TTCC-----
HearLB6 1194 ----AAACAAAGAACGTA-----TTCC-----
HearG4 1323 ATTTAAAAAATTGAACATAAAAAATTTACCGCGCTTTTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTATCG
HearC1 1309 -----ATACGTTA-----CGCC-----
HearNNg1 1201 ----AAACAAAGAACGTA-----TTCC-----
HearAus 1309 -----ATACGTTA-----CGCC-----
* ** *

HearSP1B 1238 -----ACG---AATCAC
HearLB6 1212 -----ACG---AATCAC
HearG4 1383 TTCGAAACGAGCCGTGATCTTTTGCTTCTATTTCATGATTGAGGAAAAAACA---AATGAC
HearC1 1321 -----ACATTTAAAAAT
HearNNg1 1219 -----ACG---AATCAC
HearAus 1321 -----ACATTTAAAAAT
** ** *

HearSP1B 1247 GCCA-CGCCCCAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATCATTTTCGTTTCGAA
HearLB6 1221 GCCA-CGCCCCAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATCATTTTCGTTTCGAA
HearG4 1440 ATCATCGACCAAAAAATCCCAGCATATTT--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	ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAA--AAAAAACAAATGACATCATCGAC
HearC1	1389	ACGAGCCGTGATCTTTTGTTCCTATTTCATGATTGAGGAAAAAACAAATGACATCATCGAC
HearNNG1	1282	ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTTGTGACCCAA--AAAAAACAAATGACATCATCGCC
HearAus	1389	ACGAGCCGTGATCTTTTGTTCCTATTTCATGATTGAGGAAAAAACAAATGACATCATCGAC *** ***** * * * * * ***** *
HearSP1B	1360	CAAACATAAC---GTACTTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearLB6	1333	CAAAAATAAC---GTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearG4	1555	CAAAAATTCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTTGTTTGAAACGGGCCGTAA
HearC1	1449	CAAAAATTCCCGCGCATATTTAAACT-GTCTTGGATCTTTTTGTTTGAAACGGGCCGTGA
HearNNG1	1340	CAAACATAAC---GTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearAus	1449	CAAAAATTCCCGCGCATATTTAAACT-GTCTTGGATCTTTTTGTTTGAAACGGGCCGTGA ***** ** * * * ***** ***** ** ** ***** *
HearSP1B	1417	TCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAATTACGTCATCGACCAAAG-TA-----
HearLB6	1390	TCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAATTACGTCATCGACCAAAG-CA-----
HearG4	1615	TCTTTTGT-TCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACC-----A-----
HearC1	1508	TCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACC-----A-----
HearNNG1	1397	TCTTTTGTTCGATTTCATGACCCAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAGATA-----
HearAus	1508	TCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACCAAAT-CCGCGCA ***** ** * * * ***** ***** ** ***** **
HearSP1B		-----
HearLB6		-----
HearG4		-----
HearC1		-----
HearNNG1		-----
HearAus	1567	TATTAAGTGTCTGATCTTTGTTGAAACGGGCCGTGATCTTGTTCGACTCGTGACCAAATA
HearSP1B	1471	-----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCG
HearLB6	1444	-----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCG
HearG4	1663	-----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTTG
HearC1	1557	-----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTTG
HearNNG1	1452	-----ATGTTTCCCGCATGTTTAAACTGGTCTTGGATCATTTTCG
HearAus	1627	ACAAATGACATCATCGACCAAATAATCCCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATC-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	CGACCAAAGATAATGTTTCCCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAA
HearAus		-----

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B 1564 -----TACGTCATTCGTTTAAAAATATTG
HearLB6 1537 -----TACGTCATTCGTTTAAAAATATTG
HearG4 1755 -----TACGTCATTTGTTTAAATATTG
HearC1 1649 -----TACGTCATTTGTTTAAATATTG
HearNNg1 1613 CGGGCCGTGATCTTTTCATGACCCAAAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTG
HearAus 1737 -----TACGTCATTTGTTTAAATATTG
                ***** ***** *****

HearSP1B 1587 CATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearLB6 1560 CATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearG4 1778 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGGGCTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearC1 1672 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGCGCTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearNNg1 1673 CATCATCTTTAAATTTGAAACTAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATTGA
HearAus 1760 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGCGCTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
                ***** ***** ***** ***** ***** ***** **

HearSP1B 1647 TAAAATTTGTTCTAGAACATTTCGATGGTTTTGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearLB6 1620 TAAAATTTGTTCTAGAACATTTCGATGGTTTTGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearG4 1838 TAAAATTTGTTTTAGAACATTCCACGGCTTGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearC1 1732 TAAAATTTGTTTTAGAACATTCCACGGCTTGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearNNg1 1733 TAAAATTTGTTCTAGAACATTTCGATGGCCCCGACCT--AAAAACAAATTCGTCATATAGC
HearAus 1820 TAAAATTTGTTTTAGAACATTCCACGGCTTGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
                ***** ***** * ** ***** ***** *****

HearSP1B 1707 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearLB6 1680 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearG4 1898 GTGATTTGGAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearC1 1792 GTGATTTGGAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearNNg1 1791 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearAus 1880 GTGATTTGAAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
                *** ***** *****

HearSP1B 1757 CGCGCATGTTTAAACTAATCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGGTCTTTTGTFTT
HearLB6 1730 CGCGC-----CGGGCCGTGATCTTTTGTFTT
HearG4 1958 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTFTT
HearC1 1852 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTFTT
HearNNg1 1841 CGCGCATGTTTAAACTAATCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTFTT
HearAus 1940 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTFTT
                ***** ***** *****

HearSP1B 1817 CAATTCATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACCGCGCATTTTAAACTAGT
HearLB6 1755 CAGTTCATGATTTAGAAAAAAAACGAACATAAAAATTTTACCGCGCATTTTAAACTAGT
HearG4 2018 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACCGCGCATTTTAAACTAGT
HearC1 1912 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACCGCGCATTTTAAACTAGT
HearNNg1 1901 CAATTCATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACCGCGCATTTTAAACTAGT
HearAus 2000 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAAATTTTACCGCGCATTTTAAACTAGT
                * * ***** ***** *****

HearSP1B 1875 CTAGGATCTTTTGTTCAAAACGTGCCGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTT
HearLB6 1815 GTTGGATTTTTTTGTTTGAACGAGCCGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTT
HearG4 2076 CTAGGATCTTTTCGTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT-GTTCAAACGGGCCGTAATCTT
HearC1 1970 CTAGGATCTTTTCGTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT-GTTCAAACGGGCCGTAATCTT
HearNNg1 1959 GTTGGATTTTTTTGTTTGAACGAGCCGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTT
HearAus 2058 CTAGGATCTTTTCGTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT-GTTCAAACGGGCCGTAATCTT
                * **** * * * ***** ***** ***** ***** ***** *****

HearSP1B 1935 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAAT
HearLB6 1875 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAAT
HearG4 2135 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAAT

```

ES 2 555 165 A9

```

HearC1      2029 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGT--CT-CTCATGACCCAAAAAAACAAATT
HearNNG1    2019 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATTTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATT
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 CGAAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCCAAA
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 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTAACGTTCTTTG
                *****

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

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

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

HearSP1B     241 TTATTAGTTTTCGGTTTCGACACATTACGAACCAGATTCAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearLB6      241 TTATTAGTTTTCGGTTTCGACACATTACGAACCAGATTCAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearG4       241 TTATTAGTTTTCGGTTTCGACACATTACGAACCAGATTCAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearC1       241 TTATTAGTTTTCGGTTTCGACACATTACGAACCAGATTCAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearNNg1     241 TTATTAGTTTTCGGTTTCGACACATTACGAACCAGATTCAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearAus      241 TTATTAGTTTTCGGTTTCGACACATTACGAACCAGATTCAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
                *****

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 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearG4 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearC1 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearNNg1 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearAus 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
*****

HearSP1B 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTAGTTGACTCACATAAATTGGTAAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearLB6 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTAGTTGACTCACATAAATTGGTAAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearG4 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTAGTTGACTCACATAAATTGGTAAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearC1 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTAGTTGACTCACATAAATTGGTAAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearNNg1 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTAGTTGACTCACATAAATTGGTAAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearAus 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTAGTTGACTCACATAAATTGGTAAAAACAGTATTTGTCAAAT
*****

HearSP1B 541 ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearLB6 541 ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearG4 541 ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearC1 541 ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearNNg1 541 ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearAus 541 ATGTTCTGCTGTTTCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
*****

HearSP1B 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearLB6 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearG4 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearC1 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearNNg1 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearAus 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
*****

HearSP1B 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCAGTATTTAACTAG
HearLB6 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCAGTATTTAACTAG
HearG4 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCAGTATTTAACTAG
HearC1 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCAGTATTTAACTAG
HearNNg1 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCAGTATTTAACTAG
HearAus 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCAGTATTTAACTAG
*****

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 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAATAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearLB6 841 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAATAATGTTTTTCGAGCAATATT

```


ES 2 555 165 A9

```
HearG4      841 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearC1      841 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATAAAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearNNg1    841 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearAus     841 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
            *****

HearSP1B    901 CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearLB6     901 CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearG4      901 CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearC1      901 CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearNNg1    901 CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearAus     901 CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTTCGCGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
            *****

HearSP1B    961 TTTAATCGATTTGTACAGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearLB6     961 TTTAATCGATTTGTACAGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearG4      961 TTTAATCGATTTGTACAGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearC1      961 TTTAATCGATTTGTACAGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearNNg1    961 TTTAATCGATTTGTACAGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearAus     961 TTTAATCGATTTGTACAGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
            *****

HearSP1B    1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCCGTCAAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearLB6     1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCCGTCAAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearG4      1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCCGTCAAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearC1      1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCCGTCA -AAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearNNg1    1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCCGTCA -AAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearAus     1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCCGTCA -AAAAAAGTCCCTTAAATTAA
            *****

HearSP1B    1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGTT
HearLB6     1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGTT
HearG4      1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGTT
HearC1      1080 AAAAATTCGACCGTGTAAATCGATCTTTGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGTT
HearNNg1    1080 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCTAGTT
HearAus     1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGAGTT
            ****  *** *****

HearSP1B    1141 TTGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAATGGATGACGTAATTTGTTTTT--CCTCAA
HearLB6     1141 TCGAATTTAAAAGATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTT--CCTCAA
HearG4      1141 TCGAA-TTAAAAGATGATGCAATATTTCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTT--CCTCAA
HearC1      1140 TCGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTT--CCTCAA
HearNNg1    1140 TCGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAACGGATGATGTAATTTGTTTTTTCCTCAA
HearAus     1141 TCGAA-TTAAAAGATGATGCAATATTTCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTT--CCTCAA
            *  *** *****

HearSP1B    1199 TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearLB6     1199 TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearG4      1198 TCATGAATAAAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearC1      1198 TCATGAATAAAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearNNg1    1200 TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearAus     1198 TCATGAATAGAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
            *****

HearSP1B    1259 AAAGTACGTTATCTTTGGGAGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAACCTT
HearLB6     1259 AAAGTACGTTATTTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTGTGATTGGACAACCTT
HearG4      1258 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTT
HearC1      1258 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTT
HearNNg1    1260 AAAGTACGTTATTTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAACCTT
HearAus     1258 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTT
            ***** ***** ***** ***** ***** **
```

Fig 9B Continuación

```

HearSP1B 1319 TTAAA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-AGGTCGAGCCATCGAACGTTCTAG
HearLB6 1319 TAAAAATCACGCCATATGATGTCAATTTGTTTTTTTTTAAATCGAGCCATCGAACGTTCTAG
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 TAAAGATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTT-----
HearLB6 1439 TAAAGATGATGCAATATTTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTT-----
HearG4 1436 TAAAGATGATGCAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTTCTCAATCATGAATA
HearC1 1436 TAAAGATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTT-----
HearNNg1 1438 TAAAAATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTT-----
HearAus 1436 TAAAGATGATGCAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTTCTCAATCATGAATA
          **** *****

```



```

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 1496 AAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTAAAAGTACGT
HearC1 -----
HearNNg1 -----
HearAus 1496 AAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTAAAAGTACGT

```



```

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 1556 TATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTCTAGATCAC
HearC1 -----
HearNNg1 -----
HearAus 1556 TATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTCTAGATCAC

```



```

HearSP1B 1482 -----TGGGTCACG-----
HearLB6 1484 -----TGGGTCACG-----
HearG4 1616 GCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTGGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAGAACAAATTTTA
HearC1 1481 -----TGGGTCATG-----
HearNNg1 1483 -----TGGGTCATG-----
HearAus 1616 GCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTGGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAGAACAAATTTTA
          ***** *

```



```

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 CAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTCTCAATCATGAATAAAAAGCAAAGA
HearC1 1495 -----AAGCAAATA
HearNNg1 1497 -----AAGCAAAGA
HearAus 1736 CAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTCTCAATCATGAATAAAAAGCAAAGA
                                         ** *****

HearSP1B 1506 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAAAATT
HearLB6 1508 TCACGGCCCGTTTCGAACATAAAAAAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearG4 1796 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearC1 1505 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearNNg1 1507 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
HearAus 1796 TCACGGCCCGTTTCGAACA---AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAAATT
*****

HearSP1B 1562 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTT--GGGTCACGACAAAAATCACGGCC
HearLB6 1568 TTTATTTTGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTTTTGGGTCACGACAAAAATCACGGCC
HearG4 1852 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAATCACGGCC
HearC1 1561 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAATCACGGCC
HearNNg1 1563 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTTTTGGGTCACGACAAAAATCACGGCC
HearAus 1852 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAATCACGGCC
*****

HearSP1B 1620 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTACTTTGGGC
HearLB6 1628 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTACTTTGGTC
HearG4 1908 CGTTTCAAACAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTACTTTGGTC
HearC1 1617 CGTTTCAAACAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTACTTTGGTC
HearNNg1 1623 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTACTTTGGTC
HearAus 1908 CGTTTCAAACAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTACTTTGGTC
*****

HearSP1B 1680 GATGATGTCATTTGTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGTCCGTTTCGA
HearLB6 1688 GATGATATCATTGTTTTTTTGGGTCACGAGTCGAAACAAAAATCACGGCCGTTTCGA
HearG4 1968 GATGATGTCATTTGTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCGTTTCGA
HearC1 1677 GATGATATCATTGTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCGTTTCGA
HearNNg1 1683 GATGATATCATTGTTTTTTTGGGTCACGAGTCGAAACAAAAATCACGGCCGTTTCGA
HearAus 1968 GATGATGTCATTTGTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCGTTTCGA
*****

HearSP1B 1740 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearLB6 1748 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearG4 2028 ACGAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGA-ACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearC1 1737 ACGAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearNNg1 1743 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearAus 2028 ACGAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGA-ACATTATCTTTGGTAGATGATG
*****

HearSP1B 1800 TCATTTGTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearLB6 1808 TCATTTGTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearG4 2087 TCATTTGTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearC1 1797 TCATTTGTTTTTTTGGGTCATTAGTCGAAGTGAACGATCACGATCCGTTTC-----
HearNNg1 1803 TCATTTGTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAGATTACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearAus 2087 TCATTTGTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
*****

```

Fig 9B Continuación

HearSP1B	1860	GATCCAAGACCAGTTTAAATTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearLB6	1868	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearG4	2147	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTAATGACGTAATTTG
HearC1		-----
HearNNg1	1863	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearAus	2147	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTAATGACGTAATTTG
HearSP1B	1920	TTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearLB6	1928	TTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearG4	2207	TTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearC1	1848	-----AAACAAA-----
HearNNg1	1923	TTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearAus	2207	TTTTTCGAATAGTGTGTCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT

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

Fig 9B Continuación

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

Fig. 10

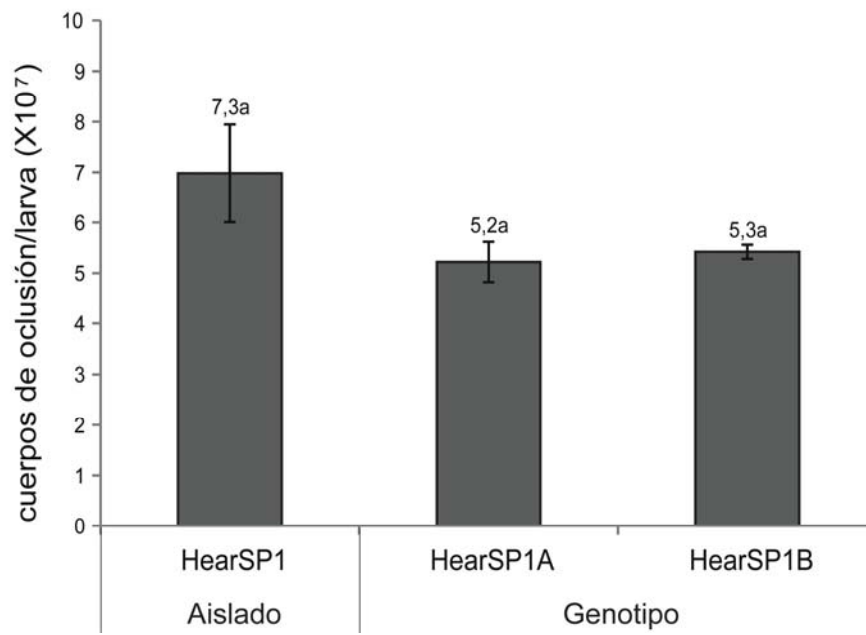


Fig 11

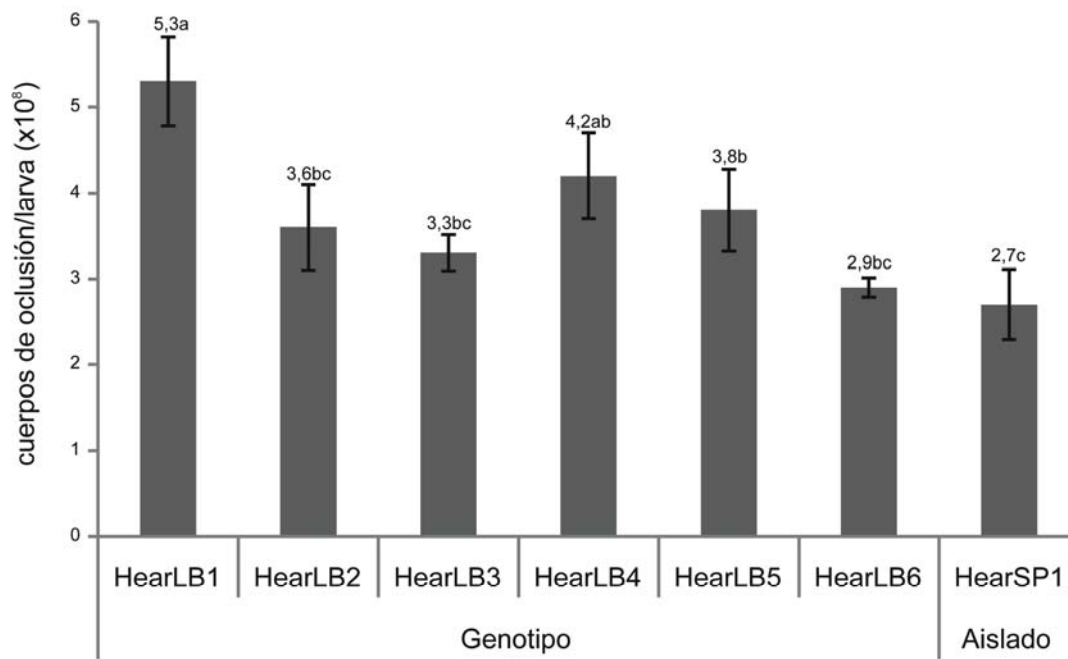


Fig. 12

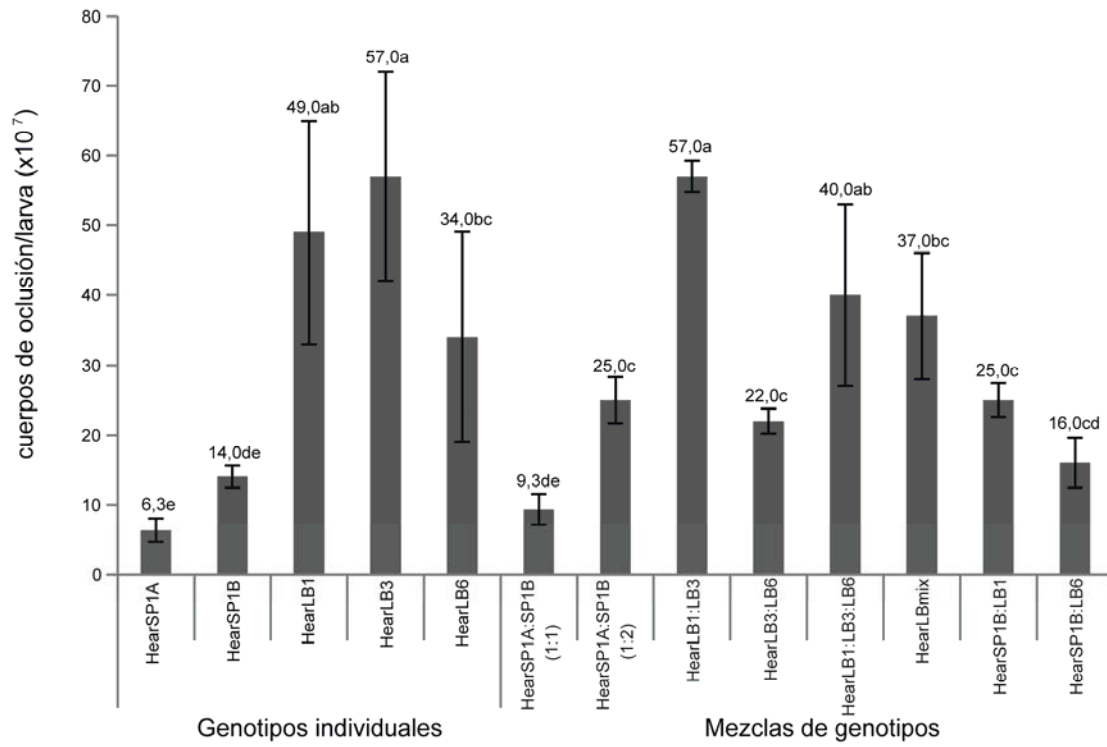


Fig. 13

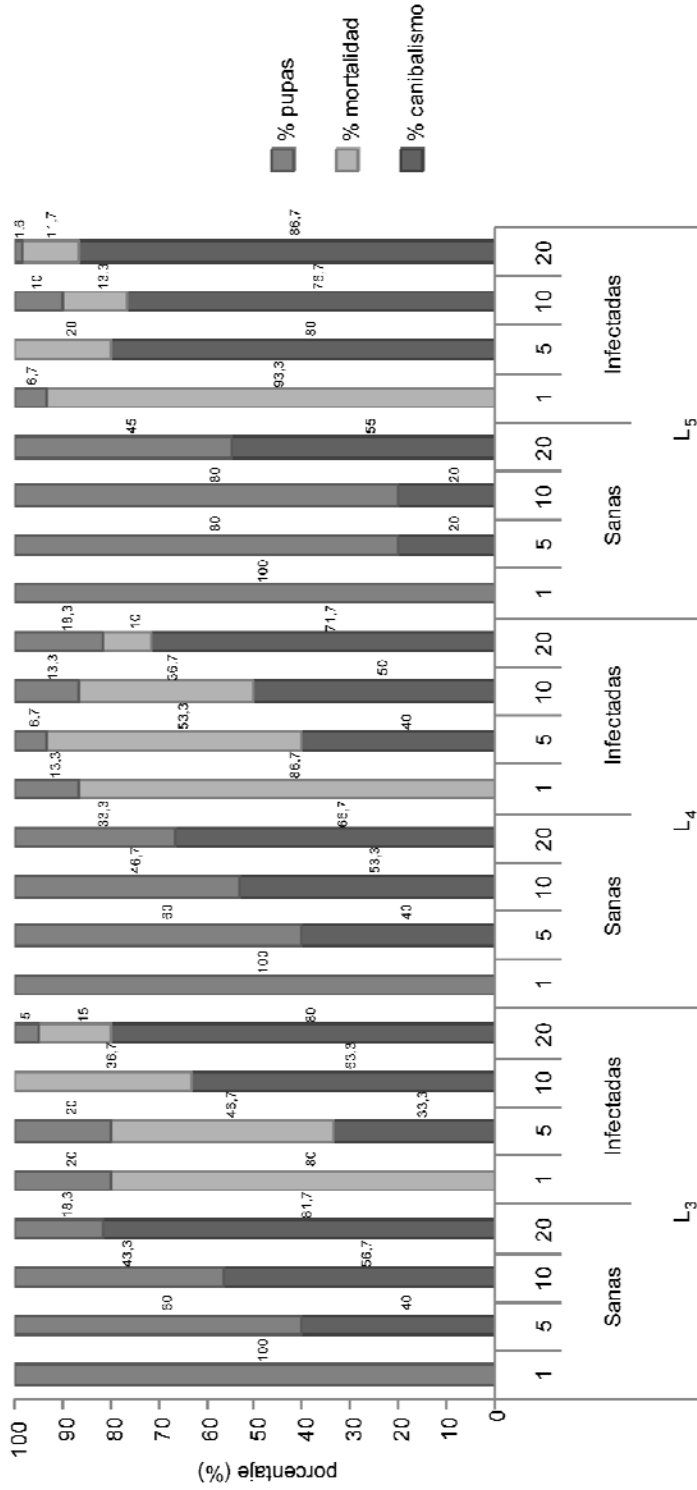


Fig. 14

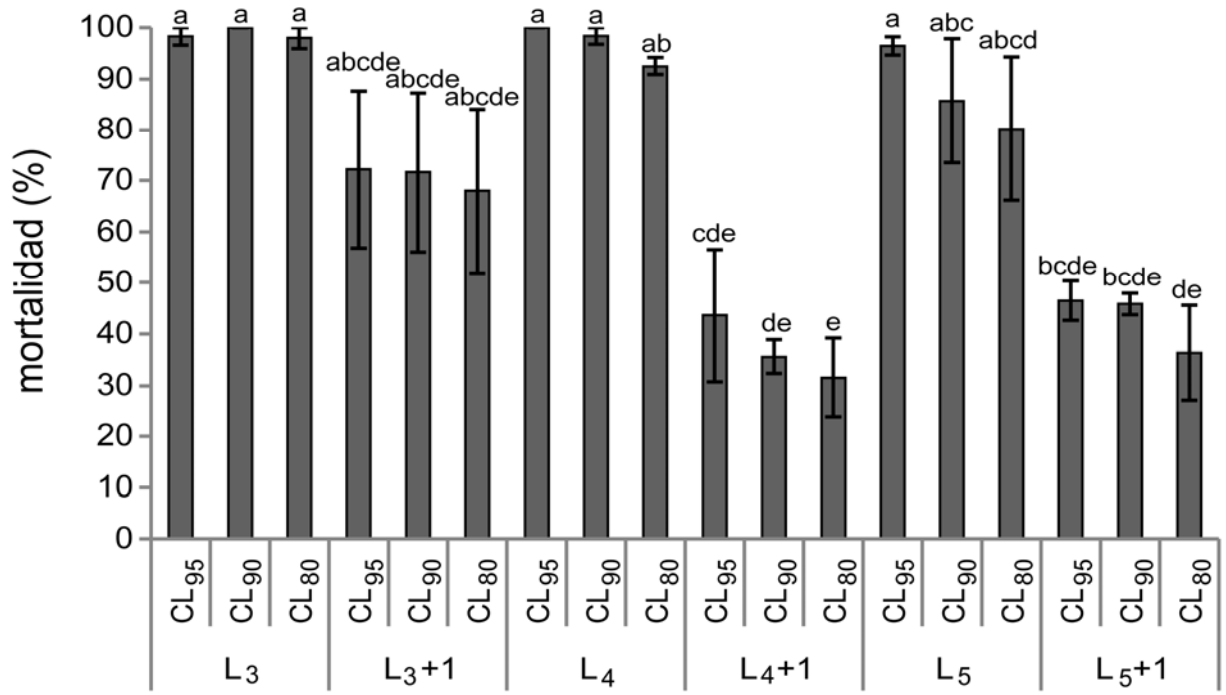
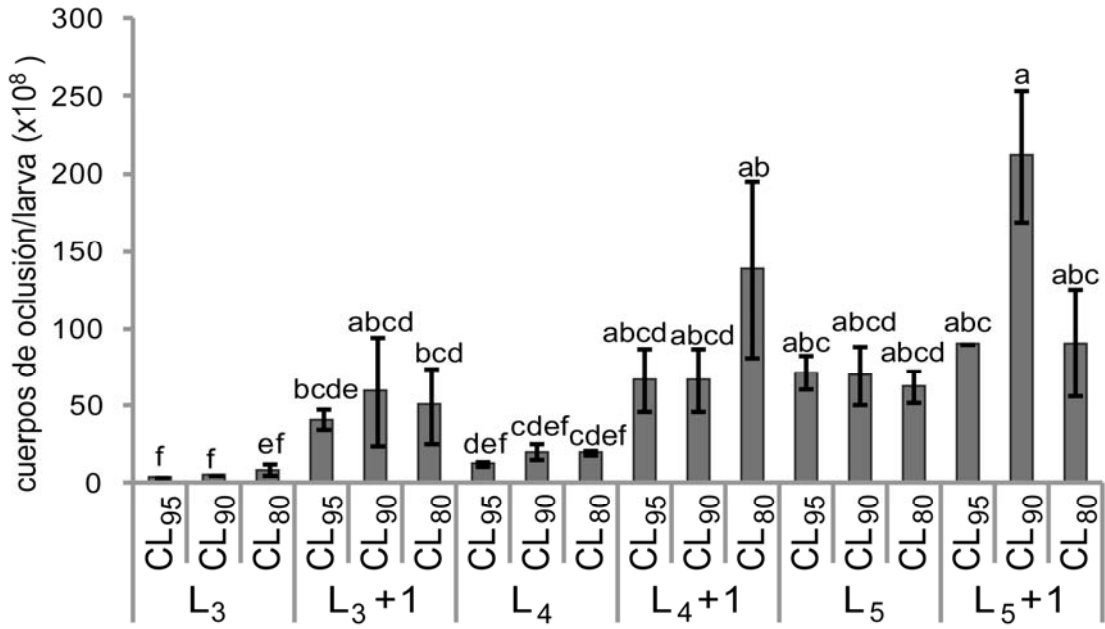


Fig. 15

A)



B)

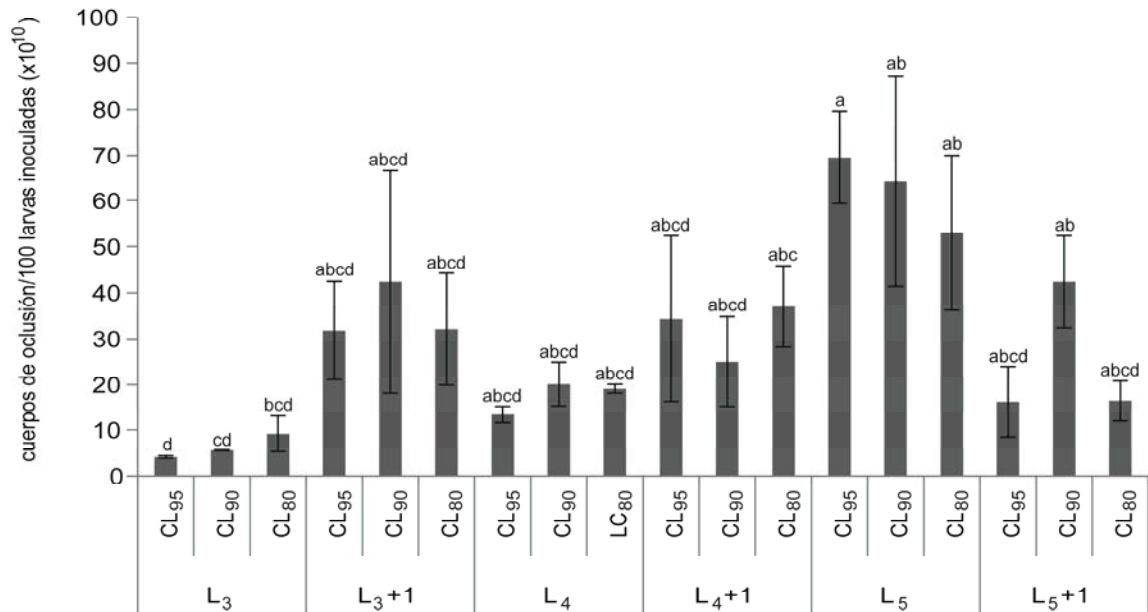


Fig. 16

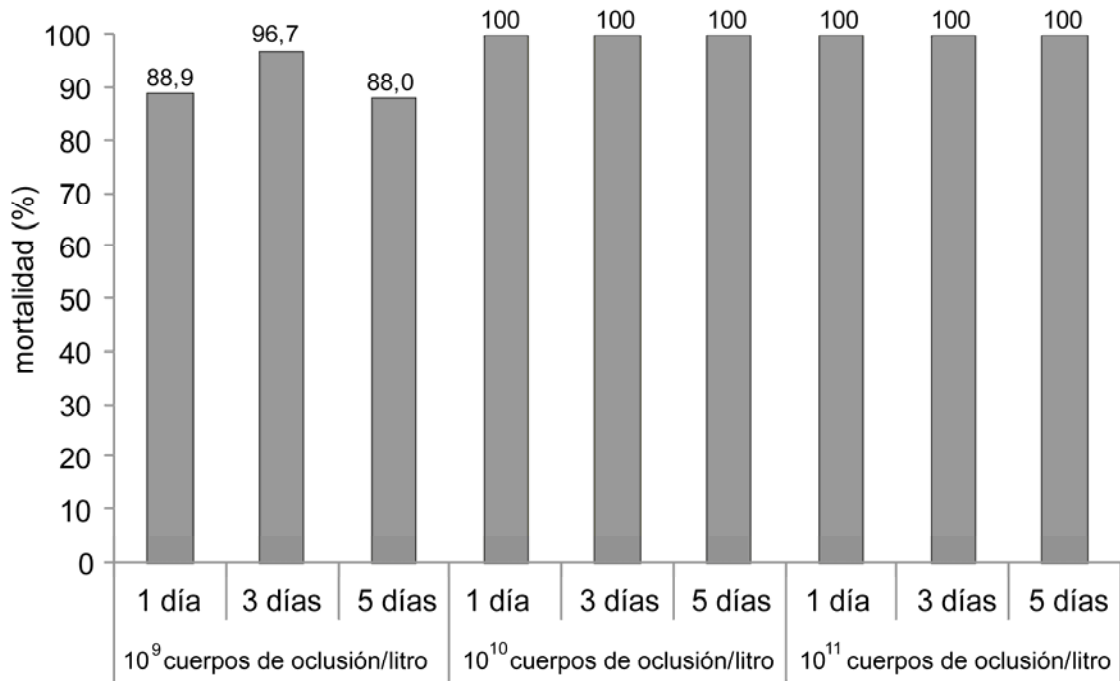
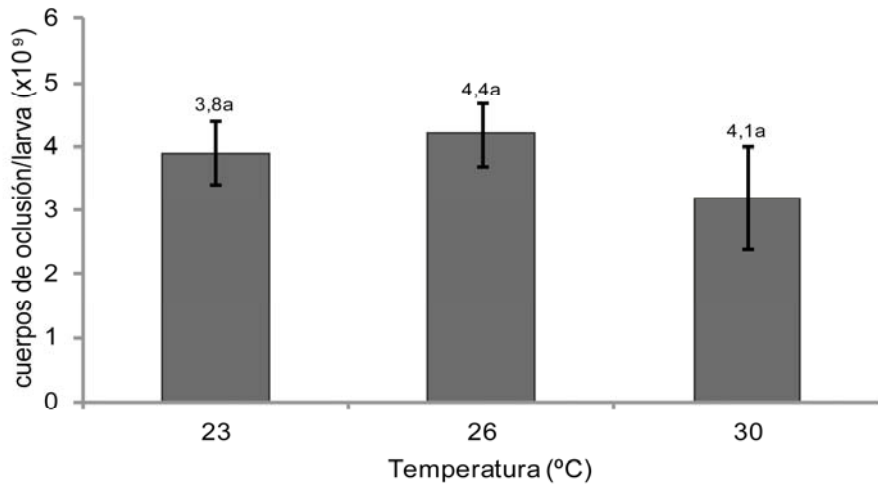


Fig. 17

Fig. 18

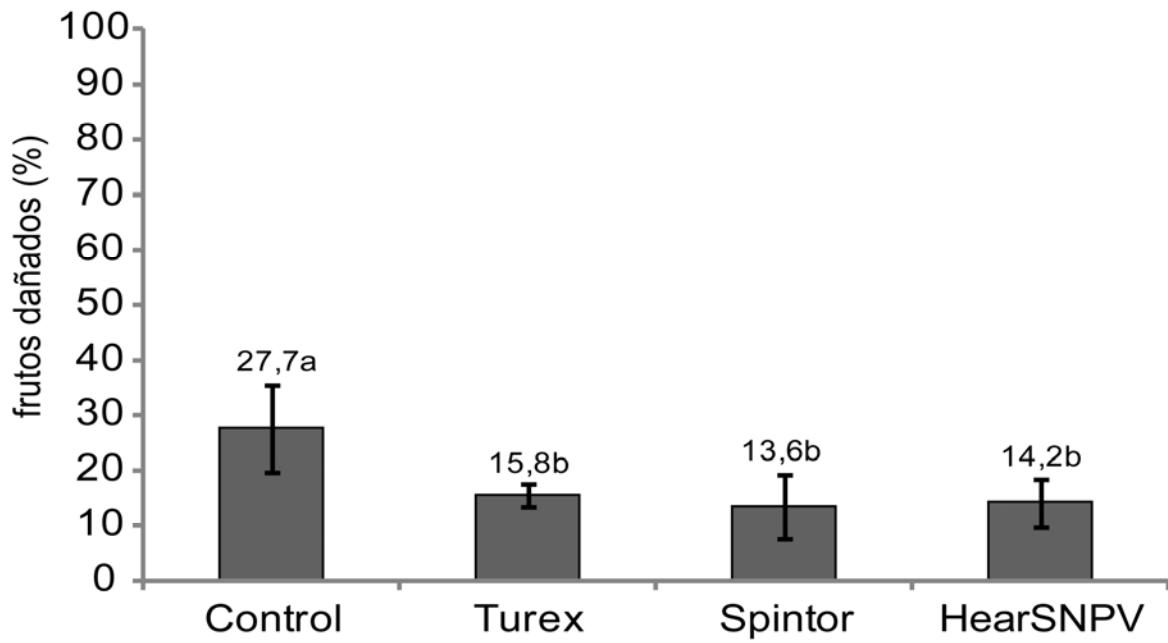


Fig. 19

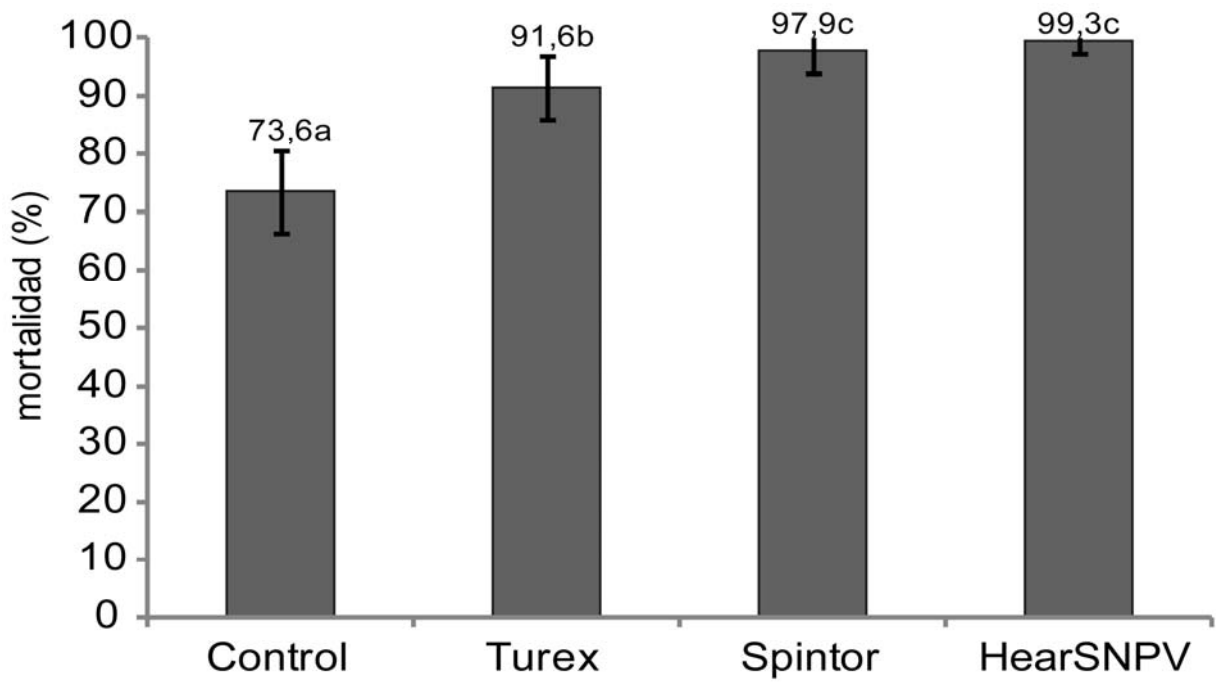


Fig. 20

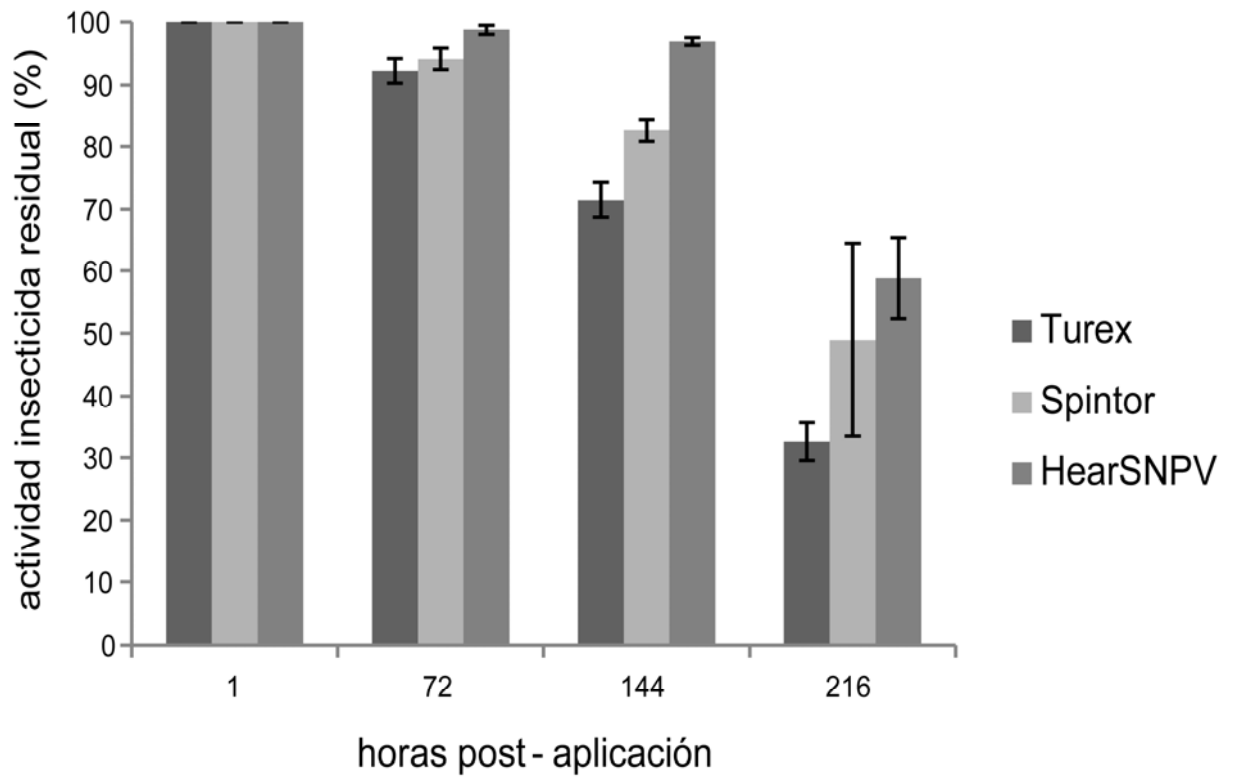
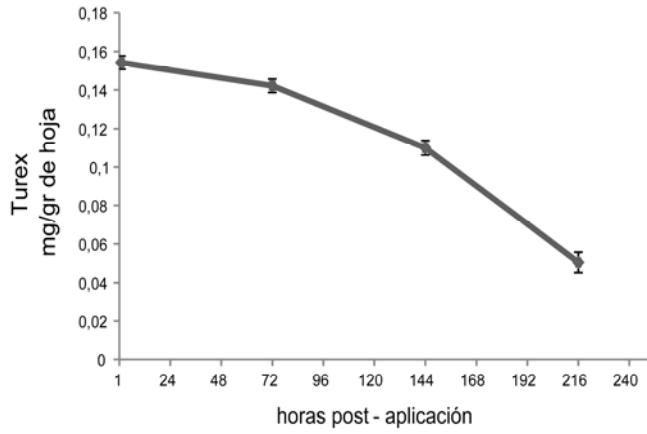
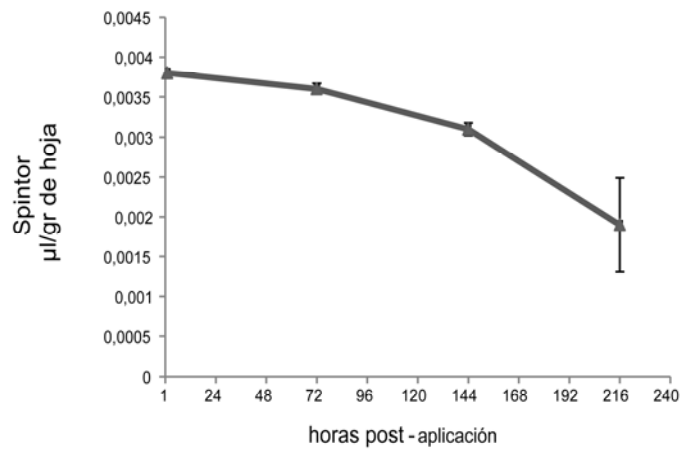


Fig. 21

A)



B)



C)

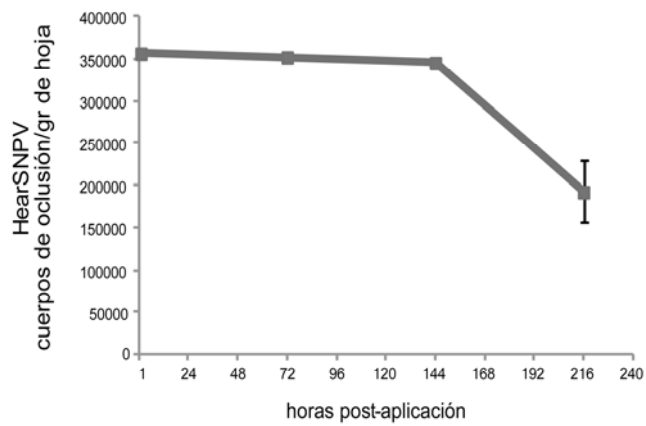
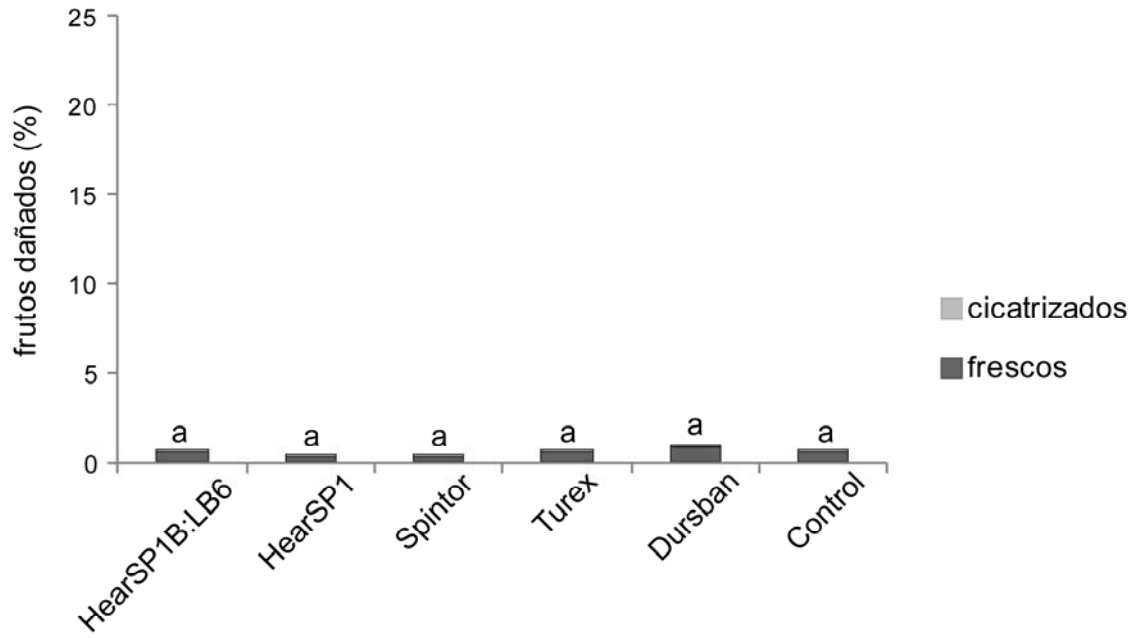
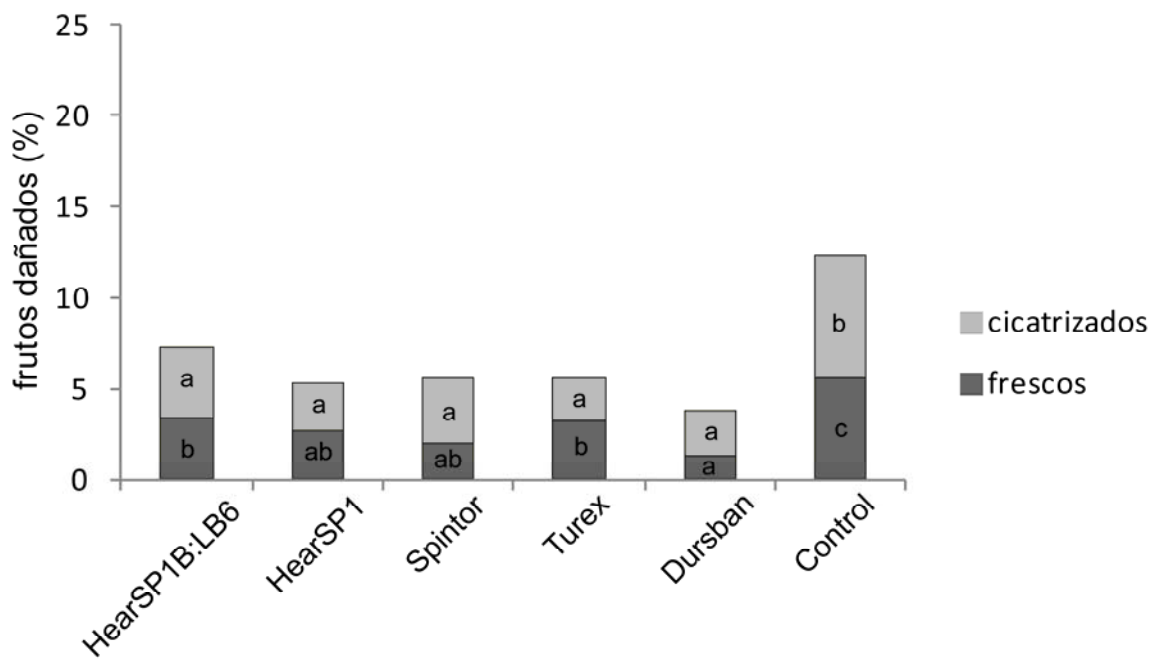


Fig. 22

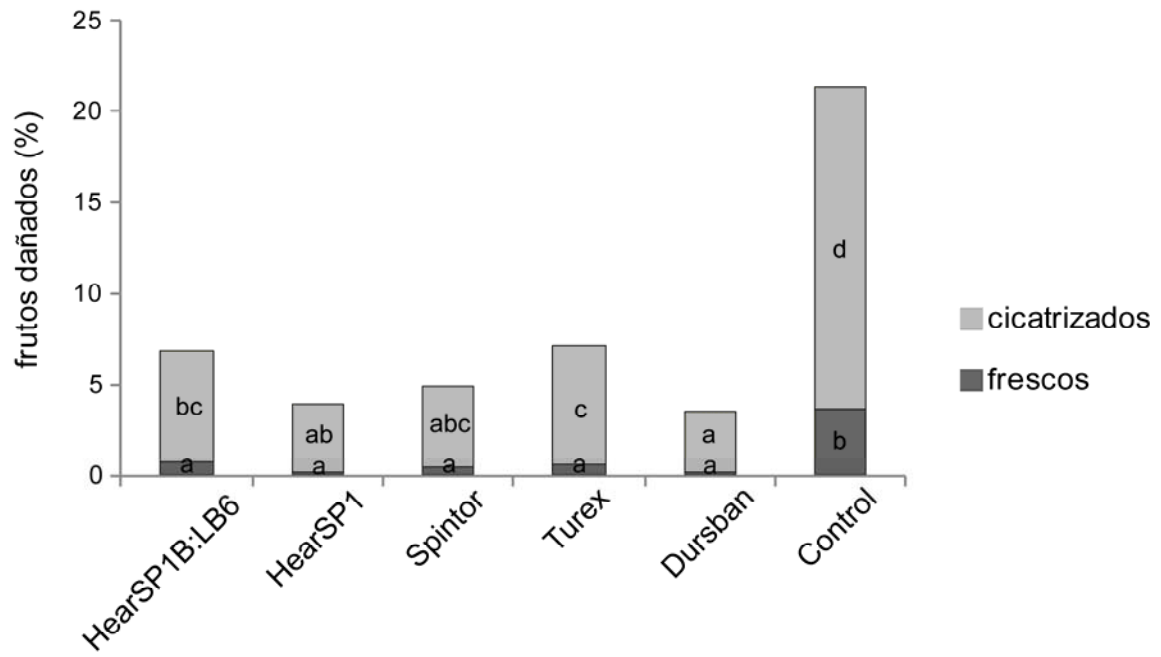
A)



B)



C)



D)

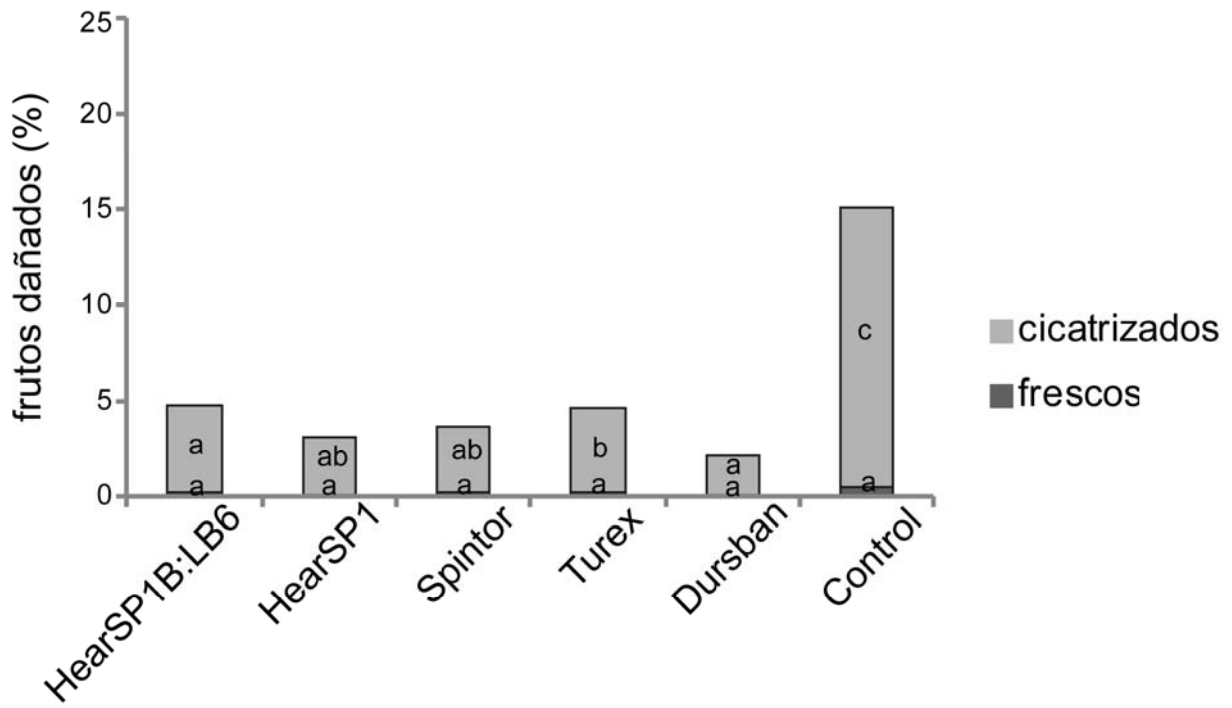


Fig. 23

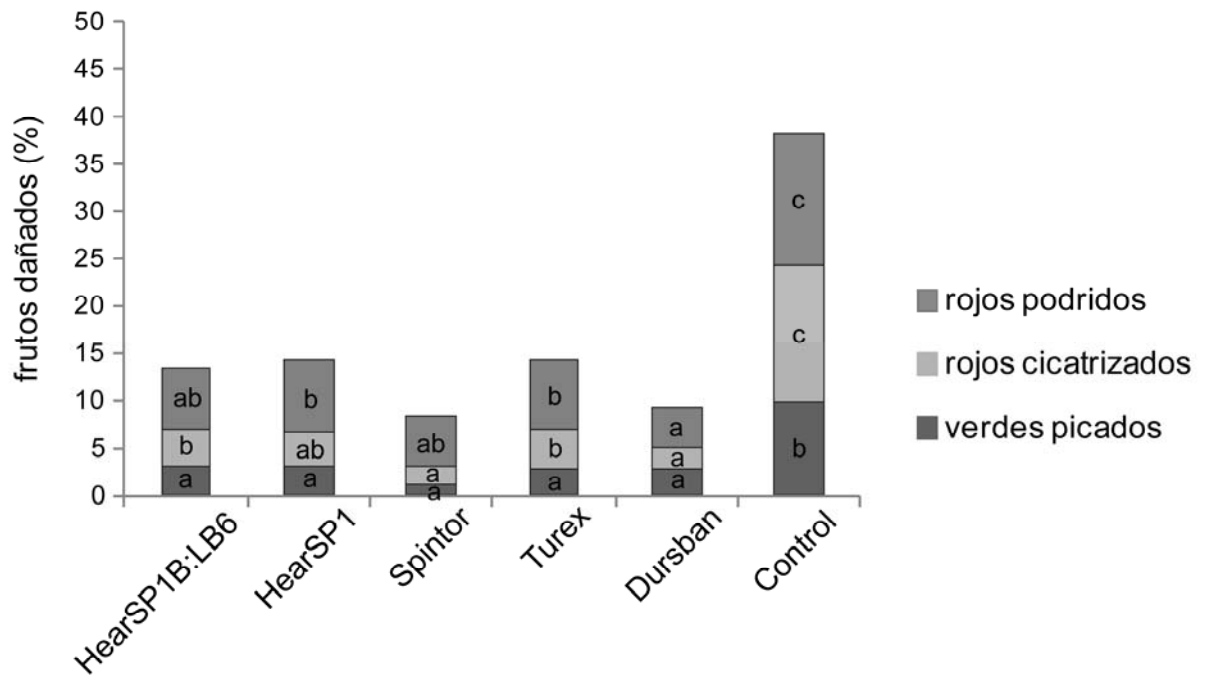
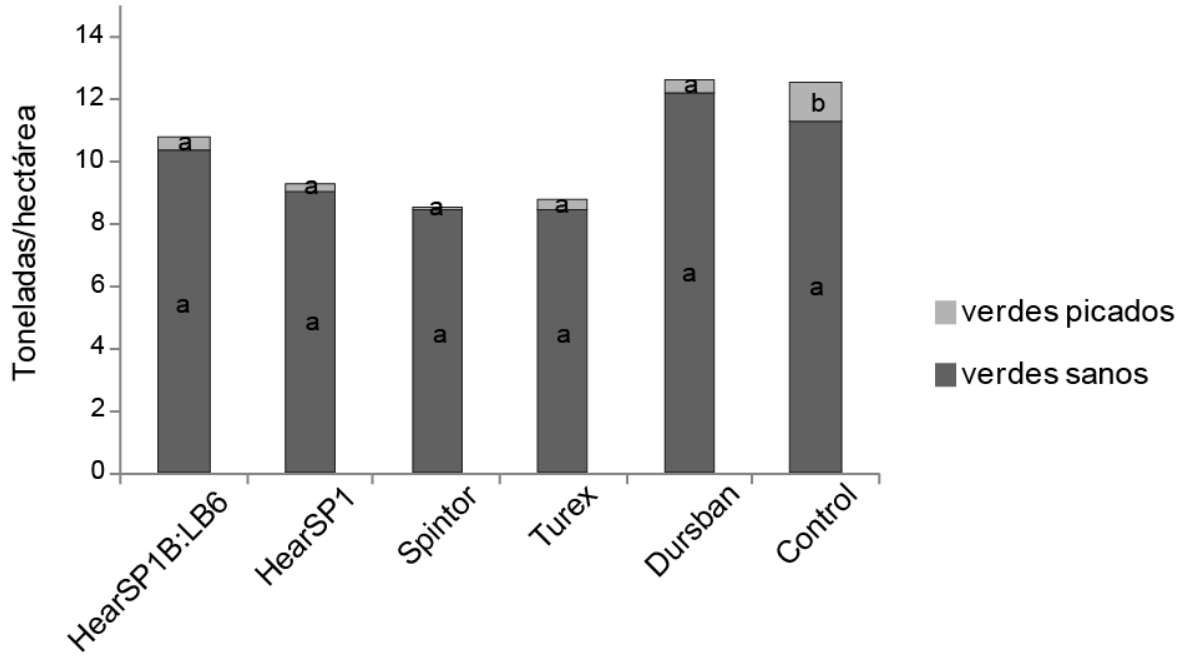


Fig. 24

A)



B)

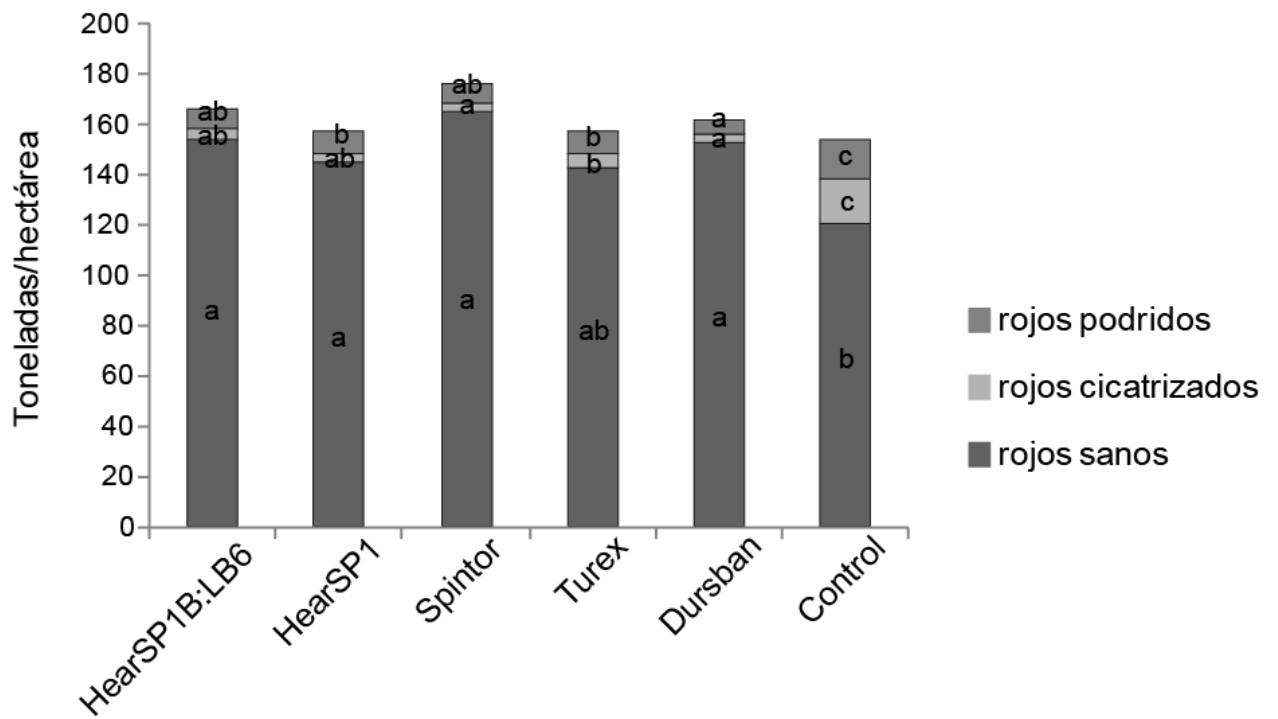


Fig. 25

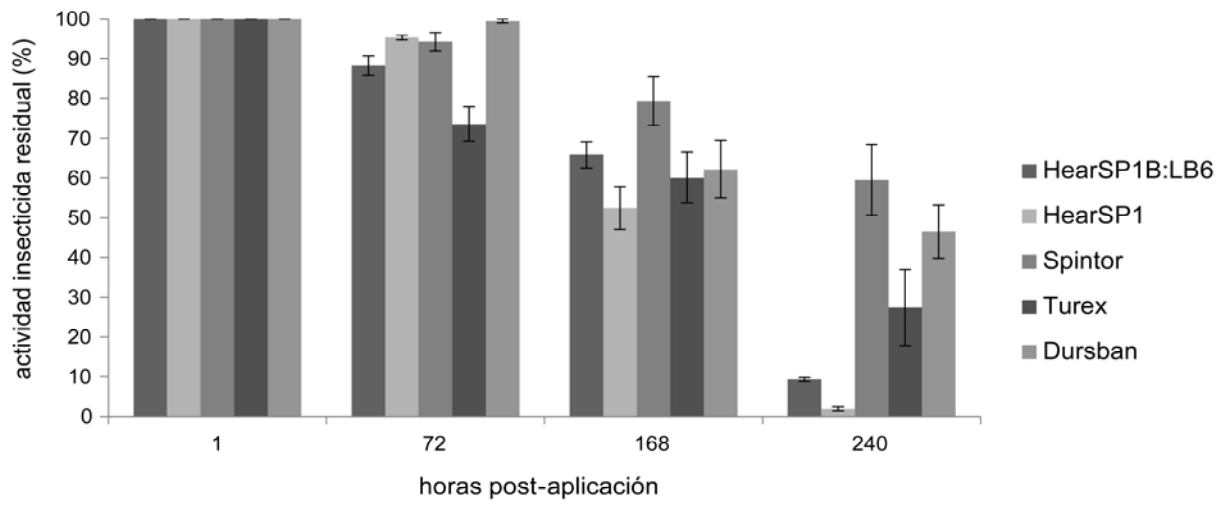
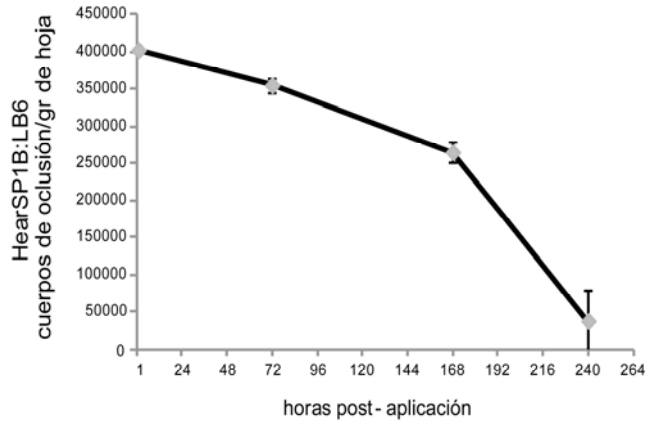
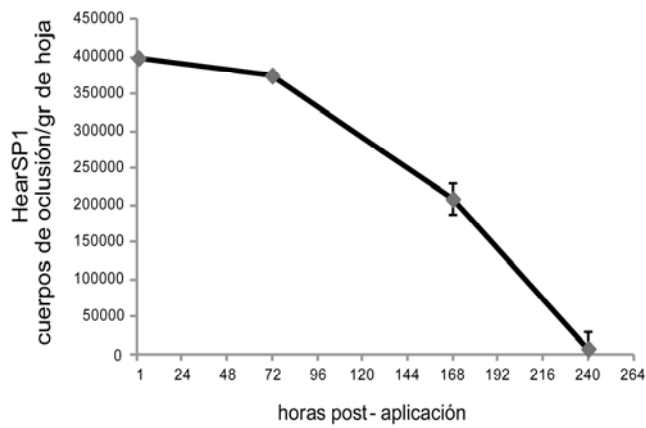


Fig. 26

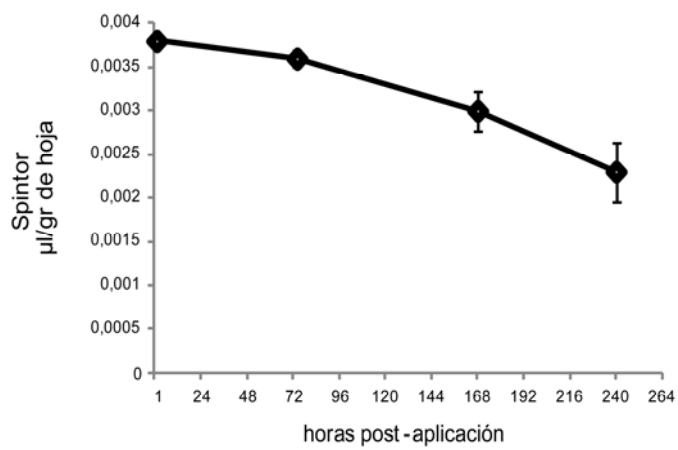
A)



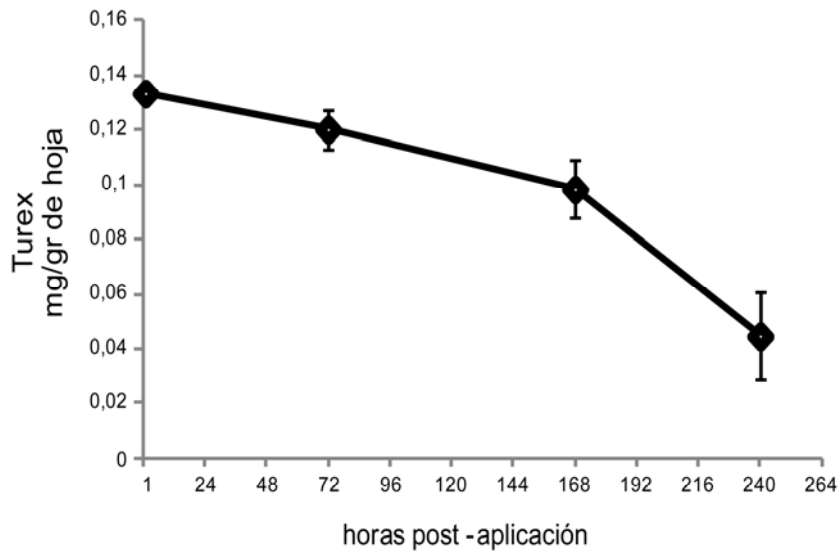
B)



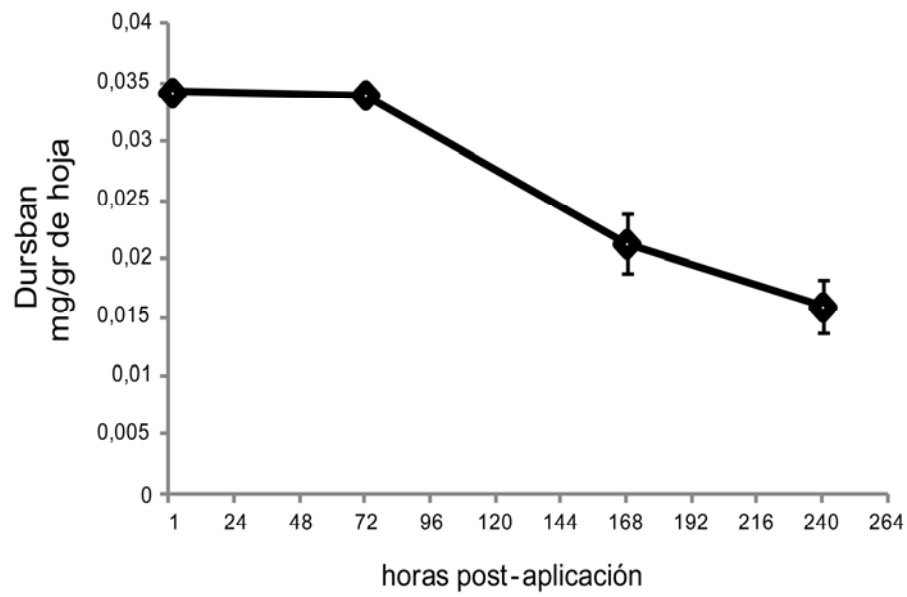
C)



D)



E)



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 cgtttctggt 20

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

<220>
 <223> Primer PCR R-hr5

ES 2 555 165 A9

<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 tccacggcgtt 360
gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatggc gtgatctaga aatgggtccaa tcacaaacgt 420
attccacgaa tcacgccacg cccaaagata acgtactttt ggttattttc gttcgaaacg 480
ggccggtgat ttttgcttcg aaaccgacgg caaagattga taaaatttgt tctagaacgt 540
tccacggcgtt gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatagc gtgatctaga aaaagtcgaa 600
tcacgagacg cccaaaaata acgtactttt aaactggctt tggatcattt cgttcgaaac 660
gggcccgtgat cttttgcttc tattcatgat taaggaaaaa acaaattacg tcatccgttt 720
aggatattgc atcatcttta aattcaaaac tagcccgcgc tttcatatga aaccgtcggc 780
aaagattgat aaaatttgtt ctagaacggt ccacggcctg acccaaaaaa caaatgacgt 840
catataacgt gatctagaaa aagtcgaatc acgagacgcc caaagataac gtacttttaa 900
actggctctg gttattttcg ttcgaaacgg gccgtgatct tttgcttcga ttcgatgacc 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 atcttttgtt 1320

ES 2 555 165 A9

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

<400> 6
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 A9

tccaacaaat tttccgcgca tgttaaaatc aatttaacaa atcacgccac gcccaaagat	600
aacgtatddd taaactggtc ttggatgtgt tcgttcgaaa cgggccgtga tcttttcatg	660
acccaaaaaa aaaacaaatt acgtcatccg tttaggatat tgcacatctt ttaaattcga	720
aactagcccc cgctttttata tgaaaccgtc ggcaaagatt gataaaattt gttctagaac	780
gttccacggg ttgacccaaaa aaaacaaatg acgtcatata gcgtgatcta gaaaaagtcg	840
aatcacgaga cgcccaaaaa taacgtactt ttaaaccggg cttatatctt ttcgttcgaa	900
acgggccgtg attttttgct tcgattcatg acccaaaaaa acaaatgaca tcatctacca	960
aagataatgt ttcccgcgca cgtttaaact agtcttggat cttttcgttc gaaacgggct	1020
gtgatctddd tgcttcgagt catgaccaga aaaaaaacccg attaagtcac tttgcacacg	1080
gctctctttg aaaaaacaaat tacgtcataa aacgtgatta tagaatcgtc caatcaaaaa	1140
cgaacacgaa tcgcgtcacg cgcacgaaat ttactattcg acttgaccta aaaaaacaaa	1200
gaacgtattc cacgaatcac gccacgcca aacataacgt acttttaaac tggctcttga	1260
ttattdcggt cgaaacgggc cgtgatcttd tgtttcgctt cgtgacttaa aaaaaacaaat	1320
gacatcatcg cccaaaaata acgtactddd aaactggctt tggatcattt cgttcgaaac	1380
gggccgtgat ctttdgttdc gcttcgtgac ccaaaaaaac aaattacgtc atcgaccaa	1440
gcaaaaattc ttgcgcatgt ttaaactagt cttggatatt ttcgttcgaa acgggccgtg	1500
atcttdtggt tcgcttcgtg acccaaaaaa acaaattacg tcattcgtdt aaaaatattgc	1560
atcatcttda aattcgaaac ccgcccgcgc tttcatatga aaccgtcggc aaagatcgat	1620
aaaattdggt ctagaacatt cgatggtdttg acccaaaaaa acaaatgacg tcatatagcg	1680
tgcgtccaat cacaacacga atcacgcctt gtctaaagat aacatttccc gcgccgggccc	1740
gtgatctddd gtttcagtdc atgatttaga aaaaaaacccg aacataaaat tttaccgcgc	1800
attdtdtaaac tagtgtdtga ttdtdtdtggt tgaaacgagc cgtgatcttd tcgttcgaaa	1860
cgggccgtga tcttdtcgtd cgaaacgggc cgtgatcttd tgtttcgctg actcgtgacc	1920
caaaaaaaca aatcacgtca ttcgtdttaga atattgcac atcttdtaaat tcgaaactcg	1980
cccgcgcttd catacgaaac cgtcggcaaaa gatcgataaa attdgtdtca gaacgtdcca	2040
cggcttgacc caaaaaaaca aatgacgtca tatggcgtga ttdtdaaatct attdaatcgt	2100
ctctggcgta caaaagt	2117

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

ES 2 555 165 A9

```

<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 acgtgttgcg ttttcgattt ccatgatttc atgccgtgac      480
aataattgtg ttatgctttt cagttgactc acataattgg taaaacagta tttgtcaaat      540
atgttctgct gttcggcggg gagcaaatcg cacggcgaca ctaatgattt ggtcattttt      600
gtggtcgaca 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 gtggaatacg 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 A9

ttttattttg gtagatgatg tcatttgttt tttttgggtc acgacaaaaa atcacggccc 1620
 gtttcaaacg aaaagatccg agatcagttt aacattcgc ggaattttt actttgggcg 1680
 atgatgtcat ttgttttttt gggtcataaa tcgaaacaaa agatcacggg cgttttcgaa 1740
 cgaaaagatc caagactagt ttaaactgct gcgggaaaca ttatctttgg tagatgatgt 1800
 catttgttt 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
 gtgggtcgaca tggtcacgct caataatata ttataaatta tatttcgtga gaagccaatc 660

ES 2 555 165 A9

gagaagtttt acgtacacgg ccgactgtag cgtgttatcg gattcactgt atttaactag 720
aaattgcact aaaatatatta aaattctgct ctgattgaac atcaatcggt ccgtttcaat 780
agccatgtcc atgaacgatt gaacgggtgat catcatacca tgttggtgaa aattaatfff 840
gcccaatacgy ttttcaacta tactgatgaa taccgtgtaa aatgtttttc gagcaatatt 900
ctgattacaa ttgaacggat cgacgaccgt gtcgcgtaga aagtctatga cagatctaag 960
tttaatcgat ttgtcacgta ttcgatcgtt gcgttgcaat cttttcacgt aaggtttcat 1020
cgcaaaaatta caatcgtggt ggaaaagtta ttccgtcaca aaaaaagtcc cttaaattaa 1080
aaaatfttcta ccgtgtaatc gatcctcgcc gacggtttca tatgaaagcg cgggagggtt 1140
tcgaatftaa aaatgatgca atatcttaaa cggatgacgt aatttgfttt ttcctcaatc 1200
atgaatagaa gcaaaagatc acggcccgtt tcgaacgaaa agatccaaga cgggtfttaa 1260
agtacgttat ttttgggctg ggctgattc gtagaatacgy tttgtgattg gacaactfta 1320
aaaatcacgc catatgatgt catttgfttt tfttaaatcg agccatcgaa cgttctagaa 1380
caaatfttat caatctttgc cgacggtttc gtatgaaagc gcgggaggt ttcgaatfta 1440
aagatgatgc aatatfttaa acaaatgacg taatttgftt tttgggtca cgaagcgaaa 1500
caaaagatca cggcccgttt cgaacataaa aaaaaatcca agactagftt gaacatgctc 1560
gagaatfttt atfttgatag atgatgtcat ttgftftttt tttgggtcac gacaaaaaat 1620
cacggcccgt tftaaacgaa aagatccgag atcagftfta acattcgcgg gaatftftac 1680
fttggtcgat gatatcattt gftftfttgg gtcacgagtc gaaacaaaa atcacggccc 1740
gttftgaacg aaaagatcca agactagftt aaactgctc gcggaaacatt atctftggta 1800
gatgatgtca tttgftfttt tgggtcatga atcgaagcaa aagatcacgg cccgtfttca 1860
acgaacagat ccaagaccag tftaaacttg cgcgggaaat gttatctgft gttgatgacg 1920
taaattgftt ttcgaatagt gtcgtgtgca aatfttgggt catgaaaca aagatcgcgg 1980
cccgtftcaa acgaaaagat ccgagatcag tftaaaaatg cgatgctcgg gaatftfttt 2040
taatttggtc gatgacgtaa tttgftfttc gattagtgcc gtgtgcaaaa tgcfttgagt 2100
catgaatcaa agcaaaagat cgcggcccgt tftaaacgaa aaggftcaag attagftfta 2160
acatgctcgg gaaatgftat ctgftgftga tgacataatt tgtftfttca gtagtgccga 2220
gtgcaaaatg acttaatctg tftatcacga atcgaagcaa aagatcacgg tccgtfttca 2280
acgaaaagat ccaagactag tftaaaaata cgttatgftt tgggtggggc 2330

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

ES 2 555 165 A9

<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>

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

<400> 9

aaattacgtc atccgtttaa aatattgcat catctttaa ttcgaaacct gcccgcgctt	60
tcatatgaaa ccgtcggcaa agatcgataa aatttattct agaacattcc acggcttgac	120
ccaaaaaac aaatgacgtc atatggcgtg atctagaaat ggtccaatca caaacgtatt	180
ccacgaatca cgccacgccc aaagataacg tacttttgggt tattttcgtt cgaaacgggc	240
cgtgatcttt tgcttcgaaa ccgacggcaa agattgataa aatttgttct agaacgttcc	300
acggcttgac ccaaaaaaac aaatgacgtc atatagcgtg atctagaaaa agtcgaatca	360
cgagacgccc aaaaaataacg tactttttaa ctggctctgg atcatttcgt tcgaaacggg	420
ccgtgatctt ttgcttctat tcatgattaa ggaaaaaca aattacgtca tccgtttagg	480
atattgcatc atctttaa atcaaaaactag ccccgcgctt catatgaaac cgtcggcaaa	540
gattgataaa atttgttcta gaacgttcca cggcttgacc caaaaaaca atgacgcat	600
ataacgtgat ctagaaaaag tcgaatcacg agacgccc aaataacgta 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 ctaaaaaaac aaagaacgta ttccacgaat cacgccacgc ccaaacataa	1020
cgtactttta aactggctct ggatcatttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttgcttcg	1080
cttcgtgacc caaaaaaac aaatgacatc atcgccaaa cataacgtac ttttaaacta	1140
gtcttgata ttttcgcttc aaacgggccg tgatcttttg tttcgcttcg tgacccaaaa	1200
aaacaaatta cgtcatcgac caaagtaaaa attcttgccg atgtttaaac tagtcttgga	1260
tattttcgtt cgaaacgggc cgtgatcttt tgtttcgtt cgtgacccaa aaaaacaaat	1320
tacgtcattc gtttaaaata ttgcatcatc tttaaattcg aaaccgccc gcgctttcat	1380
atgaaaccgt cggcgaagat cgataaaatt tgttctagaa cattcgatgg tttgacccaa	1440
aaaaacaaat gacgtcatat agcgtgctc caatcacaac acgaatcacg ccttgtctaa	1500
agataacatt tcccgcgcat gtttaaaacta atcttggatc ttttcgcttcg aaacgggccg	1560

ES 2 555 165 A9

tggctcttttg tttcaattca tgatttagaa aaaaacgaac ataaaattht accgcgcat 1620
 tttaaactag 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
 tcatcgthttt aaaatattgc atcatcttta gattcgaaac tagcccgcgc tttcatatga 60
 aaccgtcggc aaagatcgat aaaatttatt ctagaacatt ccacggthttg acccaaaaaa 120
 acaaatgacg tcatatggcg tgatctagaa atggtccaat cacaacgta ttccacgaat 180
 cacgccacgc ccaaagataa cgtatthttta aactggcctt ggatcattac gttcgaaacg 240
 ggccgtgatc ttttgtthttg actcgtgata ttttgcacac ggcaactatt caacaaattt 300
 tccgcgcatg ttaaaatcaa tttaaacaaat cacgccacgc ccaaagataa cgtatthttta 360
 aactggtctt ggatgtgttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttcatgac ccaaaaaaaa 420
 aacaaattac gtcattccgtt taggatattg catcatcttt aaattcgaaa ctagcccgcg 480
 cthtttatatg aaaccgtcgg caaagattga taaaatttgt tctagaacgt tccacgthtt 540
 gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatagc gtgatctaga aaaagtcgaa tcacgagacg 600
 ccaaaaaata acgtactthtt aaaccgtctt tatatctthtt cgttcgaaac gggccgtgat 660
 tthtttgcttc gattcatgac ccaaaaaaac aatgacatc atctaccaa gataatgthtt 720
 cccgcgcacg tttaaactag tcttgatct tttcgttcga aacgggctgt gatctthttg 780
 cttcgagtca tgaccagaaa aaaaaccgat taagtcattt tgcacacggc tctctthtga 840
 aaacaaatta cgtcataaaa cgtgattata gaatcgtcca atcaaaaacg aacacgaatc 900
 gcgtcacgcg cacgaaattt actattcgac ttgacctaaa aaaacaaaga acgtattcca 960
 cgaatcacgc cacgccaaa cataacgtac ttttaaacgt gtcttgatt atttcgthtcg 1020
 aaacggggccg tgatctthttg tttcgthtcg tgacttaaaa aaacaaatga catcatcgcc 1080
 caaaaaatac gtactthttaa actggtcttg gatcattthtcg ttcgaaacgg gccgtgatct 1140

ES 2 555 165 A9

tttgtttcgc ttcgtgaccc aaaaaaaciaa attacgtcat cgaccaaagc aaaaattcctt 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
 gtgttgatt 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
 gttcgtcgat tgtccacgtg ttgctttttc gatttccatg atttcatgcc gtgacaataa 480
 ttgtgttatg cttttcagtt gactcacata attggtaaaa cagtatttgt caaatatggt 540
 ctgctgttcg gcggtgagca aatcgcacgg cgacactaat gatttggca tttttgtggc 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 A9

tgtccatgaa cgattgaacg gtgatcatca taccatgttg ttgaaaatta attttgccca 840
 atacgttttc aactatactg atgaataccg tgtaaaatgt ttttcgagca atattctgat 900
 tacaattgaa cggatcgacg accgtgtcgc gtagaaagtc tatgacagat ctaagtttaa 960
 tcgatttgtc acgtattcga tcgttgcggt gcaatctttt cacgtaaggt ttcacgcaa 1020
 aattacaatc gtgttggaaa agttattccg tcacaaaaaa agtcccttaa attaaaaaat 1080
 ttctaccgtg taatcgatct tcgccgacgg tttcatatga aagcgcgggc gggttttgaa 1140
 tttaaagatg atgcaatatc ttaaagggat gacgtaattt gttttttcct caatcatgaa 1200
 tagaagcaaa agatcacggc ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggt ttaaaagtac 1260
 gttatctttg ggagtggcgt gattcgtgga atacgtttat gattggacia cttttaaatc 1320
 acgccatatg acgtcatttg tttttttagg tcgagccatc gaacgttcta gaacaaattt 1380
 tatcgatctt tgccgacggg ttcatatgaa agcgcgggag agtttcgaat ttaaagatga 1440
 tgcaataatt taaacgaatg acgtaatttg tttttttggg tcacgaagcg aaacaaaaga 1500
 tcacggccccg tttcgaacaa aaaaatccaa gactagttag aacatgcgcg aaaattttta 1560
 ttttggtaga tgatgtcatt tgtttttttt gggtcacgac aaaaaatcac ggccccgttc 1620
 aaacgaaaag atccgagatc agtttaaaca ttcgcgggaa tttttacttt gggcgatgat 1680
 gtcatttggt tttttgggtc ataaatcgaa acaaaagatc acggtccggt tcgaacgaaa 1740
 agatccaaga ctagtttaaa cgtgcgcggg aaacattatc tttggtagat gatgtcattt 1800
 gtttttttgg gtcacgaatc gaagcaaaaag atcacggccc gtttcgaacg aacagatcca 1860
 agaccagttt aaatttgcg cggaaaatgt atctgttggt gatgacgtaa tttgtttttc 1920
 gaatagtgtc gtgtgcaaat tttgggtcat gaaacaaaag atcgcggccc gtttcaaacg 1980
 aaaagatccg agatcagttt aaaaatgcga tgcgcgggaa tttttttaat 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 A9

cgggtccgttt ctggttgacgc tgaacgctgt atgtttgatg cggtagcggt ctttgcgagc 60
 gttcattgca cgtcggactt cgtctacagt cgtgtcgcga tatgtatgcg ggcattttat 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 tgccgctact 360
 gctgttcgta ttagatccccg aagcagtttg tcgatcgcgc cgcaacaaaa accatagcgg 420
 gttcgtcgat 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 ttaaaccgat gacgtaattt gttttttcct caatcatgaa 1200
 tagaagcaaa agatcacggc ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggt ttaaaagtac 1260
 gttatTTTTG ggcgtggcgt gattcgtaga atacgtttgt gattggacia ctttaaaaat 1320
 cacgccatat gatgtcattt gtttttttta aatcgagcca tcgaacgttc tagaacaat 1380
 tttatcaatc tttgccgacg gtttcgtatg aaagcgcggg cgagtttcga atttaaatgat 1440
 gatgcaatat tttaaacaaa tgacgtaatt tgtttttttg ggtcacgaag cgaaacaaaa 1500
 gatcacggcc cgtttcgaac ataaaaaaaa atccaagact agtttgaaca tgcgcgagaa 1560
 tttttatttt gatagatgat gtcatttgtt ttttttttgg gtcacgacia 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 A9

tgtcatttgt ttttttgggt catgaatcga agcaaaaagat cacggcccggt ttcgaacgaa 1860
 cagatccaag accagtttaa acttgcgcggt gaaatgttat ctggttgttga tgacgtaaata 1920
 tgtttttcga atagtgtcgt gtgcaaaatgt tgggtcatga aacaaaagat cgcggcccggt 1980
 ttcaaacgaa aagatccgag atcagtttaa aaatgcatg cgcgggaatt ttttttaatt 2040
 tgggtcatga cgtaatttgt ttttcgatta gtgccgtgtg caaaatgctt tgagtcatga 2100
 atcaaagcaa aagatcgcggt cccgtttcaa acgaaaaggt ccaagattag tttaaactg 2160
 cgcgggaaat gttatctgtt gttgatgaca taatttgttt ttcgagtagt gccgagtgca 2220
 aatgactta atctgtttat cacgaatcga agcaaaaagat 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
 cccgacacaa tgaagcttgt agttaactgg agcggtcgtg aatttcttcg cgaaacttgg 300
 actcgtttca tggagacag ttttccatt gtaaaccgacc aagaaattat ggacgtgttt 360
 ctgtctgtta atatgcgacc aaccaaacgg aaccgttgtt accgattcct agcgaacac 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 gtaggactg attctgccga agaagaggaa 660
 atactcctag aggtttcttt gatatttaag atcaaagaat ttgcacctga cgctccgcta 720
 tacactggtc ctgcatatta aacttgcgat tcagttgaca tcgtcaattt gtaactcata 780
 attttatcta aattcgatcg caattcttgt aatttttgat tggtcggttt ggttcctaata 840
 gccgacacca cattagctaa cgctttatcg tactgttttt tgaatgtcaa atcttcacc 900
 gccataatga attgttgtaa atttttatcg gacaattgaa gttcgacatc atcggatttg 960

ES 2 555 165 A9

tccaaaggat tatcatacgt ttgttgatc aagttatcct caataaatat ttgtagttta 1020
gcagaaactt gttgtgtttg tgcattcgaa agccgttgat ttaattgatt ttttattgat 1080
attaatgtgt cttgtgcttc agtagacaaa ggataatfff ttatccatga actgtccaat 1140
gttatattgt acaaagaacg tacatattgt ttcaattcgc tgctggctcg ctgctggtgt 1200
tcgtcgtcgg tccacccggt ttccgattct gacgaaacta caggactcgg ttgaacggct 1260
atgcgtcgtt gtaaaatcct tgcagtagga ctggcggcgg cggtaacggg atttactatc 1320
gaaccgccat cggcggggtt tgatactttt ttttaattaa ttctttctg tatttgttcc 1380
atcaattcgg tacgtggatc ttttaaaact tgccgagtcg acgttgata atcgcgatct 1440
ttactggatg gtattactat atcttctatt aatggtaatg acggtgccgg aggaggcggc 1500
ggcggaggag gtatcgtcga agataagttt gtttgaggcg gcggcgggtg cggcggatt 1560
ggtggtggta ttgggtggcg catatgtgtt tgcggcgagg aagattcaga atcgataatt 1620
attggtggcg aaattgtttt ttgcattata tccgatgctg acacagttgt cggtttaggt 1680
attggtggtt taggtactgt tggactgac attgtctgtg acaatggttg tataataatt 1740
gatctatcac caatgtctat tagtacgctg ttggtgtata tttcttgggc caatttcaat 1800
aactgaatac aatcgtacac gtttaattgt atccgatcag aattggactg agcgacagcg 1860
ctgaccgtac gtttcaaact gtgcggcgcc gagatcatgc gcagtagaaa gtcgacatta 1920
ttgatgtttg tgtagttttt ttcagccaaa tattgttgaa cactttgcag ttgaaccatt 1980
atcgcgaatc gcaatggacg accgtttcgt taaggaaata aaccaatfff tcccgaaat 2040
aaaaatacaa aacaatgtgc gtttggtcga cggcaagttt ggcaaaatgt gtgttatcaa 2100
acacgagccc acgggcaaac tgttcgtaaa aaagagtgtc gcaattaaat atgtgaccga 2160
gatcgaacct atggtgcatc aactaatgaa ggacaaccga tatttcatca aattatatta 2220
ctcgttgaca acgttaaaat ctcaaatact catattagat tacgttgctg gaggcgattt 2280
gtttgatfff ttaaaaaaac acaaaaaagt atctgaagcg gaaacacggt caatagtggg 2340
tcaattaacc gaagcactga acgcgcttca ctcttataaa attatacata acgatctcaa 2400
actcgaaaac gtcctatacgt tacgtcataa acaaatttat ttgtgtgatt atggactgtg 2460
taaaattgtc aacacgagtt cgtgtcgaga cggcaciaag gagtatatgt ctccggagaa 2520
gctcaaacga caaaactacg atgttcacgt cgattggtgg gctttgggca tcttgacgta 2580
tgaactttta attggacatc atccctataa acatagcaac gacaacgatg aagatttcga 2640
tttggatgta ctacaacaga gacaacaaaa aaaacttcac aaatacaatt ttctaagtag 2700
tgacgctcaa aaatfffgtg aagcaatggt aatgtataac attaattaca ggttgtgtac 2760

ES 2 555 165 A9

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	cagattgcgc	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	tgtcatacaa	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 A9

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 acttggccgt 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
 atagtgtttg 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 tgtatacaa 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 tcggtgcgtt ctctggactc tgatcgcaag tataaagtgt 6120
 tcgagaaaaa tgtgtatccg actgatgtgt cgcgtaaagt gttacccaaa aagttagatt 6180
 tcaaaacca tcggtttttg ttcattggacc tcatgaatgt tcgaaaaaag cattttgacg 6240
 acaacgatag tgatgaggaa aacgatgata atgagaacat cagcgaacaa gtgcgtgata 6300
 ttttatctca tattcgttat attcgttttc agcaagccaa agaccaaatt acaagtgtaa 6360

ES 2 555 165 A9

ttaacttta	attagagaac	aacaaaagtt	ttttgttggc	aatgatattg	gagccattga	6420
ttgaccaata	caatagtgat	tttttgttta	ttaagatatt	gcaaaacagc	aagtattata	6480
atcatttttag	tttagacgat	atcgacgacg	gctcatatag	agatcgtctt	gacgattatt	6540
ttattttaaaa	ttatgttata	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	tcttgccgaa	tacactatat	6840
aagttgacaa	attgataatg	gaatttagtt	ttgtcaatgg	ttcacagcaa	gctactagtg	6900
ttttaaaaaa	tgtctggtac	attgaaacgc	atactgtacg	acgatataag	tgatgacagt	6960
gatcaagcca	agttgttcag	atataattct	gaaatgcagc	cgccggcgtc	ccagcagatg	7020
aacactgctg	tcgactacga	aattgatggt	gaggtaataa	aatgttttaa	attaaaaaaac	7080
atgtatagca	gtgatgtaac	tacgaatgct	cgtgctcaat	acaacgtaa	attagcggct	7140
tttctaattg	tactcgacga	atacaaaaaa	caatataaaa	acaatttgga	caaacagtca	7200
gtgttgtatt	acaaagaaac	atccgaatct	gtaataacgc	tcgacgaaga	tcagtgtcat	7260
cacactttgt	tgctatcat	tcaacgattg	ttaaaaacca	tatgctatct	gatgaacttt	7320
tccgatgacg	aagtgaacta	tgtcaaacaa	aagtttattt	ttttacccta	tttaaagtat	7380
ttaaataaaa	tactcaaact	gtttcaatac	gacaagtgtt	gtgccaaact	cacaaaacaa	7440
cttcaagctc	aattgaatac	attgctaaca	caatcggtag	attcgtgcaa	acacattcac	7500
gccataaata	gacaaagtca	agtgttaact	gtgtttctgg	agaatccttt	gtacgaatgt	7560
aacatatgtc	gcgacacggt	caacgacgaa	cgacacataa	aaccacga	atggtgcggt	7620
tacaaaatat	gcaatttgtg	ctatgccaat	ctatggaaat	atagcactgt	atttccaacg	7680
tgtcccgttt	gcaaaaactag	ttttaagtcg	tcgtctgtgt	catcgttcaa	acaagtttac	7740
acggcggaca	caacagacaa	catttaagta	agtccacaac	aagatgaact	tggacgaaaa	7800
caaagtcgct	ttggagcgta	acaattataa	atatctgttt	ttggcaagtt	atttcaattt	7860
agcagacacc	ggtttgcttt	cgacatcatc	aaaaccgttc	attcgcgaat	atttgtataa	7920
taatttcaat	aacattgacg	atgccagttt	attgggttat	ctcgactatc	tcgatctcat	7980
tggtctaaac	aatgtattac	tcgatcgtga	cgttaacatg	ttcaaataca	taaaaccgca	8040
atttcgattc	gtctgtacaa	aaaagaatgt	ggaaatactg	aaattcgacc	agcgcgtata	8100
cataaaaacca	gacacaccgg	tttacgcaac	aaactttttc	gtcaaaaatc	caagcgaatt	8160

ES 2 555 165 A9

taaatttttg	ctatacaacg	tattttcgag	tgtgatcgat	aaacgtaatt	ttgttaacaa	8220
tgacaaaaac	tattgtctca	tacagggcaa	tacgggctat	gtgtttgacc	aagcctacgt	8280
cgattggtgt	ggcgtacgaa	tgtgcgaagt	gcctaaaata	gaacttgaat	catcgcctt	8340
tccttatcgt	ttgtatttag	tgggcgatgc	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	aatttgtcac	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	ttcaaaaacac	tctgttgaaa	ttactaatag	cagcaccacc	9180
ttctaataaa	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	ccgtttgttta	9420
atacgcccc	aagaactatg	atgtaaaaata	agaggcagcc	atgaaaaagt	ttaagtgtca	9480
aagtaataaa	attcgcaactg	tcaccgaaat	cataaatgcc	gacgaaaaac	tgacaagga	9540
ctatgatttg	gccgacttta	atgccaaaaa	tttgaacagc	ctcgagagct	atgataattt	9600
acagatcaaaa	atgattctag	ccaagtacat	ggcaatgttg	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
gctcagcaaaa	gactttgatc	tagacgtgga	cgtaacaat	atgcacaaag	aacgcaataa	9960

ES 2 555 165 A9

atacatgata gcgaagactt ttcgatgtgc accgaaacgt cgacacagtc gtgaacgtga 10020
 acctccaccg ctggaaatca atcttaccga aacggacggt acacagtata tgacattggt 10080
 gtttattcac gaacatgcct atttgcatta ttatatatttg 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 aaatgcaaaa tcttcaagtc gacatgcatc 10440
 accataaact ttgccccgcc ggttacaatg gtttaaattg ggatccattc gattgcaacg 10500
 cctactatat gtgtcctgaa aaaattaaat tttactgtcc tcgcaactat caattcaatt 10560
 tggacgcgca aggttgtcag cctgatagcc tcgaaactgg atgcatcggg tataattatc 10620
 ggaatctact tctttagaat atttttttgg aaattttcca ttcttagtga gttataattg 10680
 taacacgtga tgaattgatg ataacgtgcy gatgagtaat attgatcatg tcacaacttg 10740
 ttgtcgcggc tttgttcaat gacgcaataa aagcggcggg tacgttgcc tttaaaatga 10800
 cgtgttcttt tttagagtat atttcgttgc cggcgtgtgc 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 gttttcacc ccatgattctg 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 acaacgacag cgattcttac atgaaccgca acaatgatgt ggatgtgaaa 11460
 aagttgttta aaacagtcga aaatgcttcg acaaaaacag tcgaaaatgc ttctgcattt 11520
 ttcgccagtt atataccacc aacatcatcg aacaagccat cgccgaggcc gaatcattta 11580
 cgttttgccg acgaaattgt gatgtcgcca attgctgatg cgccacaaag aattacaccg 11640
 agatccgaaa ggtcagaaaa cgttatcgaa tcattaccgg aatcgttgct gtcgctcaaa 11700
 caagttaccg tatcgtctgcg tcgcggtagc ggactttatg gtaaaaaatat acaaaatttg 11760

ES 2 555 165 A9

aaggaaaact acgaaaaaac catggatccg tacgagtcgg atagtagcag tttggaatta 11820
acaccaaacg ctaaaaaacg tagcaatact gagaaaaaaa ttgccgggat gggcgaaaaa 11880
agaagtaaaa aagaaaagcc agcaacgcc ctcaacgaag tcggacctgt ggccaacatg 11940
aacaacaat tattgatgga cgatgctccc aatcgtagat acaacaagt acatctaaaa 12000
ccgcaacatc cgcagccacg agacccgtcc gaacaagtgt tggccaatcc gagtttgaac 12060
gaatacatgc gaacaaatgt aatgccgctc gtacagaaca tgcccacgtt tcgcgctcgc 12120
aatcacgac ggtttgtaga ttttattcaa caaaagaatt atcacatggt cattgttaag 12180
gaacaagaaa atgttaattc ttcactata gaacatgtaa ttttgtacgc aaatacggtg 12240
gcgctgatca attacgaata ttcttcatat tattacaatg tggacaaatt agtgcacgtg 12300
gtgacattca atcgttacag atttatgata 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 taaaaagaac 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 gagaaaccg tcatgccggt ttgattgaca actatattgga agccaatcaa 12960
aacgatacga cgtcaaacag tttcattttg atcaatacaa aaatggacga acgcataacc 13020
ataattaana aaggtccaat atttttgtgg atcacgagca tcatcaaaga catcatagca 13080
atggatttga ttgaaaaata caaaaagcac acacaccatg ttttcaattt gtcgaacact 13140
aatcgcaaag aaatgaataa caaacataac ggcatgataa agttattgag tttttacact 13200
tcgaatttat taatggttga 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
aataggcaaa agtttctgaa aagatgtgct cgatttatcg ctagatttat tcaaaagtcc 13500
ctcctcgcct aatagaccgt ccagaccgag atcgccaatt aaatcaccaa aatcgtacgg 13560

ES 2 555 165 A9

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 ccaatacggc attgttttga agcgattgac tactgggtgt	14280
ctgaaataca ttgttaaaac cggaaagggtgc gttgttcacg acagatgtgt tagcgggtcac	14340
gaatgatgcy tgattcggaa acggtctgtt 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 ccgcccgtta cacgctgggt	14820
gttttgcgct gtgaactttc gaatttcatt cgacaatacc aaacagaaac gtgacaaaaa	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 ccgttgatcc	15240
tggaccgagc aaaatgctcy aatttttgtc gaaacctttt gattttacac caaattttac	15300
ctattactat catgtacatg ttgcggtcgg aagggaaaaa caacgctatg taatgtattt	15360

ES 2 555 165 A9

ggagatacca tgtttgcgct attgtaaatt gtgcactttg gaaaaacaac ataaaggcta 15420
 tccggtagtt tgggtgttcgg tgtgcygcta cacagacacc atgtattatg atgaagaatt 15480
 tttgcatttt caaaatatgg aatatgagtc ttttcgtttg cgacccatgt acaacaaaaa 15540
 gaaaactgaa tgcacatcat actacaaaact gccgtttatg cgccttcat ttctaaaaaa 15600
 taagacacaa tcaactctgt tgtctgtcac caaacaatag ctatgaacaa aactaaaaat 15660
 atgtgtaata tttatgtcat gagacaaacg gcagcgttgc aaactgattg tattcgcaat 15720
 aaaaacaacag accaaagtca taatcaatca tcacgatcat catcgtcttc acatgtacaa 15780
 caaaataata aagaatacaa aaaaatataa aaatgtgttt tattgtaata atatgtacaa 15840
 atatttcaca aacatataga atttaattta ttttcaattt acatttttgt 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 ttgggtgttcg cgtcacgttt 16440
 agtcgcaaag gctgcgaaaag catgagttgt tatccgtttc acgaaacagg tccgataact 16500
 ccgtacacac agttcgggta tacacaaaca tcggaaacgg cagtggcgta cgctcaacc 16560
 gcatgctaca atttggacag ggcggcggcg gtgcgcgacg gtgccgaaaa tgaatacaaa 16620
 acgcccgaat tgcgttacac tgacggggga aaatgtatta tagtggacac tttgacaaaa 16680
 atgtatttga atactcccta tttgctgacc gatgaccatt tgatacaggg cattgatgat 16740
 gtgcccggat tcaatgtgac aaacgatagc gatcaacttt tccccgaaag attcgaaggt 16800
 tttttcaacg aagcctattg ccgtcgattc ggccgttctt tacaaccgaa cggcggttgt 16860
 tcaattcaat ggtgggaaaag tttaataggt ttcgttctag gcgatactgt acttgtcagt 16920
 ttcaaatgt tagtgaacaa tatttttagt gaactgcgag gattcgatta tacgcgaccg 16980
 tcgccgggtg tgccaccgaa accgatagtg acatgccccg cgcttgtggg ccaagaatgg 17040
 cgtagccaac gcgatcgtga agcgcaccatt gatctagaat tgtcgttttt agattacgaa 17100
 caatattcgg acattggatt gactgcgaac actgttctcg aatatgtagc cgaaaacgga 17160

ES 2 555 165 A9

tttcgagtga	atccttatcg	cggaacaacg	gatagatggc	aacgcaaaac	tctatacaac	17220
gacgctaagg	caacgacgat	cgacgaacaa	actctaaaag	atataattac	tcaatTTTTg	17280
gaggacaacg	ctttagtggc	tggtatagcg	gcaagtttcg	gtttcgattt	tttgtttgat	17340
gtgctcaaag	acatgttgaa	acgtatcaat	acacaattgt	tgccgttact	gagacgagtt	17400
cttatcagcg	gcagtcgtca	gttcacaact	cgtttgttgg	gcgaaactta	caaagccgcc	17460
gtcatccatt	cgatgaacaa	gattgctatc	aaaaccgtta	cggcggtcgc	caaagcgatg	17520
actaaaatag	caattaaagc	cgcttctgtc	attgggatcg	ttttaatcat	attgaccatt	17580
agcgatttgg	tattagcggt	gtgggatcca	ttcggctaca	gcaacatggt	tccccgcgaa	17640
tttccgcgtg	atctgtcaaa	ttctTTTTg	acagcctttt	ttcagagcat	gggcgaaaat	17700
agggacatga	tggaattggt	gcccgaatat	tatgacgatt	tgttggcgca	aaacgaaaac	17760
gacaccgacc	aaactatggc	caccttcgaa	gacattctaa	atattgccga	atacctttcc	17820
gcgttgaccg	tcaattccaa	cggacaaaatg	ttggatttga	acgccggcga	acctattgac	17880
gattttgatg	aaatgactct	ggtaggtgcg	gcgttagctt	cgagcgccat	gtatacgcat	17940
ttggaatTTT	tacaatacac	cgaacggatg	aacaaactgt	tcaaakatag	tcagccggaa	18000
tcgTTTTgaa	acgatacgct	cttagccaaa	ctgTTTTggtc	ttagctcttt	gatattgatg	18060
gcgttagtga	tgattacaaa	cgatcacaaac	gccgatggtc	tgttcgttat	tgttctgttg	18120
attattctgt	ttgTTatatg	tcgcagttcg	ctgatgTTTT	atatgggTTT	gcgaaaacac	18180
gcgcaatacg	cgacaatgcc	atggtaccac	aatttataca	cataaaagta	caaatTTTTT	18240
tgattaataa	aatTTTTattt	aaaaaaaaacgt	tgttacattc	atTTTTtatt	ggacactTTTT	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	atTTTTgtatc	tttattatTT	gtacaacaaa	ggcccatcga	atctgattct	18660
agaaatTTcg	aattcgctt	ccgacaaaagt	tataactatt	tcatcatcat	tatagaatat	18720
atgaacgTTT	cgtgtcaggt	ttcgaaaacgt	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 A9

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 gtcgctacac cgggaaaaatg atgtagacga tcgagcgtgt cgctgtcgtt 19260
 gctctgatgc ccgattacat ttatggacac tgtacggtta tccactttgt gtataaaaat 19320
 tctgtttaga tcattatcga tcgtatattc aacattgtat cgttgcaatg atttagcggc 19380
 gattgccgaa gctaaaaatcg caaaaaacaa acacgtttgt cgcaacatta tatcgtaaac 19440
 accttaatta tattcaaacg gataacctat gacttttaat tttgtatata tatatatgga 19500
 tccgagattc atctcatatt cattaatatag aaattagtaa agatgtatac atctcacaag 19560
 aaaaatttga atatagctca acaactttac gatataacgc aagctaaacg ccaattgacc 19620
 ataaaacaaa ctcatatga gcgtttgaaa cggatcacca aggacgccag agaacttcaa 19680
 gaaatagaac aacaattgca tcagatacga atggattttc tcaaatacag cacaaccatg 19740
 ttttaagtct aatgaagaat gggataaat aaaatttaat tttgttttgc attatattta 19800
 ttattatcaa atacatattt attaatcttt gacactcata cgtttaattt tattatacaa 19860
 agtgttatct tttgatcggt cattattgcc gtatttgcg tcggttgcgt catttgatt 19920
 caaaaggcgt tcttcgtcga cgtctcgaca ccagtctccg atttcagata tgcgatcgg 19980
 acttttaaaa ctcacactac catcggagga tctacgacga tgacattttt gtttgcgtgt 20040
 atagtcgctg tccgatgtta acggtggcag gggcggcggc gaaaacgaac gcttctgtag 20100
 atattggttg tgtttgtaat ggcggcgttt gcgtacaggc ggcgatgtca tttgacgagt 20160
 cgaatacact cgacattcga atcgttcacc gcttggccaa aaaactcgtt gattcaattc 20220
 ggcaaaacga tccgcagccc agcgcgaagt aaccacaaa cgttttcgag aacattcgct 20280
 ccaaatgacg caatcgcgaa tcgccgttc gcacacgaac aaaataaatt cgcgcgaaaa 20340
 tcgtttttcg atttgggctc cgtaaatgta gacgacgtac gacatggttg cagctcggtc 20400
 actgatcgac tccttcgatg cgaaagaaca ccataggttt tattgataaa gaatatgatt 20460
 tttcaaacaa tttcttgccc gtgacagttt caaattgtgt ttcgttcttg cttattttga 20520
 ctcttctat gagcgtccc atcagcattt caacttctc ggaaggtttt ggaggatcgg 20580
 tgttgattc aaactgaaaa acgtcattaa acgtgtccac tgtaaacggt tcgcagcgg 20640
 cgctcttcac taaatcgccg gtgctgaaca ctttttcgtt ttggctttgg gttatggtga 20700
 agaacttgcg tacaacatc attttattgg cgtagctcac attgtcctcg ggcaattga 20760

ES 2 555 165 A9

ccaatacact atttttagt tttaaatfff cctcttgcaa atgattcttc atgatggtgc 20820
 cgaatatctt gttgtgaacg tgcatgttgg gccatgtgat catgaaaaat tcaccgtaaa 20880
 cacttttgta acgtttcatt ttgaccatgt cgaaaaagta aaaatgaaac ataccccctt 20940
 taacgagaac gccaatcttg tatgtgagtt taggcggttt caacggttcg atcaccacct 21000
 tgtcgttgac ttgctggatac aatttgtcta tccaagactc caatgaaatg ctttcattca 21060
 gaaagcccag cgactcgaac agtttgtaa aaggcgtatg acaccttagc accgtcaaat 21120
 ttttcttttg cagattatgt gtaaatttgt ccacccatgt 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
 gaccaatata 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 tcatttcgtt cgaaacgggc cgtgatcttt tgcttctatt catgattaag 22500
 gaaaaaaca attacgtcat ccgttttagga tattgcatca tctttaaatt caaaactagc 22560

ES 2 555 165 A9

ccgcgctttc atatgaaacc gtcggcaaaag attgataaaa tttgttctag aacgttccac 22620
 ggcttgaccc aaaaaacaaa tgacgtcata taacgtgatc tagaaaaagt cgaatcacga 22680
 gacgcccaaa gataacgtac ttttaaactg gtcttggtta ttttcgttcg aaacgggccg 22740
 tgatcttttg cttcgattca tgacccaaaa aaacaaatga catcatttac caaagataat 22800
 gtttcccgcg cacgtttaa ctagtcttag atcttttcgt tcgaaacggg ctgtgatctt 22860
 tttgcttcga gtcatgacca gaaaaaaaaac cgattaagtc attttgaca 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 aaaaaaaca aatgacatca 23160
 tcgcccaaac ataacgtact tttaaactag tcttgatata tttcgttcga aacgggccgt 23220
 gatcttttgt ttcgcttcgt gacccaaaaa aacaaattac gtcatcgacc aaagtaaaaa 23280
 ttcttgcgca tgtttaaact agtcttggat attttcgttc gaaacgggcc gtgatctttt 23340
 gtttcgcttc gtgacccaaa aaaacaaatt acgtcattcg tttaaaatat tgcacatct 23400
 ttaaattcga aacccgcccg cgctttcata tgaaaccgtc ggcaagatc gataaaattt 23460
 gttctagaac attcgatggt ttgacccaaa aaaacaaatg acgtcatata gcgtgcgtcc 23520
 aatcacaaca cgaatcacgc cttgtctaaa gataacattt cccgcgatg tttaaactaa 23580
 tcttgatct tttcgttcga aacgggccgt ggtcttttgt ttcaattcat gatttagaaa 23640
 aaaacgaaca taaaatttta ccgcgcattt ttaaactagt ctaggatctt tttgttcaaa 23700
 acgtgccgtg atcttttcgt tcgaaacggg ccgtgatctt ttcgttcga acgggccgtg 23760
 atcttttggt tcgctgactc gtgacccaaa aaaacaaatt acgtcattcg tttaaaatat 23820
 tgcacatct ttaaattcga aactcgccc cgctttcata cgaaccgcc ggcaagatc 23880
 ggtaaaattt gttctagaac gttccacggc ttgacccaaa aaaacaaatg acgtcatatg 23940
 gcgtgatattt aaatctattt aatcgtctct ggctacaaa agtaaattac acacgaaacg 24000
 tgccatgta agtttgttta caatgaaact gattgtgctg attttaatat ggacataaga 24060
 tttttgcaaa aaattccatt aatcgaacga aagcgacaat aaacagttcg tttgttatac 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 aagatacgt 24360

ES 2 555 165 A9

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 atgttcccaa	24600
gcaaggtttt tcgacaacgc caatgtttct ggcgacgatt tgttcgtaa gggttttagt	24660
caaatttttt agatctcgat gaaattcggc cgcgtccatc attattgacg acgacaacia	24720
cttataagag tcttgcgtta caaaagtatt catcatgcag atatttgta aaaccttaac	24780
cggcaaaacg ataaccgtcg atgtcgaatc gagcgacagt gtagaaactg taaaggaaaa	24840
aattgctgca aaagaaggcg taccggttga ccagcaacgt ctaatatatg cgggcaaaca	24900
actggaagat tccatgacta tgaacgatta cagcatacag agagaggcca cgcttcattt	24960
agtgttacga ttgcgaggag gtcaattcaat tcgaactggg ttctgataac ctaaataatga	25020
tagtataaat gtgtccatcc gcagaatatt tctgcagtct aagtttacia tgtccgaaat	25080
atcgcaccat accatgtatc aagcgtatth gcaaagatcg tttttgtcac aaaaagattg	25140
gttgatthtc gatataccat cggacaatt acaaaaggat tttagtctca atatgacgtc	25200
gaacgatatg actcgtatca tgcaaaacgc caaaacctac aatatggcac ggcgtatact	25260
tgatcgctc ctgccagtcg aagccagatt ctatacaatg gaactcttgt ggaacagcat	25320
tcaaccatat gtaatttttt gtttcttatt cgcgctgtgt atacacatgg aagattggaa	25380
cagtcacgaa actgaccggt tactggatga attgagcttg tttttacgtc aacctatcga	25440
tgaagattct cacagagaca aaatgtacgc cactagtatt 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 tcatgattht agacattcgt gtttagttga tggtcacaaa ttttatttga	25860
tcaataacia aacgttcggt tcgtataccg gtttgagacg ttactttaca aaacatagta	25920
ttcgtaaatg ctaccaaagc aatgcaaacg tttccttcac ttgtttgttt gatattattg	25980
ctatacgatt tccggaacia tttgaatggc acaaaaaatg ttgctttaca tcgtgaggcg	26040
gcggcgggcg cggcaaatth cgcaattttg cgtgtgtcag tataaatata gttgatcagc	26100
taaaaaacga aactgtttgt gaaccagctt ttttgthttt cgattatatg tatcatgtat	26160

ES 2 555 165 A9

tacgattaga	ataattaata	caagacattt	ataaaatact	ataacaattt	attaaatc	26220
aatgtacaaa	atTTtaagca	gacatttgac	tatcgtcgca	agtgtcgcta	accattgcag	26280
gggacatggg	atgtatTTgt	aacggctgct	gctgctgctg	ctgatgTTga	tatTTTgctt	26340
TTTTcgatac	tggcgctgaa	gacgatacgg	acggagcttg	atgtcTTTTg	ggctcTTTgc	26400
gTTTgcgtaa	acgTTTgccc	acttcttctg	TTTTgtcatt	gtcattggTT	tTgTTTgccc	26460
ctgtgggaac	gacagattct	ttagtggcaa	tTgtaacatt	gctcacgctc	gtatttaatg	26520
cagtatgtag	gaatTTTTta	aattgcgata	cagcattTtc	caagacgTtt	cgagtcaatt	26580
tCgaatcata	aattatgctc	gtagcgggcg	ctttattgTT	tgtgtacgta	tatatgagaa	26640
tattattaaa	tTccgtgtaa	actTTTgaac	gTTTctcgtt	actctcTTTg	atttcgtcca	26700
gatttaaadc	gctTTTTTTa	acgTtcacag	TgctcgtTTT	gTtcgattTg	gtgagaaggt	26760
cagtagtgTT	gTtgTtgTg	TcgTttgTg	tTggcgTcgg	TgatattTgt	TgTttctTga	26820
Tgattattgc	TTTTccgatc	TTTTccatgt	aatcgaatat	gtgtagaaaa	gcatcgcttt	26880
ggTtgTgcac	TTTgacgaga	tTccacaagt	gactgctgct	cggccatccg	gattgTttaa	26940
TTTTcgatat	gaatgtattg	aacagaatgt	atTtgTtgTT	gctggtaatt	tTcttgattt	27000
TTTTcgataa	TTTTTtgcg	Tccgcaattg	tTggcatcac	gtgcactTga	taaccaattt	27060
tTtgTttctc	aaacagattg	atcacattga	caagcgtTtc	gatgtgcgTc	tTgTtgTaca	27120
cgctattctc	caatTTaatg	atcaacgact	cggccgggat	cgatgtcata	TTTgctgacc	27180
gcttgagcgt	attcgtcttc	taggtagtt	tTtaaattaa	ataaattcgt	taaacgtTtc	27240
gagtgatagc	tcaacagTcg	cttcttctct	ggacaatcgc	cgacaactag	TgaggcggTg	27300
tcaagaatgc	TgTttatata	atTttgctgc	acagcaaagc	cgggatcggg	aacgtgatcg	27360
cacacacgat	ccacttgcat	atgatgTttg	cgccaattga	tTacttctcg	cagcagTgcg	27420
tacacttgcg	tacgcgtcaa	acagTcaccg	TgattagTtt	cgaactgatc	gcaacgactg	27480
tTaatTTtag	tattgcccgt	gcatattTcg	tTgaccatgg	cgctgctgta	cgcgTaaaac	27540
TgccgTttta	Tcggcgccgt	ggaagtgtac	acgTTTTTca	aaatcaaaaa	tTgccggagt	27600
cctgatcggg	acgTtgcgta	atgaaagagt	aaaaaattta	tTcaattgTc	ccgaatcgta	27660
atcgatcttg	actTgttcga	cgaaatcgaa	aaaatccaag	tagTtgctgg	aatcgTactg	27720
gaccagTtg	ctTtcgcgca	tatattgaaa	gtagTctTta	atcggcacta	Tgtacaaatt	27780
gcgcggTatt	Tcgtgattgt	gacggcgaac	tTgTaaattg	aaactggTact	cgTtactgTc	27840
acggtTgttg	cgctgcaatt	Tgacgcaata	cgtgttcggT	TTTcgactga	cggTactgTaa	27900
TgggcctTtc	aaaatgccc	cgTaaatggT	gTaaacggTaa	actacgccgt	gatctTgcca	27960

ES 2 555 165 A9

atgcaacaag aaaggtgacc ggtaaacgta agcgttttcg aaaaatgtac ccgtttcttc 28020
gatgaactcg cgcacggcgg tctcgtaatc gaaaatatct ctactgtccc atttgccgcg 28080
cggtatagaa atcttttcaa ggaaatgatt gccgttggcc acggacaagt tgtaggcgcg 28140
acgggcacac agcaacaccg cctgtccggt 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 ctctgtgatcg acgaactggt cgaatacaaa tgttattaca 28500
aaattccaaa cactggcggc aacggttgtg ctcatgtcta cacatacaaa ccggtgcaac 28560
tggtagcggc catgttcgat accattacta cgcatatact aactagcaca gcggaatcat 28620
catcatcgcc tgaaaacatt aaaaaaccgt tgagtgtggt ttatcctaaa aatgaacatt 28680
tgttctcaaa ttggtttaaa tgtttaaaga acaatactgc gaaaataaca gaatcgacga 28740
cggagcaaaag agtttatttg ttgtgctcat ttgctaaatt aaaatttgtt tatgattttg 28800
acatttaciaa actggaacat tttggattcg gagccagcgg ttcgattgtg catttggcga 28860
gacattgtaa cgcccatcct acgtttggca aactgattct atcgtgcgct atcatcgaat 28920
tgactgtgct gttgcgcatg ctggccaaac tcgaaaggat gccgacgata cgagattgca 28980
acgacagcaa tatggattgt ctggtggttc attcgtttgc ttcgtgcaaa gtgctcgcctc 29040
aaatagcact aggtataact cacaatattc gcaagctcgc cgccgacgac aagatgatga 29100
cgagattgtc tcaatttttt gttcaaattt tggagaacg tttctgtccc agtttgatg 29160
ctctcgaaaag ctaccataac tatttcaaat tggccgtgca aatgatcaag ctcaattaca 29220
aaagttgtgc tcaacgccag tttagcgatt tcgttgtgcc gggcgtgttc gatctgatcc 29280
tcgccgatca cagagttttg aacaacatgt gtacgaattg tacaacaaa aattccactg 29340
gctacgtgga cagcgtatat tacgactcta gttttgttcg 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 gtacaatgcg atgtccatag tgagttcctg tcttgatccg 29640
tttgccgtgt ataaaatcca ttttgatttc gctatcgttg tgcacgatgc gcgattgcac 29700
ggcggcgcgt ttcaacgagt tgagtctacg tgttgacaat tctaattgat tgtaaattag 29760

ES 2 555 165 A9

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
 TggcaaTgg caatTTTcaa ttatacaaaa cTcggcggcc aacaggcgTt tgagctcgac 30120
 actgtgatgc ggtTccaatt cgaatacaat atatttagtt gaaaatcggt gccgTtTaat 30180
 aacgtccgat atagatgTaa aactTgcaa aaactTTTTc aatgcaacgt cgtTccagcc 30240
 acgattgatt gcggTcgCag TggcgTTTTg ctgttggtgt tTaaaatcta agccgctTTg 30300
 gatcaatTTT gtagtgatgc gtatgctcaa ttgtTgcctt agagtatagt ggtTTTcgta 30360
 gccgcgtTcc cataaacgt Tcatgcaaaa actaacgaga ttatccacgt ttggTtgagt 30420
 taacatctTT tTcatgcgaa catgatcgcc tttataccac cgatcgcgca ccaatagctt 30480
 gaacaatcga atTTgatgag cggTcaaatt agcgcCCcgc gTcaggTtca cgtacatgtc 30540
 caaatcgtcg ggcgtcgatt gtgccacagc gttgatatcg aacagaacgg tccgTTTTTT 30600
 gagTtgaacg aatccatggg cgtcaacgag gaacactTcg tcaacggTga acatgtTggc 30660
 gacatcgtcg acactcgctc cTTTcagata taacaaatac atggtaatTT cgtcggctag 30720
 atattTgcaa cattgcggta acggtTgaga ctgtacgtcg aaatagcgag caaacattgc 30780
 ggtcgtatcg tTTTctTca 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 ccgattcgtc 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 gctgtTacaa 31500
 gaggatctga tcgaacagcc ttacgatcac ggtatagtca aagtggagtg tgaacacatt 31560

ES 2 555 165 A9

acacgattgt aatcaataaa actctcaatt gtttagcactg tcttttattt gtatagcata 31620
 acatacaaac tggcgttggtg gtaattaaga tataataatg ttcaaaaaga gtataccacg 31680
 caacatataat gctacatggt tcgtatgcga cgacaccata tatgtgtaca ggaaatgttc 31740
 cgcgctgaaa aatgatgcgg cacgcgttgc tcaaaaattt ttctcctctc atcaaggcat 31800
 caaaaagaac aacactttct tttgtcacia gtgttataac gacatgaata tgaaacccat 31860
 gcctaagcac aaacatagta ctcttttgca attctactag gacataattg tattattgca 31920
 atgcatcaag ctacacatga cattgaattc gccactcgat tcgggcaagt ttgaacgtcc 31980
 gcgaatacat tgcaaaactct 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 aatgggagcg agacagattt gagcgaagt 32280
 accgtcttcg gccatccatt cggtgaggtc tttggcgtcg ttcacgacac ccttctggcc 32340
 gtgtatgccg caaattttga cgcctctgaa atcgttgggtg ctcgtaatta gcgataattt 32400
 caagtatgca gtatcgttga aacacgtcag ggtcgcgtca attttctcca cgcgttgatt 32460
 gttgatttgt ctaaagtaca cataaatttt gtatacgtaa aagtttttat tgcggcacgt 32520
 ttcgattttg taacgtttgc catcgtacac ccaaccgatt ttgacattgg aactaccac 32580
 gcctacgatg agaagcacgt tgccgccttc gacggtcacg taattgttgt cgttgctggt 32640
 gttgaatttc acaacgggagc tttcgttttt tgcgtacagc aatttgcctt tgagtttggt 32700
 gattttgttg ttgtacagtt tgataggtag ttttatgtcc ggtatgtagg gatcttcggc 32760
 ggtctgtaat cgatcgtcac gtaccaacgt ccaaagtttg aacattttgt tgttgtgcaa 32820
 aatgtgaggt gccaccacaa ccgaattgcc attgggcaac atattcaaaa aacgttcatt 32880
 gtcacgcac aaatcctgat aactcaaaac cggcatggcg tttttcaaat tggtaaatga 32940
 cacgatcagt ttaggcaccg ggacggtgca gaacatttgc gtataccctt tataatagta 33000
 ctgcaccaat ttggacatca aacaaacgac tgtgtccttt tcgattattg tggccacgtc 33060
 gttgtgcgtg cgcaaaatcg aattggaatt atgatactcg tatgcggtga gcagcgtgt 33120
 aatgtgcacg tcgcgtattt taagtttccg tttgatgcac accataccct cgtgatgggt 33180
 gacaaacaaa atgttgttgg ctaatttcag ttctactgga cacatatttc gtttgaata 33240
 atagaaaatc gtttgtaaat cagttcgtcg acaattgaac actgtgggac gatcgttgaa 33300
 tgcgatcaag agtaaatcgt cgttgttgc gtcgtttgc gatccaacat tgtttctggt 33360

ES 2 555 165 A9

gtcgcttctg tcacgatggg ccaaactcgtt gctgcccac cagcagcagt gaaatataaa 33420
 tttcttgctg atcaacatac gaaagcgttc ggcgaccatg atgtaatcga 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
 ttgtttggtg 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 aactcaaattg 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
 tgttagttta atagtgtgtt ctcaaattgtt aggttgccgc gtagttgaat acgaaactca 35040
 acagagcgcg gaagaagcgt tcgaaaccga aaacgccaag aacaataaat tcaaactgac 35100
 ctggtacagt gacactcaaa tgtatccccg tattcattac gtgcccata ttaatcccga 35160

ES 2 555 165 A9

ccattatgat agagttcaaa atttaattcg aaaacataaa gctgctcgca tcagtagttt 35220
gctggtgcga gcctgatact tgttgggaatt aataaaaata cttttctgat gcaatcaaat 35280
gactatatta atcatctaaa ccaacgatta ttgccgacat tttgatatga aaacgtcggc 35340
aataatcggt attacatttt aagactacta acaatcatgt atccaaattt aattggtggt 35400
atcgaatata atacgacgcg aaaatttaaa aattattcca attacggtac gcgtcgcgca 35460
cgttatatga aacgacattg gccaaaatca ctaacgaata cgaatacatt aaaaaattt 35520
ttatactagt agtccattac aattcgttat gaatcaattt actgtttgta cctaggccgt 35580
tgcgatttgt tttcatcaag ccaacatgca tagcgttgag caaatcgccg ttgtccgcat 35640
cgatttccca tgcgaataat ccgccgagtc tacgcttaag cacgtattcg cttttggcca 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 ttttttggga ttcactcgtt gcgcgagcaa agcgtccacg gccacgttgg 36000
cgggtgtacgg ttcggttaggt ttccacgcgg aaccgtacag tgccgtctga tgaccgagat 36060
cggattaga ccaagctcct ttgaaatcat aactcatcac gaaaatttta tctaaatact 36120
gttgtgctcg gtcgtaatta atcgcggcga tcttgtctat gccagcgcta atcgtctgtg 36180
tgagttctaa agtacgattc gtttgtattt gaacttgatc gagcatggcg cgcaattcgc 36240
ccaataaagc gatatacgtg ttattgtcgc gttccacgtc gccaacgttt ggattggcgc 36300
ctttgccgcc cggaaattcc caatcaatat cgatgccgtc gaaaaatttc catgtcaaca 36360
caaattcacg cacggattcg acaaaaaattt gtcgcgttcg cgcacgtgc atatgataga 36420
agggatcgga cagtgtccaa ccgccgattg atgccaacac ttttagattg ggattggcca 36480
attttgctgc cattaattga ccaaaaattgc cttttagggg ttcgttccat gcgctaacgc 36540
ctgtttgtgg tttttggagc gccgccacg gatcgtgtat ggaaacttta aaattgtccc 36600
tgccagcgca cgatctttgc aacgcttcaa aactccccgt gatagatttt aaactgtcgt 36660
ttataccgtc accgccgcaa atcggtataa atccgtataa aatgtgcgaa aggttcggcg 36720
tgggcacttt gtccacggga aaagatcgac cgtaaacgcc ccattcgaca aaataggccg 36780
ctacggtgtg atcagtgttg tacgtatacg gtttattggt ttcttgccac gtgtattgta 36840
acggttttaa atgtttacca tcggtgtctg cgatcacgac ttctacggtt tgactagccg 36900
aacagccgtc ggcattgcac agttttacgt acatcgaata acgaccgctc gtattgtaat 36960

ES 2 555 165 A9

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 caaatacaaa caataattat 37260
 tcatatttat tttgtgtaat ttatagtact tattataaaa aaaaacatat taaaacacca 37320
 aaataatcgt gtattattta attattttaa 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 acaaattggtt atagattcgt tcttctctgc 37740
 taaatcttcg caaatgattt gttcaacggc cagtgtttgt ccgttgacag cttgcagcca 37800
 actgtcgaat acagcctgac gtgtatgctc gttgctgctg catcgatacg ctttagaata 37860
 tttcaciaat 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 caaatttggt 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
 tgttacgta ttaagtatgt tcaatagcgc aaacgagttt cgactcgttg aactctcaat 38460
 ggcacgtaaa cgatggcaaa ttccgctcgt tgcggtctaa cgcttcgatg aacgttgtca 38520
 tcggtgtttt ctgtatatatt atagaatggt acattttgca aatctataat gcgactgta 38580
 tatagattag ttaatcggcg ctgacgttcg tctaagagtt cgtacacgct ccgtgtgtgt 38640
 gtgcgagttt gtaacggctg actttgaagc aattgcaaca gtgtgctgat aacataatta 38700
 gcgcaciaat ttataaaatg aattatcaat tccatgacat tggtttgatg ttctgtatat 38760

ES 2 555 165 A9

ttgacgttga ctgtaacatg tgtaggggtc tcgactatat acgaatatga aacgtagtag 38820
 ttgtacagca tgtccatgac gcgagtaaga ttttgcgtat taacattgta tttcataatc 38880
 tcgcgtatca agtcgctgta gtcgatttta cactcctcgt ttgtatccaa tcgtaaaaaa 38940
 gatgacaatg tatgagcagc gtttgacgga ttgttgaagg ctacttgcaa actttgatg 39000
 taagcttgta aacggctctat tgcttgttgt atgtacggca cgctgtcggg acgctgggga 39060
 atttgattta ttgcgggacg tataatatac attactcttt gggattgcgg gacgattgtc 39120
 gtcgattcgg acacggtcat 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
 ttgcgtctgc tcattaaacc gagactcttg gacgataacg atttagatga ggctgattgt 39540
 ttgctgggat tgctcatttt gttactaata caccagtaac aagtaattgt cgtaatcgct 39600
 caaaactttt aattgccggg gaaacgattg ctcttatttg gtatagcggg cgatgtaata 39660
 atgttgcccg 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 acaaatattt 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 A9

aaaatatatc aattttattt cgcaacttgg gcaaatgtcc aaataacaaa gaacgtatta 40620
 aatgttgcga tttacgttac ggtggcaatc ctctgtgtca tatcatgtgt ccgccacgtg 40680
 aatgggtaa gcgcgtgttt cattacgcc aatgggctcg tacaccaaac aattaccgtc 40740
 gttatttcga attaattacg aaaccctgtg tgcgtgaacg atattacaga atggaccgaa 40800
 ccgtaacgac ccccgttaat ctcaacttgg acattgccct gctattgttg gattggtaca 40860
 attttataga tgatttcaga acatattttc tttgataaaa caatgtagcc ttgacacaat 40920
 tagtatttaa caatggctcg cggggacaat attgcaatct caatcgcact ttggatgaga 40980
 taacacatca gtgtgtatct tcctcacaac actcatggat agagttaatt ttaaattggg 41040
 caacgttatc agtaacgctg tagattctaa catgaaatgt tacgaaaaa aacagagtgt 41100
 agcagaattc tacgctaaac ataaagaaga cactagcaaa gtcggacgta caaccacata 41160
 caacgtgacc ggagagcgca attacaaaatt gataagcgac gatcaacgtt acaaattcta 41220
 aatggacgct gtcagtcgtc aatgttgtga aaatagtgtc gtacgaataa ttgatacggg 41280
 gaattcggta gtgcgggtgtg tgaagtgttt attcgtagct cctatgtcaa ttagttttga 41340
 agagtttctc tatttacaca gaatatttaa ccaagcggtc aacacacgcg tcgctcatga 41400
 tcagcgggtca aagtaaataa agtatcatta gttttgttt attctataga tttgtgaact 41460
 aaataaatca gttttgtata tacaggttgt tttgatttct actcacttc ccgaagactg 41520
 tcaaagtaga aagtaatttc atccaaattt 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 tgggtcaaacg 41820
 agctttttat caaaattttc aattgaccac agatatgtcg atggaatcg tgacgttgta 41880
 tctgttcgat aatttgatat attgccgcaa cggacacgtt cgacaataca aacacgtcga 41940
 ttttgtcga tacattttct ttaacgagca ggataagaac caatcgatga tcatcgaact 42000
 cgaccacgat gcgcgtgtca tcgttgctaa acgattgcac gatcaagaaa cttatcatca 42060
 gcgagtcagc ggttatatgg attttgaaaa aagacacaat acaacaacac cgatgcagat 42120
 aataatgaac agcgcggaac gtgccgaatt tgatcgaaca atggaaatta cgttatataa 42180
 tgattaaaag tggttttttt tataaataac aataattgta ttgtaacaaa aatacatatc 42240
 aatagttttg taaaactaat acatttaatt gctgtcatat tcatcgctaa cgttatcgcc 42300
 agatgtattt tcttcatcat catcatcatc atcttcatta ttacggtaat ctatattatt 42360

ES 2 555 165 A9

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 tgcgatcgtt 43380
 tcgtcgcacc attactccgc gtttgcacag cgacacgtac ttgtagaacg gtaatagggc 43440
 gtcacggggt tttttcaata attgtttggt ttcagcagtg gccgcgacga aaattttcac 43500
 aggtccatcg tagtctatgt ctagatcgta atttttaagt cgaacttcgc gcgatcagat 43560
 ttgccactct ttggccggtta cggcattgga cagtttcacg caaatgtgat ttttttcaaa 43620
 atcagtttct gccacgagtc tgtagtcaag atcgaggagg gtacaaattt ttctaacata 43680
 gttattacga atctttttgt tgtaaagttt tctatcgtga ataccgtaa tttctaccgt 43740
 gtcgtttaat ttgtcgtttt ctaatttttt gatcttgcct ttgattacgc tcatattgtc 43800
 gttaacgcta cggcaattt cgtgtttgat gagacttttc agtataggta cattaattag 43860
 atcagtttcc atttttaa atgtatttggt 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 A9

ataaagaagc tcatccagtc gtatttgta aacgaacgtc ctttaaaatt aacatattat 44220
 gtaaaataat gttattgtat tgtacatact ttattgtcca catgtgtata tatgtctgtg 44280
 tgtgtgtgtg tgtttttaaa tgaataaata ttgtaaaaat 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
 cgcgaaccgg 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 atcgagttaa 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 A9

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
atTTTtgcgat tatctaaagt gcacatttTgt tcaactgccct gatagggata atctgcttcc 46380
gtttcaacac cgcccatcag caatagtTct tgaaacgcta aatgcatcaa accaccatta 46440
caacctaatt caacttcac gcaatctaac agttgctgtt cggacagatc tattaatttg 46500
ttgtgccgta tggcatattg actttcaata ttgcctattg ctacgaaagc ccaacacgat 46560
ccgcaaactc cttgatcttt tatgggagtc actttattgg tgtcgcgcca atcataataa 46620
tcgggcaaac gtatgtcggg cgcgccttta actattctat tttcgcataa tgtgtagtgt 46680
tggctaagat ttaaaaaaaaa accagtgttc gagtgaaca ctctgctctgg ggtcttgtca 46740
ctaaatttTgt tcacacccaaa ttgagccgat gtggaaagcg agtcgttatt gttcttgTta 46800
ttcaacagat tttctcgatt ttgagaattg atTTTgttca aattgtcttt gaacacattg 46860
taacggtatt ggtattcttt gggatcgTcg 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
aatagtgttt aattgagTgg ccaatgtgtt gagttgtgtg tttaaagatt ttacgtcggc 47340
actgttgacg ctcatTgttt tagttaccgc gtcaagtttG gtagttatat ctgaaacttg 47400
agattttacg ttatcaaaaat tagctatcgc agcagtattc acgccagtga ccgctTTTTg 47460
aatttcatct gtttgcgttt taatattgtt ttcaaacctta 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 A9

aataccttat acaactagtg atgaatattt ttcacccgaa 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 cccccgatca 48060
gttccagatc gttccatgtc acttgattgt tatgtgacca cgcacgcttt gtaatgtaca 48120
cttcaaaaata gcttggttcg tgcaccgttg tcgggcaaaa gtacaaatth gtggcgagtc 48180
cacgactata caacgaatca acgggaccgt acaaagtgtc cggacgcaa tccggatacg 48240
gttcgtccat gcccgattta tcgccgaaat ttttcaaacg atcgttggcg ccggcagcgc 48300
atagattggt ttaacaaca ttgtcgcgta cgtgttgtgc atcgttataa tttggacctg 48360
ccaatgccgc gtattcaaaag tattgttgaa acatgtattg agctgcgttt ggggccacgc 48420
ccgatgattc accggcggcg cggtatctcg 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
tttacaatatt aatctttgct tccactttga tatcaaaacg ccggcaagtt tcgaatgaat 48720
gatgtcattt catttaataa ttatgtggta tagatcacgc aatatgacgt aatttatttt 48780
ttaagacgaa caattcgcga gcaaatataa aaaagatgat gcaatatttt aacggataac 48840
gtaatttggt tttttctaaa tcatgaatcg aaacaaaaga tcacggcccc tttcgaacaa 48900
aaaaatccaa gaccggttta aaagtacgtt atctttgggc gtggcgagaa tcgtggatta 48960
catttgatgat tggaccattt ctagatcacg ccatatgacg tcatttgttt ttttgggtcg 49020
agccatcgaa tgttctagaa caaattttat cgatctttgc cggcggtttt atatgaaagc 49080
gccccgtagt ttcgaattta aagatgatgc aatattttta acggatgacg taattttttg 49140
ggcacgagtc gaagcaaaaag atcacggccc gtttcgaaca aaaagatcta agactagttt 49200
aaaaatgcgc ggtaaaattg tgcaatacat ttgaatagtg ccgtgtgcaa aatgacgtaa 49260
tttgtttttt tttgggtcac gagtcgaaac aaaagatcac ggcccgtttc gaacgaaaat 49320
aaccaagacc agtttaaaaag tacgttatct ttgagcgtgg cgtgattcgt agaatacgtt 49380
tgtgattgga ccatttctag atcacgccat atgacgtcat ttgttttttt ggggtcaagcc 49440
gtggaatggt ctagaacaaa ttttatcaat ctttgccgac ggtttcatat gaaagcgcgg 49500
gctagtttcg aatttaaaaga tgatgcaata ttttaaacga atgacaaaat tagttttttg 49560

ES 2 555 165 A9

ggtcatgaat caaaacaaaa aattcacaac ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggt 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 ttataatcgc 49920
 atctttgccc acggtttcgt atgaaagcgc gggctagttt cgaatttaaa gatgatgcaa 49980
 tattttaaac gaatgacgta atttgttttt ttttgggtca tgaatcaaaa caaaaagatc 50040
 acggcccgtt tcaaaagaaa agattctaga ccagtttaaa tatgcgcggg aatattatc 50100
 tttggctgat gatgtcattt ggttttttaa tagtgccgtg tgcaaaatga 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 tccttttgcg gaagcgttga attatagcaa gcctaataaa 50580
 gctattttag aaaaggtatc ccaacaaaat actagaaatt tggaacaatt acgatcgtac 50640
 cagattggta cgatcgaatg ctcatcgcgtg tcgcttcac cagctacgaa gtttatcaac 50700
 cgggcgggcg tgttcgagtt gatcaatgcg 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 ttttgcgacg gaaatgatat 51060
 ctgcgcgtag agactgcgag tccgctcgta aggattgcga ggcggctaga aaagaaacgg 51120
 cagagctcgc caaccgaatg gctgacatcg cgcaagacgt catagccaag ccagcgcacc 51180
 cgcagctgct aactcgttg gcagtgctc cgatgggcca agaccagtac gctttcctta 51240
 ggccgcaaaa acgcagcttg aaacgcagcc tcgatcgtct gtcggtcgac gagaaggaca 51300
 tcgtgtacaa gagcgattat gtgcccaatt cgatgaacgt gctgaacaag gtgaaggagc 51360

ES 2 555 165 A9

gcctgccgaa agagaagtac aaagcgcgcc acaaccgcat cacgctacac gaagatttga 51420
cgcgcaaga cctgttgacag gcgatagaat cgaccgtttc ttcgcgcaa gtcgcaataa 51480
ttgtgaacaa ggccactaac aacagcgtag ttggtaacaa gatgtagggtt ggcgagtcga 51540
agtatataaa ttttgtgact aataaaaacg tatkatttac 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 gcccgatacg ggcagacttg tgtcatcatg cggttcaaac 51900
aaagtcaaag tttatcaatc gcgccggcct gttcgaactg attcaggcgt cgcaataat 51960
agtgcaataa ataattctta atgttaattt gtctttcctt tattttctat ccatttacga 52020
cattgaagtg cccgagtgca gttgtgtaa acagttaatt cttaaaatgg ccgttattaa 52080
agttcagttc gcaactctga attagaagtg atcagtatta aggacgataa tggatgaattg 52140
tggatgcttg caaatccgtt tgcgagaatt ttagaatatt ccaacgcaa cagagccgta 52200
agagttcatg tgctagagaa aaccagtgtt ttttagaaaa aatacagca gaccactgcg 52260
gtctggatga cgtcacactc catccgctat caaagtttat caatcgcgcc ggctgttcg 52320
aactgattca ggcgtcgcgc atgcccaagg cgcaggagtt ccgcgactgg atcaactcgg 52380
acctactacc taagctttgc gacgatggca agtacgacat ggcaacggac gctccggtgg 52440
gaatcgccgt gggatgaac gccgtacact ccatcactaa cgaaggcggga agaggctcca 52500
tggatgaagg atthggccc cttgaaaaat gccatcgtcg aaaaagatca aaaaatcgga 52560
aactgacag aggccctcac tcaatgtaac gagaaactag tgaactttgc cagtgtctt 52620
gttcaagcca acaatggcct cttggaagcc aatcgcaacg ccgagaccgc caggcaagac 52680
gctgaacgat cgaggagggga aacggccgag ctgcgcaatc gcatggccga catcgcgcaa 52740
gacgtcatag ccaaaccgtc ggatccgag ctgctgcact cgttggcggg gtgttcgatg 52800
ggcggcgatc agtacgcgtt cttcgcaccg caaaagcgta gtttgaagcg cagcctcgat 52860
cgcttgagtg tggacgaaaa ggacatcgta ttcaagagcg attacgtgcc caattcgatg 52920
aacgtgttga acaaaagtga ggagcgcctg ccgaaagaga agttcaaagc gcgccacaac 52980
cgcatcacac tacacgaaga tttgacgcgc gaagacctgt tgcaggcgat agaatcgacg 53040
gtgtcgtcgc gccaaagtcgc aataattgtg aacaaggcga cgagcaatat cactagtatt 53100
ggtaataaca ctacgaataa atagagtcgt cgtacatggg cgttttattt ttacgttcaa 53160

ES 2 555 165 A9

tttatccatt aagacccatt gtactctaca caggacatcg agtgtgagct atatcggtag 53220
 ggtgtcgatg acgtcaattc gtaccgatac attatTTTTA gtatgactca caactgctct 53280
 cgtggccgaa cgacgcaatt tgtTTTTTga gtagtgtcgt gtgcaaaatg tTTTTgaatc 53340
 ataaattgaa gcaaaaagatc ataggcagtt tcgaaccaa aaattcaaaa caagttgcaa 53400
 catgcgcgga aatTTTTTtac ttcaaacgtg gcgtaatatg acgtcatttg tTTTTTgggt 53460
 cgagccatcg aacgttctag aacaaaattt atcgatcttc gccgacgggt ttgtatgaaa 53520
 gcgcgggcga gtttcgaatt aaaaatgatg caatattcta aacggatgac gtaatttggt 53580
 tTTTTTcaa ctaaacaatgt taggttaatc ttgttttagga ttcggttcgg taatgtcatt 53640
 acttgacgcg tgattatatg acgtaatttg tttgtaacta tttaaattt gtgtaattat 53700
 gttatTTTgt attgtcacga catcgattct atttatattc atgacataaa acacaaatgt 53760
 gccattattg aaaagtttca tcattttattc gtactatagt ccagtggagt atatataaac 53820
 agtgctgttt tattgaaaac atttacagtc atggagccta ccacactgta caagatcgat 53880
 cgcggcagcc gagctatggg ttatgacata cgatcgagcg actatgatta tattgtgttt 53940
 tccaaatgta ctcgtgaaga gtttttagac catgtgtttg ataggaaaa gtttgtgaat 54000
 aaacattgca aaatcaaaaa cgatgatgtc actctgtcca atttgtttgt cggattgaag 54060
 gggatctaca atggcaacta cgcgcacttg gcaatTTTT ctgaaccgcg aactttgga 54120
 gttgacgatt atTTTTtata caagtttggtg aaaaccgttg ccaaactcag aatgccgctt 54180
 atactgaaaa ccatgctaaa atacaatcta aattctgaac atgtcacggc caaacaggct 54240
 ctgcaactac tgtacaatgt gtcttatgcc gattatgtac tgaggcatgg tatgccagaa 54300
 ggaatcgtta gaatgccagc ggttctgtgc agtactgttg caaaaaatgc gtacgctact 54360
 ttgatgtcgc agcgtttgga aaatgatacc gaaaacatac gatacaaact agaagatgaa 54420
 gtaaaatTTT tgatcaaata tcgtaacaac gtgctggaga gtgtcaatgt catgccgaat 54480
 cctgaaaatc gtccccgacat cgaaacgagc atttgtaatt attttctgtg cgaaaatgta 54540
 aatttaacga tacctcaata aaaatcaaat aaaaatgta tatgttttat tttcaacatg 54600
 agttacatct gacaaaaaaaa attattacaa aacaccatta ctgtaaatac acttcgaatc 54660
 gttcgactat ttttgctcga cacaaacagc atcgtttaca tcgtgctgcg caaattttgc 54720
 aagtcattac atgacgacac ggcataaaac aaacctgtcg tgactggtcg aaacatattt 54780
 tgcacaaact atcatcttcg ttggtgttgt ttttgttggt aacgacaaga tcatcacgat 54840
 cgtttccgtc ttcttcgcta tagtttgatt tgtctatatac gatcagagta ggcgcggaag 54900
 gaatcgattg gtcgtggtcg tttacaaaaa tacaatcaat tgaattgata cgatgaatat 54960

ES 2 555 165 A9

cggcaagatt gtcggtgaaa ttaaacttga cgattacaag caaacaatat gcacatctaa 55020
 cttcggtttt gactccgtag taataaaatc 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 ggcaaacgagtc acggcttaaa ttcacatgat 55320
 aaaatgtaat aagacgattg tctagaaaat gatagggcgg cgccaagtct gctttgatga 55380
 cacaatccat tgccttggcg gtgacagctg agtgtgtctt atataaatta caaaccttta 55440
 ttgagtattt tctgatttgt tcaattctct gagtagctta ttcaaagctc tgatttgttt 55500
 tctagcgtat ttagttgttt ccaaactgat gtgctgagtg tcatggtcga ttgtaacaa 55560
 tcttggcgtg gccaatctat tcaaacacac cagatagcgt tcagcgttag ctgggtctcga 55620
 cgatactggc ttgaacacgt aaaattcact aaagtacta 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 gttgttggaa atatagtttg caaattggcc 56040
 cggtcctccg 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 aaagccaaaa 56340
 atatttgtac tgaagttata ttgagcggg atagcacagc gcgcggctctg ttcagtgtc 56400
 gattaaaaaa ctcactatta atcagcagag ttttatttgt gatttcgtat accaacggtc 56460
 gattgtaatc aaagttaaat acgttggctt tatcgaaatt agttcggtaa ttgttgtcac 56520
 gcggactcgt caacaacaaa tcgatcagca aatctttcca agcatattcg cgactttccg 56580
 gcgatatttc tacgcgatcc gaattcaata tacgccaacg aattcttgac attgatattt 56640
 aactgatcga tatgtcgaat atggatataa gcctgtcaa acaactcatt gatatcgaaa 56700
 atgatgatgc aatgaatacg ccagagaaaag gaatgaaacg ccctttgatg cgaactatgt 56760

ES 2 555 165 A9

cgagtgtgga agaaccceaa gccaaaatgg caaaactgcg tacgctcaat gtgaaaggac 56820
 aattgcttac caaaaccaca atgagtatca acaatgaaga ttattactta tttaaatfff 56880
 tggatcaaca caagagtatc gactattacg 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 caatfffact tcggagagaa atatctatca gaactccgat cgtfffgtga 57540
 tcagttacga cacggctaata gaaaaaatca agaccagcat ctacaatcgt atggaaaatg 57600
 cagaatccaa aactgattac gacacatcga taacgttgaa agacgtaact ttgagtcaac 57660
 tcaacagttt gattgaaatc aatctgggtc aagttgacgt gtacctgtg actgatccaa 57720
 ataatgttaa aaacaatggt atcgccggca tcactaagat tgaaatcgac ggcacttacg 57780
 aacctttgta aatctfffgt gaatatgttt gcataaatat atgtatatgt atcaataaat 57840
 gttattaaac taatgtgtaa actfffffta ttacaaaaac cfffgtgaaat tttttctta 57900
 taatffffff gttatfffct cttgttcgat ggtttcaaac gaaggtaaag tattaagatt 57960
 ttgagcgtat tgagcaaaagt cgctatctat tattgcggtc atgtcaattg gaagaactcg 58020
 gttgatatta tatttgtaat taattaaagt caaataatct ctcaatccaa tggcacgaac 58080
 caatcgagtg taacctfffg gtggtaaagt tttaggagac gcctgtaatt ctatgagagc 58140
 atcgtctaac gtcggttggt caataatcgg atcgttaaata atacggtga acaatggatt 58200
 ttgcatccac tgttgcaaac gagtttctaa acctfffct aaacaagcac gtttactctc 58260
 aacagcagca gtttcgtcag ccggttctac tgatcgttta ttgactgttc tattagcaat 58320
 agttgtagca acaataactgg caggagccaa tgttgtaaca tcattaatff tttcggaatt 58380
 attaacgggtg cgcagtctaa ccgatcttaa cggcggctcg acgtttgggt ttattgttgg 58440
 cggcgcggcc gacggctctg aatacggact aggacgcgtc gttgtaatgg ttgacatfff 58500
 acccgaaatt tccgcagaga gatfffgtc tagaatatff tcaattctag tttttgcac 58560

ES 2 555 165 A9

tcttatcgat tcgatgttgt tcgttgcggt ttgtatatcg ttggttatgg cggtcagacg 58620
 ctgttgttgt tctgcggcta cttggttttt gtattcggaa atttgtactc cgagagcttg 58680
 acgcaaagcc gttatgatac tgttgctcgc ggcttcttta tttttcaaat aactgatttg 58740
 atcatttagc aaacgcactt cgtctacggc ggctacgctt ttttgctcgc tactttcaag 58800
 ccgttcgatt tcgcgccgca ttacgtttac ttcggtttct agttctttat attgttcttc 58860
 gagcaaacgg ttttgatatg tgacggtttc gttagttggt 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
 attttgtaat 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
 ttgcgatatac acattacaaa cctgagacat agacctaaaa gtgctgcccg ttctgccggt 59520
 gacgcaatcg agtaattcgt tgatgtcgtt tctttcaatg aatttttgat ctaaacaata 59580
 caaacgacgc aaagcggcca cgaaattggg tgtcacgaca gaatcatcgc taaatgcccg 59640
 cactactaca tcgatcaagg tcgatgtaaa tttgttcata ttttgcgatg taaaatctac 59700
 acaaacgttt tcaattgctc ccgaaattaa tgacacgtca ttattagtga gtcgtgtcgg 59760
 cggcgaagac ggcgtgagac ccgccgatgt tgtcgttgcc ggttggtcgt tcggtggttg 59820
 aactggatac tgattgatca cttgtacagg cggcgggtggc ggcgcagatg gttgcgtcgg 59880
 ctgcgccata ttgttttgga ccggtgttcc gaacgcgtca aactgttcg ctaacggaac 59940
 gtttgaattg taatcgtatt tgtaattgta gttgtgtgta atctgactgt gcatcggttg 60000
 gtcgtgatga cgaggcgaag ctagtgcttc tattatcaat tcgggcactt gtaaactcgtg 60060
 tcgatcgata agatagggcc tgtaaaggac tataattgag cgtatgcggt gcaaaatatac 60120
 ttcagtagcg tccaagcttt tgcatcgttg actcatcgag tttattgttc gcaacaaact 60180
 ctggaccgtg cctgaattta catcgggtgtt tttatatttg gctgcgtacg acggaatacc 60240
 tctgtttcca tacatgtag taacaacgac gacgacgacg acgacacaat ggatattgcc 60300
 ttattgactt ggaatgattt gatcgggtcaa ttggtgcggt tcggtaatcg acaacatcga 60360

ES 2 555 165 A9

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	aatgcgtcac	tgatcacaga	60780
ttgtgtttgc	aaagtaacga	taacactttc	aaagacatat	tcaccgtcac	cgatccggac	60840
agtttgaaac	gcgaaatagt	tcctgtcatt	gcggtgttac	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	tgagtccggt	tgctataaaa	61260
actgaacaat	tgtgtgataa	atttcagaac	aaaatcaata	cacattattt	tacatattat	61320
gtacacgtgg	acttgtatca	gtttctcagt	tcggactcgg	aacaaaacga	tgtggaaaat	61380
tttcaattga	acacggttgc	caaacattat	ttgaatatgc	aaaaagttga	tttaaaaatt	61440
acggacatgc	tgcgctcggt	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	tgtcggtgac	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 A9

gtcaaacgca ttgccaacag tatttacgga tattttggaa tttttttcaa accgctcgcc 62220
 aattacatca ccaagatcgg tagagaaaaa ttgacggaag ctattgtacg catacaagca 62280
 atgagtaatc gtgctgatat tttgaaagat ttttaatttgt caagaatcaa ttttcgagtc 62340
 atatatggcg atactgattc gtcgtttata caagtcgatt ttgaaaaaac ggacattccc 62400
 attaaagatc aacacaacac tataaaaaacc attgtcaacg attatgtact aaagacgttg 62460
 aatgcctctt ggaacgggta 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 attttgggtg caacaacaac tacaacgaat atggtttttag tatgacatac 62760
 aatgagaatt cgactagtgc caaaaaaaga aaaaccacca ccgtttcaac cagtacgcgt 62820
 cccaacgttt tgaccattgc caaaaaatgt tacgaagacc tgaaagggag cggactgat 62880
 tttttacca caaacgggta tcgtattccg tatgtgctca ttgatgttga gggcagcggt 62940
 acgcaaaagg cttttcctct taaactattc gattcgtcgt acaataccat caattggatc 63000
 aaacacatgg gtattttgtg tacatttttt aacgagttga tcgaagtgtt tggcgattcg 63060
 gaaatttttc aatattattt cgaccaaatt acgtctgttt ttatggccca acaacggtac 63120
 gatgtaaaat atccagtttt ggtgacgata aacccaaaaa agttacaaac cgctgacgat 63180
 agcgacgacg atagcgatga caaagaatca aatgtcgatg atgccaatca atgtaaacc 63240
 attcccaatc atactactaa atttgcattg cataaacgtc aaaaatctaa aatgactaaa 63300
 tcgatgatta tcgacaatga atgctctgtt tgtaagagtg ctgtatgtta aattgtattc 63360
 tatgtgtgta tgtgtgtatt tgtgttaatt gattaaataa aatataatta attgagtatc 63420
 agttgtttta ttgtgtacag tttgtttcag tattttcctc gtcgactgta ttgctaacia 63480
 ctgtcagtag ttgttttaat agagtcttgt aatcattggg cacagatgta tcgttgtttt 63540
 cgattaccac tttagattct ttatgtattt tgtcacgaat ttcttgcaat ctgtttacga 63600
 ttaattgaca atcattcttc acatttgatt gttgcaaaga ccaaaaatgt actttattac 63660
 cgacaaaatc ttgtatgatg tagtctaata gttcaactac ggtatgaaca aactctttgt 63720
 agtcatctgc agttacatta tcgtttgata cgaatgcaac aattagatta attaattttt 63780
 ttatttgttg gtaatacgca atgtagttgg ttttgaggat ttgtgtgttg ttcgacattt 63840
 gttcgtgttg tgtgcaactc tcgttggaac aattggttga agtcatgata aataataaca 63900
 aggaaaattt ttatatagtc ttataataat atttttaatt acatcatcgt attagcgata 63960

ES 2 555 165 A9

tacaagagca	ttattaaatt	cttgcacccat	aaattcagca	atatcgtgta	tttccggttc	64020
ggccaaacgt	tcgtgttcaa	tatagttatt	gactatactt	aaaatgtagc	cgttgtcgtgta	64080
tattctgcaa	tacaaatatt	caatttggtc	ttgggacata	ttgacgtcca	cagcgttcat	64140
tatgttggcc	atggcttcga	cgggcacctg	ttgttcgaca	aacatttgga	gcacagtgac	64200
gagtttgtaa	cgcaacgtgt	cgtcgcgttc	caagtccttg	agagcatggt	taatgtgtgt	64260
tgttgcaaag	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	aaaaaagaaa	cgcaaaatat	aattgcattt	tgcttcaatt	gttgtcgaaa	64620
cgtacttatt	acaaatactt	aattaaaaga	taacaaatcg	gcatcgtcgc	cgctactgat	64680
attgttgtta	aaatcgttgc	cgctggtggt	attactactg	ctggtgccgc	tgctgctggt	64740
gtaatatca	taatttgaaa	tatttgcgcc	gcttgggttt	tcatcaatga	tacggtcgtc	64800
gttttcgctg	tcgtcgtcgt	cgtcctcgtc	attgtcgtcg	ctttcgtcga	caccaacatc	64860
gtatttgttc	aaataatgtc	gcgtgctggc	cgatgattcg	tggttcatga	gacgcgcaac	64920
tttttgcagt	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	tgcgcagttt	tccgcgtttg	atgagtgtgt	tgagatcgtc	65220
cacggacaaa	tgacgggctt	cgttgatagc	catgcccgtg	ccgagcatta	tacaaaacac	65280
gatagctcct	cgtatcagac	cacgatcgtg	gacaaattca	ctgctcaaat	gtttgatttt	65340
cttttctata	caatccaata	tggtgttgat	gatttctcgc	aaaactatat	ttttttcggt	65400
attttttata	tttttaattt	ctttatcgcg	tggcaacatc	acctgttttg	gaattttata	65460
ttcgggcaaa	ttcatcgtat	tggtatagaa	atttatagtt	aactgtaaag	tttctttggt	65520
tacagagcgc	aattcaagca	tgcgcttaca	caattcttcc	ggttttatca	atggttgttg	65580
ctgaacgata	gaattgaatt	ctttgttcaa	cgtgtgcgtg	tcgtagttat	tcaaatattc	65640
gtcatcgatt	aggcaataaa	ttagttttat	gaaacgagac	ttgtaactct	tcaaagtggg	65700
gggtgcaaaa	ggtttgcaaa	acatgtattg	cgaccacaag	ctattgtttt	ttacttcatc	65760

ES 2 555 165 A9

tggagtacat ctttgccggt ccgtggtcaa ttcgaaaatt tcatcgaatt tatcgtgatt 65820
 ttgtattcctt gatttccaat agttgaacga gctctcgttg cgtaatgtag cgggatgatt 65880
 gttcataacg actcgaatctt aaacgtaata gggttgtcga acaattgatt tccgtctttc 65940
 tcttaataata acaaaataat acaatgcata caacagtacc atgacgcaa aactgcccag 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 tcacattgtt gattagatcg 66660
 ttgatgatgt tcaatgttgg gtatttgcga ctggacacag cgtcttgac gttgggcgga 66720
 atggttagctc 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 ttctttgcgc aaacgtgaat aatgtttgat taaatcttca 67020
 tcgctatcga accgcttgac cacgttcacg ctaatcggat gcgattccac gcacaaatcg 67080
 cgtatgggtg taatgagcat aatcatttgc ggtgtcaaat gcgacatctc gtttgcctca 67140
 taaaatctaa tgatacgttc gacgtaatcg acacatttgt tggccaagc gtccgaacta 67200
 gattcctgca gctgtttttg atgctgctga tgctgtaacg ctgtagtgac ggcgtgaggc 67260
 tgcgacatta taatctatca 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 A9

gccgataaga tgaccgtccg aatgggtcggg ttgaaacggt ttcggctgac taccaggggtg 67620
 aaattcgaat gtatatccat tggaaatttg tatttttagca taatagtgtg ccaacaaagt 67680
 accaccgcc ttttttactc gcactttaca cactttaatg atgttcaaat tttcgtatt 67740
 attgagattg tcaaacaaat aatgtatcaa cagttcagag tcatatttga tgcgattaag 67800
 agtgggtcaaa tttttgtcgc ttagctgcag gttcttgaag ggtcgatgca acgtctgccg 67860
 atccagtgtt gtcgtatccg tcaatggtgt tgtcgcgctc 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 taagtgatat 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
 tgatcgcgc 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 A9

ttgccaacga tcaatacgaa tgtacgggcg acgatcgggtg tttgggtattc gaaaatggta 69420
 gcggtataat gccgtatgta cacaatgacg gcatacttga atacgatacg ggctcattga 69480
 tttgcgacaa ttacacaata attaatgacg tcatctgcca caattccaat ttactacaaa 69540
 acaaactgta ttatgacaag tttgtcgcaa 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
 atttgcaacc tctttttgat ccatttgta aaatcgaaac tgttcgaccg ttatttaatc 70320
 cgtttgacat ggattcgcgg ccgatcattg atagtgaacc cgaaaacaat cctgaattta 70380
 atcctaattc cgtacccgaa cccgaacaag aagaattgat attgaaaaac aaaactgtaa 70440
 attttgcatg 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
 gatagcgcaa cagttccatg ttcttacggt gtatattggt cttgtctctt ttcattttct 71160

ES 2 555 165 A9

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 ttgtaaataat 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
 tgttgagag cgttggcgtt gccttgaaac tgtaacacgt ttctgatttg cagacggttt 72060
 tcggtgacc catacaaata tttgggttgt actgaattgt acaaacgcac cgaggccaat 72120
 aatccttcgc tggttatgcy acaagtgtta cagttacgca actgtaaata ttccgtacca 72180
 atggtgagac tttcaggagc tacgcattta cgtatcaggt tttgtatgaa cgtgggcagt 72240
 acgttgaacg caagatcgtc ttcgacgctt agaccaaaac tgcgcgattc gttggtatta 72300
 gtttgggcac agtaagcatc gggattggtg agagcgagca ctctcaaagt gctattatat 72360
 aattcttcga ccacttcggg tctgaatctt tcgtacatgc gtagttggtg gcaaatttcg 72420
 ttttgcttct ctttgttgtc gtaaatacatg tagaacacta accgttcggc gggaccgagc 72480
 agcgacaaat tgagtaccgt ttcgtagttg ttctgactcg gtatcaaaat acgttcaatg 72540
 ccttcggctt tgcgtccac cagacttttg cctactgtac gatagtagtt gttgcccgt 72600
 ccgtccggaa tggcgagagc gagtttttcc attttaaaga atcgcgacgc atgatattcg 72660
 cacacgaacc atccgtcatc gacggtggcg tcggacgaac atggactcga atattgatcg 72720
 caaaaatcca acggtttcac ggaactaaat acgcaaaagt tgcgcagtcg 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 A9

gttcagagtg ttctcaaaaa aaacgttgtc atgaaacgat tcgctcatta cgtcaacgac 73020
 acggcaacaa ttgttgggtct agtcgatcgc catagcatcg aagaagacat cggtgacgtg 73080
 aacaaattag atcctcgatt gagaagaata gttc gatgtc aagtgtatcg cgatcgtcaa 73140
 tgtccacaga tcgaaataaa attcgaacac atctatttga atcaacacat catggaccgg 73200
 ttggattcgc tgttggccgt caagcagatg acacttctca atttgttaaa tcgtactaac 73260
 gatagtgtta taaaaaattc tcaactcgya tccgatgaaa tccttgccaa tattcgactt 73320
 gaatacgaat acgaaactga aattgccgat gtcgcggtga tcgatcgact gtgtgttttg 73380
 gtccaagaaa tggacaaact ttcgcattat caaaacattc 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
 tgcgaactgt taccacaaca caggttgtat atcacagatt tgttgacagt tttcaaatac 73740
 gtatacaaca ataagacca atacgaatgt tctttggacg cttacgatct cgatccatat 73800
 agcggcgtgg catgtttaaa ccatatgctt 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 acgggcccgt gaacgtttcg ctgtatccaa cgatagtcgt 74340
 tgacgtgatt gtgaaacagc atgctagcgt aaagcatgcc gtggcgcgat agcacgtttt 74400
 cggtagcgtc ggttgctcgc atctcgtcga ccataacgat ttttccaccg 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 aaatgaatcg aatcccatat ggttgtgaac gtgtacgcgt 74700
 agttttttgg ttggggcgca cgtaaattga gttgttccat tttattggaa aattccgttt 74760

ES 2 555 165 A9

tcatttgttc taaagtcatg gtttgccggca acgacagtaa ccattcgcgc aactgatcaa 74820
 tttcttgctc ctgaatatct ttgtacgta ttagacacgc tatatgatat aaataagtca 74880
 attccttggga 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 atattgcgaa caattcgtcg 75360
 cgtacatatatt taaattgttt cgtttgcaaa gtcgtattgt tgcgtgctg cgcaccaacg 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 ggcaatcgta 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 ctgtcaaac aagagggaca cacgtgcaac gttttttcag ggcattgtac 76560

ES 2 555 165 A9

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
 tacatntaaa ttaaaatcat ttttattaaa tgacatatct aaatttaca atactttatc 76860
 gtagggctca tagtgttttt caaaagcttt acgaaattca gcacacaaag ttgtttcgta 76920
 aaatntttga taatntcttt tgcgtaacaa tgcattgcaa 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 cgnttatata tgagaatgtg cgataaaaaat aaacgaaccg gttttgtaag 77220
 atcttcgaaa tacgctnttt cctgtgggta tttcttgntt ttggcatgaa agtatatcga 77280
 accattgaat tgcattcgact ctaaaaattc atgatccgta tacactacac agaattctgtt 77340
 gcgaacgccc ctgtcgtaat cgctaattgtg taatggntttg ttgnttgacca ccaacaattt 77400
 gtaattggct tcgntatnttt gactacctg atatttgccg cagacactgt tgctnttgct 77460
 cgaatcggcg gtgctntttga aaaaagaatc gttacattct ttgagntcgt taatgacgta 77520
 caattgcgaa atcaatttgt tggcctccat ttcgtcagtt tctntnttg acaaggntata 77580
 tttgtccgcg tcgctnttat gtactacaat aatggattct agcagatcga aaaagctaga 77640
 tttgcccag ccggttctgc cgttcaaata tatacaacat tttctgtagt cggctcggat 77700
 gcctaagcta gctccaaaat gcatcattaa caatgaattt tttacattaa aatttntgaa 77760
 caatctaaaa taaaaataac cacgtacaac ttgnttcaca aatagcggtg aatatgnttt 77820
 gacattgatg cgcgacatta ttacacgat atagaaacga gtcaaccatt tggccaaatc 77880
 gtccgacggg ctggctacaa ttaatttntc ccaccacaca ctatattntc gaagtatcac 77940
 tattgtattg gcataatntt tgtaaaaaat atcaaaaata tgnttcattac tattaccact 78000
 aatataatca ctattntcat cgtcattnta attatntntt ggtntctntg caaaatcatt 78060
 atagtcataa ttntcagcgg ccgntgacgac gacattnta tcgatggcag cgactntact 78120
 gntcttccatc gntagaattt ttaacaggat attntcagac gaaaattnt atagntaat 78180
 ntcaatatcg atcgtntcca attntntnta caattgatc attagctnta accgacntc 78240
 ntacacgata ggagcattat tntcaattat aacntcgtnt gntntgacgc ccaatntnt 78300
 agnttatntt tcgggntcat agntcaaaaca ccaaatcaat tctacaagnt gagcattntc 78360

ES 2 555 165 A9

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 acaagagcg 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 thctthcggc thgctcatca caaatthact 80100
 gaacgaaatc gagtcacgca cagctthcga atatcgtthg aatataaacg gtctaathth 80160

ES 2 555 165 A9

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 tgctcgccct 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 cggtgatgat 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 A9

gccatgtctg cgtaactagt gaggaaaaga acgtgtcgtc gaatcagcgg atttcgcaat 82020
 ctgagcgcga cccacaagca atgcattgct accagttgta tgtgattttt agtgagtttc 82080
 gagagaagaa tcaacataaa caattaatcg atttcctcgt cgaacactat ccgtcgaatg 82140
 ttaaaaacaa aacgtttaat tttcaaaata ctggccactt atttcattcg ctgtatgcgt 82200
 atgtgcccag tgtgactaat gcagaacgtg aacgcaaaca gattcgacta tccacagaat 82260
 gtatacacia actgttcgtg aacactataa atgattttaa aatgtacggt gaaatattcg 82320
 atttaattca caccacgccc gagtacaaaa ttaaatacgt gtgtccgtgc caaattatgc 82380
 tcgacaaacg tgacgctatt caatcgtacg tggacaaaat taaaaccaa aaatttgaca 82440
 gtaaaccgcc caagttaaaa aaagagccca tcgacaatat tatgtacaag tactctttga 82500
 attggaaaaa tttactcatg aaaaaaaaaat accacaacia ttccaatagc ttgcattcga 82560
 acaatagtat cgctactagt tcgaattcga acgttacgtg tactcagaca tcgtcgtcga 82620
 aaacaaccga tgtatattac cacacagta tttacaagaa gaaaaggaga ctaaaaaaaaa 82680
 gaaatatatt aactgacgaa ttgattttat ttaaacctat taacagttca ttaaaataca 82740
 aattatattc cataaacgga atgtcattac gcgctgtca acacagtttt gtgacagtgg 82800
 aaaaacagac gcgctcaggt 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 accgccgctc cgtctaccgc caccgctgga actgcgtcga cgaccgccgc 83100
 tagaactcgc tcgaccgccc gaacgtctac ggccgccgcc gccgcctgag cgtcgccttc 83160
 caccaccgct gccgctgctg ctttgagtgc ttgatctacg tcttcggtac attttgaaa 83220
 taaattattt ctatggcgga gattgttgtt tttttcgtat acacctata aaataattat 83280
 attcttctac gtttcgacga tgtcgacgtt aattgtacat taagcgaatc gctacgcagt 83340
 tgttgtgctg tcaccgttgc gtcgctatac 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 tttggaaatg acatcgcccc tttccattat gagttcttca 83640
 attgtacacc gtttgcgcg agttaatttc gaactttgca tgagcataat tttaggaaat 83700
 ctactaattg gataattcat tactcgtccc aatgtaattt ttaacatttt tacatttgta 83760

ES 2 555 165 A9

aaatctataa ttgaagttgg taattctagt agattcttga gaagcgccac aatattctgc 83820
 atatcgattg gcgacatggc aggcatacat tcgtaatctt cagacatggg tgtttctaata 83880
 agttgaaaca acggtttgta ttgaggtggt ttattcaaata atatcatgca agccactatg 83940
 tcttttacgt aaaattcgtt ggatgtggtg ctgtttaatg tgtaatgctg caacaatcgt 84000
 tgacaacacg agcgtaacat tgtagattg ctgctcacat ggctttgctg ctccggtaac 84060
 gtggtgcgaa acaagttgag taaatttctt ctcgacgggt gtcgttgctg agataacttcg 84120
 accgttggcg acgtttgtgt attattagta ttcgaagggg gatacgtata ttgactcgca 84180
 agtgcagcgt tgttgctcgt gcggtctatt tcggcaatac gcgccgttgt aaccaaaaaa 84240
 tccactagct catctaatagt caaatccaag gtggcgtag 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 tcttgctcgtt accgttttcg 84540
 ataacgtcca acaatcgttt ggctacggcc gattgtttag ccaaataact caaacgtta 84600
 cgtttatgcg gcgtcggatc ttttagtata gtactcgcca aagtgtcag ttcgttcaac 84660
 gattgtacaa actcggcaat gggcacttcg ctgacatttt cttcccaat cgatgaatgt 84720
 ctacgacgat tttgacgtcg cgaagattgt tgtcgcgctt gacgcgcttc cactgaatcg 84780
 atggtttcta tcaggtccat tattgtaaag ataaaccagt gctgttctgg ttgattagta 84840
 cgcttatttc tttgtcaaga tcgtatttta cacacaaatt tcttatataa tgttcgggaa 84900
 ctaggagatt ttccatcaaa gctacgcaca aatcgagttt tatcgttttt aattttctcaa 84960
 taaattgttc gaactcgta ttgttgaac ctttgaatag catacggcac acgttgcgta 85020
 tttcgagttc cgaagctgac aaagtcttgt tgggtgccgc gtccaaatag tgacgcatat 85080
 aaaatccagt gaacaccacc gaggtactt tattgatctt tttcaattta gtctgatgac 85140
 caatctcgtc catgaaacgt ttgaacgggg cgaacaattt tatatgatac gaactcatgt 85200
 tgagcgaaca caagagcatt tccagttcgt tgtcgactag accgacgggt acgcccgcac 85260
 attcgttaac gaacggttga cacattttat gattgacaaa attagacgtg gacttgtcgc 85320
 acaacagatt gtacaagaat tgtgcaaacg aattggtgat taaatcgtca gcgttgaaca 85380
 cgttgttttc gtcaaactcg gttcgcaaca atatattcaa aaataacggc aagccgaaca 85440
 tgggtcgcga gaatatgtcc caaccgtctt gtatgccac atcgaacgcc gacaccgacg 85500
 ccgacaaata cctacaacga cactcgaaac aaagcaatcg attgtcgcgg cacgaagaac 85560

ES 2 555 165 A9

ataatgcgct cagttcgttg atgtaggcg 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 aagtttagat 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 cattactgac atggtaacga 86460
 tcggtgaact tatcacgaaa ataaaacaac aaattcgaga cgaaaggacc atcgacagtt 86520
 taaatcgtct agagacagca acaaaatcgt tgattgatga aaatgctcaa atcgaaacgg 86580
 ttcgagaacg tttgtctaata gtgacgttat tgttcaatgg agataatttt ttagaacacg 86640
 atcatttaca acaaaattgcg aactctatc aaaaatatag caatcgggtc attgattatt 86700
 ataacgcaa catttccaag tttgtagccg aactaaaaaa atatcccaat ttgatcatgt 86760
 cgcagtcccc gtcggtgctg aacgctttgt cacatatatt acagtatcca aaaaatggtg 86820
 gcgttatcaa aatcagcaac gcacaatacg aagatataac taatgccctg gtcaaagcca 86880
 caatcaacat ttatggaaca atgcacggag tacgatatac tcaaccgtec cgttcactt 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 ttttgggat aaaaccgcc 87240
 agcaatatac gtctgtggca tcgacgtcaa cgccgacttt gtttcgtttg gttttaaca 87300
 atgtaccaga tttacaggat caacatttaa tatacaaac aattgatcta atgatacctc 87360

ES 2 555 165 A9

tggacgtcaa	caactatgaa	catctgtttg	ctatgattaa	acaaatgaat	ctgtccgtgc	87420	
tgcacaacaa	tgttcatttt	caggaaatac	taatgcccat	cgcatattat	ggcgcaacaa	87480	
acgaatccgt	cgtgcactgt	at ttggtttg	ttatactgtc	atggcgttac	tttgttcaat	87540	
gtgcgcaaaa	ttttacacaa	atccgattgg	cgctggctgg	tcagaat ttt	cgcgatcctg	87600	
accgagtcgc	tttgtatttg	ataaaaatac	actat tttata	tttctacagg	caatttataa	87660	
gtaacatact	agctagtaag	cgtaccccat	ttcgtaacgc	taaaattgaa	aacgtcatac	87720	
gcacacaaga	tattgttgta	caaaaaacct	acaataaatt	aatgtttaat	ttcgagaaac	87780	
cggcgccgaa	ctccgaacgg	cctatagagc	cgtagtagtact	tttaatggcc	ggcaacaacg	87840	
aatgatgctc	gttctagccg	tattttatttt	gttgtcattc	atatttgctt	tgggtgcctt	87900	
gtatttgctg	agacagaata	aacgcgattt	gcgacgtcaa	ctgtattatc	aatacaataa	87960	
tattcccgaa	ccattagtaa	gtctagtaac	cgtacacaaa	ttgaagactt	tacaataaat	88020	
tatttcaaca	atatgacgtg	tccttttaat	attaaagtat	gcatcagtga	acgattcttt	88080	
gcttttccct	acgaatattg	tattccacaa	accgatctag	gcaacgcacc	agttcgtcaa	88140	
ttggtcgtgt	acgtgccaac	cgacgacgac	attcaatatg	tcgacaagac	acagttacaa	88200	
gcgcaattcg	attctatact	tgtgtacaga	cacgaaccga	gcgacaaaat	cgaaagtaga	88260	
gcccctcgca	agaacgctac	agccactata	gtttactgga	atcccattgt	gcccataaca	88320	
gaagtgggcg	ttggtgagac	gcgcg ttttt	agcgtactgc	tcacaaacag	tctgttctat	88380	
tgtaacacca	tgattttaga	tggccaagca	cccatgtgtc	caatagaatt	cagacgcgac	88440	
gtcaaatacg	acaaactgat	accgatcgc	gcaaatacgc	ctttgtttca	cgcgcgagaa	88500	
ctgctcgacg	acaatattaa	tgactttttg	atatgcttca	at ttggagac	ctcaacaatg	88560	
gtcaaaaatat	tgaacgtcaa	acgtgtactc	agcatgatgg	gttttagaaa	tgtaccggca	88620	
cgttacacta	tcaatttgcc	cgataacgaa	gtcgacacca	tctataataa	attgacatgg	88680	
gaacggactc	gtcgtcta	gaaaggagac	gtttccagtg	ccggcggcgg	atgtctctac	88740	
gtaa	aatcgta	acgcgctttc	gttcattaga	caagcgcagg	aattgttggg	tctgaaggat	88800
tattcgcaat	ccattgttga	ttttgtagta	aaatttcaat	cgctcatcat	accgtacatg	88860	
atagtgcccg	acatattaat	caaaactgaac	acactagaac	gtttcaaaca	tgtacgttta	88920	
tattgtcaaa	atgacagtta	cgcgatcaca	tcttttggtc	ccgtacccaa	caatttgccc	88980	
gaagacaatt	ctgtcgcggt	cgattacagc	gacataaaca	acagcaaaca	tttgttcgat	89040	
gtgcatcaga	aaatatctag	cgacagcaac	attgacggac	tacgagtgtc	ggcaatgcgt	89100	
tacaattact	ttttctaagt	gtcattacaa	ctaataacat	tgg ttttttg	tgatacgtta	89160	

ES 2 555 165 A9

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 gtggcgctcg tgatggtcac 89700
 ttcgttagtt 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 cgcgaaatctt 90120
 gtcgtacact tgcgtcatgc ccagtcgatg gtacagtgtg taactgaaga attcaatgtt 90180
 caattctgca aaactacaat gctgagccat aacaccgca ttggtcgtag cgcatatacc 90240
 agtgtaagca attttccgat 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 tgcgtagtga caaaattttg ctataatcac cgctgacgac 90540
 ttcgtttttg taatcgatga acgtaccaat aacgtagaa tagttgctac cctgtcgtgc 90600
 tagaaccgcg ggattggcgt aacctctagg actgccact aacgatatac acttttctaa 90660
 attgtacatg ttggcaacgt cgtcgcaaaa 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 A9

ttccggtagg	taataacgaa	gcacttcttc	cacgggcgct	gttaaattat	agaatccccg	91020
caaaacaata	caagtgtttt	ggaaaaattc	cggcatagta	atactgaaat	gataccaatc	91080
cactctttcg	cccccaaggag	ccgcgtttat	cggcgccgga	aaaggtaaac	gatcgtgtat	91140
tagcattagt	gccgttttca	aatttggtgc	caacgttgcy	tcatgataca	acgtatcgcc	91200
cactgtacta	aagcgtacac	cgtaaccgat	tagtgtgtgc	agagccgtgc	caaaatctga	91260
agcagcctga	aacggttgta	ggccaacaaa	aatgttacca	tcattcgaga	acagtcttgt	91320
tggatttacg	attttctcgg	ctttttgcat	aaatttcggc	accaacgtcg	ccatatagtg	91380
ttgttcgaat	atttttaaat	catcttgtgg	gggcgcaggc	agcacaggtg	gatttatttg	91440
aaaacatggc	aatatattgc	cgtttggtgt	gcgcaaataa	aacacaataa	ttactacaat	91500
agctatcaat	acagcaatta	cggtcaacat	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	ttgatcaga	gcttgcaaaa	atatttgttc	atcaaaaccg	91800
ttgtgatagc	gattcttcat	tagacattta	ttgtttttat	tcagtaactg	ttgaatgggt	91860
ctgagcaaat	ctttatcggg	attcaaaacg	accgttcctg	ttttgcccaa	aattttgtta	91920
tacctaaaga	acgctttcat	attggtaggt	gtaatcgtgg	caccgtgtgc	aaaactatca	91980
tagtatgtat	aatattcgga	acaaaaacac	agtgccggcg	ctgtcaaadc	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	gtttggtacc	cgatagtaac	aaacttttag	ctaataccaa	tgcgccttct	92340
acgtactcgt	cgccgagcat	gaccagtgtc	acgtacgcat	acattccgat	atctccttaa	92400
caattgtacg	cgaataccaa	tcaccaaact	ttgcccgcac	ttttttgtaa	tttatcaaat	92460
gttgcccgga	ccttttcaaa	caaatgatgt	catgaagtta	caatgttatc	tcatataata	92520
taatttgggt	gtggcatgaa	ttaattatta	gcaaaagatc	acggctcgtt	tcgaacgaaa	92580
agatccaaga	ccagttttaa	aatacgttat	ctttgggcgt	ggcgagattc	gtaaattacg	92640
tttgcgattg	gacaactttt	aaatcacgcc	atatgacgtc	atttgttttt	tgggtcaagc	92700
cgtggaatgt	tctagaacaa	attttatcga	tctttgccga	cggtttcata	tgaaagcgcg	92760

ES 2 555 165 A9

ggcgagtttc gaatttatag atgatgcaat attttaaacy aatgacgtaa tttgtttttt 92820
 tgggtcacga agcgaaacaa aagatcacgg cccgtttcga acaaaaaaat ccaagactag 92880
 tttgaacatg cgcgaaaatt tttattttg tagatgatgt catttgtttt tttgggtcac 92940
 gaagcgaaaag atcacggccc gttttgaacy aaaagatcca agactagttt aaacgtgcyg 93000
 gggaaatggt atcttcggta ggtgacgtaa tttgtttttt tgggtcacga atcgaaacaa 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
 tgcgcggaaa ttttggtaga tgacgtaatt tgttttttagg tcgggccatc gaatgttcta 93360
 gaacaaatth tatcaatctt cgccgacggt ttcgtatgaa agcgcgggcg agtttcgaat 93420
 ttaaagatga tgcaatattt taaacgaatg acgtaatttg tttttttgga tcacgaatcg 93480
 aaacaaaaga tcacggcccc tttcgaacga aaagatcacg gcccgttttg aacatgcyg 93540
 gtaaaatthc gtgtaaattt aaagtgtggc gtgatatgac gtcatttggt ttttgggtcg 93600
 agctatcgaa cgttctagaa caaattttat caatctttgc cgacggtttc gtatgaaagc 93660
 gcgggctagt tttgaattta aagatgatgc aatattthaa acaatgatgt catttgtttt 93720
 ttgggtcacg agtagaacga aaagattacy tcctgttttg aacgaaaaga tccaagacta 93780
 gtttaaacad gcgcgggaaa tgttatctat atcgatgacy taatttgttt ttcaataat 93840
 gccgtgtgaa aatgacgtaa tttgtttttt tgggtcatag atcgaaagcaa aagatcacgg 93900
 ccagtthtaa acgaaaagat ccaagactag tctaaacttg cgcgggaaat gctatctttg 93960
 gtcgatgatg tcatttgttt ttttgggtca cgagtcgaaa caaaagatca cggccagttt 94020
 tgaacgaaaa gatccaagac taaaaatacy ttaactgtgg gcgtaacgca attcgtacaa 94080
 ctcgtttggt attggacaac ttttaaatca cgccatatta cgtcatttggt ttttttgggt 94140
 caagccgtaa aatgttctag aacaaattht atcgatctth gccgacggtt tcgatgaaa 94200
 gcgcggggcga gtttcgaatt taaagatgat gcaatattct aaacgaatga cgtaatttggt 94260
 ttttttgggt catgagttga agcaaatgat catgggcctt ttcaatthtt gaatcatata 94320
 gtttagcgat atgacataaaa gccgtthtaa acgaaaagtt tgttttatac gaatgggtgtt 94380
 catttgccgt ttcgaataca acgggtgtga acattgctgg gacattthttg atagatgatg 94440
 tcatgctaaa attgtgaata ttacgcagac atthttcgata tagatgatat catactatta 94500
 aacatataaa aatatgatgc aataaaaaaa atgatgtcat ctagttgacy ttgctttggc 94560

ES 2 555 165 A9

gcaaattatt ttggtaattt tccatgcata tttcgttatg atatcatcgt taaatacgtg 94620
attgtctaaa atcgatcttt gcggacaatt ttatatcaaa atgccggcaa atatcgatta 94680
actgaataag caagcgtacc atcatgtatg ttcagttgac ggtgtttggt ataataattat 94740
tagttttgtg cgттаacatt ttgtacgtag taacaaaatt aaactacaca gagaaaaaag 94800
cgacaagttt attaaacggc gacatggaat tgtcgtatca tcaaaacggc ctagtcaatt 94860
gcacacacac tcggctacct tgcaattgtaa cccagcaatg tttagataat tgtgccagtt 94920
tcaatatgat aaataatatg gaatgtgatc agggattttg tactattcgt gaagcgcaaa 94980
gttcttcaaa taacgacaac gacattgaat gtgacgcaac caaaggattg attaaagttt 95040
ttactgccag cgaatttgtc atcaatcaat tgtgtataag cacgtatcgg gacgtgttcg 95100
acgacgacgg cgaactgcgt ccgtatatat gcgaaaacgg aacggtcgat attgatgtgt 95160
tgaatcgacc gtttagcgtg accgattgtg aatgtgctcc cggttataaa cgtatgattt 95220
ttcaacagac tgctttggca cgcacagtac ccgtttgtat accaaatact gcggtagctt 95280
tgtattcgaa aatttatcaa taaaatatgg tgttagtaat aaataaaaac tctgctgccg 95340
ttgccagcat cgattcgatt agcaacgatc gcaaagagaa acgattgtgc atatggaatt 95400
tggtagtgcg ttattatatt cgcaaccac gtattcaatt catgttttaa cagcgtcccg 95460
gcatgaaat aatacataat cgacattgga caaacatttt ggaaaattgc tatatgtgtg 95520
aaacagaaaa aagacgtttg ttgtcgtact tgtcaaaact atacaaacag tattgtgtgg 95580
atcagatgcg aaacgttgat gtcgacgaac tagataggat atggtgtact attgatgatt 95640
tgtgtaataa atgtcgtttt tgatataatt ttgtttttt tattttttt acacgtacgt 95700
atatgtatcg ttctactgaa taagcgcgct ataaaattta tacaatagaa acgacgacat 95760
ggccgttgaa caattaaaac agctcaatga cattcaaaaa tatttgctcg aggcagtcgt 95820
agaggcttgt aaatttattg gcaaaaatcc tgaagcgatg ccggcaagtc aattgttggt 95880
gcaattgatg aacactcgtg gtagtctgaa cgaattgcga cagaacgccg tcaatattat 95940
cgattcagac attaacgagt ttgtgtttaa tacaatagct gaaatggcac tgatcaacga 96000
cgataccata acgatggtag agagtgtcgc cgactccttc gacgacgact tcgaacaaag 96060
acagaacat gaggaaacgt tgccaccaac agaaacgata aacatcaata tggatgaattt 96120
acaatacгаа atgggcccggc ttgccacat tgtcaacatg gaaagtatag aagattttaa 96180
atatttcccc gagttgacgt acatagtcaa tcgcaaacac gtcaatgaaa tacaactaac 96240
agaacaaaact ttgtcgcggt tagattgcgc cacgcttatg gccaacgcat ttttcgccgg 96300
caacgtgcca aacttaaatt ttgacacat caaatcaggc gcgacgggac tattgcgtca 96360

ES 2 555 165 A9

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 ccgctcttgac cgattc gatg acctatgaag atataatgtt 96660
 tttgcgtttt ccagaattgt acgcggccat gtactttgat tctcgcgatt tgggcgattg 96720
 cgattcattg tgtgtccgcg acgtggtaaa gtttaacaca gtttttaggaa cggcggggggc 96780
 gccaaaattt gtcgaatcca tattagacac ggccgggttc gtgtacatta atattttggc 96840
 gttagaatcg tgtcatttga agaataatgt aggcagtgcc aacagcgatt tagcatactt 96900
 agacatgtcc attaatcggt taaaaactcc gttgatagcc aatcgtttgt 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 aacgttttaa ctctaaacga aaaacaatcc aatctaaac gaaacagaaa 97260
 acaaactagt atcaatthag attaagttta catttgtgta tttacaata aatataagcg 97320
 ctacattcat gcggctattht gtcgttgtgc tcgtttacac ataatggagt cgattgatgt 97380
 tgacgatttc gctaaacagc taatagcggg caaatgtagc gctttgatag aatcaaaaa 97440
 gatgctttcg cccgacatga tggcgatggt gaaattggcc cgcgacgaat atttcaaaga 97500
 cccatcttcg aaaaattacg aaatattaaa aaaactaatt ggtcacacaa aatacgtgga 97560
 cgattccatc gactgcaaaag atttcaatcg ccgcatgtta cttatcgcca tcaaagtgag 97620
 cgcttcacgt gcgagagact attttaacaa atacaaaact gtattcgaat tggctttgaa 97680
 acgtttggac agcatcaatc ccgatatacg aagttcgctc agcgtctctg tacaacacta 97740
 taaagaatgt ctcgacaatt tggacaatcc ccggaaggac gaacatcacc ttgtcacttt 97800
 tgccaaagaa attgctacga aaatattcat cgatacaata gacgtgtaca gttacacgaa 97860
 caaaagttct attcagatga cgactacatc gacacgtaac caatgcgca cgtccttatc 97920
 ggcaaaactat ttatcaaatc gtaaagcaac aagtacggac agtctgctag cgaaaacatt 97980
 acagttgaac gcgtctcgca agcgacaaca caagcggaaa aatagtgcaa ctttattaga 98040
 cagcaaagtt aattctttcg tgtacaaggc acagatacac gatccgccca aatattacgt 98100
 tgcaagagct ctgttcacat tgtagagcca gttgttatca tggaaaaaca ccaaatggac 98160

ES 2 555 165 A9

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
 gtacagtgta 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 ttcatgcgta 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 ttgtttatta gatttgacaa gtaatgtttt 99480
 tgtaaacatc aaagcctttg atgttacttt ggtaaacaca aatgaataa aaaaaaggg 99540
 taataaaaaa ccaacaaacc gtaaaggaaa tttattgctc acacaaataa cattacagat 99600
 ttgttgacgt cgttgcttct gtagcagatg ttatatcttt ttgagtagtg acattttcaa 99660
 tagccggcac attccctggg attatgtttg attcatcgta aaatcgaacg ttacatacat 99720
 tcttgacaaa gtaattttga caattattca tggcgtgcac gacttgttgt gccgaataca 99780
 cgtcgcctgc attggaatgt cgacgttggt gcgtggaagg cacgagttct ttggccattt 99840
 tttcgacaat attctccacg atagcattta tacgatcctt ggcatcgacg ctttgctgca 99900
 aacatttggc gacacaatcg tcttcgtcga tcaaacttaa cgctttaaac tcttcaatta 99960

ES 2 555 165 A9

gttttgtatt aacagttttg ttacgttgac acatttcgac atcggcgcga tatttggcac 100020
 gtaattcagt ttcgtcgagc acctccattt ctgtgcacaa tttgttcgta tagcgcaaac 100080
 cgtagaatac atgaggttcg tcggcccgta tcttacacca caccatcact gaattggaac 100140
 atttgagttg taaaaatttg gtcgaatcgc acaaccacgc gtaacgaggc gacggcttaa 100200
 atctttttgg agtacacaaa gtgtcacggt agcgttttgc cactttgtct tgcatttcta 100260
 tcgcatacaa ttgactgcga cacatacgaac tacgacgttt gccattgact attcgttcgt 100320
 aaccggttat gtattcttcc ttttcgggct gttttgtcag gaccggtagc acgcgattgc 100380
 ttatcttttc gagcgtttga cgcagtcgat gattttcgtc aatgttatct ttggcgagga 100440
 gtgcgttcgc tgcaaaactga aacattgaca tgtagcttg atgtgccatg tccttcattt 100500
 gtagttgcat tttgaactct cgctctttgt actcagacat ttgctgttcg taattgcgct 100560
 tcatttccga catattcgtg ttccattccg cgatttttat attggcttcg gacagttgca 100620
 attttaattg taacgcttcc atctgaacat tcgccaattt ttggtcgtaa ctactactt 100680
 cagtagaatt gtctgtggac gattgtcgcc tgttttctat actatatttt ccagttcgtc 100740
 tcaattcggg caagacctct tcgaatagcc aactttgaaa ttctcggct gcaggtagct 100800
 tagaacgcat aattaaagcg taaataccgg ctccggtgat gaaaagcgta ttcggttgcc 100860
 aatttaatgg catttctata gaatctgat acgtcacaag ggagtgttga ttcaacacc 100920
 cctttatttc cgcccacgtt ttgcgccatt gcggtttcac gtgatcgtac agtgctcttc 100980
 tgggacattt gtaaccctaa gcttcggcga caccgtgacc cgaacacaga aatcggtttt 101040
 cttcgatttc agtaatccaa acttcaccca atttacattt gcgatttaca agatacatct 101100
 ctaaaacagt gcgacaactt caaagtgtag acttaaaatg aacgaaatat taacacgtta 101160
 caattgaaag ccatacatac atcgaaattg tcctatacat cgaaatcgtc ctatacatcg 101220
 aaattgtcga tgtgactaac aacaaaaata agatcgaata tcataatgaa agctatttgt 101280
 attttgagcg gtgacatcag cggcgaaatt tgtttcagtc aagaatcgcc tttacattta 101340
 atcaaaatca ccggattcat acttaatttg ccgctggat tgcacggtat acacgttcac 101400
 gagttcggcg acaccagcaa cggatgtacg tccgccgggg aacatttcaa tcctacgggc 101460
 caaacgcacg gggcgccaaa cgcgaccgtg cgtcacgtcg gcgacttggg caacgtcga 101520
 tctttcggta taaattcttt gacagaagtc aatatcgttg ataacgtcat gtctttgttt 101580
 gggcctcata gtatttttagg tcgcagtctt gtcgtgcaca cggaccgca cgatctcgg 101640
 ttgactgatc atccgttaag tcgtataacc ggtaattccg gcggccgtct cggatgcgg 101700
 ataattggtg ttacgaacag ctataaagag gcttctgtaa aataatcgg catgtcttct 101760

ES 2 555 165 A9

gtacgatgtg tcatcgtaac gttattggcg ctcgcgacag tgggttacta tggcgcgttc 101820
 aaaagtgcaa tagccattcc ggcgacggaa tctatgaagc agatcagttt gcgcgccac 101880
 aacaactatt ctaccgttga aacaaacgtg gaattgcttc aaacggcgat atcgctcgcg 101940
 atcactatcg ttttgtcgat tgtatttcgt aattttgacg 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 acgcgttgcg attattttaa atggatcgta 102240
 catatgcggt gcgcaaaatt gctaggacaa agtttggttc aacttatacc gcccttgttt 102300
 gagatagatg aaaatcaaat gttgcacggc gttgccgcyg gttctgttac aagttttgta 102360
 ttggccatag tggcgttaaa tattatgact ccagcacata tgtttatgga tgattataat 102420
 gttagcgact taattgaaac atatcgagct gttccgttcg acaacgatgt gaacatctac 102480
 cgaccgacaa cattagtaca atcgctcgacc acattgacca acgtaaagtc gacacgaaat 102540
 aatcgttttt atgtaaaata tttaatagca atactgattt atagtatgta cgagtcgcag 102600
 caaagcgaac tcaaatntag ttattacttt cagaaggata cgataatggt gccactcgc 102660
 gacataagaa tattgaacgy ttgtcagtac ataatgtttg cggtcatggt atggcccttg 102720
 gttactttgg ctagtcgtaa taattcaaca ttatatgtaa acatgttcta tatgtcgttg 102780
 gcgtgcaata ttttggtcgy tataattcaa tcttacgctt ggtactctca tgaaactctt 102840
 gtgtggattg tgtcgyttgt tgcgctcggcg ccaggtccaa ttgctggcgc tttaatgcaa 102900
 actttagtgt acaaattatc tgacaacaat ggtcattatt ctaatttgat cgcaatcacc 102960
 gctgatcgyt gcttgttagt tatatttata ttgttgtatc aatgtactgt gtatgtcgaa 103020
 catttttcac catttttgat tacattatgt tcattgatcg ctataataac aatcactatt 103080
 gttaatacac caattaaaat gtggttaaaa gatatacact gctaaaattt gtcattggat 103140
 aatgaataaa acactaaaac atatttttgt ggtattttta ttagacaat tcaaacgtac 103200
 ataacagaga accgtaatcg tcgggcgaca atcgattcgy gttaggtttt accaatccta 103260
 tatttctcca cgytggtaat attgccatgt ttttgcgyat gcaatacgyg ggaacgyttt 103320
 gtatagttac attgatgtga tagtttattc ggttgtccac ttcaaagttg atcgtgccaa 103380
 aattgatcaa cacatctcca ctccacatgt gttctacttt gccgattatc cagttgttat 103440
 cgatgaactc tttgtaatac gatctgttgt cgcaatacat gccgtaccaa tcgtaattgt 103500
 cccaacttag atttttttca attaactttg tgctaccatt ttcgtagaca atttcaacgc 103560

ES 2 555 165 A9

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 tcatgcatat ctccaatgat gaacatttgc 104340
 gtcaggacga aatttatgta aagtatttgc aacacatgga cgtttacgat gcggttatgg 104400
 tttgcacggg agattgtttg gctgtgtgtg tatcgtcagc gcctattgtg ttgctgagta 104460
 aaaatttgaa aattatcgac tatggagatt tgcgtctat cgacagttt tgtgataaaa 104520
 tttatgatat tgccgaaatg tacgaacaaa atcaatgaat tattgtaaat aaatattttt 104580
 tatattaaaa aattgtttta ttattcttct aagttgaata aagtaacatg tatgcgactt 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 taatgcgcyga 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 cgttacggt 105180
 gcgactgcyga aaccggttac gtgcccgatt acaatgacga aaccgaaacy ccctattgcc 105240
 ggccgttggt agtgcygagc atgtacaacy atacgactgt gtttcctagg gcgccgtgtc 105300
 caccaggtta cgtgcaaata acaaatccca atttgaatcc tgaatacgtc cgtgaattcg 105360

ES 2 555 165 A9

ctttacatcg cgacatctgt gtcgtggatc cgtgttccgt tgatthttgtg agcggactac 105420
 gaaccaacgg cagattgtcg caagcaaadc gctaccacaa tcaaccctat tgcgattgth 105480
 caaacaacgg cagtaataat aacacgatgt thttcgattta cagcgtgact aatgccgtct 105540
 tcttagcggc aattaatcaa cacgcgcccg aactaaccaa cgcattgatc gaaccgthca 105600
 acgthtaggth caacaatgcc aatthttataa tgtacaaaca thttttgggca cacgacgatg 105660
 tacgtagcga cgcagaggth gthttgtcata tcaatcctaa caatacactg ctgagacata 105720
 atcgthtatct atcccctcacg tatcccagta tcgthttggth cgcagtaatc aacggaatga 105780
 actatthtgat thtgaaatth tccattgcct thggccgtcga caatadcga caagtatata 105840
 gaagthttgth tgccaataga accgthgccgth gthttcgcccc tggcgtgggth cgtthgtattg 105900
 thgcaaatcc aaattattgc atcagacgac acgctaatth tcaagtgtgg actgchgaaa 105960
 cgtthttcaaa ctccctggth atatthtagth gtgaaaacaa ccacattcgc agthtggcath 106020
 cgtcgcgcat atthcccgc acgagatath cgtctgtatt cagaattgca ctgaatcaaa 106080
 tgtacaatgt tagaaataca aattcaacct gcgaactctt tgtaatatca ggccatagta 106140
 tagtattaag agatcaattc gataatctga gatcgattct cggthactth cccaattatt 106200
 ccacgtacac atgagcgcaca gcaatgaaaa ccttatagcc gaagcgcath atctggcgc 106260
 acgthttcgaa caggcgggac atthgtgthaa agccatacaa thgttatcgat taggaataca 106320
 thttcgcacaa caagatcctt ccattgatag caatgthaa aatthgtthtt tagaacaaat 106380
 acaaagaatc aatacaatga aagaaaacaa aaaattatgt thaaacaaat atgthtttatt 106440
 atattaatat atgtacgth caacaacagth tagacattat thttthttgag agthtttctt 106500
 thtaaggtg caggcacgca thcatgaaaa tatacattag thgtatacac thgtcacagth 106560
 agaggthaa ca tggatgatgt ctgtggatath gctcgttggg atthcgtgth thctthttaat 106620
 atctcctgaa thtggcctt caaatatgat ctctgtgaag thttttggcga atccgthtagc 106680
 aatthgtatac tgaaatcgth thtcgacacta tagaaattag thtggthtca thctctcggtg 106740
 gcgthtaacgt thgtatgtht taacgcacaa tagthcttht thgtthtcaag thgttctaatg 106800
 thccaagthcac atatthtttct cggthttgthaa gcgagthttct cgtthaatatt aggactgaca 106860
 acacacttht gcgthtataga cgcattgtht caatccaacg thgtcaatth aacactggac 106920
 ggtthctaaag gacgatgtac accgctgcta thtgaccaaga cgtthtctgg thttacctca 106980
 cgatthtagag ctaagthacgc thgggtatta ctgtcgaact gthttgtacat aacgthaggca 107040
 gthttctthtga thttcggthcga ccacagacat thtgaattag gcacgattgc cgtgtacaca 107100
 tagccgcatt ggtthaacgca aatataacgg cacgthttgt cgcctthcaa caaatgattc 107160

ES 2 555 165 A9

atatagtgag gcacacgata aaatactgag tgcgagtcag tagaatttgt tataccccac 107220
 acagtgccat ttcgagcgac cgacaaatag cgatgtctca tcacaatctg tatggggcga 107280
 cttgcgtttt cgtgcgcgcc cggctcttgc gatacactcc acatatacgt 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 tttggtgttt gtatcgtaaa acaatcccca tttggcgaat 107640
 cttgaatctg ctccacgcgc cactagcgac ttcagtcgca tagaatgtgt tagaaattct 107700
 ttatgtacgc atcgtatacc tctatcgatt ctgtcgtcgt cgtcgtcgtc atttttaaca 107760
 aatgatgttt tgttatatff acaaatttta tgtttgtcga gaattgtgtc gacggattcg 107820
 tcttcatcaa acgctgtatc gcaatacgcg catgctatat tgccgtacga ataatagaaa 107880
 ccggccttgg cgagtttttc gacattgtca ttggtcaaag tcgtgttcgc aaacgattta 107940
 atcctcacgg cacattgccg gaatctctca gcacttgat ttttgttcac gaacattttg 108000
 aacatcgttt gttcagtttt cgattctttg tcacaaaatt catcatcgcg ttttactatg 108060
 ctagccacga aagagtcttt gaacctaac aaatatatga ccaacgacga atctagtacg 108120
 tgtagttgtc tttgcatttg acgataatgc gggtcggttt tttccacgac aaatctagcc 108180
 ggtccgtttc tgttgacgct gaacgctgta tgtttgatgc ggtaccgttc tttgcgagcg 108240
 ttcattgcac gtcggacttc gtctacagtc gtgtcgcgat atgtatgcgg gcattttatt 108300
 tccataggca caatcgtgtc gtcgtctaga ataaagtagg cgtccggcga tgcggaatgt 108360
 aatccgtatt tgctaaagaa cataccgcaa tcgagaacag tctctgtaat tttttatta 108420
 gtttcgcggt cgacacattc acgaaccaga ttcaaaagcg attcattggt tttcacgcaa 108480
 gtttcctggt ccaatccgta ggtgagcgcc ggaatcggtc gcagaccaat gccgctgctg 108540
 ctgttcgtat tagatcccga agcagtttgt cgatcgagcc gcaacaaaaa ccatagcggg 108600
 ttcgtcgatt gtccacgtgt tgctttttcg atttccatga tttcatgccg tgacaataat 108660
 tgtgttatgc ttttcagttg actcacataa ttggtaaaac agtatttgtc aaatatgttc 108720
 tgctgttcgg cggtgagcaa atcgcacggc gacactaatg atttggtcat ttttgtggtc 108780
 gacatggtca cgcgcaataa tatattataa attatatttc gtgagaagcc aatcgagaag 108840
 ttttacgtac acggccgact gtagcgtggt atcggattca ctgtatttaa ctagaaattg 108900
 cactaaaata tttaaaattc tgctctgatt gaacatcaat cgttccgttt caatagccat 108960

ES 2 555 165 A9

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 gtcccttaa ttaaaaaatt 109260
 tctaccgtgt aatcgatctt cgccgacggt tcatatgaa agcgcgggcg ggttttgaat 109320
 ttaaagatga tgcaatatct taaatggatg acgtaatttg ttttttctc aatcatgaat 109380
 agaagcaaaa gatcacggcc cgtttcgaac gaaaagatcc aagaccggtt taaaagtacg 109440
 ttatctttgg gagtggcgtg attcgtggaa tacgtttatg attggacaac ttttaaataca 109500
 cgccatatga cgtcatttgt ttttttaggt cgagccatcg aacgttctag acaaatttt 109560
 atcgatcttt gccgacggtt tcatatgaaa gcgcgggcca gtttcgaatt taaagatgat 109620
 gcaataattt aaacgaatga cgtaatttgt ttttttgggt cacgaagcga acaaaaagat 109680
 cacggcccgt ttcgaacaaa aaaatccaag actagtttga acatgcgcga aaatttttat 109740
 tttggtagat gatgtcattt gtttttttgg ggtcacgaca aaaaatcacg gcccgtttca 109800
 aacgaaaaga tccgagatca gtttaaacat tcgcggggaat ttttactttg ggcgatgatg 109860
 tcatttgttt ttttgggtca taaatcgaaa caaaagatca cgggccgttt cgaacgaaaa 109920
 gatccaagac tagtttaaac gtgcgcggga aacattatct ttggtagatg atgtcatttg 109980
 tttttttggg tcatgaatcg aagcaaaaaga tcacggcccg tttcgaacga acagatccaa 110040
 gaccagttta aatttgcgcg ggaaatgtta tctgttgttg atgacgtaat ttgtttttcg 110100
 aatagtgtcg tgtgcaaatt ttgggtcatg aaacaaaaga tcgcggcccg tttcaaacga 110160
 aaagatccga gatcagttta aaaatgcatg gcgcggggaat ttttttaatt tggatcaatga 110220
 cgtatttggt tttcgagtag tgccgtgtgc aaaatgcttt gagtcataaa tcaaagcaaa 110280
 agatcgcgcc ccgtttcaaa cgaaaagggt caagatcagt ttaaacctgc gcgggaaatg 110340
 ttatctgttg ttgatgacgt aatttgtttt tcgagtagtg ccgagtgcaa aatgacttaa 110400
 tctgtttttc taaatcacga atcgaagcaa gagatcacgg tccgtttcga acgaaaagat 110460
 ccaagactag tttaaaaata cgttatgttt tgggtggggc aaaatttgta caatacgttt 110520
 gtgattggac gatttaaaaa tcacgccata taacgtcatg agtcggccat cgaatgttct 110580
 agaacaaatt ttatcgatct ttgccgacggt tttcatatga aagcgcgggc gggtttcgaa 110640
 tttaaagatg atgcaatatt ttaaacgaat gacgtaattt gttattttgg gttattaatc 110700
 aaagtaaacy atcacgatcc gtttcaaaca aaataatttt tgttatcgag cgtggcgtga 110760

ES 2 555 165 A9

tccgtaaaac tcgtatgatt ggacaattgt aaaatcacgc tatatgacgt catttgtttt 110820
 tttggatcga gccgtgaaat atttttgaac aaattaatcg atttttgccg acggtttcat 110880
 atgaaagcgc gggcaaatTT cgaataaaaat 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 aatatacgcac tgtcgtcacc gagcagtaat ggactgtggT 111420
 cagctatgtc ttttttgaag gtacatactt gcttcaaaca ccacaactcg ttcaccagta 111480
 gtatatcttc gcgtaacata aattcgtacg tatcttttag tgcttcaatc agaaacgatt 111540
 gaatctcttt atcgtttgat tgaaccgtat catacataaa ttcccaatga ctgatcaaat 111600
 gaacaataaa catcatatTT ttattgtatg ctgctataaa cagacactct ttgctgatat 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 aatacaccgc 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 acaaagaaaa tattcaataa 112320
 tgcaataaaa atatattgtt 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 A9

ttcgcgtaca catttttcgt cgttctgata caaagcaatc atggctctct cgatacactg 112620
 tttgttacat ttggtacaag tcaacaaatt gctaataata caattaaata caaatcgttt 112680
 gcgaaatcgt ccgttgcgag gtctcaccaa tatatccttc aaaatcaatt cgatacacgc 112740
 cggcaatttg agtgctttgc gtaacgtatt tattatgtgc tgcgctttgt attgagtatt 112800
 aacgaaacat acgttacgca aacttttgtg catgccgttc tttgcaattg ccggttttcg 112860
 gtcatataca gtcgtggcgt tgtttgtctt gttatccaac aaatgataaa gttgcgtacc 112920
 gtaaacgcgc accaacaatc cgttttgttc aaattgcgtg taaggcgata ggtttaattc 112980
 aaaatcttcg aatcgcacca aataaacagc tttttgtca atttttgatt taaaaatcga 113040
 agggttccac aacaactgcc gtggaactat tgtatcgttt gatggtgctg ttgttggtgt 113100
 tgttgcgaac gacgtcgggtg atgtcatggt tgtaacgcg atcgtcgagt ccatcgtaat 113160
 atctagttgg tgggattacg acagttgttc gattggcaat gtgtggtaat gaatctatat 113220
 ttgaatTTTT atacgtgctg ttatcgtaat ctgaattgat agagcgttga atgcgactac 113280
 acagctcgct gtcgataccg cgcgtctggc gacacatatc gtacatgttg actttgaccg 113340
 tgttcaattg agactgaatt tgctggtgtt ggcgatagag catattgttg tagcgcgccc 113400
 ttgacgcgtt acccatattg tacatgacgg taaatTTTT tttataattg tgtactgaag 113460
 ttttaattctt caaaaaataa gagaaactta ttgtgtacac gtcatttcg caactatgaa 113520
 ctctaaccac acatacgaag gtacaactgg cacagttaac gacccaatcg tgaatacгаа 113580
 tcaacaaact cagtttcaat acgacaatga tgtcatcgac gtttttatcg ttgaaaacia 113640
 cgaagatgac cgagacgggtt ttgtcgagtt gaccgcggcc gtacgtttgc tggcgccagt 113700
 ggtcgccatt cgggggttta ataaatccgt tctatgggcg aacgtgaaca attcgcacia 113760
 attaacgagg cacggcaaaa attacgtaca cgcttatggt ttgtgcagat acttgtccct 113820
 gtacaatagt tctaactgcc aaagtcattc caacgaatat tacatgttga aacggttggt 113880
 gtgcgattta cttgtgggcg ctcaagatca aattgtcgat ccgttgtccg acatcaaaaa 113940
 tcaactctgt actttgcgcy aatgcataga aaacggtgtc gtgaccacca atcaaciaat 114000
 gtaccaatct atgccgacca cagcccaaca cttgttcгаа aacaatacca acaatagtaa 114060
 taataataat ttgcaacagc aaatagatat gattcgtгаа attttgcgy acgaacacia 114120
 tacattgtac ggtaatatta gttctcaact agactctatt aaatcgattc aaatcgatct 114180
 gaccaaciaa attgccttta gtaacgacac catgttggac agttttaaat ccattaagga 114240
 cgtcatcaac agaaaaaagt aatgatttta taagtagtga ccgtgtttaa tgattttcaa 114300
 gtgaacgctg catataagac aacatgtaca tcatcgcta caccaacatt gtgctgttaa 114360

ES 2 555 165 A9

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

ES 2 555 165 A9

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 ttggctcgatt 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 gccaaaggaa aagtctgtgt aaaaatcggg 116760
 gaccaagtgt ataagttag tcgagtcgaa atttcttatt tgtggaatga tctgtatttg 116820
 tttttctaca aacaaaaacc aatatgtccc tctgaaaaag caaacgtgtt tgtctacttt 116880
 aattacagtt attattgtaa caataaagtt gattggacaa ttccagaagc acaggaataa 116940
 aatcacaat aaaaccattt tgaacaatac acatatgttt tatttaataa gtttcattaa 117000
 taaacgattt ggcggtgctg atgttacct tgacgttgat caaacgtttg tttcgttttag 117060
 tgtacgacaa atttttcatg tcgagctctt cgttgaaacg atgcacggcg acttgaggat 117120
 tgggatgtac ggcgtcgtaa atcaaatcgc cagatttcaa ttttcgttta cgagtctgat 117180
 aataattacg ctgaccggtc agaaactcta tttccgtatt gtgttgatcc actgaacgaa 117240
 caagtagccc 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 tcatatatac 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 A9

ccaatatata cgagaatgaa tcgatTTTTgt tgtattcact atcgTTTTtg gcatggcgtt 118020
 ctccatcagg atcaatgtta ttttctctgc tgttattgtc aacgtcgttg tcatcgtcgt 118080
 cgggggCGGC ggtggCGGct gcagcaacgt tgttaccgat cagcgccgaa aatgtgcgat 118140
 tgataatgtc tctgaacatg ttacaaaatt atttctttcg aatatttttg tcctttataa 118200
 ttgtagctga aaggcgctcg tatctgcgta aaattacaaa atatttgctg gtcgacttcg 118260
 ggaaagaaac atttaatcaa ctcgactcgg tcggtTTTTgt tggcgataa 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
 acccactcgc ggccccCGtt gtcaggcaag gctttcacgt gcacgtcgct gattcggTtc 118680
 tggattagaa atcgataaaa attatcaaaa tcgtcgaAAC acttatcagg atgaagccaa 118740
 cgttgagggc gtgcaacCat aaaagccac ttgcgaaAtg tattaAAAgc gacagagTcc 118800
 caaatgagac gcgcctgctc ttactgtat ttacagtcag tggTttgcat agcgaatgac 118860
 aatcgcagac tgttacacgt tagtgtagtt gaattcatgt atagttatcg tgttatcagc 118920
 agcagcagca gtcgTtTgtg tgggcgcatt gttagcgata cgacgattgc gtataaaggT 118980
 tttacaggCG ctagTtttaa acaacatgac acataacagc aatattatta tgaggacaga 119040
 ttttaaaAgT atgcggTcat tgtTttctgt gtctTttatg ttgtctagtt cgtcgaacag 119100
 cgcgTcgatt acgctatcta tgccatcgtg attcgcagaa gttatattat ttattaatgt 119160
 gttgctgTtg ttgcgtatga catcataggt attggtactg tcattgctaa atatagacat 119220
 gaaataatta tcttcgTtga ggttatcagc aacactagta gtcacTgta cgatagatat 119280
 ctgtaataca cacatcaaaG taaacatgTt tacttaaaca gtagctgaat aataatttta 119340
 acaaagcGac gccactataa gatgcagcat cccgTccgTt ggtcatcttt cgatagacgc 119400
 tctgacccat aaacggacgt gcgctaattt ttttattgct aaattcaaaa tgtacaaaca 119460
 gataataact attttattgt tggTgtTgtt tctgtcggTt ctggatggag cgcgTatcct 119520
 gtgcgTtttt cctgTtcctt cgtacagTca tcatgcagTg ttcgaagctt acaccaatgc 119580
 tctagcgttg cgtggccata caatagtcag aatcacaccg tttcccacta agagaaacga 119640
 tTcatccaac gtgacagatg tcgacgTtag cttgtcgaAA gattatttta aaagtctTgt 119700
 ggaccgatct agactgtTca agaaacgagg cgttattTcg gaaacgtcca gcgtgaccgc 119760

ES 2 555 165 A9

tcgcaattac atcagtctag tacacatggt gattgatcaa ttctctatgg agagtgtacg 119820
 acaattgatc gaatccaaca atgttttcga tttgttggtg accgaagcct ttctagatta 119880
 tcctctggtg ttttcgcatt tgtttggcga tgtgcctgtc atacaaattht cgtcgggtca 119940
 cgctttggcc gaaaatthtg agacaatggg agccgtgagc cgacatccca ttactatcc 120000
 aaatthtggtg cgcaacaaat ttcaaaattht aaacgthtggtg gagataataa cggaaatcta 120060
 tacagaactg gtgctgtact tggaaatthtg tcgthtagcc gacgaacaaa ctaaaatgct 120120
 tcgccatcaa ttcggaccaaa acacgcccag cgtggaagaa ctgcgacaac gcgthtaatt 120180
 attgthtggtg aatacgcatt cgctgthtga taataacaga ccagtaccgc cgagtgtaca 120240
 atatthggga agtctacatt ttgatcgaaa caatgatgtc gacgaacagc aaacgatgga 120300
 ctataatthtg atgcaattht taaataattht tacaacggt gtggtgtacg tgagcttcgg 120360
 tacgtctata cgagthttag acatggacga cgaatthtctg thtgaattht taacagcttht 120420
 caagcaatta ccctataata tattgtggaa gaccgatgga atgccatgg aacacgtact 120480
 gcccaaaat gtgthgacac aaactthggtc gccgcaacac catgtatthga aacacagcaa 120540
 tgtagthgct thtgttactc aaggcggaaat gcagtcaacg gacgaagcca tgcagcttg 120600
 tgtaccacta atcggaaatcc cgtthtatggg cgaccaagca tacaatacca ataaatagca 120660
 agaactcgga atcggacgca acctcgatcc cgtaacgctc acaagtcata thtthggtgtc 120720
 tgccgthttht gatgtgaccg tcaacaacaa gagtcgtht acatctataa thaaagcatt 120780
 gaatcgthtcc actaattatt gaacacggaa acctatggaa aaggccattc ggtacacaga 120840
 acatgtaatt gataatggta aaaatcccat thtaaaaacg aaggccgcca acgtatcgta 120900
 tagcaaatat tatatgagtg atatcattct tcctgthtata acgththtgg taatgactca 120960
 thtgggtcag gctatthcggc ggtthgthtgt tatttaatac tgtatgacaa tgtacacattg 121020
 tgttaataaaa aaaggcatta ctaatatht gattgthtca aattathtatt gcattgactac 121080
 ccgtctccta thtgcgcagct acgctagctt taaatacagc cgatggcgta gtaaagthtca 121140
 thtaaatattc taaatthggtt agthtcaacat cgcggtgca gcgcacgact tataccattgc 121200
 atcgtthccea tagtaacagc agcaaatata aacaatcgct gataaatcgc thtthgactgg 121260
 aatacaaaaag tgtgtctgtg cgcgattthg aaaaattgtc agcggccattg tattcgtthtgt 121320
 tggctgtgaa cgataaaactt atggaaaattht tacaactct accgatgcat tatagagctc 121380
 aaataaacatt attaaaaaaa tctctgcgtc acaaacagca aataatcgac gaactcaaag 121440
 acaaatthgtc tcattgthtctg thtgcgctatt tctatthtagt tagacacgaa aatacgtctg 121500
 ggctactgag cggcagttatg aagactatac gaaaaaaattht aaacggtattg ccgatcgacc 121560

ES 2 555 165 A9

accgcatact attgaaaact atcaccaaac gtccggggcgc agactgtaag ttttgcttgc 121620
 gtgtggccaa cacgaatttt ctcaatcact tgcgcagtat aaataagcaa aaaatcgtgt 121680
 ttctcaacgg cgaccacgtc gaagaatatg tacaaaaacat aaaacatgtc ttcgaacgaa 121740
 acgacgacag tgctatcgcc acgattgagc attgaaccgc cgtttgcggt aaccgtttac 121800
 gtggacgaca acgaagtgct agccgaagaa ataattttgt atcccaaadc aaattacatt 121860
 gtgtacaagt atcgaatgaa tttcgacgac cgtgcaagca acgatgaaca aataatattt 121920
 aaacgcgtca acgtgcgtat tgacagtggc aattgtttacg tgcaaggtagc atttaccgac 121980
 ggcagacgac acgtggctgt cgtgaatgcc gccgacaaaa actcgcccat cacgtttgac 122040
 gggtttcccg actacgataa tgacgattct caaactttgc catttggtgt aagacgtttg 122100
 aatcaattga aaaatacaca caaattgacg catgccaaag acatagctcg ggcaatggaa 122160
 caatcgtcta aacttagagt gtttgtcaac gaagtagcat tggatagcga tacacattca 122220
 agcaagtggc attcgcggct atggttaaaa aactcgtcgt cgacaacgtc gaaaactgat 122280
 catcagttgt acgaaacaca attgatagat gatgtcatgt cgtttagtga cctagttaaa 122340
 agtgataaat tattagaggc tattgatgaa accgctgttc ctcatgttgt tgtaaaaaat 122400
 aaacctattc atgtatgggc tcctgtcgaa tgtcgtacgg gtaaaccggt gtgttgtata 122460
 gatcttgttt tcgagaacga aggaggtttg ttacttagca aaaataaaac tactaattct 122520
 agttaaat tttactacta acacttaatt tttttgtag cactaagggt gtgtcgtgtc 122580
 gtctattata taattaatta tatacatata taaaacaata acttgtcatg ttcgtccctg 122640
 taatagatgt ggttgtattt gttagtgtta tcataataat gcctattagt tttagtagca 122700
 tttttttttt tttgttgatc tgaattgtga acaagtttac atttcgattg tttgtataca 122760
 taaattattg ttaaagaaac actgtaaact aatagtacta ttgttgaat taataatact 122820
 attattaca tatgtataat aaacgtgctt aagctatcat ggaaactaat gatcagactt 122880
 ttattttcat tgtcagcctt tgatatagta ttagttgtaa tttcagctt ttctgttacc 122940
 gatatagttg ttttttctgg tttataagtt tgtacattaa tatagttagt gctagtggcc 123000
 gtacaatact gatgaggtaa tttgttaaat tttctataat actgtcgatt cttgtgatag 123060
 atcatttgtg gtgtttcatt gtcgctgttc aataacattt caacgacatt agtgtataaa 123120
 cgtctgtaca cattataata cactaccggt ctgtacatgg ccagcaaatg tagtatagta 123180
 ttgttacgca tatctatgcg aacagacacc aattgctctt gagacggcgt tacattactg 123240
 gtcaagttgc gtgcgtaatg ttttaacgtc gtctccaaat tgggtaacgg caccacgggc 123300
 ggtacgaatt catcacattc ctccaaaacc aatagtaaag atctaaaatg atctaatact 123360

ES 2 555 165 A9

tgttcgaatg	tcagcctgcc	cagtaccggt	atctgtttcc	acatacgcgt	ttgcatcaca	123420
aactcgatca	gcgcacgtgt	tgtgtcgtaa	gatagaacat	cggagccggt	tgcgcacgtc	123480
aaatcgacat	cgaaatcgta	ttcgggtgtac	ggcaaatatt	taatgtaaat	ctcattgaaa	123540
tcaatagtat	tttgcctgt	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	tgcgttggaa	ctttccagta	tgccttgata	ttcttgctca	123840
gtggaaaatt	ttataatfff	gtcgttacgt	tgtctgatga	cgtaatcaca	gtaatctact	123900
aaatfffgca	aatacaatga	aaactcatcg	ttcatggfff	cgtctacgtc	gaatgtataa	123960
ttgctcgacc	gaatcatatt	cgctaacagt	tcggaacgat	gatcgctcaa	aaatccagtt	124020
agcgcataatc	ccatggcgta	aagcatgtcg	gagccgtggt	cggcagtaac	gatctgttcg	124080
atgcgaacat	tcagatgtga	tttgataaaa	tcgtggtcgc	gttcgtaaca	caattgatta	124140
ccgtagcgat	cggcggagcc	ttccacgtac	caatcgggca	tcgtgtccgt	gtcgtctacc	124200
gcgtacatga	gagcgtgatg	tatftcgtgt	ccgaaattca	acggtaattc	gggtgtgatga	124260
cgatcgaaat	atacgtgcgc	ttcgattctg	accgtgtccg	gattgatgtg	cgtgtacccg	124320
ccgttgfttcg	tgctaatfff	ccatagfttcg	cfttcgcgft	cgatgtata	acgatccggg	124380
tgcacgtaca	cgfcgatgga	cgttgagggt	gtagcgctat	aatcaatgft	caatftgtcg	124440
aaaaatgccca	tgaacgftftg	gtgaacataa	gccacttcac	gtgccatgft	cgatagtata	124500
gftftcattta	ttacattatg	atgtacgtta	aatftaaact	gftcaatftg	ccatacggtc	124560
aggactggca	aagcgtftggt	tcgattgaca	acaacgaaca	agftfttcgaa	tgatatcaaaa	124620
ctftggattcg	ftctftfttagt	taaataatga	acgtaaaaaa	actftftfttaa	atftaacaca	124680
tcgattcgat	gtgccggata	atfttacggct	aagftgggcta	tgtcaaaaaga	cgcttcgfcg	124740
atfttcgttaa	ctatgtcaga	gftftcttatt	gcgaaactftg	cgcgcaaaact	ggcatacga	124800
fttaacaatta	gtccgaacag	atactcgtgc	fttcgaaftcc	acaacacaaa	agftgttaaaa	124860
aaatftccgta	tgctcacgaa	ctftgtcgaga	aaagftftftgc	ggfcgcgcgg	atgatacagg	124920
fttccacgctt	cggcgatcca	acgaaacatt	fttgtccgaac	gftftftgcat	gtctccggftg	124980
atgfttgactc	taatgtcggc	gattftftgtcg	cactgtfttaa	tgatgtftftc	gataaattca	125040
tgtgtacgat	atftcatgata	gtatftgtaga	fttcacaacaa	gftftftatta	ftftftgtgaat	125100
ctatccagat	cggcgcacatc	acgataatftg	aaaccgftaac	gcattftgftt	gtcaaatftcg	125160

ES 2 555 165 A9

tacataaccg tcgctttgtc acacactggt gcattaaatt tcgtagcgtg gcataagctg 125220
 tacacgtggt ctaattcgtc agcgggtcatc actctagctt gagacgattt tgcgtaaata 125280
 ggcgccgacg cggccaaaat tgatgacaat atcgataaca acttttaaagt aaccatatta 125340
 tggaacactt gaccgcacac ccaaatagaa tgacaaagaa tgttttcatc gtttcgtcgc 125400
 ccacacaatt caaacataac gttatcttta aagataacaa atgatgacat atattaaatt 125460
 atggtgcaat atacatgaca caaacaactt acgtcatcgt aaccttaggt caaatcgta 125520
 attctaggaa attttgacaca aacaacttac gtcacgtgaa ccttaggtcg aatcgtaaat 125580
 tctaggaaat tttgcacaaa caacttacgt catcgtaacc ttaggtcgaa tcgttaattc 125640
 taggaaattt tgcacaaaaca acttacgtca tacatgttat taatcatttt tgttgcaatc 125700
 gtcacggat caaacgattt cgtttaaaat tttcgacact gctgttgat tatctataat 125760
 tatgttgcaa actatgtaca aattttagta ttgttcgagt gtgcgcctac acacacacac 125820
 gttcgcaatg gaaacaaaaa ttcacaaat tcaaactaaa gaaaataaag tgcgcatca 125880
 atacgaatta aaagttatgt cttttttgaa gcaaccagtg gaatcgcgca gccccgtttt 125940
 gcaaaacgaa attgttcatc tgtctgcttt gttgcggggt tacgaagagc aactgtacgc 126000
 gctgcgtcgg agctacgatg aaaagcgcca gttaaatttc attaacgata ttggcgagtt 126060
 tgatttcagt tgcgaacaaa tcgaacagct catggaaagt gacaaaatac ttttagatcg 126120
 ttacagagcc attgatttga acgagacatt gcgcaagtat ttcgacaaca acagtcagaa 126180
 atttacaana attttaaac aatttgtaca gaaacgcaac gcatatcgaa aatcgccaaa 126240
 gttaacgttg ctgcaagaac tggatattttt gaaatcaaat ctaatttggc atttatgctg 126300
 actggaaact ttaactaagc ctctaagtgc ttgttgagtg tttgatataa ataaaactat 126360
 ttttcacatt ttgtatgtat tttatttttg aatcacacaa atattatatt gacggaggtg 126420
 gtaatggagg ggcgcgtcgtt attgatacaa caggtttttag 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 ttcgtacggt ttgtacacgt 126720
 tgcgacatga agcgcaaaat atttgatatt ttatttcgta acaattcagc ggcatgtcca 126780
 cgacaatact atttgagtc acttgtttgt attcgacgat tcctttccaa caggttttgt 126840
 cgatgtcgtg gttgcgataa tgcacgtcga gcgctccaat gtgtccgtgt tgtacgaaca 126900
 tttccagcat agttaacaaa cacattacta ttattgcaca taacaacgta aatagaatg 126960

ES 2 555 165 A9

caaagactaa tggccatgtc gagttgactt ttgatgtaat aacagaaaat atacacgcta 127020
 aacacaacat gaatccgtat gcgcataata aatttgaaca attatacggg gcgacactga 127080
 cgaggccata atcgagttga accgccagc ccggtgctgaa tataccgtac atgccaaata 127140
 acgtacaacc aatacctaaa aactaaaaa 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 ccggcaaaat 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 atgtttgcc aatgtgtgca 128220
 caaacgtgcg cagagtagcg cttagcgttc gtccctaattt ttctacaggc gaatgtgaat 128280
 gcggtgatgt taacgaaacg cgcgtcactc atattgtgcc cggcgataaa acttcgatgt 128340
 gtgccgctgt cgtggaccgt ttcaatcgtg atctaattgc gcatcaactc agagtcgatt 128400
 gtatcacaag ggacatgccc atgtcaaagt ggcaaaaga catgattctg tgtccgccag 128460
 acgtgttcgt acaaaacagc gacaacgctt tttattttac tttgcctgga tcttttccca 128520
 tatcggaaac ggggtgtttac gaaccaacgt ataggtttta tatgcaaacc agaaatagag 128580
 tcaactatgc tattcgtagg gatttgccgt cgtaacaaat taaacaaaa aattttcata 128640
 aaaacatatt tatttttaca atttgtgttc atcatattga tcgaaagaat ctttagaacg 128700
 atgattggct ttcaaataga cgagttgacg atcgttgctc accaccgttc gtgtgggtct 128760

ES 2 555 165 A9

togtctcgat	aatctatcgc	acaagtccat	acaacacgat	acactacaaa	aacatcgtaa	128820
aactacaaca	gtcactaaca	caacaacaat	aacggataca	ataattgtca	aactactcag	128880
aaaattttgc	catcccgtac	ttaaattcca	accgctaaac	catccaacaa	aagggtttatt	128940
gtcgttttcg	atgtgccaac	ctttaaatat	agtattgttg	ttaatttctt	tgcgcagctc	129000
cgtgaggcgg	taagtcatgc	ttttgagagt	gtcgtgatca	agatcgttgt	tcgaaccag	129060
cgcttccaac	tcgaattgca	tgcgatctat	gtcgcgatc	gctcggctga	aattaaacgt	129120
actcgacatg	tcgacgtact	cggtgatgag	taaattattt	ttaacttcat	gcaatgtgat	129180
cgtacttctt	ttcgtagaca	ctttgcagta	tttgttacct	ataccttcta	gaagtccaac	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	gtggtggcac	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	catgttgтта	acattgagtt	caataggcca	129780
agtgagcgaa	tcgggcaatt	ttcctgtaac	attacgcatt	tcgttgтaca	atcgttgcgg	129840
agtcataatg	gtaggactga	gacgattgta	tttggcgctg	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	acgaagtтca	atccaatgtt	tcgtttgttg	cgactcgaga	atgttggttt	130200
atctgtgact	aaaggtacgg	gccattttcg	gтtagcatcg	atтtgтacta	agtcgggatt	130260
cattgcaacc	gcactgtgat	caatggcgtt	atтtttttca	atcaattcaa	taatttgтct	130320
gtatatgtat	gtttgcaaat	cgtgaaatat	agtttcgctg	ttctcgcaac	tggttaaatt	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 A9

attttagga tcgatggcaa aagactctgt cgtttcgacg actcgcgtca acgacataga 130620
 aattaatata gtacacaata aaatttttagt cagcttagag ctgaacagac tactttttat 130680
 cgcaaccatt gttacaaaac tgacgttgaa cactttgaac ggtctacttt atatatatttc 130740
 gtaaccttat aactattacg gaaaggttta atataaaaat aactagatta ataaatgtat 130800
 gtttttattg tataaaagata acaaatacac atttatatta taaatccata aggattacac 130860
 attttagagg ttattaattc gttaaaagta atataatttc tataagtatt tacgtctggt 130920
 acacaataat cggagttatt tghtagtattc atatctgtgt aaatgtcaca ataccaaggt 130980
 tttctaaaag gtttgttttc gtcgtgacat ttaaataat cggaaaagca aaaccacaaa 131040
 aaatctttgt tcaaagccaa actaatatca gtaactagat tcaatttttc ttcatcaata 131100
 ttttcaaaat tataaaatac ggtataggca ataccataat tgaaccactt gtcgttacgg 131160
 caccattttt tccatctttt tatatatattg agcatctgggt tccaattgat ttcttcgttt 131220
 ttacacgcaa tttcgctttc gacagacgaa taataccatc cagacggtag agcaatacga 131280
 atatgttcaa atatagccat atattctttt tcgatacga cttgtgata cacaacttgt 131340
 aatagactca atgtacgcag actcgtggt gtacacattt tgtttagattc 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 aacataccea 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 ttttttcct attgttcaag 132240
 attgtgaaaa atcaaatatc ccata 132265

ES 2 555 165 A9

<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
tttttggggac ccggcaaaaa tcaaaaacta actttgttta aagagattcg cagcgttaag      240
cccgacacaa tgaagcttgt agttaactgg agcggtcgcy aatttcttcg cgaaacttgg      300
actcgtttca tggaaagacag ttttcccatt gtaaacgacc aagaaattat ggacgtgttt      360
ctgtctgtta atatgcygacc aaccaaaccg aaccgttggt accgattcct agcgcacacac      420
gctctgcygt gtgaccccgga ctatattcct cacgaagtca ttcgtattgt agaaccttcc      480
tatgtaggca gtaacaacga gtacagaatt agtttagcca aaaaatacgg cyggttgcctc      540
gttatgaact tgcacgctga atacactaat tcctttgaag atttcattac caacgtaatt      600
tgggagaact tctacaaacc aattgtttac gtaggcactg attctgccga agaagaggaa      660
atactcctag aggtttcttt gatatttaaa atcaaagaat ttgcacctga cgctccgcta      720
tacctggtc ctgcatatta aacttgcyat tcagttgaca tcgtcaattt gtaactcata      780
attttatcta aattcgatcg caattcttgt aatttttgat tggtcggttt ggttcctaatt      840
gccgacacca cattagctaa cgctttatcg tactgttttt tgaatgtcaa atcttccacc      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
atgcgctcgt gtaaaaatcct tgcagtagga ctggcgccgg cggtaacggg atttactatc     1320
gaaccgcat cggcggggtt tgatactttt ttaatttaa ttctttctg tatttgttcc     1380
atcaattcgg tacgtggatc ttttaaaaact tgccgagtcg acgttgata atcgcgatct     1440
ttactggatg gtattactat atcttctatt aatggtaatg acggtggcgg aggaggcggc     1500
  
```

ES 2 555 165 A9

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 ttgttgata tttcttgggc caatttcaat 1800
 aactgaatac aatcgtaac gtttaattgt atccgatcag aattggactg agcgacagcg 1860
 ctgaccgtac gtttcaaaact gtgcggcgcc gagatcatgc gcagtagaaa gtcgacatta 1920
 ttgatgtttg tgtagttttt ttcagccaaa tattgttgaa cactttgcag ttgaaccatt 1980
 atcgcgaatc gcaatggacg accgtttcgt taaggaaata aaccaatttt tcgccgaat 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 gaaacacggt 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
 tttggatgta ctacaacaga gacaacaaaa aaaacttcac aaatacaatt ttctaagtag 2700
 tgacgctcaa aaatttttgg aagcaatggt aatgtataac attaattaca ggttgtgtac 2760
 atacgagact gtaataaaac acagtttttt atcataatat atatttaata aaaaaaata 2820
 atgttgtttc tttattacca ttacaactaa agtataaaat attacaaaag tttatttaca 2880
 atctattaaa actaaaatat tatgatatta taaaagttac attaaatatt atctgctttg 2940
 cgagcacgtg aagtgcggtg 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 caacaattc tttttttatt 3240
 gcaatgtcaa atggtgcagc gtcattatta ttagtgtag catcctttga tgttttttct 3300

ES 2 555 165 A9

gttttaacag tgatatgctc gaaatatttg ccatttttgt ctacattggt acttttagct 3360
 aattccttat cgatactatc aagttcttca gtactcattg caactggtaa cactgctggt 3420
 gatgatagtt ctttttcaag cagattgctc acttcatttt caatttgact tatttcgctc 3480
 aattgtgaca caattacttc tgaagctttc aattgctctg gactagtttt agacaatttt 3540
 tgttttggtt gcaaagcaaa ttcatcata 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 attatcgta ttaacagtat gttgaacatt gtcattggct 3840
 gctgaatttg ctacatcatc aacattagca ttagcattgg tatcaacatt agcattggta 3900
 tcaacattag cattggtatt acaaacatta gcatcaacat tagtatcatt atcattagta 3960
 gtattgttaa tttgattatc actattaaca ttagtattta catcattaac atcattaaca 4020
 gtattatcat taacatcatc atcatcatca tcatcatcat cttgatcatc aacatcatca 4080
 ttattttgat catcaacatt tgtattgta ttaacactag catcgttggt agtttcgata 4140
 tcattattta cagtattagt attcaattcg gcagtatctt cattatgaat agttgcatcg 4200
 tcacaattac tgttattgct gtcactacta tcattagtag tattattgct gtcgttggtta 4260
 tttgtattat taacattaac tatttcatcg taaacctcgc tatcactatt atcaccatca 4320
 ctggtacggt ctgaagtttt acttcgttta catgtcatac aagtatttat ttgtatcgat 4380
 cgcaatgaac attcagtgca caatctatgc atacattgct gatataacgt atcagtgga 4440
 tgtatattac aataggaaca tttagttatt acattgtcga gtttgtggtt tttcaaataa 4500
 tcagcatggt tagttttggt tttttgtatt tcgattctga gacgatcatg ttcgttaaca 4560
 aaagccggtc tacaatattc gtttaaaaga aataattgat gtcgatgctc ttgcaaattt 4620
 aaacttatcc cgttgctgct aactgaagca ctgtcgcacg tttatacat gttgagacat 4680
 tgaacgatag cttctttatt gttcatgtaa cgcattttgt taataaactt ttgagtcgca 4740
 ctataaatac tgttgtcgtc cgacaaatta gcatttagat aggcagtcaa ttgtacagcg 4800
 taatagttga ttttttccat ggccgctttt tttgtgagca aagtcacaaa attctcaaaa 4860
 ctcttgatg aattgctgaa caccgacatc gttgatacgt gatcgtacaa atcaacaat 4920
 ttgtagtagt aaacatgatg aacttggcc gtaacaccac tcatgcaaaa acgtttagta 4980
 gtcttgacac cataaccgag acgcttttta ttttgcgaca aatgcaaata cacatagatg 5040
 cgttgttcac taatgttctc actaatttca agaattttgt gattatttaa ttgactaaca 5100

ES 2 555 165 A9

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
 ggtaaataag 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
 cgtaagatc 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 attcaaataa aattttttta tgtgtgcaaa 6780
 tggcacatac atcctgtgac attgacaata tcctgccgaa tacactatat aagttgacaa 6840
 attgataatg gaatttagtt ttgtcaatgg ttcacagcaa gctactagtg ttttaaaaaa 6900

ES 2 555 165 A9

tgtctggtac attgaaacgc atactgtacg acgatataag tgatgacagt gatcaagcca 6960
 agttgttcag atataattct gaaatgcagc cgccggcgtc ccagcagatg aacactgctg 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
 ttggagcgt 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 aatttgtcac caaattcatg gaagacggcg aagaacctgg taattattat 8700

ES 2 555 165 A9

agcgaaatcg ttatcgatcg gtacgccgtg gacaaatatic aaaaattgag tataaaaatc 8760
 gatgaaacaa ctatgtttcc cactttgctg tacaacgacc cttcatatat ttttataaga 8820
 cctgatttaa taaaaataaa aggtacactg aacgctttct acgtgcccaa acacaaactg 8880
 tttgccatat tagccaacaa cagtttggtt ggatctacca ctttggttga attcgatcga 8940
 aaattgattc cttatcgtca gtatcaacca ccgtacaggc tgaacgacga aacttacgtt 9000
 gtggataaaa aacaaaaaatt gtatctaacc aagtacacat ttgccaacac aatccctgca 9060
 tatcttttaa taagagggtga ttacgaaaagt tcttcggaaa tcaaaaacttt gcgcatctc 9120
 aaaccttggg ttcaaaaacac tctgttgaaa ttactaatag cagcaccacc ttctaaataa 9180
 tatatacaat atggacgatc tgcgcggaac aaccacaaca ggagctggtc gttttaacc 9240
 caacatgctc aacccgagca tgctaatac cactactcata gcattagtta ttataatttt 9300
 gttgataatg cttttccaat ctagcagctc gggcagcaaa ggagccgata caaatgcttt 9360
 tgcgtttcaa aatccggtta atgcaacat gcgcaacaat ccgtttggtta atacgcccc 9420
 aagaactatg atgtaaaaata agaggcagcc atgaaaaagt ttaagtgtca aagtaataaa 9480
 attcgcactg tcaccgaaat cataaatgcc gacgaaaaac tgcacaagga ctatgatttg 9540
 gccgacttta atgccaaaaa tttgaacagc ctcgagagct atgataattt acagatcaaa 9600
 atgattctag ccaagtacat ggcaatggtg aacatgctcg aattgacgca gcccttcta 9660
 gccacttttc gcgataaaaa cgctatcagg gaaattgtca gtatcgtttt tgcttactg 9720
 ggctttgttc acaaccgtgt caatccgatg atcaatcatt tcaattcaaa aatggaat 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 aacggagctt acacagtata tgacattggt gtttattcac 10080
 gaacatgcct atttgcatta ttatatattg aaaaactatg gcgtcgtcga ctacagtcga 10140
 tcattgtccg atcactacttt gttttcgaac aagtcgcggc caactttaa catgaagttt 10200
 tcaaatttac ttttaagtaa atttaaattt tccattgaag attacgatag tatcaacacg 10260
 aaaaatacta acaaaaaactt gggcatattg acttatactg attaaattat tggttttttt 10320
 gaaataaaat aaacgacgta agattaaata tgtggctttt attggcatta ttcattattg 10380
 taaaattggt agtataccat aaaatgcaaa atcttcaagt cgacatgcat caccataaac 10440
 tttgccccgc cggttacaat ggtttaaatt cggatccatt cgattgcaac gcctactata 10500

ES 2 555 165 A9

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 atcattaccg gaatcgttgt cgtcgtctca acaagttacc 11700
 gtatcgtcgc gtcgcggtag cggactttat ggtaaaaata taaaaattt 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 caaatcgggt ggcgtcgtac 12240
 aattacgaat attcttcata ttattacaat gtggacaaat tagtgcacgt ggtgacattc 12300

ES 2 555 165 A9

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 tcaaacaac ggcggaaaat 12720
ttcatgaatc gtgacgatgt cataaattac gtgactgtag cactcaaatt ttggttgaga 12780
tcaaaaaatg aaaaaaatgt tgtaaaagaa caatccgatt ttttcaccta caaatcggc 12840
agtgtggttc gattgttatt caaagagagc attcacacga atgcgttggt gaaaatcaaa 12900
agagaaaccg gtcattgccg tttgattgac aactatttgg aagccaatca aaacgatacg 12960
acgtcaaaaca gtttcatttt gatcaataca aaaatggacg aacgcataac cataattaa 13020
aaagggtccag tatttttgtg gatcacgagc atcatcaaag acatcatagc aatggatttg 13080
attgaaaaat acaaaaagca cacacacat gttttcaatt tgtcgaacac caatcgcaaa 13140
gaaatgaata acaaacataa cggcatgata aagttattaa gtttttacac ttcgaattta 13200
ttaatgttgg acgaattaa aaagtttgc gtgaataatt ttaattgtag ttatgattgt 13260
aaacactatg cttaaacttg taataaattt tttattttta tattatctat gttgtttttt 13320
ttctttcatc tattatagtt aacaggcggc ggaggcgggt gcatcaacat acgtttaata 13380
acaatgtatc ctataaaaaat tatcaatagt acaattcca aaacaacaat aataggcaaa 13440
agtttctgaa aagatgtgct cgatttatcg ctagatttat tcaaaagtcc ctctcgcct 13500
aatagaccgt ccagaccgag atcgccaatt aaatcaccaa aatcgtagg 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
atatcgccaa taactgttgc cgttcgtgct actaatacga cacctactcc tactagacc 13920
acgtaacctg cttgtttagc tgtttctaaa tagcggctga gtcgcggtg ttggttgaga 13980
acattgggtga cgccttcggc tgtacgggta tttgttgatg gaaaattcgt ttttacactt 14040
tggcgtcgca aattgtttgc atgcaaacgg gcgtcgggca cgttgtccat gcgtcgcaat 14100

ES 2 555 165 A9

gtggacaacg aatccaattg attagtgttc gcgttgggaa atacctgacg caatcggggc 14160
 acatcattgt tgcgcatgaa actattcatt tggggcgtag tgacaaaacc ggccggtggt 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 atggcgtaa catcgacggc agcgtcgcta 14580
 gttaaccaac atcgtcaaga tttacgacac aagttcttga gtgtggaaag taaaaatcta 14640
 ctatgcgga tggcaaagt tgcggacgaa tatgttcgcy gcatccataa tgtgactcaa 14700
 gtcaatttgc ataattgtga aaatttaaag agtccacacg atctcgccgt ggcgacaatg 14760
 tgcgacaaat gtcagacagt gtttcgagga ccgccgttta cacgctgggt gttttgcgct 14820
 gtgaactttc gaatttcggt cgacaatacc aaacagaaac gtgacaaaaa 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 tccggtgggt 15420
 tgggtgttcgg tgtgcggcta 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 A9

gttggcacga aatatgtaaa aagtagtgcc attatgacga ttaggcacag tatcgacgac 15960
 gcgatattta agtcgacgct tccgttcttc gttgccggtc ataatactat ctagatcgac 16020
 acatttgat gcatagttaa acgtagagtc ggcattaata gccactatgt acacgtacgg 16080
 cgaatgtttg tcaaaaactt ttttgttcaa ataatatatg atgttcttgt ccattttgtt 16140
 tgatttctga tcaaatgtcc atgtcgaata tcatttatac acataacggc tatctcgaag 16200
 agataagata cactagaatg agtcaaccta ctgtacctac gccaacattt gaagacgcgc 16260
 tgaacgccgg caaattcgca ttcaacatta gtcggctaaa attcataccg aatggcggg 16320
 cgagatttcc gcacattttt atcgattaca aaatatggcc ggctaacaat gatgattttt 16380
 acgttcccgc cgccctgttc aatcgagcta ttggtgttcg cgtcacgttt agtcgcaaag 16440
 gctgcgaaag catgagttgt tatccgtttc acgaaacagg tccgataact ccgtacacac 16500
 agttcgggta tacacaaaca tcggaaacgg cagtggcgta cgctcaaccg gcatgctaca 16560
 atttggacag ggcggcggcg gtgcgcgacg gtgccgaaaa tgaaatacaa acgcccgaat 16620
 tgcgttacac tgacggggga aaatgtatta tagtggacac tttgacaaaa atgtatttga 16680
 atactcccta tttgcgtacc gatgaccatt tgatacaggg cgttgatgat gtgcccggat 16740
 tcaatgtgac aaacgatacg gatcaacttt tccccgaaag attcgaaggt tttttcaacg 16800
 aagcctattg ccgtcgattc ggccgttctt tacaaccgaa cggcggttgt tcaacttcaat 16860
 ggtgggaaaag tttaataggt ttcgttctag gcgatactgt acttgtcagt ttcaaattgt 16920
 tagtgaataa tatttttagt gaactgcgag gattcgatta tacgcgaccg tcgccgggtg 16980
 tgccaccgaa accggtagtg acatcgcccc cgctcgtggt ccaagaatgg cgtagccaac 17040
 gcgatcgtga agcgcaccatt gatctagaat tgtcgttttt agattacgaa caatattcgg 17100
 acattggatt gactgcgaac actgttctcg aatatgtagc cgaaaacgga tttcgagtga 17160
 atccttatcg cggaacaacg gatagatggc aacgcgaaac gacaactcta tacaacgacg 17220
 ctaagcaaac gacgatcgac gaccaaaact taaaagatat aattactcaa tttttggagg 17280
 acaacgcttt agtggctggt atagcggcaa gtttcggttt cgattttttg tttgatgtgc 17340
 tcaaagacat gttgaaacgt atcaatacac aattggtgcc gttactgaga cgagttctta 17400
 tcagcggcag tcgtcagttc acaactcgtt tgttgggcca aacttacaaa gccgccgtca 17460
 tccattcgat gaacaagatt gctatcaaaa ccgttacggc ggtcgccaaa gcgatgacta 17520
 aaatagcaat taaagccgct tctgtcattg ggatcgtttt aatcatattg accattagcg 17580
 atttggatt agcgttgtgg gatccgttcg gttacagcaa catgtttccc cgcgaaattc 17640
 cccgtgatct gtccaattct tttttgacag ctttttttca gagcatgggc gaaaataggg 17700

ES 2 555 165 A9

acatgatgga attgttgccc gaatattatg acgatttggt ggcgcaaaac gaaaacgaca 17760
 ccgaccaaac tatggccacc ttcgaagaca ttctaaatat tgccgaatac ctttccgcgt 17820
 tgaccgtcaa ttccaacgga caaatgctgg atttaaacgc cggcgaacct attgacgatt 17880
 ttgatgaaat gactctggta ggtgcyggctt 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 A9

agattcatct catatccatt aaatagaaat tattaaagat gtatacatct cacaagaaaa 19560
 atttgaatat agctcaacaa ctgtacgata taacgcaagc taaacgcaa ttgaccataa 19620
 aacaaactca ttatgagcgt ttgaaacgga tcaccaagga cgccagagaa cttcaagaaa 19680
 tagaacaaca attgcatcag atacgaatgg attttctcaa atacagcaca accatgtttt 19740
 aagtctaatag aagaatggga ataaataaaa ttttaattttg ttttgcatta tattttattat 19800
 tatcaaatac atattttatta atctttgaca ctcatcagtt taattttatt atacaaagtg 19860
 ttatcttttg atcgttcatt attgccgtat ttgtcgtcgt tgtcgtcatt cggattcaaa 19920
 aggcgttctt cgtcgacgtc tcgacaccag tctccgattt cagatatgcg atcggtactt 19980
 ttaaaaactca cactaccatc ggaggatcta cgacgatgac atttttgttt gcgtgtatag 20040
 tcgctgtccg atgttaacgg tggcaggggc ggcggcgaaa acgaacgctt ctgtagatat 20100
 tgttggtggt tgtaatggcg gcgtttgctg acaggcggcg atgtcatttg acgagtcgaa 20160
 tacactcgac attcgaatcg ttcaccgctt ggccaaaaaa ctcgttgatt caattcggca 20220
 aaacgatccg ccgcccagcg cgaagtaacc accaaacgtt ttcgagaaca ttcgctccaa 20280
 atgacgcaat cgcgaatcgc cgggccgcac acgaacaaaa taaattcgcg cgaaaatcgt 20340
 ttttcgattt gggctccggt aatgtagacg acgtacgaca tgttggcagc tcggtcactg 20400
 atcgactcct tcgatgacgaa agaacacat aggttttatt gataaagaat atgatttttc 20460
 aaacaatttc ttgcccgtga cagtttcaaa ttgtgtttcg ttcttgctta ttttgactcc 20520
 ttctatgagc gctcccatca gcatttcaac ttctcggaa ggttttgag gatcggtggt 20580
 ggattcaaac tgaaaaacgt cattaaacgt atccactgta aacggttcgc agcggacgct 20640
 cttcactaaa tcgccggtgc tgaacacttt ttcgttttgg ctttgggtta tgttgaagaa 20700
 cttgcgtaca aacatcattt tattggcgta gctcacattg tctcgggca aattgaccaa 20760
 tacactattt tgtagtttca aattttctc ttgcaaatga ttcttcatga tgttgccgaa 20820
 tatcttggtg tgaacgtgca tgttgggcca tgtgatcatg aaaaattcac cgtaaact 20880
 tttgtaacgt ttcattttga ccatgacgaa aaagtaaaaa tgaacatac cccctttaac 20940
 gagaacgcca atcttgatg tgagtttagg cggtttcaac ggttcgatca ccaccttgc 21000
 gttgacttgc ggatacaatt tgtctatcca agactccaat gaaatgcttt cattcagaaa 21060
 gcccagcgac tcgaacagtt tgttaaaagc cgtatgacac ctagcaccg tcaaattttt 21120
 cttttgcaga ttatgtgtaa atttgtccac ccatgttata gatcgtgttt cggtttgccg 21180
 tttaaagatg cacaacatct tgtcagattc gtcgtactct acaatttcgt cgctgtcgtc 21240
 gttgtcattt tcattgcat agacagccaa cgtcgtactc ggaacggaac tgtctagttt 21300

ES 2 555 165 A9

tgcacgtttg gactcgggtg ctccgttgtc ggcctcgcag tttatagatc gtttattatt 21360
 cattatgggtg 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 tcttgaacg 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 caagatcga 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 gtttaacta gtcttggatc 22800
 ttttcgttcg aaacgggctg tgatcttttt gcttcgagtc atgaccagaa aaaaaaccga 22860
 ttaagtcatc ttgcacacgg ctctctttga aaaacaaatt acgtcataaa acgtgattat 22920
 agaatcgtcc aatcaaaaac gaacacgaat cgcgtcacgc gcacgaaatt tactattcga 22980
 cttgacctaa aaaaacaaaag aacgtattcc acgaatcacg ccacgcccaa acataacgta 23040
 cttttaaact ggtcttggat tatttcgttc gaaacgggcc gtgatctttt gtttcgcttc 23100

ES 2 555 165 A9

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 cacaatccat caattcaaaa catgcctcgt cgacgtcgtt 24120
 cgcgtacgca taattataat gatcgaacaa ttgtttcaat gaagtgaac cggttaaatc 24180
 acgcagcaaa agtttagcag tcgtgttcca aaacggcaca cacaatacag 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 A9

gcgcggaggt caatcaattc gaactggttt ctgataacct aaatatgata gtataaatgt 24960
gtccatccgc agaataatttc tgcagtctaa gtttacaatg tccgaaatat cgcaccatac 25020
catgtatcaa gcgtatattgc aaagatcgtt tttgtcacia aaagattggg tgtatttcga 25080
tataccatcg gaacaattac aaaaagattt tagtctcaat atgacgtcga acgatatgac 25140
tcgtatcatg caaaaacgcca aaacctacaa tatggcacgg cgtatacttg atcgctcct 25200
gccagtcgaa gccagattct atacaatgga actcttgtgg aacagcattc aaccatatgt 25260
aattttttgt ttcttattcg cgctgtgtat acacatggaa gattggaaca gtcacgaaac 25320
tgaccgttta ctggatgaat tgagcttgtt tttacgtcaa cccatcgatg aagattctca 25380
cagagacaaa atgtacgcca ctagttatcg cgatattaaa tttgaatatt tacattgttt 25440
cactgtaggt caattaaaga aattttcaaa agcattcaat aaaatcgtga tgagattcga 25500
ataaatgtac agcataagta aacatgtcgt attattcatt gtatccccag ttacctgctc 25560
atgtggtgta 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
cggacaatt 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 A9

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 acacacgatc 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 A9

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 atttggcgag 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 tctcгааagc taccataact 29100
atltcaaatt ggcctgtcaa atgatcaagc tcaattacaa aagttgtgct caacgccagt 29160
ttagcgattt cgttgtgccg ggcgtgttcg atctgattct cgccgatcac agagttttga 29220
acaacatgtg tacgaattgt acaaacaaaa attcactgg ctacgtggac agcgtatatt 29280
acgactctag ttttgttcgt cacatgtatc agttgatagg actgagtaat ttgtacaaag 29340
aaaacagttg ttttatgaat attttgcaa tgttcagtca tgaacccatg cagactatgt 29400
gtttttctcg agtctataca tacaaaatgt aaactaaatg taatcaccaa ataatgtatt 29460
gaaataaaac caaatttata taaagaaaaa aaccattttt tatttgtatc attccaattg 29520
tacaatgcga tgtccatagt gagttcctgt cttgatccgt ttgccgtgta taaaatccat 29580
tttgatttcg ctatcgttgt gcacgatgcy cgattgcacg gcggcgcggt tcaacgagtt 29640
gagtctacgt gttgacaatt ctaatggatt gtaaattaga gatltttcca 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
agagtttttg tcatcgtcca attgcgtggc gcacaaattt ggcaaattggc aattttcaat 30000
tatacaaaac tcggcggcca acaggcgttt gagctcgaca ctgtgatgcy gttccaattc 30060
gaatacaata tatttagttg aaaatcggtg ccgtttaata acgtccgata tagatgtaaa 30120
acttgccaaa aacttttcga atgcaacgtc gttccagcca cgattgattg cggtcgcagt 30180
ggcgttttgc tgttgggtgt taaaatctaa gccgctttgg atcaattttg tagtgatgcy 30240
tatgctcaat tgttgcccta gagtatagt gttttcgtag ccgcgttccc ataacacgtt 30300

ES 2 555 165 A9

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 aaacattgcg gtcgtatcgt ttttcttcac 30720
 tgatggtggt gaagcggcgg ttgtcataat atattaatta ttcgaaagtg ttgcacgcgt 30780
 gtatttgcac attatTTTTG atcaataact aaagtgacaa tgtcgaacc gagcacaacc 30840
 attaatagcg ccagtactat taccgtgcta gataatgaag agtactcgc gcgtttgaaa 30900
 agtattaata ctatagtcga tatcgccaag gaagccatcg aagacatggt taagtacaat 30960
 gaacttgaac gtgacgcgc cgattcgcct 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 tggtaaaacg 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 ccaactcgatt 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 A9

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 gtcgctcaa ttttctccac gcgttgattg ttgatttgtc taaagtacac 32400
 atagattttg tatacgtaaa agtttttatt gcggcacggt tcgattttgt aacgtttgcc 32460
 atcgtacacc caaccgattt tgacattgga cactaccacg cctacgatga gaagcacggt 32520
 gccgccttcg acggtcacgt aattgttgtc gttgctggtg ttgaatttca caacgggctg 32580
 ttcgtttttt gcgtacagca atttgccttt gagtttgttg attttgttgt tgtacagttt 32640
 gataggtagt tttatgtccg gtatgtaggg atcttcggcg gtctgcaatc gatcgtcacg 32700
 taccaacgtc caaagtttga acattttgtt gttgtgcaaa atgtgaggtg ccaccacaac 32760
 cgaattgcc a ttgggcaaca tattcaaaaa acgttcattg tcatcgaca aatcctgata 32820
 actcaaaacc ggcattggcg ttttcaaatt ggtcaatgac acgatcagtt taggcaccgg 32880
 gacggtgcag aacatttgcg tatacccttt ataatagtac tgcaccaatt tggacatcaa 32940
 acaaacgact gtgtcctttt cgattattgt ggccacgtcg ttgtgctgct gcaaaatcga 33000
 attggaatta tgatactcgt atgcggtgag cagcgctgta atgtgcacgt cgcgtatctt 33060
 aagtttccgt ttgatgcaca ccataccctc gtgatgggtg acaaacaaaa tgttgttggc 33120
 taatttcagt tctactggac acatatttcg tttgaaataa tagaaaatcg tttgtaaate 33180
 agttcgtcga caattgaaca ctgtgggacg atcgttgaat gcgatcaaga gtaaatecgtc 33240
 gttgttgcg ccgtttgcg atccaacatt gtttctggtg tcgcttctgt cacgatggtc 33300
 caaatcgttg ctgccaacc acgagcagtg aatataaat ttcttgcga tcaacatacg 33360
 aaaacgttcg gcgaccatga tgtaatcgac gctcggcaaa cggacatcg gacacaaaaa 33420
 aaatcttttt ccagccacag tcatttcgcc gtgaaaaaaaa ctatccaca acttgacaaa 33480
 atcagattgt tgcagagca tatcttgacg catagtgtcg ttagttatac gcaccattc 33540
 gttgcctatg cgatatttga gcgtgggagg attgatttca atgttgttgt tgctggaatt 33600
 gtcttggtaa ttgacaaaat 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 ttttatttga caaactgtcg atttgatagt ttatttgtgt 33900

ES 2 555 165 A9

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 aactttttaga 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 cagagcgcgg aagaagcgtt 34980
 cgaaaccgaa aacgccaaga acaataaatt caaactgacc tggtagctg aactcaaat 35040
 gtatccccgt attcattacg tgcccaatat taatcccac cattatgata gagttcaaaa 35100
 ttaattcga aaacataaag ctgctcgcac cagtagtttg tcgttgcgag cctgatactt 35160
 gttggaatta ataaaaatac ttttctgatg caatcaaatg actatattaa tcatctaac 35220
 caacgattat tgccgacatt ttgatatgaa aacgtcggca ataategta ttacatttta 35280
 agactactaa caatcatgta tccaaattta attgttgta tcgaatataa tacgacgca 35340
 aaatttaaaa attattccaa ttacggtacg cgtcgcgac gttatatgaa acgacattgg 35400
 ccaaaatcac taacgaatac gaatacatta aaaaaattcc tatactagta gtccattaca 35460
 attcgttatg aatcaattta ctgtttctac ctaggccgtt gcgatttggt ttcacaaagc 35520
 caacatgatc agcgttgagc aaatcgccgt tgtccgcatc gatttccat gcgaataatc 35580
 cgccgagtct acgcttaagc acgtattcgc ctttggccag taccgatctt tcgctgtcgt 35640
 acgatattaa gtcgccagag gcgcggtcga atacgtacgc agccttggcc acgtcgtcga 35700

ES 2 555 165 A9

atgCGtattc gtaacgcgaa atgttttttag caatctgtct gtagtcgacc acgccgtttt 35760
cccatgtacc cgtgatcggc cgcacggcta cgccactgaa tggattgtca ctgtcgtagt 35820
tgtggacgcc cgtccaaccg cggccgtaca ttgctacgcc caacacgagt ttttttggat 35880
tcaactcgttg cgcgagcaaa gcgtccacgg ccacgttggc ggtgtacggt tcgttagggt 35940
tccacgcgga accgtacagt gccgtctgat gaccgagatc ggtattagac caagctcctt 36000
tgaaatcata actcatcacg aaaattttat ctaaatactg ttgtgctcgg tcgtaattaa 36060
tcgCGcgat cttgtctatg ccagcgtata tcgctgtggc gagttctaaa gtacgattcg 36120
tttgtatttg aacttgatcg agcatggcgc gcaattcgcc caataaagcg atatacgtgt 36180
tattgtcgcg ttccacgtcg ccaacgtttg gattggcgc tttgccgcc ggaaattccc 36240
aatcaatata gatgccgtcg aaaaatttcc atgtcaacac aaattcacgc acggattcga 36300
caaaaatttg tcgCGttcgc gcatcgtgca tatgatagaa gggatcggac agtgtccaac 36360
cgccgattga tgccaacact tttagattgg gattggccaa ttttgctgcc attaattgac 36420
caaaattgcc tttgtagggt tcgttccatg cgctaacgcc tgtttgtggc ttttggagcg 36480
ccgcccacgg atcgtgtatg gaaactttaa aattgtccct gccagcgcac gatctttgca 36540
acgcttcaaa actccccgtg atagatttta aactgtcgtt tataccgtca ccgccgcaaa 36600
tcggtataaa tccgtataaa atgtgcgaaa ggttcggcgt gggcactttg tccacgggaa 36660
aagatcgacc gtaaacgccc cattcgacaa aataggccgc tacgggtgtga tcagtgttgt 36720
acgtatacgg tttattgttt tcttgccacg tgtattgtaa cggttttaa tgtttaccat 36780
cgggtgtctgc gatcacgact tctacggttt gactagccga acagccgtcg gcattgcaca 36840
gttttacata catcgaataa cgaccgctcg tattgtaatc aaaagtagca aaacgatctt 36900
gcgtcggacc ggtccaaacg ttgattactt tgctgtctag tttattttct agatacactt 36960
gagcgatttc gccttgttcg cccgaccata cgctccatga tactttgata gttacaaacg 37020
gttgagagtt tactaatgat tcgtaagcgg tggcttgatg atttatttgc actaaagcgt 37080
aactgtgatc ggcccagtct aatgtgggaa cgccgggtgg agcagcgtag ctatgtaata 37140
ttaaataact aaaagcaaac aaatacaaac aataattatt catatttatt ttgtgtaatt 37200
tatagtactt attataaaaa aaacatatta aaacaccaaa ataatcgtgt attatttaat 37260
tatttaaaag atataacagt gaataatgga aagaaacatc gatcacaanaa 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 A9

caatagcaag cgcttagcaa tgcgaacatt ctccaatccg tttcgaacga attcgaacag 37560
 caatacaaaag gaaaaaaaaaca ttgttcacaa aacagagcgt tatgtgtagt gttgtgaagg 37620
 caaaattgac aaatgtttat agattcgttc ttctctgcta aatcttcgca aatgatttgt 37680
 tcaacggcca gtgtttgtcc gttgacagct tgcagccaac tgcgaagac 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 ccatgacgcg 38760
 agtaagattt tgcgtattaa cattgtattt cacaatctcg cgtatcaagt cgctgtagtc 38820
 gattttacac tcctcgtttg aatccaatcg taaaaaagat gacaatgtat gagcagcgtt 38880
 tgacggattg ttgaaggcta cttgcaaact ttgtatgtaa gcttgtaaac ggtctattgc 38940
 ttgttgatg tacggcacgc tgcgggacg 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 A9

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	ttggacaaa	ctgacgtgct	gtcgtcata	ctgaaagaca	39720
attgacgat	cgtgcaagac	acttatataa	ttttaaagt	catcgacaaa	cacgggtgcg	39780
ctaaatcaat	gtgtatcgg	gaaatcgata	ccctacagac	cgattcgatt	tcaaagaca	39840
cagtgtccga	ttcatccggt	acgagcgaat	gtcgcagtga	ttgaacatat	gtgtgaagac	39900
gaagatgacg	acgacgacga	gaacggctcg	gaaacacgat	ataccgatca	tgtaacattt	39960
ttggaatcca	catatcaaga	ttggtgtagt	aggccatatt	ttactttggt	gctcgtgcg	40020
caacagcgaa	attccgaaaa	acgacacaaa	tatttgaatg	ctaccgatat	ggcgtgcacg	40080
gtcaaattga	aacgtgtcgc	agacgatgaa	aagtttttca	ccatcgatca	agccggcgaa	40140
cgtaacatgc	acaccatacg	tattgtaata	aaatctttga	tggactat	tcaaaatgcg	40200
gacaaatatt	tcgttttaat	gatcgacgaa	caacacatcg	atgtgatata	cacggagtat	40260
cgggcggtgt	tgttgcccc	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	agcgcgtg	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 A9

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
 tgtttgtggt 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 tcagcggctg cggtttttgg tatccatctg ttgtttagtt 42480
 taacataatg acgtgtgact gtttcatagg ccgttttaag tgcggcatct tcgtcgcag 42540
 cgtgcaattt gtgatactga tgaaatgtac gacgaaataa ttgccgcgct tttgccggca 42600
 tatattcggt ttcgatcatt ttgtctagat aatacatatt atttaaaatc actccgtttc 42660
 agattcggtc gtgtccgtgt tgtcggtttc gtcgtcgtct gttgtggtgt 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 A9

tatactcgta tacatagtta taatcttgct atattcttac tttatagtaa cgttttaatt 42960
atattataat gtatggtgac ctataacggt tacgataata atacaatttt tagtaaagta 43020
caattattta ttgagattca actgaacagt tccaacttta ttattaatca caacctaagt 43080
catagtatca caaccatattg acgggcaagg aagcggcgac ggctagtcaa atgagtcgcg 43140
tattaacgaa atccacttca tcgattccgc tgtcgatacc ggcaattggt gacttgtcgt 43200
tttcatcgtc gaatttggtta 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 cagcagtcgt 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 tttttgtgta 43800
tatgtgtgcg tacgtgtgtg tacacaatac tgctcaatat gtaaattgta tttattaat 43860
cccctcttat ttctttacat gcagtattat agctgagcta gttgtataatc tgacatctaa 43920
cgtgttgcta ctacacaatt attgtataaa aatgaatggc aaaaattcgt caaacacgtg 43980
gcgcactatc actttgaccg gtcaccaaatt atggcctgta ctattgagt ttatgcaaat 44040
gaccgacaac gaaaaagatt gtatcagaat aaagaagctc atccagtcgt atttgtaaa 44100
cgaacgtcct ttaaaattaa catattatgt aaaataatgt tattgtattg tacatacttt 44160
attgtctaca tgtgtatata tgtctgtgtg tgtgtgtgtg tttttaaatg 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 ataaaaatta atttttacaa cagtttggtg gagcagctga tctctgtgta 44520
ctcggactgc ggtcatagaa acgagcacac aaacttgctg agtcgaatct tggtagccac 44580
cagcgttgct atcactgatc taccctcgaa cgtttttttg aaaaaactca aaactaaccg 44640
tttcaccgac aatatagact acttgatttt accgaacttt gtgctatggg atcacaattt 44700

ES 2 555 165 A9

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 attacattt 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 A9

tttattggtg tcgcgccaat cataataatc gggcaaactg atgtcgggcg cgcctttaac 46560
 tattctatct tcgcataatg tgtagtggtg gctaagattt aaaaaaaaaac cagtgttcga 46620
 gtgtaacact tcgtctgggg tcttgctact aaatttggtc acaccaaatt gagccgatgt 46680
 ggaaagcgag tcggtattgt tcttggtatt caacagattt tctcgatttt gagaattgat 46740
 tttgttcaaa ttgtctttga acacattgta acggtattgg tattctttgg gatcgtcgta 46800
 gcttttggtg tattgctgta ggaaatgttt gaaataaatt tcagattgat ctaaattata 46860
 atacaggact ggcactggcg aagacaatgg cgggtggcgac gacgacgat gcaaagatat 46920
 ttcacacac acgacaaacg tccacaacaa ggacacaaat gtaataattt tatgcatgat 46980
 atttgaatgg tacttgcgca taaaactaaa gtacctaat tatgagcatg acaggcacga 47040
 atcaacccaa aggtctaagt atattaataa tagtatttaa tttactcaa agactatcga 47100
 tattggtctt tgtgtctttt tgtaggaaa ctatttgctc tgatagattt tcgttaatgg 47160
 cctgtatttg agctgtcgta tcggttttaa tagtgtttaa ttgagtggcc aatgtggtga 47220
 gttgtgtgtt taaagatttt acgtcggcac tgttgacgct cattgtttta gttaccgct 47280
 caagtttgg agttatatct gaaacttgag attttacgtt atcaaaatta gctatcgag 47340
 cagtatttac gccagtgacc gctttttgaa tttcatttgt ttgcgtttta atattgtttt 47400
 caattttatc ggctgtcgta ctaacattag taacaataga ttttacagta tcgtcaatag 47460
 tgctgatttg atttaaaatt ttatctatcg gcatttgagt aattgtggtg ttcaatgttt 47520
 ccatagacga cgtggacgcg ttcgtgtctg ttttgacggt ttttaaacgg tcgtcgacat 47580
 ttttaatgtc 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
 acggcatcgt gacgttgcca tcgcacatac aacatgaatt gggctctgctg aaaaggaacg 47880
 accactggta taacataaat cattgagttt gcgcatgacg aatcaatgct gttgtttgca 47940
 attagtttgc tgccgtttcc cccgatcagt tccagatcgt tccatgtcac ttgattgta 48000
 tgtgaccacg cacgctttgt aatatacact tcaaaatagc ttggttcgtg caccgttgc 48060
 gggcaaaaagt acaaatgtgt ggcgagtcca cgactataca acgaatcaac gggccagtac 48120
 aaagtgtcgg gacgccaatc cggatacggc tcgtccatgc ccgatttatc gccgaaattt 48180
 ttcaaacgat cgttggcgcc ggcagcgcac agattgtttt taacaacatt gtcgctgacg 48240
 tgttgtgcat cgttataatt tggacctgcc aatgccgctg attcaaagta ttgttgaac 48300

ES 2 555 165 A9

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 ggcaagtffc gaatgaatga tgtcatttca ttaataatt atgtgggata 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 acaaaatttt 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 agtcgaaaaca 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
gcacgttttcg aactaaaaga ttcaagacta gtttaaactt gcgcggaaaa cattattttt 49740
agagatgatg taatttggtt ttgggtgatg aattgaagca taagatcacg gcttgtttcg 49800
aacgaaaaaa cttcagatta gtttaaacad ggattaacca caagccatat gtagttgatc 49860
atgccaatc aggctcataa taatttcgga tctcgttgta gtgagaccta tttgtacct 49920
tttgaataac tttgttaaaa atgtctctga ctaaaattca attcggtgat aaggaggtcg 49980
agacttacac cgtggacctc gatggtgaaa aatggatggt tgccaatccc tttgccgaag 50040
ccttatctta ctctaagtgt aacagagcaa ttagagtaca cgtgagtgaa aaaaaccaac 50100

ES 2 555 165 A9

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 gcgacgga 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 agtgtatfff agaaaaata cgaccagacc 51360
 actgcggtct ggatgacgtc acgctacatc cgttatcaaa gtttataaac cgcgcccggc 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 cgccttgggtg gaatctaaca 51780
 acggactgat gaaagctaac gaacgtatcg aaaatctcgc caaccgatg gcggacatcg 51840
 ctgaggacgt gattgcaaaa ccgtcggatc cgcagctgct gcactcgctg gcggtgtggt 51900

ES 2 555 165 A9

cgatgggcgg cgatcagtac gcgttcctac ggccgcacaaa gcgtagtttg aagcgcagtc 51960
 tcgatcgctt gagtgtggac gaaaaggaca tcgtattcaa gagcgattat gtgcccatt 52020
 cgatgaacgt gctgaacaaa gtttaaggagc gcctgccgaa agagaagtac aaagcgcgcc 52080
 acaatcgcac cacgctacac gaagacttga cgcgcgaaga cctgttgcag gcgatagaat 52140
 cgaccgtttc ttcgcgcctaa gtcgccataa ttgtgaacaa ggcgacgagc aatatcacta 52200
 gtattggtaa taactactacg aataaataga gtcgctgtac atggtcgttt tatttttacg 52260
 ttcaatttat ccattaagac ccattgtact ccacgcagga catcgagtgt gagctatatac 52320
 ggtacgggtg cgatgacgtc aatccgtacc gatacattac ttttagtatg actcacaact 52380
 gctctcgtgg ccgaacgacg caatttgttt tttgagtagt gtcggtgca 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
 aattatgta ttttgatttg tcacgacatc gattctattt atattcatga cataaacac 52860
 aatgtgcca ttattgaaaa gtttcatcat ttattcgtac tatagtccag tggagtatat 52920
 ataacagtg ctgttttatt gaaaacattt acagtcatgg agcctaccac actgtacaag 52980
 atcgatcgcg gcagccgagc tatgggttat gacatacgat cgagcgacta tgattatatt 53040
 gtgttttcca aatgtactcg tgaagagttt ttagaccatg tgtttgatag aaaaaagttt 53100
 gtgaataaac attgcaaaaat caaaaacgat gatgtcactc tgtccaattt gtttgcgga 53160
 ttgaagggga tctacaatgg caactacgcg cacttgcaaa tattttctga accgcgacac 53220
 tttggagttg acgattattt tttatacaag tttgtgaaaa ccgttgcaa actcagaatg 53280
 ccgcttatac tgaaaaccat gctaaaatac aatctaaatt ctgaacatgt cacggccaaa 53340
 caggctctgc aactactgta caatgtgtct tatgccgatt atgtactgag gcatgggatg 53400
 ccagaagggga tcgttagaat gccagcagtt ttgtgcagta ctgttgcaa aatgcgtac 53460
 gctactttga tgcgcgacg tttggaaaaat 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 A9

aacatgagtt acatctgaca aaaaaaaatt attacaaaac accattactg taaatacact 53760
 tcgaatcggt cgactatttt tgctcgacac aaacagcatc gtttacatcg tgctgcgcaa 53820
 attttgcaag tcattacatg acgacacggc ataaaaacaaa cctgtcgtga ctggtcgaaa 53880
 catattttgc acaaactatc atcttcgttg gtggtgtttt tgttggtaac gacaagatca 53940
 ttacgatcgt ttccgtcttc ttcgctatag tttgatttgt ctatatcgat cagagtaggc 54000
 gcggaaggaa tcgattggtc 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 tagactgctg ggacacagag agaataaatg tgaccgaatc 54300
 gagcgcata caacttttaa catagtaaat gtgcaaaaat tacaacaata tgtgcttgtt 54360
 ttgacattgt aatataattc agccttggcc agtttttggc acaagtcacg gcttaaattc 54420
 acatgataaa atgtaataag acgattgtct agaaaatgat acggcggcgc caagtctgct 54480
 ttgattacac aatccattgc cctggcggtg 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 tgtgttgcca gcaaaaagtgt caaaaatttt cagcacacta ttaccaccga 54840
 cgcgcaaaca atcaagtata atctcgact gtttcgctat tagcggtaac atgatcaatt 54900
 cttgatcgtt ttctttgccg taaacgtcta taccgcccgc ggccacgaca agatcacatc 54960
 gatgtccgca cagcatgttt aatttgttct gaatgtcctc ttcgaaaatg tctccagtgt 55020
 tggcgtctcc gtaaacggca cagaagttcg gcacagacac attatagtca agatggttgc 55080
 gtaaagtgac gccgtacccc tgactgttta acgtactgtt gttggaata tagtttgcaa 55140
 attggcccgg tcctccgcac aaatccacat acaatcgtac atttcgacac agattgaaac 55200
 gttcgtcgat ctctttcatt ttgtgccaac agcgtcggtg acgatgtgat ttacgtttgt 55260
 ccaatcggtc gcgtgctact ttaatttgac tagttgtgaa ttcgtcagat 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 A9

agtgctcgat taaaaaactc actattaatc agcagagttt ttttgtgat ttcgtatacc 55560
 aacggctcgat tgtagtcaaa gtttgatagc ttggctttat cgaaattagt tcggtaattg 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
 aaatcgtagt agcaatgcga agacgaagac ctgttgatga ccgtatgcaa 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 tgaaaaatgaa aacgatttgt ttgactgtat gtacaagtct 56400
 gaagagaaat atttcaattt gtaccgtatc aaatgcaatc acaacgcaa caattttaa 56460
 agtttgtcac tgctcgtcga cagtcaattg gagcgtctcg aaaccgacga cagtatgttt 56520
 gaatatgaat ttcaatacga ttacactggt aatattagtc gttcgaacaa gattatacag 56580
 aaacaccgag ttaccggcaa ttttacttcg gagagaaata tctatcagaa ctccgatcgt 56640
 tttgtgatca gttacgacac ggctaatagaa aaaatcaaga ccagcatcta caatcgtagt 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 caaaaaccct ttgaaattta 57000
 tttcttataa tttttttggt atttcttctt gttcgatggt ttcaaacgaa ggtaaagtat 57060
 taagattttg agcgtattga gcaaagtcgc tatctattat tgcggtcatg tcaattggaa 57120
 gaactcgggt gatattatat ttgtaattaa ttaaagtcaa ataatctctc aatccaatgg 57180
 cacgaaccaa tcgagtgtaa ctttttggtg gtaaagtttt aggagacgcc tgtaattcta 57240
 tgagagcatc gtctaacgct cgttgtgcaa taatcggatc gttaaataata tcgttgaaca 57300

ES 2 555 165 A9

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 atgTtgttTcg 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 ttcgatttTcg cgcgcgatta cgtttacttc ggtttctagt tctttatatt 57960
gttcttcgag caaacggTtt tgatatgtga cggTttcgTt agTtgtttcc gttttaatat 58020
aattgtccga ttcgattttg catcgTtttt ctaattgcgT gtaattcgTt tcgatagtta 58080
tcagacgTtg tttcaattga tcacgTtcag ttttgattTg ttcgtagtct tcaattttag 58140
cgTtggcccg tagagtgtct atttTgTttt tttgttTcgTt gatttgttcc cgtaaacttc 58200
tcaatgcggT ctgttTcgTtt tttactgata gagtctttTcg gTcgacattg gacattagat 58260
cgatcaaacg ctccgTcaga ttagtgagaa acgtaggtga aacgtccaca attgtgctat 58320
aatttaaatt ttgtaattgt gccgTatttc tgtcgcgagc tatgattgcg tcggccaatt 58380
gattgtaact cgatttTgtac aattgcagcg cttcgacacg atcgTtgacc gacgtcaata 58440
tgtattgtaa attagtTtTcg 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 gtgagaccgg ccgatgtTgt cgttgccggT tgtgcgTtTcg 58920
gtggTtgaac tggatactga ttgatcactt gtacaggcgg cggTggcggc gcagatggTt 58980
gcgTcggctg cgccatattg ttttggaccg gtgttccgaa cgcgtcaaca ctgttTcgcta 59040
acggaacgTt tgaattgtaa tcgtattTgt aattgtagTt gtgtgtaatc tgactgtgca 59100

ES 2 555 165 A9

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 tategtcgtc gctacaatgt 59640
 tcacactaac aacgagtgta gatacaaatg taaaagtat aaaacgttcg ttatgcccg 59700
 tttgcgcgga tcgtacaacg aacgtatcaa catagttcat tacaagagaa caccgggtga 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
 tatttctcat aaagtgaatg tggttctatt tcacaaggca ttgatcaata cgcgctacga 60780
 cgaaaaacgc aattgtaccg tacccgaacc gtattttttc aataaacacg atttgcgggt 60840
 gacctcgggt cgcaaacgta acgccgccgg agattcggtg gacgatcagc aaatggtcga 60900

ES 2 555 165 A9

tttagagtctg ttacagcggc ggcccgtccc cgtagatatg ataccttcga atgctgtaaa 60960
 attgtgctggt aaaagacaac gctgctgtga caaaggcggg aaagtgctgg aacctcaacc 61020
 tggtttcaag caatgggtgg tcaccttggg 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 atacaagtgc 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 ggactcgc attgctgacaaa 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
 gtttgccgat 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 atgtatcgtt 62640
 gttttcgatt accactttag attctttatg tattttgtca cgaatttctt gcaatctggt 62700

ES 2 555 165 A9

tacgattaat tgacaatcat tcttcacatt tgattgttgc aaagaccaa aatgtacttt 62760
 attaccgaca aaatcttgta tgatgtagtc taatagttca actacggtat gaacaaactc 62820
 tttgtagtca tctgcagtta cattatcgtt tgatacgaat gcaacaatta gattaattaa 62880
 tttttttatt tgttggtaat acgcaatgta gttggttttg aggatttgtg tgttgttcga 62940
 catttgttcg tgttggtgtc aactctcgtt ggaacaattg gttgaagtca tgataaataa 63000
 taacaagcaa aatttttata tagtcttata ataatatatt taattacatc atcgtattag 63060
 cgatatacaa gagcattatt aaattcttgc accataaatt cagcaatcgc gtgtatttcc 63120
 ggttcggtca aacgttcgtg ttcaatatag ttattgacta tacttaaaat gtagccggtg 63180
 tcgtatattc tgcaatacaa atattcaatt tggctctgtg acatattgac gtccacagcg 63240
 ttcattatgt tggccatggc ttcgacgggc acctgttggt cgacaaacat ttggagcaca 63300
 gtgacgagtt tgtaacgcaa cgtgtcgtcg cgttccaagt ccttgagagc atgtttaaag 63360
 tgtggtggtg caaaggccac ttttgtgact actggcatcg aagtggcaat ttgagtgaca 63420
 aaatttttga tgaaatccat gcttctcaat caatagaact tgtgttctta tttattattg 63480
 catcgaacgc tctttccaat tctcgtttct tttttatact cttagattta ccggtttgta 63540
 agtccgcccg ggtcgaatcg ggtttgatat aatacacgtg cagcatcatt ataaaaataa 63600
 aaaacagcaa caacaagaaa aacattaacg tgctgaacc ttcgtttttg tcaaagatga 63660
 acccgagagc tattaaaaaa agaaacgcaa aatatatttg cattttgctt caattgttgt 63720
 cgaaacgtac ttattacaaa tacttaatta aaagataaca aatcggcatc gtcgccgcta 63780
 ctgatattgt tgttaaaatc gttgccgctg gtgttattat tactgctggt gccgctgctg 63840
 ctggtgtaa tatcataatt tgaaatattt gcgccgcttg ggttttcac aatgatacgg 63900
 tcgctgtttt cgtcgtcgtc gtcgctgctc tcgtcattgt cgtcgtttc gtcgacacca 63960
 acatcgtatt tgttcaaata atgtcgcgtg ctggccgatg attcgtggtt catgagacgc 64020
 gcaacttttt gcagtggtcat accattattg tacaattac tactcaaata atgacgtatc 64080
 atgtttgaac gtggacggtc catttctaca ttggcttctt tgagtaggcg cttaaagtct 64140
 ttgaatggag tcgaagtgtt cttggatata tttaaaatat tgggattttt tatatagatt 64200
 tcgctgcca attccaatgg tttttgcttg atactattta gagaattgct tgtgcatgt 64260
 tttttccttt tcaagccaat agtgctgcgc agttttccgc gtttgatgag tgtggtgaga 64320
 tcgtccacgg acaaatgacg ggcttcgttg atacgcatgc ccgtgccgag cattatacaa 64380
 aacacgatag ctctcgtat cagaccacga tcgtggacaa attcactgct caaatgtttg 64440
 attttcttt ctatacaatc caatatggtg ttgatgattt ctgcgaaaac tatatttttt 64500

ES 2 555 165 A9

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	atataacaaa	ataatacaat	gcatacaaca	gtacCATgac	gcaaaacact	65100
gccagcaaac	taatcaacaa	tatattaccg	atccatgtgg	aattattgCG	tttctgatag	65160
ttggatcgat	acgatgtcaa	atcgTtGtgg	ccgagtatag	atTTTgtcga	cgaatcgtca	65220
gtgtTgttac	ctaagtcggc	cgcactctacg	ttaaaatcgg	atatagccaa	ttttagcggga	65280
atatagtcca	ctttgtcgTt	aactccgaga	cgatcgtagg	gtatatctaa	attcatattt	65340
ctgaacagTt	atgcgtccaa	Tgtttttcaa	caataaaaac	caatgtataa	Tgccccaaatt	65400
ttttttaata	atTTTgtTttg	tagcttaact	tttgaaaaat	gtaacgacgt	aacgcttCGt	65460
tttgaaacgc	taactctgtt	aaactctgct	gacaagaagt	acgattttgt	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	TgtcgcCGct	cacgttttcc	gcgcctttgt	66000
Tgtaaaattt	ttgggcataa	ctcggcaaca	cattatacac	gaatgatggc	Tgaaatatat	66060
tttcggcaac	ttcactaccg	cccaattctt	Tgcgcaaacg	Tgaataatgt	ttgattaaat	66120
tttcatcgct	atcgaaccgt	ttgaccacgt	TcagcctaTt	cggatgcgat	Tccacgcaca	66180
aatcgcgtat	ggTgttaatg	agcataatca	tttgcggTgt	caaatgcgac	atatcgTttg	66240
Tcctataaaa	TcTaatgata	cgttcgacgt	aatcGacaca	tttgttggtc	caagcgtccg	66300

ES 2 555 165 A9

aactagattc ctgcagctgt ttttgatgct gctgatgctg taacgctgta gtgacggcgt 66360
gaggctgcga cattataatt tatcaatttg tgtggacagt aatttatcgt cggactactt 66420
atcatataat tgttgttcac atacaataat atcaaaatga 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 gaatatattgc 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 A9

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 ccaatttact 68640
 aaaaaacaaa ctgtattatg acaagtttgt cgcaaatata catttgccta aacaaatcta 68700
 caatagcgcga 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 cgacggcaaa caataaatt tctgcaacga 69000
 tccgatgtcg gccactccta gtttacgtca aacgctcgat ggaaaaaat attttcaatc 69060
 catcgttgtc aaagtgggca gcgattcaga ttatcaacag caatgtgttc ggtacttggga 69120
 cgagatcgat caaaatttgc tagaattaga tcattttgcg gcatcgtata ttggcgatat 69180
 actacacaaat gacgaatgtt ctacactttt gacacaaatt catgattcat atactacact 69240
 ttccccaaaa tatactacac tcgactctaa atatacgtac gaaaacgtaa aaaacgaaaa 69300
 attcgtcgaa caatacggga cgaatataca caaaaatgaa cactacgatt tacaaaacga 69360
 aaaagatttg caacctcttt ttgatccatt tgtaaatac gaaactgttc gaccgttatt 69420
 taatccggtt gacatggatt cgccgccgat cattgatagt gaaccgaaa acaatcctga 69480
 atttaatcct aatcccgtac ccgaaccgga acaagaagaa ttgatattga aaaacaaaac 69540
 tgtaaatttt gcatgtttct attctttacc tattttcaaa ttgtctgcgt gtcatttaa 69600
 caatgaatcg ttgataatta acatatataa tttacgaaaa aaagtggaca taagcgccga 69660
 ttgtatcaac gccgccggtt tagttaacat cgtaatttcc tacgcttacc tgggcaacga 69720
 tattggttgt cgttgcaagt actcaacaga aaaaggcttg catattgaac gtgacgataa 69780
 tccgattgtg tatactaatac tcgacacaca atcaaatgac ggaataaaat ataatatgta 69840
 catacatcgc aatggaaaca attttatagc atgtccacca gaattgctta cggacacttt 69900

ES 2 555 165 A9

tgagtgtaac	gtcgaaaacg	acagaatgta	tattatgcac	aacattcaac	ctgaatgaat	69960
tcaattaaca	tgaaatttta	atthtagagc	agttataatt	gaaacacaaa	atthtttaaa	70020
ataatcattt	attatataca	tataatthtt	gttacataca	acatttagaa	ataaatatat	70080
atatatattt	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
aatttagtht	gthttgcca	aagcgattgt	atagaagtgg	thttthcaat	caactcttca	70500
atatgthttat	thtgatctgc	tataaactgc	tcataggcgg	tattatcgth	cgtagtaacg	70560
ccactatctt	ctgacgtgac	actactthttg	taaatatctt	tggccaagct	aactatatcg	70620
atagthttgta	cagtatcatt	tgcagatgtc	gaactaatgt	tccgacattt	aacctcttca	70680
atatcagtgc	tgcacattgt	actaacaaca	thcactgtat	tcccgctgat	acagtaatac	70740
gaatathttaa	tattgatcga	tctgcacaga	gggcacttga	caattagtga	thttctgcata	70800
cgthtcagac	acatggtaca	caacgcatgc	agacatgatt	gcaatacaat	caaaggcaat	70860
actaacaatt	cttgthtgatc	gttattgtaa	atagthggcgc	ggcctaagca	cacacaacaa	70920
thcactgtaa	tccaattcat	tgcagccaaa	tagtagactg	aatgtgaact	gtaaatgtht	70980
tggthtttat	agthccgagc	cagthgtgata	aagthagatcg	thcacagtctt	atcgtctctgt	71040
gctgattatc	tgtthgccta	aaaacagcgg	aatathaatc	tgataaagth	cgthacgtga	71100
taaththttgt	tggagagcgt	tggcgttgcc	thgaaactgt	aacacgthtt	tgaththgcag	71160
acgththttcg	thgaccccat	acaaatatht	gggthgtact	gaathgtaca	aacgcaccga	71220
ggccaataat	ccttcgctgg	thtatgcgaca	agthgttacag	thacgcaact	gthaaatctt	71280
cgtaccaatg	gtgagactth	caggagctac	gcaththacgt	atcaggthtt	gthatgaacgt	71340
gggcagthacg	thgaaacgcaa	gatcgtctt	gacgcttaga	ccaaaactgc	gcgathctgt	71400
ggtathtagth	tgggcacagth	aagcatcggg	atthgthgaga	gcgagcactc	tcaaagthgct	71460
atthataat	tcttcgacca	cttcgggtct	gaathctthcg	thacatgcgta	gthgtthggca	71520
aaththcgtth	tgtthctctt	tgtthgtcgta	aatcatgtag	aacactaacc	gthtcggcggg	71580
accgagcagc	gacaaatthga	gtaccgthtt	gthagthgtt	tgactcggta	tcaaaatacg	71640
thcaatgcct	tccgctthgt	cgtccaccag	actththgcct	actgtacgat	agthagthgtt	71700

ES 2 555 165 A9

gcccgtaccg tccggaatgg cgagagcgag tttttccatt ttaaagaatc gcgacgcatg 71760
atattcgcac acgaaccatc cgtcatcgac ggtggcgtcg gacgaacatg gactcgaata 71820
ttgatcgcaa aaatccaacg gtttcacgga actaaatacy caaaagttgc gcagtcgtgt 71880
agttgccgtc ggcacggtaa caagggccat ggcgtagaa aaagaaatct cttatacaat 71940
aaacttgagt caagatctat tgtatataat tttcaattct tatattgtaa aacacatgga 72000
ctaccgaaca caatactgcy accttatcga ctgcaacgat gtacgaacgc gattcgagag 72060
cggcactggt cagagtgttc tcaaaaaaaaa cgttgtcatg aaacgattcg ctctattcgt 72120
caacgacacg gcaacaattg ttggtctagt cgtatcgccat agcatcgaag aagacatcgg 72180
tgacgtgaac aaattagatc ctcgattgag aagaatagtt cgatgtcaag tgtatcgca 72240
tcgtcaatgt ccacagatcy aaataaaatt cgaacacatc tatttgaatc aacacatcat 72300
ggaccggttg gattcgtgtg tggccgtcaa gcagatgaca cttctcaatt tgttaaactg 72360
tactaacgat agtgttataa aaaattctca actcggatcc gatgaaatcc ttgccaatat 72420
tcgacttgaa tacgaatacy aaactgaaat tgccgatgtc gcggtgatcy atcgactatg 72480
tgttttggtc caagaaatgg acaaactttc gcattatcaa aacattcatc cgttggttagc 72540
gtacacgacc atacaaaaaca atatcattta taggaaattt attgacgaac gtttattggt 72600
tgatagtaac ggcgccagta acgaaattgt cgatttgaat atttataaat gggcactaaa 72660
attggacggc atacgtggca gaggcttctt tactcaacaa ttagtggca tctttatgga 72720
cgacatgcaa ctgtttgccg gacacttgtc gtctccgttt gcggtcaaca atgttgctgc 72780
gtttcaatgc gaactgttac ccaacaacag gttgtatatac acagatttgt tgcaactttt 72840
caaatacgtg tacaacaata agaccaata cgaatgttct ttggacgctt acgatctcga 72900
tccatatagc gccgtggcat gtttaaacca tatgcgtcac aatcgaatcy aattatcgtt 72960
caatacggac aataatgtta cgatgacgat ttgctttcaa caatttaacg agccccggtt 73020
gaatgtggct ggttatcata gcgtgccac ggacggtttt gttgtgctcy accacgaagg 73080
tcactacgtc aaatacaaac atatcaaac tattgaagtc gagtatgatt ctgtaataa 73140
tagatttgtc actctcaacg gtccggttga aaataaaaa atcattatgc aatcaaaact 73200
agaattgctt catggtcaga tatacgaagc aaacatggac gcagacaatt tgttcattat 73260
gaaaattcgt aaagacagat tagttccgaa ttgatctatt gttaaaattg atgaataaaa 73320
atccaatgta cagttttaca acaattttat ttttaattgta atagattttt gtatgtagtc 73380
caatccatgc gctgggtggt ctgctgtacy ggcggctgaa cgtttcgctg tatccaacga 73440
tagtcggtga cgtgattgtg aaacagcatg ctacgtaaaa gcatgccgtg gcgcatgagc 73500

ES 2 555 165 A9

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 gagagggtgt 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 ttgcaacaa 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 tggatattg cttgatcgat 75180
 tcgcagtcta ccaccgtgcc cgacctaaaga gaagtgtcat atcccatcgt agtgtacact 75240
 accaatgcta atgtgcaatt gaaactcaag gaatggagct atgcccagat aatgatgcc 75300

ES 2 555 165 A9

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 ccggctggac 75720
 acagattgtc gtcacatcgc ggcggtgta ctggtggcgg tgggtggtga ggcggtgaag 75780
 gatctggtgt tataggtttg gacataaaat gagacaacat ggccacaatt aggtatacaa 75840
 gaaaaacca aagtattgca tattgaggac tcatatztat tatttgttac acttagcact 75900
 taaaactagg tacatttaaa ttaaaatcat ttttattaaa tgacatatct aaatttacia 75960
 atactttatc gtagggctca tagtgttttt caaaagcttt acgaaattca gcacacaaag 76020
 ttgtttcgta aaatttttga taattttttt tgcgtaacaa tgcacgcaaa aacttatcca 76080
 aaaatggaac agccaattcg atggctttat ctactttagt ttcgtcaatg ggtttgccgc 76140
 ccggtcgcga ttttactttc aaaatataca cgatcgcttc caatggacta ttgttcaaat 76200
 ccaaacattt tagattgtgt tcgtgtatcg aatccgattt taagatttcc ttgtagtaca 76260
 cgtaaccgtc tttaggatta cgtttataca tgagaatgtg cgataaaaaat aaacgaaccg 76320
 gttttgtaag atcttcgaaa tacgcttttt cctgtgggta tttcttgttt ttggcatgaa 76380
 agtatatcga accattgaat tgcacgact ctaaaaattc atgatccgta tacactacac 76440
 agaatctggt gcgaacgccc ctgtcgtaat cgctaattgt taatggtttg ttggtgacca 76500
 ccaacaattt gtaattggct tcgtattttt gactaccctg atatttgccg cagacactgt 76560
 tgcttttgct tgaatcggcg gtgcttttga aaaaagaatc gttacattct ttgagttcgt 76620
 taatgacgta caattgcgaa atcaatttgt tggcctccat ttcgtcagtt tcttttttgg 76680
 acaaggata tttgtccgcg tcgcttttat gtactacaat aatggattct agcagatcga 76740
 aaaagctaga tttgcccagc cgggttcgc cgttcaata tataacaat ttttcgtagt 76800
 cggctcggat gcctaagcta gctccaaaat gcatcattaa caatgaattt ttacattaa 76860
 aatttgta caatctaaaa tacaaaatac cacgtacaac ttgtttcaca aatagcggtg 76920
 aatatgtttt gacatcgatg cgcgacatta ttacacgat atagaaacga gtcaaccatt 76980
 tggccaaatc gtccgacggc ctggctacaa ttaatttgtc ccaccacaca ctatatttgc 77040
 gaagtatcac tattgtattg gcataatttt tgtaaaaatg atcaaaaatac tgttcattac 77100

ES 2 555 165 A9

tattaccact aatataatca ctattgccat cgtcattgca attatTTTTT ggtgtctttg 77160
caaaatcatc atagtcataa ttgtcagcgg cggtgacgac gacattgcta tcgatggcag 77220
cgactgtact gtcttccatc gttagaatTT ttaacaggat atttgacgac gaaaattcat 77280
atagtaacat gtcaatatcg atcgtgtcca atttgTTgta caattgatcg attagctgta 77340
accgacgctc gtacacgata ggagcatatt tttcaattat aacgtcgttg gtttgagcgc 77400
ccaatTTTT agtgtatggt tcgggcgcat agtgcaaaca ccaaatcaat tctacaagtt 77460
gagcattgtc acaaaaacaac 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
tgactTTTTat 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
atTtgattgt ggacaatTTT acgctTggtc ctgTTtcggt tactttgaac aattcatcgt 78060
ctTTTTtcac gggaaacatag tgTTtgccgt tgaacacgta aaagctgcct tgagactcga 78120
gTTTTttcaa aaaaccAAA cacaacacat taggcggtaa tttacaagtc ataaccTTT 78180
cgtatgtgta tgcccatcgt tcgTtgaaac tcatgtcgtc attgagtgaa tttaaatata 78240
tacaatagtg tatggcataa taatagccga gtagcacgca aggatTTTcc attgAAAAA 78300
aatgtaaact atcacAAAac ttctTgtaca ctctTgtcga caattgaaca tagggatcac 78360
atcgtgctct cactTtcacc aatgattcgg catcgttctt gtagagcgt aacataaca 78420
gtTccaagta gagTTtgatg tcggtctcac aaaactcga tcgTtgTcga ctgaccatTT 78480
tccagacaac aatgattaaa taatcaaaat tgaaatagtt actTtcgctc aaataacgaa 78540
tcaaaacgTc accgtccaca cttctTgat tTtgacgcc ttcgatcatg cttgTTTTga 78600
TTTTgtcaa actgatatcg attTcgTTTT tgatgagttc atagTTTTca ctgctcgatg 78660
ttatgTTTT gattatggTt ggtgagaatt tTtgactTTt cacagTTTca tagTTactaa 78720
aagtctTgtc gtcaaacacg cgcatactac gcaaatcgat ctgaacgatg tcgctaaact 78780
ttggcgccgt aacacattct tgcagatgga tatcgtcacg aatatattca aacagatctt 78840
tgctcgaata caccagTTTg ggtaggatTT tgcatacacc cttgctgccg tccgacatgc 78900

ES 2 555 165 A9

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 tagtttcctt 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 tcctgcggtg cactattttt gagcactata gtgtcaacac 79560
 accccaaatt gacgacggtt tcattgtccg gttgttgaat acgattaaaa atgttctcaa 79620
 atattgcgtc aacactaatt ggtgcggtgg 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 caaacatta atttcagtat cattgatgtc atcaatttgc 80100
 ttatacacia aggatacgtt tatctagaat gattgtacgg aaaattttgg atgacatcat 80160
 ttgttatcgc gtttagtgaca atattatggt ctagaacaaa acatttttat tatctatatt 80220
 gttgaacatg ctttcgtatt cgattacatt gttaacgata atatcgatgat acagttgcca 80280
 gtcgattgatc ggttcagggc atttgtttac gtgaacaaaa tagtcgtagc catgattggt 80340
 gacggccaaa tcgtcgacca gtgttatgct cttgatataa ttgatacctt gtttacgcaa 80400
 ataccacaag actattcgtg gcgacttcgg taaacgttta ccatccggca aatccaaaaa 80460
 aaacggtttg tccacaaaca ctcgtttgta atgattatcg acgaggactc gactcgtcga 80520
 cggtgatgat gatttttttcg ttttatgacc gccgcatatg actacgtcga aataattttg 80580
 tagattacat cgatccatgg aataggcgac atgatcccga tcaccgtacg accacagcat 80640
 caatatgaaa cttttcgttt tcaattcggc tagactgtcg taaacgaatt cgtcgcaaat 80700

ES 2 555 165 A9

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 accagttgta 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 aaagagccca tcgacaatat tatgtacaag 81600
 tactctttga attggaaaaa tttactcatg aaaaaaaaaat accacaacia ttccaatagc 81660
 ttacattcga acaatagtat cgctactagt tcgaattcga acgttacgtg tactcagaca 81720
 tcgtcgtcta aaacaaccga tgtatattac cacaacagta tttacaagaa gaaaaggaga 81780
 ctaaagaaaa gaaatatatt aactgacgaa ttgattttat ttaaacctat caacagttca 81840
 ttaaaataca aattatattc cataaacgga atgtcattac gcgcgtgtca acacagtttt 81900
 gtgacagtgg aaaaacagac gcgcgcaggt gacgagattg tgtccttcat aaagtattgt 81960
 caaatttgca aaattatcgc caccgcagat gatcaataat tgcgtcggct gtacgaatag 82020
 gggttcgaag atcgtctgcg 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 gattgttggt tttttcgtat acaccttata 82380
 aaataattat attcttctac gtttcgacga tgtcgcggtt aattgtacat taagcgaatc 82440
 gctacgcagt tgttgtgctg tcaccgttgc gtcgctatac tctcgaatat tgtccattga 82500

ES 2 555 165 A9

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
 tgtttctaag 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 accggtggcg acggttgtgt attattagta ttcgaagggg gatacgtata 83280
 ttgactcgca agtgcagcgt tgttgtcggg gcggtctatt tcggcaatac gcgcggttgt 83340
 aaccaaaaaa tccactagct catctaagt 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
 aattttctca 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 A9

gaactcatgt tgagcgaaca caagagcatt tccagttcgt tgtcgactag accgacggtg 84360
 acgcggcgac 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
 thttatggtht cgacgcattg attgaactct gtaaaaaaag taagacctcg cactggtaaca 84900
 tactgthttct gatcgaaaata aactgagaat aagaacgtca atgaatcgat thcggacttg 84960
 gttaggcgag atccgaaact aacgthttca aacacgtcat atthgttgaa acgcaagcaa 85020
 taatcaatta gtgtagtgc catthttgat taaaaacgaa thttthattc acattaagcg 85080
 acctataat atthgttgaa atthatttht aagcgtacag taathttcca tattacaatg 85140
 aaccaacaat atcgcgatgc gataagaata caaaatcgta taatcacata cagattthgtt 85200
 thgttgagaa thttatataat acgtcgatta tatcccgagg aaaccggcaa aagthtagat 85260
 cagattcgtg acagthtaac acatatcgta ccgcattthga aaaatctcca acaaacatt 85320
 gcagattthg ctattcaaga tgcgthtaaa gagatcaatc gactgcacgg thtgccacg 85380
 ggtaccgthg aacattthacc caatacgaaca aaaacagcga cgactagthc ctattthactc 85440
 gatacacaaag aaactatcgt cgacatgcc cctgagthc ctggccaacg taatgaaagc 85500
 gaaacattgc cagcgtcgac thcgattcga caaaacacca atcaacaaca cthtactgac 85560
 atggtaacga tcgthgaact tatcacgaaa ataaaaaac aaatthcaga cgaaaggacc 85620
 atcgacagth taaatcgtct agagacagca acaaaatcgt tgattgatga aaatgctcaa 85680
 atcgaaacgg thcgagaacg thtgthtaat gthgacgtht thgtthcaatgg agataathth 85740
 thtagaacacg atcattthaca acaaatthcg acactctatc aaaaatathg caatcgggthc 85800
 atthgattatt ataacgcaa catththcaag thtgthgaccg aactaaaaaa ataththcaat 85860
 thgatcatgt cgcagthccc gthcggtgct aacgththgt cacatathat acagththca 85920
 aaaaatgthg gcgththca aatcagcaac gcacaathcg aagaththaac thaatgcctc 85980
 gthcaaacgca caatcaacat thtatggaaca atgcacggag thcagththac thaacgthcg 86040
 ccgththactt cgccagthaat cgaaaccgat gthaacgacag acgaththgaa cgaththctc 86100

ES 2 555 165 A9

gaggcaatgg aaatagacgt tcctcagcaa caacaaaaag tgcggcgcaa acgcaaagcc 86160
agaactcggg caccgacaac ttcgaacgaa aaacgacgag ccgaaataca 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 taatgccat cgcatattat 86580
ggcgcaacaa acgaatccgt cgtgcactgt atttggtttg ttatactgtc atggcgttac 86640
tttgttcaat gtgcgcaaaa ttttacacaa atccgattgg cgctggctgg tcagaatfff 86700
cgcgatcctg accgagtcgc tttgtatttg ataaaataca actatttata tttctacagg 86760
caatttataa gtaacatact agctagtaag cgtaccccat ttcgtaacgc taaaattgaa 86820
aacgtcatac gcacacaaga tattgttgta caaaaaacct acaataaatt aatgtttaat 86880
ttcgagaaac cggcgccgaa ctccgaacgg cctatagagc cgttagtact tttaatggcc 86940
ggcaacaacg aatgatgctc gttctagccg tatttatttt gttgtcattc atatttgcct 87000
tgggtgcctt gtatttgctg agacagaata aacgcgattt gcgacgtcaa ctgtattatc 87060
aatacaataa tattcccgaa ccattagtaa gtctagtaac cgtacacaaa ttgaagactt 87120
tacaataaat tatttcaaca atatgacgtg tccttttaat attaaagtat gcatcagtga 87180
acgattcttt gcttttccct acgaatattg tattccacaa accgatctag gcaacgcacc 87240
agttcgtcaa ttggctgtgt 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 cccatgtgtc 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 A9

tctgaaggat tattcgcaat ccattggtga tttttagta aaatttcaat cgctcatcat 87960
accgtacatg atagtgcccg acatattaat caaactgaac aactagaac gtttcaaaca 88020
tgtacgttta tattgtcaaa atgacagta cgcgatcaca tcttttggtc cgtacccaa 88080
caatttgccc gaagacaatt ctgtcgcgtt 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 atcaagtggc tacgcgaaat cgcacatttt 88380
tgcgtgattt cgttttggtc atcgccagtt tggatgatatt cgtcatgatc gtaacgttca 88440
tagctttaat atatagtata caaaaatcgc tagaacttca agtcgcacgc aaacaaaaat 88500
tgaacgaaac actattggcc aattacgatt accgtactcg aaatcgaata agataacaat 88560
tttgtagata tcaatataat aaaattcaaa aagattattt tcaaagcgtt tcatttatac 88620
aattatattt taaatttaaa ctgattagcg ttgggattgt cataataaaa gtagttgtct 88680
tgtcgtttga tcacgttggg ttgtagattg cccactgtca acgatacata cgacagaggt 88740
tgtatgagat catcaatggt cagccgatga ttgtagcgcg atctgttggg ggcgtcgttg 88800
atggtcactt cgtagtttc ataatcgaca agtataatgt atggaaaatt aataacacat 88860
tttatggacg aatcgttcgt ttctattagg aacgtgtcgg gtgtcaaacg aataatacta 88920
gtgtcatcgt attggtggtg actttgaacg agcaaaactga aacacgatgt gcccgtagc 88980
ttggtgatgc tttcaaagct aataatctgt tcgacggttt gcatgtttgc cacatcgatg 89040
gttcttatca caaagttgga catattggga ctgttcacta tgttgtgatg cttggcagtg 89100
acacgattat acgatataat attagagggc gcggtccacg cgggatcgtt gggcaaattg 89160
acgttcaaat cacgagccaa aatgacacag cgggcattcg atgacaacat ctgcaaagcg 89220
cgaatcttgt cgtacacttg cgtcatgccc agtcgatggc acagtgtata actgaaaaat 89280
tcaatgttca attctgcaaa actacaatgc tgagccataa caccgcatt ggtcgtagcg 89340
catataccag tgtaagcaat tttcggatga aaactgctcg ttggttggcc ggtcgtgggc 89400
accgacacta taccgttcaa attggtcgtg agtaaacactc ctgattcgat gccgagcata 89460
ccggaacggg attgtatgat cgctccatca ttggccata ttttgcgagt catagcccac 89520
agaggcgcg gaaggttggt gttctgatca gcttcgtaat aagctatttc gggcgattgt 89580
cccaccaccg aaccaaagta cgtgtagtg cgtagggaca aaattttgct ataatacccg 89640
ctgacgactt cgtttttgta atcgatgaac gtaccaataa cgttagaata gttgctacc 89700

ES 2 555 165 A9

tgtcgtgcta gaaccgcggg attggcgtaa cctctgggac tgcccactaa cgatatacac 89760
 ttttctaaat tgtacatggt ggcaacgtcg tcgccaaca aaaagttgta atagctgaat 89820
 gtgaaataac tattgatgag ataaccgtag gctctaacat cgggtgtggtc gaaataagca 89880
 tagtcgtaat gtataccggt gccttgatga accagcggaa aacgaatcag atcgagcacg 89940
 taggccattt cgcgttcttg cgcaatttgc cggcacgaat atccgcgcaa caattgtcca 90000
 taagcgtacg gtagacccat gcgcattgcy ttgccggcgg ttcgacgcca gcccatcgac 90060
 atggtcgggt cccgtaggta 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 ccaacaaaaa 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 taaaataact ccaaatgaac agatccatgt 90720
 acaatatttt attatcgtcc acgatttgcc aaggtttaac atcgccgtag tagttgatca 90780
 cactgggttc gagatttttg ctgagacggt gatagttgcc 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 cegtgtgcaa 91080
 aactatcata gtacgtataa tattcggaac aaaaacacag tgccggcgct gtcaaatcga 91140
 acaaatgatc aatgttacga atgaccaact ggtcggcgct caagtatatt attttagaat 91200
 aatcggacat tgacaaacat tgccatttgg taaacgaata gttaatccat ttgccgtaca 91260
 attgatcctg gcgccgagtt aacattttcg gacaagagta ttcgataaaa tcgacaagta 91320
 cactcagagt atagtaacga ataagcgatt ctctagcgtg atcgctgaca tcatttgтта 91380
 tcatgcatat taaatcatgt ttggtaccgg atagtaacaa acttttagct aataccaatg 91440
 cgcttctac gtactcgtcg ccgagcatga ccagtgtcac gtacgcatac attccgatat 91500

ES 2 555 165 A9

ctccottaaca attgtacgcg aataccaatc aaactttgcc cgcacttttt tgtaatttat 91560
 caaatgttgc ccggaccttt tcaaacaaat gatgtcatga agttacaatg ttatctcata 91620
 taatataatt tgggtgtggc atgaattaat tattagcaaa agattacggc tcgtttcgaa 91680
 cgaaaagatc caagaccagt ttaattatac gttatctttg ggcgtggcga gattcgtaaa 91740
 atacgtttgc gattggacaa cttttaaatc 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 gtgtaaatth aaagtgtggc gtgatatgac gtcatttgth ttttgggtcg 92280
 agctatcgaa cgttctagaa caaatthtat caatctttgc cgacggthtc gtatgaaagc 92340
 gcggtctagt ttcgaattha aagatgatgc aatattthta acaatgatgt cttttgttht 92400
 ttgggtcacg agtagaacga aaagattacg tcctgthttg aacaaaagac tagtttaaac 92460
 atgcgcggga aatgttatct atgtcgatga cgtaatttgth ttttcaaata gtgccgtgtg 92520
 aaaatgacgt aatttgthtt tttgggtcat agatcgaagc aaaagatcac ggccagthtt 92580
 aaacgaaaag atccaagact agtctaaact tgcgcgggaa atgctatctt tggctgatga 92640
 tgtcatttgth ttttttgggt cacgagtcga aacaaaagat cacggccagt tttgaacgaa 92700
 aagatccaag actagththa aaatacgtta actgtgggcg taacgcaatt agtacaactc 92760
 gthtgtgatt ggacaactth taaatcacgc catatgacgt catttgthtt tttgggtcaa 92820
 gccgtaaaat gttctagaac aaattthtat gatcttcgcc gacggthtca tatgaaagcg 92880
 cgggcaagth tcgaatthta aaatgatgca ataattthaa caaatgacgt aatttgthtt 92940
 tttgggtcat gagttgaagc aaatgatcat gggcctthtc aattthtgaa tcatatagth 93000
 tagcgatatg acataaagcc gththaaacg aaaagthttg thtatacgaa tgggtgthcat 93060
 ttgccgthtc gaatacaacg ggtgtgaaca ttgctgggac atthttgata gatgatgtca 93120
 tgctaaaath gtgaaattha cgcagacatt thcgatatag atgatatcat actatthaac 93180
 atatgatgca ataaaaaaaa tgatgtcatc tagthtgacgt tgctthggcg caaathattt 93240
 tggtaathth ccatgcatat thcgthtatga tatcatcgth aaatacgtga thgtctaaaa 93300

ES 2 555 165 A9

tcgatctttg cggacaatth tatatcaaaa tgccggcaaa tatcgattaa ctgaataagc 93360
 aagcgtacca tcatgtatgt tcagttgacg gtgtttgta taatattatt agttttgtgc 93420
 gttaacatth tgtacgtagt aacaaaatta aactacacag agaaaaaagc gacaagttta 93480
 ttaaaccggcg acatggaatt gtcgtatcat caaacggtc tagtcaattg cacacacact 93540
 cggctacctt gcattgtaac ccagcaatgt ttagataatt gtgccagttt caatatgata 93600
 aataatatgg aatgtgatca gggattttgt actattcgtg aagcgcgaaag ttcttcaaat 93660
 aacgacaacg acattgaaatg tgacgctacc aaaggattga ttaaagtttt tactgccagc 93720
 gaatttgca 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 tcagatgca 94260
 aacgttgatg tcgacgaaat agataggata tgggtgacta ttgatgattt gtgtaataaa 94320
 tgcgtthttt gatataatth tgttgthttt atthatttht cacgtacgta tatgtatcgt 94380
 tctactgaaat aagcgcgcta taaaattht acaatagaaa cgacgacatg gccgttgaac 94440
 aattaaaca gctcaatgac atthaaaaat atthgctcga ggcagtcgta gaggcttgta 94500
 aatthattgg caaaaatcct gaagcgatgc cggcaagtca atthttgggt caattgatga 94560
 aactcgtag tagtctgaa gaattgcgac agaacgccgt caatattatc gattcagaca 94620
 ttaacgagtt tgtgtthaat acaatagctg aatggcatt gatcaacgac gataccataa 94680
 cgatggtaca gagtgtcgcc gactccttcg acgacgactt cgaacaaaga cagaaccatg 94740
 aggaaacgth gccaccaaca gaaacgataa acatcaatat ggtgaattht caatacgaaa 94800
 tgggccggct tgccaccatt gtcaatatgg aaagtataga agatthtaaa tathccccg 94860
 agttgacgta catagtcaat cgcaaacacg tcaatgaaat acaactaaca gaacaaactt 94920
 tgcgcgthtt agattgcgcc acgcttatgg ccaacgcatt thtcgccggc aacgtgcaa 94980
 actthaaatth tgacaccatc aatcaggcg cgacgggact thtgctcaa aatthgatgt 95040
 gcctactgaa thattthcaa aataththgt tcctattgaa tatgaaaagt gattgggtcg 95100

ES 2 555 165 A9

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 agcataacta 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 gattgatggt 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
 cgtctcgaac gcgacaacac aagcggaaaa atagtgaac 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 A9

ggaacagcac attcgacacc gtttacagat acccaaacat actgtgaatg tttgtgtgaa 96960
 cgacgaaacg acggtttcag tactgtgcta tcctaattct caaacaaaac acggtttggt 97020
 gattcgghaa cctgttaaag atctattcct cgacaacgat cagcattgtg tacagtgtat 97080
 aatacctagt tgtgtaaaca atgatgtttg taataatata attttaaactc attggcaata 97140
 aaacaataca taaaaaatgc aaaaattttt tatttatctc attatttaaa tacatttttt 97200
 taactgataa aaacctttgt catatcgtcg attgatctac gacacacaac acattttttt 97260
 actttgaaag cacattcttc acaacaggcc aatgatgac acggtaaaaa catgtaattg 97320
 cgttcggtca cgaagcaaac tttacatgta cgtatgtcac attcagtagt ttgattgtcg 97380
 gaattactgc cttctttttc gacacaggct tcggtgatta ccgtctgcac gaaatctttg 97440
 cctttttccg atagtacaaa atcacaattt ctgtaccagc gtgcgtgttc tcgccatggt 97500
 tcatgcgtaa gcgtccaatt gcttaatttt ccgccgcaat gaaaacatat tgtaatatca 97560
 tctttaccog tatataccca accagcttct gctaatttac tcttcaagat tatcagtgtt 97620
 tgcggccaat tgtcaaacga ttttaaacga ttttcataag ttatatagct tgatagcatg 97680
 gatttatttt tgtaagattc ttgatcagca atgtaattct gttctgaaca tacgtttgca 97740
 tcgctcataa ttgatttgac gtaagaacat tgcggtgccc aacgtgcgtg ttcttctagc 97800
 ggatcgtctt cgtgttgcca attcatcatt tcgactttgc aaaacgcaca ttttacatgg 97860
 tcgtctttgt tcaaataata gaaaccggcc tgagccattt tagcacaatc cataaaataa 97920
 tattgtacag gccaatttgc aaacgtaaca tatcgatatg attcagtttt taataattcc 97980
 aatcgggatt ccatatagga catcatcgca caagcggcga aagacaacgc tctactgaat 98040
 tctctatcga caagacaggc ttttttatat ctaacataaa agagcttact aaactattgc 98100
 gtcgtatfff acgtaaattt tgtttattag atttgacaag taatgttttt gtaaacaatca 98160
 aagcctttga tgttactttg gtaaacacaa aatgaataaa aaaaagggtt aataaaaaac 98220
 caacaaaccg taaaggaaat ttattgctca cacaaataac attacagatt tgttgacgtc 98280
 gttgcttctg tagcagatgt tatatctttt tgagtagtga cttttcaat agccggcaca 98340
 ttccctggta ttatgtttga ttcatcgtaa aatcgaacat tacatacatt cttgacaaag 98400
 taattttgac aattattcat ggcgtgcacg acttgttgtg ccgaatacac gtcgcctgca 98460
 ttggaatgac gacgttggtg cgtggaaggc acgagttcct tggccatttt ttcgacaata 98520
 ttctccacga tagcatttat acgatccttg gcatcgacgc tttgcgtcaa acatttgccg 98580
 acacaatcgt cttcgtcgat caaatctaac gctttaaact cttcaattag ttttgtatta 98640
 acagttttgt tacgttgaca catttcgaca tcggcgcgat atttggcacg taattcagtt 98700

ES 2 555 165 A9

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 ctttcatttg 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 ccgcccggga acatttcaat cctacgggcc aaacgcacgg 100140
 ggcgccaac gcgaccgtgc gtcacgtcgg cgacttgggc aacgtcgaat ctttcggtat 100200
 aaattctttg acagaagtca atatcgttga taacgtcatg tctttgtttg ggctcatag 100260
 tatttttaggt cgcagtcttg tcgtgcacac ggaccgagc gatctcgggt 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 A9

agccattccg gcgaccgaat caatgaagca gatcagcctg cgcgtccaca acaactattc 100560
 caccgttgaa acaaacgtgg aattgcttca aacggcgata tcgctcgcga tcactatcgt 100620
 tttgtcgatt gtatttcgta attttgacgc tgtatgtgtc aacacaagac tgctcggcct 100680
 atcggcgttg ggcattgttc 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 tcgtgcaaaa attgatcaac 102060
 acatctccac tccacatgtg ttctactttg ccgattatcc agttgttatc gatgaactct 102120
 ttgtaatacg atctgttgtc gcaatacatg ccgtaccaat cgtaattgtc ccaacttaga 102180
 ttttttcaa ttgactttgt gctaccattt tcgtagacaa tttcaacgca cactttccaa 102240
 tggcaattgt acacgggact ttgtaaacgc aaaattttta attgacgcat tatcgtgttg 102300

ES 2 555 165 A9

catgatttgg tatcgtgact attgtacaac gaaaacgata cttacgtaa acgaacagtt 102360
 ataggagact gggctaccat acaatcgttt tcaaaaagaa acacttgtga tcgccacgaa 102420
 atcatgatga atgctaactg tgggtgcagcc gcgaccgaac gttataaagc tggctaattg 102480
 tgttgtttat gataaaacca gatacgacaa gtatttaaata tagatgacca tatatataca 102540
 ttgccattcg aatcacgttc gcacacacaa aacgaaataa aaaataaaat ggacgattac 102600
 acgtacaacg atctatatgt aaaagcgtca caacataatg ttttaaacg catagttaac 102660
 cggaactag atagtcgcat tgataaatta tctagcgttt taaatttga acgggttaacg 102720
 caaatagtac aaaaagcacc gtacacccta aactatgaca atcgaaagtg tccgtcgcag 102780
 tacgaagcag aaagcgtgga tctagcgaag tttatgaagc gaaaatacga aacagttgtc 102840
 agatgtaaata tgtgtacgcg cagtttgac gggatgctgg ataagaacaa gagtgtgtgt 102900
 actttttgtc tgaatgctac aagcgtgaa gcgctcggca aataactact ctattatgca 102960
 attgattgtg ttcgtcatgc atatctcaa tgatgaacat ttgcgtcagg acgaaattta 103020
 tgtaaagtat ttgcaacaca tggacgttta cgatgcgggt atggtttgca cgggagattg 103080
 tttggctgtg tgtgtatcgt cagcgcctat tgtgttgctg agtaaaaatt tgaaaattat 103140
 cgattatgga gatttgcgt ctatcgacag tttgtgtgat aaaatttatg atattgccga 103200
 aatgtacgaa caaatcaat gaaatattgt aaataaataa ttctatatta gaaaattggt 103260
 ttattattct tctaagttga ataaagtaac atgtatgcga ctttggttat tgtactgttg 103320
 cttgtcgtc taattttaat aataattagg tatacaatcc tgttgcaata tgccgagccg 103380
 ctaccaattc acgaagtgt caaatttgat aatggacatg tacctccgat tgaaatacc 103440
 ggcgaaatca acattgacag taatccgata gcatgtcaca aacagttgac caaatgtaca 103500
 acgcacatgg attgacgact atgtcgagaa ggcttggcaa attgtcagta ctttgacgaa 103560
 cagaccaaac tgataatgcg cgacgaacac ggcaacgaaa ctgaacatac aatatacca 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 cgaaaccggt 103860
 tacgtgcccc attacaatga cgaaaccgaa acgccttatt gccggcgtt gttagtgcga 103920
 gacatgtaca acgatacgac tgtgtttcct agggcgccgt gtccaccagg ttacgtgcaa 103980
 ataacaaatc ccaatttgaa tcctgaatac gctcgtgaat tcgctttaca tcgcgacatc 104040
 tgtgtcgtgg atccgtgttc cgtggatttt gtgagcggac tacgaaccaa cggcagattg 104100

ES 2 555 165 A9

tcgcaagcaa	atcgctacca	caatcaaccc	tattgcgatt	gttcaaaca	cggcagtaat	104160
aataacacga	tgttttcgat	ttacagcgtg	actaatgccg	tcttcttagc	gccattaat	104220
caacacgcgc	ccgaactaac	caacgcatgt	atcgaaccgt	tcaatattag	gttcaacaat	104280
gccaatcca	taatgtacaa	acatttttgg	gcacacgacg	atgtacgtag	cgacgacgag	104340
gttgatgtc	atatcaatcc	caacaataca	ctgctgagac	ataatcgta	tctatccctc	104400
acgtatccca	gtatcgtttg	gtccgacgta	atcaacggaa	tgaactat	gattttgaaa	104460
ttttccattg	cctttgccgt	cgacaatata	gaacaagtat	atagaagttt	gtctgccaat	104520
agaaccgtgc	cgtgtttcgc	ccctggcgtg	ggcgttgta	ttgttgcaaa	tccaaattat	104580
tgcacagac	gacacgctaa	ttttcaagtg	tggactgcgg	aaacattttc	aaactcctgg	104640
tgtatattta	gtcgtgaaaa	caaccacatt	cgagttggc	atccgtcgcg	catatttccc	104700
gacggcaggt	atccgtctgt	attcagaatt	gactgaatc	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	gaatttggcc	105300
ttccaaatat	gatctctgtg	aagtttttgg	cgaatccggt	agcaattgta	tactgaaatc	105360
gttttcgaca	ctatagaaat	tagtttggtt	cactccctcg	gtggcgtaa	cgttgctatg	105420
ttttaacgca	acatagtcat	ttgtgttttc	aagtgttcta	atgtccaagt	cacatatttt	105480
tctcggtttg	taagcgagtt	tctcgttaat	attaggactg	acaacacact	tatgcgttat	105540
agacgcatgt	ttccaatcca	acgtggtcaa	tttaacactg	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	tgttataccc	cacacagtgc	catttcgagc	105900

ES 2 555 165 A9

gaccgacaaa tagcgatgtc tcatcacaat ctgtatgggg cgacttgcgt tttcgtgcgc 105960
gcccggtcctt gccgatacac tccacatata cgtggaacat aatagaaata gcagcgttct 106020
caacaatacc gaaaacatga tcgttttagtt 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
ttggtgtttg tatcgtaaaa caatccccat ttggcgaatc ttgaatctgc tccacgcgcc 106320
actagcgact tcagtcgcat agaattgtgtt agaaattctt tatgtacgca tcgtatacct 106380
ctatcgattc tgtcgtcgtc gtcgtcgtcg tcgtcgtcgcat ttttaacaaa tgatgttttg 106440
ttcgatttac aaattttatg tttgtcgaga attgtgtcga cggattcgtc ttcacaaac 106500
gctgtatcgc aatacgcgca tgctatattg ccgtacgaat aatagaaacc ggccttggcg 106560
agtttttcga cattgtcatt ggtcaaagtc gtgttcgsaa acgatttaat cctcacggca 106620
cattgccgga atctctcagc acttgtatth ttgttcacga acatthtgaa catcgthtgt 106680
tcagthtctg attctthtgc acaaaattca tcatcgctt ttactatgct agccacgaaa 106740
gagtctthga acctaaccaa atatatgacc aaagacgaat ccagtacgtg tagthtctt 106800
tgcatttgac gataatgcgg gtcggttht tccacgacaa atctagccgg tccgthtctg 106860
ttgacgctga acgctgtatg thtgatgcgg tagcgttctt tgcgagcgtt cattgcacgt 106920
cggacttctg ctacagtcgt gtcgcatat gtatgcgggc atthtatttc cataggcaca 106980
atcggtcgt cgtctagaat aaagtaggcg tccggcgatg cggaatgtaa tccgtatthg 107040
ctaaagaaca taccgcaatc gagaacagtc tctgtaatth tthtattagt ttcgcgttctg 107100
acacattcac gaaccagatt caaaagcgat tcattgtht tcacgcaagt thctgttcc 107160
aatccgtagg tgagcgcgg aatcggtcgc agaccaatgc cgctactgct gthcgtatta 107220
gatcccgaag cagthtgcg atcgagccgc acaaaaaacc atagcgggtt cgtcgattgt 107280
ccacgtgttg cthtthtcat thtcatgatt tcatgccgtg acaataattg tgttatgctt 107340
thcagthgac tcacataatt ggtaaaaacag tathtgtcaa atatgttctg ctgttcggcg 107400
gtgagcaaat cgcacggaga cactaatgat thggtcattt thgtggtcga catggtcacg 107460
cgcaataata tattataaat tatathtctg gagaagccaa tcgagaagtt thacgtacac 107520
ggccgactgt agcgtgttat cggattcact gtathtaact agaaattgca ctaaaatatt 107580
taaaattctg ctctgattga acatcaatcg thcgtthtca atagccatgt ccatgaacga 107640
thgaacggtg atcatcatac catgtthtgtt aaaaattaatt thgccaata cgtthtcaac 107700

ES 2 555 165 A9

tatactgatg aataccggtg aaaatgtttt tcgagcaata ttctgattac aattgaacgg 107760
atcgacgacc gtgtcgcgta gaaagtctat gacagatcta agtttaatcg atttgtcacg 107820
tattcgatcg ttgcggttgca atcttttcac gtaagggtttc atcgcaaaat tacaatcgtg 107880
ttggaaaagt tattccgtca caaaaaaagt cccttaaatt aaaaaatttc taccgtgtaa 107940
tcgatcctcg ccgacggttt catatgaaag cgcgggcggg tttcgaattt aaaaatgatg 108000
caatatctta aacggatgac gtaatttggt ttttctcaa tcatgaatag aagcaaaaga 108060
tcacggcccg tttcgaacga aaagatccaa gaccgggttta aaagtacgtt atttttgggc 108120
gtggcgtgat tcgtagaata cgtttgatg tggacaactt taaaaatcac gccatatgat 108180
gtcatttggt ttttttaaat cgagccatcg aacgttctag aacaaatttt atcaatcttt 108240
gccgacgggt tcgtagaaa gcgcgggca gtttcgaatt taaagatgat gcaatatttt 108300
aaacaaatga cgtaatttgt ttttttgggt cacgaagcga aacaaaagat cacggcccgt 108360
ttcgaacata aaaaaaatc caagactagt ttgaacatgc gcgagaattt ttattttgat 108420
agatgatgtc atttgttttt tttttgggtc acgacaaaaa atcacggccc gtttcaaacg 108480
aaaagatccg agatcagttt aaacattcgc ggaattttt actttggtcg atgatatcat 108540
ttgttttttt gggtcacgag tcgaaacaaa aaatcacggc ccgtttcgaa cgaaaagatc 108600
caagactagt ttaaactgac 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 tgcgatgccc ggaattttt ttaatttgg tcgatgacgt 108900
aatttgtttt tcgattagt cctgtgtgcaa aatgctttga gtcatgaatc aaagcaaaag 108960
atcgcgccc gtttcaaacg aaaaggtcca agattagttt aaacatgccc gggaaatggt 109020
atctgttggt gatgacataa tttgtttttc gagtagtgcc gagtgcaaaa tgacttaatc 109080
tgtttatcac gaatcgaagc aaaagatcac ggtccgtttc gaacgaaaag atccaagact 109140
agtttaaaaa tacgttatgt tttgggtggg gcaaaatttg tacaatacgt ttgtgattgg 109200
acgatttaa aatcacgcca tataactgca tgagtcatgc catcgaatgt tctagaataa 109260
attttttcga tctttgccga cggtttcgta tgaaagcgcg ggccgggtttc gaatttaaag 109320
atgatgcaat attttaaacg aatgacgtaa tttgttattt tgggttatta gtcaaagtaa 109380
acgatcacga tccgtttcaa acaaaaataat tttgttatc gagcgtggcg tgatccgtaa 109440
aactcgtatt attggacaat tgtaaaatca cgctatatga cgtcatttgt tttttggatc 109500

ES 2 555 165 A9

gagtcgtgaa atatccttga acaaattaat cgatTTTTgc cgacggTTTTc atatgaaagc 109560
gcgggcaaat ttcgaataaa gtttattagc gacattagtt catacatcat taggaaataa 109620
atcattaanaa cctTTTTTTta aaatattTTta ttacaatttt acagattcgt aataaacaat 109680
cattttatca atagcttgat ttaaaacagc gataaaactc aacacatatt tgtagtcttt 109740
gtaacgTTTTc atgtaatatt cttccatggc ttcaatacag ttggcatcga aatgtgtaag 109800
ataatctttg agggcatttt taaaatcggT 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
gtctTTTTtTg aaggTacata cttgctTTaa acaccacaac tcgTtcacca gcagtataTc 110160
ttcgcgtaac ataaattcgt acgtatcttt tagtgcttca atcagaaacg attgaatatc 110220
tttatcgttg tattgaaccg tatcatacat aaattcccaa tgactgatca aatgaacaat 110280
aaacatcata tttttattgt atgctgctat aaacagacac tctttgcgta tatcgcagat 110340
gtcggcatgc aattgtaact cttcggggcac ttcaaacatg gtgaccaaac aattcttgaa 110400
ccattcatat cgattgaatt tacacagcaa aactattaga cgattaaatt ttatgaaatc 110460
atcaaaatca attgTtgcca attctctgaa gtatgtcacc attctgtgat tggcaaactc 110520
ttcataattg ttgtttgcaa tacaattata aagTtcgata attgcgTTTTc caaacatgac 110580
tgactatgta gagTtactca aactgaaata tgatcccgTt tgcaatacac gccgTttata 110640
tactcatttt gtgacttcaa gcagactgat aacacctaat ctaatgataa taattgatag 110700
ctttaactat ataaattgaa aatgtgtgac aactgaatta tatattcgct gcagaagctt 110760
agaacgcatt actaaaaatg caatcgaaca ataacatcaa cggTTTTtTat aatgctTcac 110820
gagTtgccTt gaaatcgacc acgctacacg acggtaacat gcctgtacaa caatacat 110880
cagTtataca aagTcgtaat gtacgcccag tttgctacga ctccaaccct acatcaagac 110940
agaagcgctt gaaattacac aaaaaatgtc acaacaagga aaatattcaa taatgcaata 111000
aaaatatatg ttttaaaaaa aatttttTgta ttttattttt taatgcatag catttTgtgat 111060
tacaataanaa caaataaaac atgttatatt ttatattttc tttattagta tcaaaaatta 111120
caaataggat tggaaccTtt acacgacaac gatcgatgac ataatttatc tttttgtgcc 111180
atTTTgtcac aattgggagg tttgtatgtt tttatattga atatcgattg aaattcgcgt 111240
acacattttt cgTcgtTctg atacaaagca atcatggctc tctcgataca ctgTttgtta 111300

ES 2 555 165 A9

catttggtac aagtcaacaa attgctaatag taacaattaa atacaaatcg tttgcgaaat 111360
cgtccgttgc gaggtctcac caatataatcc ttcaaaatca attcgataca cgccggcaat 111420
ttgagtgcct 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 cggtaaattt ttgtttataa ttgtgtactg aagttaatt 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 gccgtacggt 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 aatgtacca 112680
tctatgccga ccacagcca gcacttgttc gaaaacaata ccaacaatag taataataat 112740
aatttgcaac agcaaataga tatgattcgt gaaattttgc gcaacgaaca caatacctg 112800
tacggtaata ttagttctca actagactct attaaatcga ttcaaacga 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 A9

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 cgatcttttc ggtttggcgt ttctgtgcaa 113580
 tcgcgtaat ccctgccaac tgtgcgacta 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 agcgagtatt tagaaaaaat 113880
 ttcgcgacaa aacgatttgc tggtcagtgc ggtcaatcag atgacgctca cgaacacaaa 113940
 caatthttgcc gacataaata attcgttgag cacgatcagt ttgcaaaact ccactttaac 114000
 tggccaagtg gcgctgttgc tagaaagcgt tgatcgacaa ttgccacttc tgctcgatcg 114060
 tttgaacctt ttgctcgcg aagtacgaca gcagctcaat caattcagtg gacaattggc 114120
 cgaatcgctt aatcgthttc aagatgtact gcgcaacgag ctgaccggta ttaattcggc 114180
 gctgaacaat ttaacgtcca gcgttataaa catcaatgtc actctcaaca atctgctaca 114240
 ggctattgcy ggtaccgatt ttggtgaaat tggcaatgta gtgcgttcgc tgatcgataa 114300
 agtcgaacag atattgaaaa ttttgaccac agtgacattg actagcaagc gttgactaga 114360
 caatgactga gtataaaagt cgcaatthttg acatcacggt agtcagttga cthttgatcg 114420
 tgactgcttc gccatgtaca aatactthttt gtaththttta catttgctcg gthttacagc 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 ctgcgcaatt 114720
 cthttctgca gactgtgaca tgaaaacaat tgcacaaatth atthtgata atcathttcga 114780
 thttgcaggca atggataatth atathaatga thgtctgatt ththttgacg agcgtgacat 114840
 taacgacgcc gtcaatcttc thcgtthtga thgtgaagac athaatgtata thathctata 114900

ES 2 555 165 A9

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 cgatcaaaaac acttgtaaaa 115380
taaataaaaa cgcgtacgct tgtagtctag ccaaggaaca agttcgtgta aaaatcggtg 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 tatatggta 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 A9

ttcatacagga tcaatggtat ttcctccgct gttattgtca acgtcgtagt catcgtcgtc 116760
 gggggcggcg gcggctgctg cagcaacggt gttaccgatc agcgccgaaa atgtgcgatt 116820
 aataatgtct ctgaacatgt tacaaaaatta tttcttgcca atatTTTTgt cctttataat 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 aatgTTTTca ccatcgtgt atgccacgat 117180
 tgccggaatg tacgatacgg ctaatggtgt cgccgaaaaa ttttgcaaaa gtcaatgctg 117240
 cgacacgcgt tttcaaatgc aaacgatccg ggtcactttc gtgaatatcc acatcgatca 117300
 cccactcgcg gccccggttgc tcaggcaagg ctttcacgtg cacgtcgtg attcggttct 117360
 ggattagaaa tcgataaaaa ttatcaaaat cgtcgaaca cttatcagga tgaagccaac 117420
 gttgagggcg tgcaaccata aaagcccact tgcgaaatgt attaaaagcg acagagtccc 117480
 aatgagacg cgcctgctct tcaactgtatt tacagtcagt ggTTTgcata gcgaatgaca 117540
 atcgcagact gttacacgtt agtgtagttg aattcatgta tagttatcgt gttatcagca 117600
 gcagcagcag tcgttgtggt gggcgcattg ttagcgatac gacgattgcg tataaagggt 117660
 ttacaggcgc tagTTTTaaa caacatgaca cataacagca atattattat gaggacagat 117720
 tttaaaagta tgcggtcatt gTTTTctgtg tTTTTatgt tgtctagttc gtcgaacagc 117780
 gcgtcgatca cgctatctat gccatcgtga ttcgacagag ttatattatt tattaatgtg 117840
 ttgctggtgt tgcgtatgac atcataggta ttggtactgt cattgctaaa tatagacatg 117900
 aaataattat cttcgttgag gttatcacga aactagtag tcatcgtgac gatagatatc 117960
 tgtaatacac acatcaaagt aaacatgTTT acttaaacag tagctgaata ataattTTaa 118020
 catagcgacg ccaactataag atgcagcatt ccgtctgTTg gtcattttc gataaacgct 118080
 ctgaccata aacggacgtg cgctaTTTT ttttattgct aaattcaaaa tgtacaaaca 118140
 gataataact atgttattgt tgggtgtgTT tctgtcggTT ctggatggag cgcgtatcct 118200
 gtgcgtTTTT cctgttccct cgtacagtca tcatcagtg ttcgaagctt acaccaatgc 118260
 tctagcgttg cgtggccata caatagtcag aatcacaccg tttccacta agagaaacga 118320
 ttcatacaac gtgacagatg tcgacgttag cttgtcgaaa gattatttta aaagtcttgt 118380
 ggaccgatct agactgttca agaaacgagg cgttatttcg gaaacgtcca gcgtgaccgc 118440
 tcgcaattac atcagtcTTg tacacatgTT gattgatcaa ttctctatgg agagtgtacg 118500

ES 2 555 165 A9

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 acacgccagc cgtggaagaa ctacgacaac gcgttcaatt 118860
 attgtttgtg aatacgcac cgtgtttga taataacaga ccagtaccgc cgagtgtaca 118920
 atatttggtg agtctacatc ttgatcgaac caatgatgtc aacgaacagc aaacgatgga 118980
 ctataatttg atgcaatttt taaataattc tacaacgggt gtggtgtacg 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 ttgctcagct acgctagctt taaatacagc cgatggcgta gtaaagttca 119820
 tttaaatatac taaattgggtt agttcaacat cgcggtgca gcgcacgact tataccatgc 119880
 atcgttccaa tagtaacagc agcaaataca aacaatcgtc 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 ttgcgctatg tctatttagt tagacacgaa aacacgctgt 120180
 ggctactgag cggcagtatg aagactatac gaaaaaaatt aaacggattg ccgatcgacc 120240
 accgcatact attgaaaact atcaccaaac gtccgggctc agactgtaag ttttgcttgc 120300

ES 2 555 165 A9

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 aagacgtttg 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 gtaaaccggt gtggtgtata 121140
 gatcttgttt tcgagaacga aggaggtttg ttacttagca aaaataaaac tactaattct 121200
 agttaaatff tattacacta aacttaatt taffttgtag cactaagggt gtgtcgtgtc 121260
 gtctattata taattaatta tatacattaa taaaacaata acttgtcatg ttcgtccctg 121320
 taatagatgt ggttgtatff gttagtgtta tcataataat gcctattagt tttagtagca 121380
 tafftattff tttgttgatc tgaattgtga acaagtttac atttcgattg tttgtataca 121440
 taaattattg ttaaagaaac actgtaaact aatagtacta ttgttgtaat taataaact 121500
 attattacaa tatgtataat aaacgtgctt aagctatcat gcaaactaat gatcagactt 121560
 ttatfftcac tgtcagcctt tgatatagta ttagttgtaa tttcagctt ttctgttacc 121620
 gatattgttg tfftttctgg cctataagtt tgtacattaa tatagttagt gctagtggcc 121680
 gtacaactact gatgaggtaa tttgttaaat tttctataat actgtcgatt cttgtgatag 121740
 atcatttgtg gtgtffcatt gtcgctgttc aataacattt caacgacgtt agtgataaaa 121800
 cgtctgtaca cattataata cactaccggt ctgtacatgg ccagcaaatg tagtatagta 121860
 ttgttacgca tatctatgcy aacagacacc aattgctctt gagacggcgt tacattactg 121920
 gtcaagttgc gtgcgtaatg tfftaacgtc gtctccaaat tgggtaacgg caccacgggc 121980
 ggtacgaatt catcacattc ctccaaaacc aatagtaaaa atctaaaatg atccaatact 122040
 tgttcgaatg tcagcctgcc cagtaccggt atctgtffcc acatacgcgt ttgcatcaca 122100

ES 2 555 165 A9

aactcgatca ggcgacgtgt tgtgtcgtaa gatagaactt cagagccggtt tgcgacgctc 122160
aatcgacat cgaaatcgta ttcggtgtac ggcaaatatt taatgtaaat ctcatgaaa 122220
tcaatagtat tttgccctgt ttcaccgcat attatgctga atatatgtat aatggcaaac 122280
tttacgagac ttttttgaaa ccaactcaaaa tcgtatgtcg aactgattc 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 gtcggtacgt tgtctgatga cgtaatcaca gtaatctact 122580
aaattttgca aatacaatga aaactcatcg ttcattggttt cgtctacgctc 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 atacgtgcgc ttcgattctg accgtgtccg gattgatgtg cgtgtaccgg 123000
ccgttgttcg tgctaatttt ccatagttcg ctttcgctgtt 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 ttccttttagt 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 A9

tacacgtggt ctaattcgtc agcgggtcatc actctagctt gagacgattt tgcgtaaata 123960
ggcgccgacg cggccaaaat tgatgacaat atcgataaca actttaaaagt aaccatatta 124020
tggaacactt 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 cgtcatcgta 124260
accttaggtc aaatcgttaa ttctagggaa ttttgcacaa acaacttacg tcatcgtaac 124320
cttaggtcaa atcgttaatt ctagggaaatt ttgcacaaac aacttacgtc atacatgta 124380
ttaatcattt tcgttgcaat cgtcatcgga tcaaacgatt tcgtttaaaa ttttcgacac 124440
tgctgttgta ttatctataa ttatgttgca aactatgtac aaattttagt attgttcgag 124500
tgtgcgccta cacacacaca cgttcgcaat ggaacaaaaa attcatcaaa ttcaactaa 124560
agaaaataaa gtgcgcgatc aatacgaatt aaaagttatg tcttttttga agcaaccagt 124620
ggaatcgcgc agccccgttt tgcaaaaacga 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 tgtgtcgttg 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 A9

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	tгааagagtc	126000
ggcaagtatt	atthttatthtt	aaacatgaca	tcattttgac	gtatgacatc	atthttatthtt	126060
tacggaccga	gcaacaatcg	aagtatataa	ttgattttgac	ctgcatgtag	gaaaaaaaaacg	126120
ccggcaaaaat	tcgattgtta	gtacaattgt	taagtattaa	acgatgttga	tctggctgct	126180
attgthttgtg	ttgctagtga	tatthttctgta	tgttctttac	cggccaatgc	atthttggcatg	126240
gcgatthtatg	ctcaaagctc	agcgcgaaata	taacgaaact	atcgatgaca	gaatagatta	126300
catgcaagaa	gtattgcggc	gacgacaata	tgtgccgtha	catttcgthtc	cgaatatcaa	126360
thttcaataca	aaacttgggca	caattaacga	tggthgaactg	aaatgthttat	cggthgccggt	126420
gthttgtggga	ccagthggaaa	cgcccaatth	thgattthtacc	gaaacgthgcg	acaatccgthc	126480
agctththttat	ththththgttg	thgaaatacga	taagthtcgth	thaaacggcg	agththgtthgga	126540
tcgthggcggt	tatthgtacaa	ccaatagtht	accgthgthaat	thgthaatcgthc	aaacaagcgth	126600
aaatthttacac	ggtctaaatc	aatggacatg	catcgthggaa	gathctcgat	atththggccg	126660
tccgcaaaaat	atgagthcagg	thagccggcag	gcaacatgthc	gathcgaaat	thccgggthca	126720
aatthggthcgc	aaacatattgt	thgaccgthth	gththggaaaca	gaaagthcgacg	thgtccagaaa	126780
cacgththtcgth	agthcattggg	acgaaactgth	gthccggacggt	actagacgath	thgaaatgthc	126840
ctgthaacgthc	thtagacgathc	atgaaaaccg	tatgthththctc	aatccactca	atccaataga	126900
atgthththgccc	aatgthgtgca	caaacgthgcg	cagagthtagc	cttagcgtthc	gthcctaatth	126960
thctacaggc	gaaagthgthaat	gthggtgathgth	taacgaaacg	cgthcgcactc	atattgthgthc	127020
cggcgataaaa	actthcgathgth	gthgthccgthgth	cgthggaccgth	thtcaatcgthg	atctaatgthc	127080
gcatcaactc	agagthcgath	gthatcacaaag	ggacatgthc	atgthcaaagth	ggcacaaga	127140
catgaththctg	thgtccgthcag	acgthgththcgt	acaaaacagc	gacaacgthth	thttatthththc	127200
ththgctgga	thctththththccca	tatcgthgaaac	gggthgthththc	gaaaccaacgth	atagththththth	127260
tatgthcaaacc	agaaatagag	tcaactatgthc	tatthcgtagthg	gathththgthc	cgthaaacaaat	127320
thaaacaaaaa	aaatthththcata	aaaacaaatth	tatthththththc	atththgtgththc	atcatattgth	127380
thcgaaagaat	ctththtagaacg	atgaththggthc	thtcaaataga	cgagththgacg	atcgththgthc	127440
accaccgththc	gthgthgggthct	thcgtctcgath	aatctatcgthc	acaagthccat	acaacaagath	127500

ES 2 555 165 A9

aactacaaa aacatcgtaa aactacaaca gtcactaaca caacaacaat aacggataca 127560
 ataattgtca aactactcag aaaattttgc catcccgtac ttaaattcca accgctaaac 127620
 catccaacaa aaggtttatt gtcgttttcg 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 atctgttaa atcggcaatg 128040
 ggatgaaaaa tttctttgtc aaatctgccg atgcgtacgt cgcaatcgtt catcaagtcc 128100
 atgtcgcgtg cttcgtttaa 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 atccaatggt tcgtttgttg 128880
 cgactcgaat 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 agtgcgcggc 129240
 aaagagataa tttttagcaa atttgtagga tcgatggcaa aagactctgt cgtttcgacg 129300

ES 2 555 165 A9

actcgcgtca	acgacataga	aattaatata	gtacacaata	aaatTTTTtagt	cagcttagag	129360
ctgaacagac	tactTTTTt	cgcaaccatt	gttacaaaac	tgacgTTgaa	cactTTgAAC	129420
ggTctactTT	atatatTTTc	gtaacCTTat	aactattacg	gaaaggTTta	ataaaaaataa	129480
ctagattaat	aaatgtatgt	TTTTattgta	taaagataac	aaatacacat	ttatattata	129540
aatccataag	gattacacat	ttatattata	aatccataag	gattacacat	TTTacaagtt	129600
cttaattcgt	taaaagtaat	ataatTTcta	taagtattta	cgtctgTTac	acagtaatcg	129660
gagTTatTTg	tagtattcat	atctgtgtaa	atgtcacaat	accaaggTTt	tctaaaaggt	129720
ttgTTTTcgt	cgtgacattt	aaatatatcg	gaaaagcaaa	accacaaaaa	atctTTgTtc	129780
aaagccaaac	taatatcagt	aactagattc	aatTTTTctt	cgtcaataat	ttcaaaatta	129840
taaaatacgg	tataggcaat	accataattg	aaccattTgt	cgTTacggca	ccattTTTTc	129900
catctTTTTa	tatattgtag	catctggttc	caattgattt	cttcgTTTTt	acacgcaatt	129960
tcgctTTcga	cagacgaata	ataccatcca	gacggtagag	caatacgaat	atgTTccaat	130020
acagccatat	attctTTTTc	gatacgaaca	ttgtgataca	caacttgtaa	tagactcaat	130080
gtacgcagac	tcgatggTgt	acacattTTg	ttagattcct	aacgatgcga	atgctgaata	130140
gcattattgt	ttaaacgatt	atatagtaat	tattaatcta	atcttgacat	tatcattTTa	130200
ttgataacaa	tagatatgat	aaaattatac	tatataaatc	aaaacagaat	tcatttaatt	130260
acagTTTTta	tgattgtaca	aacagtctat	aaccaacat	gtgtaacgtg	tggccagTgg	130320
ttaaccgtgt	gctTTgcaaa	ctagtcatgc	aaaattTgtc	caaaatatat	ggcaatatac	130380
aatTTTTata	tctgatgggc	aacaagccaa	aggaaattca	agaggaacaa	gccaattTca	130440
acgaactata	ttacaagTtc	aaagtgtTTa	gatcacaatt	gcccgcacatg	aattgtgaaa	130500
ctTTtgctca	taaattgatt	gaccagaaaa	tattgtattg	cagagaaatt	cataattTgt	130560
attTgaactt	TTtatattgt	ttctacaaac	aatactTTga	tacgctaaag	attgactgca	130620
atattTTTaa	ggattTgata	gatgacgatg	taccattgca	agattTTgaa	gagTtaaTg	130680
ttgttctact	cgacaataac	ataccaatgt	atacggcttt	gtgtgatgat	gtgTTTgaaa	130740
agaaaacat	tatacaagat	atagaatatg	taatgaacaa	aatatgcgTt	gaaggagcgt	130800
acgtgccatt	tcaagaagaa	atTTTgcaat	atcaaatctt	TTTgcaagaa	tatgaagatt	130860
tctgtcgtcg	tgTTgaaaaat	ttgtaataaaa	actaaataaaa	cTTTtaatat	aaatattTaaa	130920
catacactTT	tattTctaaa	ataagtattt	TTTTcctatt	gttcaagatt	gtgaaaaatc	130980
aaatatccca	ta					130992



- ②① N.º solicitud: 201430956
②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.06.2014
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A01N63/02** (2006.01)
C12N7/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ 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

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

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 nucleopolydedrovirus 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 nucleopolyhedroviruses</i> (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).