

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 889**

51 Int. Cl.:

C07K 14/535 (2006.01)

C12N 15/861 (2006.01)

A61K 35/76 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2009 PCT/FI2009/051025**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10072900**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2009 E 09796016 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2379586**

54 Título: **Vectores adenovíricos oncolíticos y procedimientos y utilizaciones relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

22.12.2008 FI 20080671

27.04.2009 FI 20095466

29.09.2009 US 585971

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2017

73 Titular/es:

TARGOVAX OY (100.0%)
Saukonpaadenranta 2
00180 Helsinki, FI

72 Inventor/es:

HEMMINKI, AKSELI;
KANERVA, ANNA;
CERULLO, VINCENZO y
PESONEN, SARI

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 612 889 T3

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

DESCRIPCIÓN

Vectores adenovíricos oncolíticos y procedimientos y utilizaciones relacionados con los mismos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los campos de las ciencias biológicas y de la medicina. Específicamente, la invención se refiere a las terapias del cáncer. Más específicamente, la presente invención se refiere a vectores y células adenovíricos oncolíticos y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos vectores. La presente descripción se refiere además a la utilización de dichos vectores en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer en un sujeto y a un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto. Además, la presente descripción se refiere a procedimientos de producción de factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) en una célula y para incrementar la respuesta inmunitaria específica tumoral en un sujeto, así como a las utilizaciones del vector adenovírico oncolítico de la invención para la producción de GM-CSF en una célula y para incrementar la respuesta inmunitaria específica tumoral en un sujeto.

Antecedentes de la invención

El cáncer puede tratarse con cirugía, terapias hormonales, quimioterapias y/o radioterapias, aunque en muchos casos los cánceres, que con frecuencia se caracterizan por encontrarse en un estadio avanzado, no pueden curarse con los tratamientos terapéuticos actuales. Por lo tanto, se requieren nuevos enfoques con diana en las células de cáncer, tales como las terapias génicas.

Durante los últimos veinte años, la tecnología de transferencia génica ha sido estudiada de manera exhaustiva. El objetivo de las terapias génicas del cáncer es introducir un gen terapéutico en una célula tumoral. Estos genes terapéuticos introducidos en una célula diana pueden corregir, por ejemplo, genes mutados, suprimir oncogenes activos o generar propiedades adicionales en la célula. Entre los genes terapéuticos exógenos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, genes inmunoterapéuticos, antiangiogénicos, quimioprotectores y "suicidas", y pueden introducirse en una célula mediante la utilización de vectores víricos modificados o procedimientos no víricos, incluyendo la electroporación, la pistola génica y los recubrimientos de lípido o de polímero.

Entre los requisitos de los vectores víricos óptimos se incluyen una capacidad eficiente para encontrar células diana específicas y expresar el genoma vírico en las células diana. Además, los vectores óptimos deben permanecer activos en los tejidos o células diana. Todas estas propiedades de los vectores víricos han sido desarrolladas durante las últimas décadas y, por ejemplo, los vectores retrovíricos, adenovíricos y de virus adenoasociados han sido ampliamente estudiados en biomedicina.

Con el fin de mejorar adicionalmente la penetración en el tumor y la amplificación local del efecto antitumoral, se han construido agentes selectivamente oncolíticos, por ejemplo adenovirus de replicación condicional. Los adenovirus oncolíticos son una herramienta prometedora para el tratamiento de los cánceres. Las células tumorales son eliminadas por los adenovirus oncolíticos debido a la replicación del virus en la célula tumoral, resultando la última etapa de la replicación en una liberación de miles de viriones a los tejidos tumorales circundantes para la penetración eficaz en el tumor y la reinfección vascular. Las células tumorales permiten la replicación del virus, mientras que las células normales no resultan afectadas debido a cambios artificiales realizados en el genoma del virus, los cuales evitan la replicación en las células no tumorales.

Además de la eliminación celular mediada por la replicación, los adenovirus oncolíticos también pueden armarse con diferentes transgenes terapéuticos. Este enfoque combina las ventajas de la administración génica convencional con la potencia de agentes competentes para la replicación. Un objetivo de armar virus es la inducción de una reacción inmunológica contra las células que permiten la replicación vírica. La replicación vírica por sí sola, aunque inmunógena, normalmente no es suficiente para inducir una inmunidad antitumoral eficaz. Para fortalecer la inducción de inmunidad terapéutica, los virus pueden armarse con proteínas estimuladoras, tales como citocinas, para la facilitación de la introducción de antígenos tumorales en células presentadoras de antígenos, tales como células dendríticas, y la estimulación y/o la maduración de las mismas. La introducción de genes inmunoterapéuticos en células tumorales y, además, la traducción de las proteínas, conduce a la activación de la respuesta inmunitaria y la destrucción eficiente de las células tumorales. Las células inmunológicas más relevantes a este respecto son células asesinas naturales (NK) y células T CD8⁺ citotóxicas.

Los adenovirus son virus icosaédricos de tamaño intermedio (90 a 100 nm) sin cubierta que presentan ADN lineal de doble cadena de aproximadamente 36 kilopares de bases en una cápside proteica. La cápside vírica presenta estructuras de fibra que participan en la unión del virus a la célula diana. En primer lugar, el dominio de botón de la proteína de fibra se une al receptor de la célula diana (por ejemplo CD46 o receptor de adenovirus cox-sackie (RAC)); en segundo lugar, el virus interactúa con una molécula de integrina y, en tercer lugar, el virus resulta endocitado por la célula diana. A continuación, el genoma vírico es transportado desde endosomas hasta el interior del núcleo, la maquinaria de replicación de la célula diana se utiliza también con fines víricos (Russell W.C., J.

General Virol. 81:2573-2604, 2000).

El genoma adenovirico presenta genes tempranos (E1-E4), intermedios (IX y IVa2) y genes tardíos (L1-L5), los cuales son transcritos en orden secuencial. Los productos génicos tempranos afectan a los mecanismos de defensa, al ciclo celular y al metabolismo celular de la célula huésped. Los genes intermedios y tardíos codifican proteínas víricas estructurales para la producción de viriones nuevos (Wu y Nemerow, Trends Microbiol. 12:162-168, 2004; Russell W.C., J. General Virol. 81:2573-2604, 2000; Volpers C. y Kochanek S., J. Gene Med. 6 supl. 1:S164-71, 2004; Kootstra N.A. y Verma I.M., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 43:413-439, 2003).

Se han encontrado más de 50 serotipos diferentes de adenovirus en el ser humano. Los serotipos se clasifican en seis subgrupos, A a F, y es conocido que diferentes serotipos se encuentran asociados a diferentes condiciones, es decir, las enfermedades respiratorias, conjuntivitis y gastroenteritis. Es conocido que el adenovirus serotipo 5 (Ad5) provoca enfermedades respiratorias y es el serotipo más común estudiado en el campo de la terapia génica. En los primeros vectores Ad5, se delecionaron regiones E1 y/o E3, permitiendo la inserción de ADN foráneo en los vectores (Danthinne y Imperiale, 2000). Además, las eliminaciones de otras regiones, así como mutaciones adicionales, han proporcionado propiedades adicionales a los vectores víricos. En efecto, se han propuesto diversas modificaciones de los adenovirus para conseguir efectos antitumorales eficientes.

Por ejemplo, la patente EP1377671 B1 (Cell Genesys, Inc.) y la solicitud US2003/0104625 A1 (Cheng C. et al.) describen un vector adenovirico oncolítico codificante de una proteína inmunoterapéutica factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Además, la publicación EP1767642 A1 (Chengdu Kanghong Biotechnologies Co., Ltd.) destaca vectores adenoviricos oncolíticos que presentan efectos mejorados sobre la respuesta inmunitaria humana. Además, la publicación EP1767642 A1 (Chengdu Kanghong Biotechnologies Co., Ltd.) señala que los vectores adenoviricos oncolíticos presentan efectos mejorados sobre la respuesta inmunitaria humana. Además, Luo Jingjing et al. (2008) dan a conocer un vector adenovirico oncolítico que comprende un esqueleto de ácidos nucleicos Ad5, una eliminación de 24 pb (D24) en la región constante 2 de E1 de unión a RB y un transgén antitumoral en lugar de gp19k/6.7k delecionado en la región E3.

Sin embargo, se requiere una transferencia génica más eficiente y precisa, así como una mayor especificidad y una capacidad suficiente de eliminación tumoral de las terapias génicas. Los índices de seguridad de los vectores terapéuticos también deben ser excelentes. La presente invención proporciona una herramienta terapéutica para el cáncer con dichas propiedades anteriormente indicadas mediante la utilización de las propiedades oncolíticas e inmunoterapéuticas de los adenovirus de una manera nueva e inventiva.

Breve descripción de la invención

El objetivo de la invención es proporcionar nuevos procedimientos y procedimientos para conseguir las propiedades anteriormente indicadas de los adenovirus y, de esta manera, los problemas de las terapias convencionales para el cáncer. Más específicamente, la invención proporciona nuevos procedimientos y medios para la terapia génica.

La presente solicitud describe la construcción de vectores víricos recombinantes, procedimientos relacionados con los vectores y la utilización de los mismos en líneas celulares tumorales, modelos animales y pacientes de cáncer.

La presente invención se refiere a un vector adenovirico oncolítico que comprende un esqueleto de ácidos nucleicos de serotipo adenovirico 5 (Ad5), una eliminación de 24 pb (D24) en la región constante 2 de unión a Rb de E1 adenovirico y una secuencia de ácidos nucleicos codificante de un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en lugar de gp19k/6.7K eliminado en la región E3 adenovirica.

La presente invención se refiere además a una célula que comprende el vector adenovirico de la invención.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el vector adenovirico de la invención.

La presente invención se refiere además a la utilización del vector adenovirico de la invención en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer en un sujeto.

La presente descripción se refiere además a un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto, en el que el procedimiento comprende la administración del vector o composición farmacéutica de la invención en un sujeto.

Además, la presente invención se refiere además a un procedimiento de producción de GM-CSF en una célula, en el que el procedimiento comprende:

- a) transportar un vehículo que comprende un vector adenovirico oncolítico de la invención a una célula, y
- b) expresar GM-CSF de dicho vector en la célula.

Adicionalmente, la presente invención se refiere además a un procedimiento para incrementar la respuesta inmunitaria específica tumoral en un sujeto, en el que el procedimiento comprende:

- a) transportar un vehículo que comprende un vector adenovírico oncolítico de la invención a una célula o tejido diana,
- b) expresar GMC-SF de dicho vector en la célula y
- c) incrementar el número de células T citotóxicas y/o células asesinas naturales en dicha célula o tejido diana.

Adicionalmente, la presente descripción se refiere además a la utilización del vector adenovírico oncolítico de la invención para la producción de GM-CSF en la célula.

Adicionalmente, la presente descripción se refiere al vector adenovírico oncolítico de la descripción para la producción de GM-CSF en la célula.

Adicionalmente, la presente descripción se refiere además a la utilización del vector adenovírico oncolítico de la invención para incrementar la respuesta inmunitaria específica tumoral en el sujeto.

Adicionalmente, la presente descripción se refiere al vector adenovírico oncolítico de la invención para incrementar la respuesta inmunitaria específica tumoral en el sujeto.

La presente invención proporciona una herramienta para el tratamiento de cánceres que son refractarios a los enfoques actuales. Además, las restricciones con respecto a los tipos tumorales adecuados para el tratamiento siguen siendo pocas en comparación con muchos otros tratamientos. De hecho, pueden tratarse todos los tumores sólidos con la descripción propuesta. Los tumores más grandes en cuanto a masa y tumores más complejos pueden curarse mediante la presente descripción. El tratamiento puede administrarse mediante vía intratumoral, intracavitaria, intravenosa y en una combinación de dichas vías. El enfoque puede proporcionar eficacia sistémica a pesar de que la inyección sea local. El enfoque también puede erradicar células propuestas como iniciadoras de tumor ("células madre cancerosas").

Aparte de permitir el transporte del vector al sitio de interés, el vector de la descripción también garantiza la expresión y persistencia del transgén. Además, se minimiza la respuesta inmunitaria contra el vector, así como contra el transgén.

La presente invención resuelve el problema relacionado con la resistencia terapéutica de los tratamientos convencionales. Además, la presente invención proporciona herramientas y procedimientos para tratamientos selectivos, sin toxicidad o daños en los tejidos sanos. Entre las ventajas de la presente invención también se incluyen efectos secundarios diferentes y reducidos en comparación con otros terapéuticos. Resulta importante que el enfoque es sinérgico con muchas otras formas de terapia, entre ellas la quimioterapia y la terapia de radiación y puede, por lo tanto, utilizarse en regímenes de combinación.

La inducción de una reacción inmunitaria contra células que permiten la replicación de virus no armados normalmente no es suficientemente fuerte para conducir al desarrollo de inmunidad tumoral terapéutica. Con el fin de superar esta debilidad, la presente invención proporciona virus armados con un potente inductor de inmunidad antitumoral. La presente descripción da a conocer una terapia del cáncer en la que las células tumorales resultan destruidas mediante oncolisis causada por el virión. Además, resultan influidos diversos mecanismos que activan la respuesta inmunitaria humana, entre ellos la activación de las células asesinas naturales (NK) y las células dendríticas (DC).

En comparación con las herramientas adenovíricas de la técnica anterior, la presente invención proporciona una herramienta más simple, más eficaz, económica, no tóxica y/o más segura para la terapia del cáncer. Además, no resultan necesarios virus ayudante.

Los nuevos productos de la invención permiten mejoras adicionales en la terapia del cáncer.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa un esquema de pAd5-D24-GMCSF. El virus porta una eliminación de 24 pares de bases en la región constante 2 de E1a. gp19k y 6.7K en E3 han sido sustituidos por el ADNc del GM-CSF humano. PMA se refiere a la proteína de muerte adenovírica.

La figura 2 representa un esquema de la primera etapa de clonación para generar el plásmido lanzadera (pTHSN) que porta GM-CSF.

La figura 3 representa un esquema de la segunda etapa de clonación para generar el plásmido que contiene todos

los genes adenovíricos con la eliminación de 24 pares de bases en la región E1 (que media en la replicación selectiva en las células de cáncer).

La figura 4 representa un esquema de la tercera etapa de clonación para generar el plásmido que contiene todos los genes adenovíricos excepto gp19k y 6.7K, que han sido sustituidos por GM-CSF (pAd5D24.GM-CSF (SEC ID nº 8)). De manera similar se crearon Ad5-RGD-D24-GMCSF (SEC ID nº 9), Ad5/3-D24-GMCSF (SEC ID nº 7) y Ad5-pK7-D24-GMCSF (SEC ID nº 10).

Las figuras 5a-d representa que la expresión de GMCSF no perjudica la replicación vírica y el efecto de eliminación celular. La figura 5a representa los resultados del ensayo de MTS que muestra la eficiencia de eliminación celular derivada de cáncer de pulmón (A549) del virus nuevamente generado Ad5-D24-GMCSF. La figura 5b representa los resultados del ensayo de MTS que muestra la eliminación de las células iniciadoras de cáncer JIMT-1 ("células madre de cáncer") con Ad5-D24-GMCSF. La figura 5c representa los resultados del ensayo de MTS que muestra la eficiencia de la eliminación de las células de cáncer de mama (MDA-MB-436) del virus nuevamente generado Ad5-D24-GMCSF. La figura 5d representa los resultados del ensayo de MTS que muestra la eficiencia de eliminación de MDA-MB-436 de los virus nuevamente generados Ad5-D24-GMCSF, Ad5-RGD-D24-GMCSF y Ad5/3-D24-GMCSF.

La figura 6a representa la expresión acoplada a adenovirus de GMCSF humano. La línea celular A549 fue infectada por Ad5D24 o Ad5D24-GMCSF; se recolectó medio durante el tiempo y se analizó para la expresión de GMCSF mediante FACSAR-RAY.

La figura 6b representa que GMCSF expresado por adenovirus conserva su actividad biológica en linfocitos humanos. Las células TF1, que requieren GMCSF humano para mantenerse vivas, se cultivaron en presencia de GMCSF recombinante humano (producido por *E. coli*, obtenido de Sigma) o sobrenadante de células infectadas por Ad5-D24-GMCSF.

Las figuras 7a y 7b representan el análisis *in vitro* de la transducción de un tumor de un paciente para someter a ensayo la infectividad de un virus basado en Ad5.

La figura 7c representa una predicción de transducción tumoral con Ad5-D25-GMCSF mediante la tinción de su receptor RAC (receptor de adenovirus-Coxsackie) en especímenes tumorales de archivo.

La figura 8a representa la eficiencia *in vivo* de Ad5-D24-GMCSF en hámsters sirios (permisivos para la replicación de adenovirus humanos) portadores de tumores de cáncer pancreático. Tanto Ad5D24 como Ad5-D24-GMCSF erradican los tumores en 16 días tras los tratamientos. Se administraron 1×10^9 VP de virus los días 0, 2 y 4.

La figura 8b representa que la inyección intratumoral de Ad5-D24-GMCSF resultó en niveles elevados de GMCSF_h en el suero de los hámsters sirios. Los animales tratados con Ad5D24E3 o Ad5-D24-GMCSF fueron muestreados el día 4 y se evaluó la concentración de GMCSF humano mediante FACSARRAY.

La figura 8c representa que la curación de los tumores HapT1 con Ad5-D24-GMCSF (pero no con Ad5D24) protegió los hámsters sirios del nuevo reto posterior con HapT1. Lo anterior demuestra que Ad5-D24-GMCSF puede inducir una respuesta inmunitaria específica de tumor. Los animales tratados anteriormente con Ad5D24 o Ad5D24-GMCSF (figura 8a) fueron retados nuevamente con el mismo tumor y se midió el crecimiento tumoral durante el tiempo.

La figura 8d representa la inducción de una respuesta inmunitaria específica tumoral con Ad5-D24-GMCSF; la curación de los tumores HapT1 con Ad5-D24-GMCSF no protegió a los hámsters sirios de los tumores Hak. Los animales con tumores HapT1 previamente tratados con Ad5D24 o Ad5D24-GMCSF (figura 8a) fueron retados nuevamente con un tumor diferente y se midió el crecimiento tumoral durante el tiempo.

La figura 9a representa la eficacia de Ad5-D24-GMCSF en combinación con ciclofosfamida oral metronómica. Se observó una reducción tumoral del 88% mediante escaneo de TC 71 días después del inicio del tratamiento.

La figura 9b representa la eficacia del tratamiento con Ad5D24-GMCSF en un paciente de cáncer ovárico tratado con Ad5-D24-GMCSF. El escaneo de TC mostró la desaparición completa de todos los tumores medibles, tal como indica la flecha.

Las figuras 10a-d representan que Ad5-D24-GMCSF indujo una respuesta de células T contra tanto los epítomos tumorales como el adenovirus (presente en las células tumorales). Las células T recolectadas de los pacientes tratados con Ad5-D24-GMCSF se analizaron mediante ELISPOT de IFN-gamma tras la estimulación con una mezcla de péptidos de adenovirus 5 y una mezcla de péptidos del antígeno tumoral survivina.

La figura 11 representa la inducción de células T específicas de hexona de adenovirus. Los leucocitos recolectados de los pacientes tratados con Ad5-D24-GMCSF se tiñeron con CD3, CD8 y anticuerpos tetrámeros específicos de hexona y se analizaron mediante citometría de flujo antes y después del tratamiento. El tratamiento incrementó las células T citotóxicas específicas de hexona de 0,21% a 2,72%.

La figura 12 representa una reducción de los linfocitos T reguladores circulantes en el paciente R73. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) que son positivas para CD4 y negativas para CD127 pero con un nivel elevado de Foxp3 se consideran linfocitos T reguladores eficaces.

Las figuras 13a-i representan esquemas de clonación para generar plásmido lanzadera (pTHSN) portador de GM-CSF, para generar el plásmido que contiene todos los genes adenovíricos con la eliminación de 24 pares de bases en la región E1 (que media en la replicación selectiva en células de cáncer) y para generar el plásmido Ad5/3-D24-GMCSF que contiene todos los genes adenovíricos excepto gp19k y 6.7K, los cuales han sido sustituidos por GM-CSF (pAd5D24.GM-CSF).

La figura 14 representa una secuencia de nucleótidos de Ad5/3-D24-GMCSF. La región en negrita indica la región E1A con eliminación D24 (nucleótidos 563 a 1.694). La región subrayada indica GMCSF (nucleótidos 28.380 a 28.814). La región en cursiva indica la región de botón de Ad3 (nucleótidos 31.701 a 32.272). La secuencia de la figura corresponde a la secuencia SEC ID nº 17.

La figura 15 representa el gráfico de supervivencia de los pacientes tratados con Ad5/3-D24-GMCSF.

Descripción detallada de la invención

Vector adenovírico

En Ad5, así como en otros adenovirus, una cápside icosaédrica consiste en tres proteínas principales: hexona (II), base pentona (III) y una proteína de fibra con botón (IV), conjuntamente con proteínas menores: VI, VIII, IX, IIIa y IVa2 (Russell W.C., J. General Virol. 81:2573-2604, 2000). Las proteínas VII, péptido pequeño mu y una proteína terminal (PT) están asociadas a ADN. La proteína V proporciona un enlace estructural con la cápside mediante la proteína VI. La proteasa codificada en el virus resulta necesaria para procesar algunas proteínas estructurales.

El vector adenovírico oncolítico de la presente invención se basa en un esqueleto de ácidos nucleicos del adenovirus de serotipo 5 (Ad5), una eliminación de 24 pb (D24) en la región constante 2 de unión a Rb (RC2) de E1 adenovírico y una secuencia de ácidos nucleicos codificante de un factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en lugar de gp19k/6.7K eliminado en la región E3 adenovírica (figura 1). En una forma de realización preferente, el vector adenovírico se basa en un adenovirus humano.

El genoma de Ad5 contiene genes temprano (E1-4), intermedios (IX y IVa2) y tardío (L1-5) flanqueados por repeticiones terminales invertidas izquierda y derecha (RTII y RTID, respectivamente) que contienen las secuencias requeridas para la replicación del ADN. El genoma contiene además una señal de empaquetamiento (ψ) y el promotor tardío mayor (PTM).

La transcripción del gen temprano E1A inicia el ciclo de replicación, seguido de la expresión de las proteínas E1B, E2A, E2B, E3 y E4. Las proteínas E1 modulan el metabolismo celular de manera que la célula se torna más susceptible a la replicación vírica. Por ejemplo, interfieren con las proteínas NF- κ B, p53 y pRb. E1A y E1B funcionan conjuntamente en la inhibición de la apoptosis. Los productos génicos E2 (E2A y E2B) y E4 median en la replicación del ADN y los productos E4 también afectan al metabolismo de ARN del virus y evitan la síntesis de proteínas del huésped. Los productos del gen E3 son responsables de la defensa frente al sistema inmunitario del huésped, potenciando la lisis celular y liberando la progenie vírica (Russell W.C., J. General Virol. 81:2573-2604, 2000).

Los genes intermedios IX y IVa2 codifican proteínas menores de la cápside vírica. La expresión de los genes tardíos L1-5, que conducen a la producción de los componentes estructurales víricos, la encapsidación y la maduración de las partículas víricas en el núcleo, resulta influida por el PTM (Russell W.C., J. General Virol. 81:2573-2604, 2000).

En comparación con el genoma de un adenovirus de tipo salvaje, el vector adenovírico de la invención no presenta 24 pares de bases de la RC2 en la región E1, específicamente en la región E1A, y gp19k y 6.7K en la región E3. Se da a conocer además que, además de las regiones parciales E1 y E3, el vector adenovírico oncolítico puede comprender además una o más regiones seleccionadas de entre el grupo que consiste en E2, E4 y las regiones tardías. Se da a conocer además el vector adenovírico oncolítico que comprende las regiones siguientes: una RTI izquierda, E1 parcial, pIX, pIVa2, E2, VA1, VA2, L1, L2, L3, L4, E3 parcial, L5, E4 y una RTI derecha. Las regiones pueden encontrarse en cualquier orden en el vector, aunque en una forma de realización preferente, las regiones se encuentran en un orden secuencial en la dirección 5' a 3'. Los marcos de lectura abierta (ORF, por sus siglas en inglés) pueden encontrarse en la misma cadena de ADN o en cadenas de ADN diferentes. En una forma de realización preferente, la región E1 comprende una señal de empaquetamiento vírico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "esqueleto de ácidos nucleicos de adenovirus de serotipo 5 (Ad5)" se refiere al genoma o genoma parcial de Ad5, que comprende una o varias regiones seleccionadas de entre el grupo que consiste en E1 parcial pIX, pIVa2, E2, VA1, VA2, L1, L2, L3, L4, E3 parcial, L5 y E4 de origen Ad5. Un vector preferente de la invención comprende el esqueleto de ácidos nucleicos de Ad5. En otro vector preferente, el

esqueleto de ácidos nucleicos adenovírico se deriva mayoritariamente de Ad5 y se combina con una parte (por ejemplo una parte de la estructura de cápside) de Ad3.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "región parcial" se refiere a una región que no presenta alguna parte de una región de tipo salvaje correspondiente. La expresión "E1 parcial" se refiere a la región E1 con D24 y "E3 parcial" se refiere a la región E3 que no presenta gp19k/6.7K.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "VA1" y "VA2" se refieren a los ARN 1 y 2 asociados a virus que son transcritos por el adenovirus pero que no son traducidos. VA1 y VA2 presentan una función en el combate de los mecanismos de defensa celular.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "una señal de empaquetamiento vírico" se refiere a una parte de ADN vírico que consiste en una serie de secuencias ricas en AT y que controla el proceso de encapsidación.

La eliminación de 24 pares de bases (D24) de E1 afecta al dominio RC2, que es responsable de la unión a la proteína supresora tumoral Rb/reguladora del ciclo celular y, de esta manera, permite la inducción de la etapa de síntesis (S), es decir, la etapa de síntesis o replicación del ADN. La interacción de pRb y E1A requiere los ocho aminoácidos 121 a 127 de la región conservada de la proteína E1A (Heise C. et al., Nature Med. 6:1134-1139, 2000), los cuales se encuentran eliminados en la presente invención. El vector de la presente invención comprende una eliminación de nucleótidos correspondiente a los aminoácidos 122 a 129 del vector según Heise C. et al. (Nature Med. 6:1134-1139, 2000). Los virus con D24 es conocido que presentan una capacidad reducida de superar el punto de control G1-S y de replicarse eficientemente sólo en células en las que dicha interacción no resulta necesaria, por ejemplo en células tumorales defectivas en la ruta Rb-p16 (Heise C. et al., Nature Med. 6:1134-1139, 2000; Fueyo J. et al., Oncogene 19:2-12, 2000).

La región E3 no resulta esencial para la replicación vírica *in vitro*, aunque las proteínas E3 presentan una función importante en la regulación de la respuesta inmunitaria del huésped, es decir, en la inhibición de las respuestas inmunitarias tanto innatas como específicas. La eliminación de gp19k/6.7K en E3 se refiere a una eliminación de 965 pares de bases de la región E3A adenovírica. En un constructo adenovírico resultante, los genes gp19k y 6.7K se encuentran eliminados (Kanerva A. et al., Gene Therapy 12:87-94, 2005). Es conocido que el producto del gen gp19k se une y secuestra las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I (CMH1) en el retículo endoplasmático y evita el reconocimiento de las células infectadas por parte de los linfocitos T citotóxicos. Debido a que muchos tumores son deficientes en CMH1, la eliminación de gp19k incrementa la selectividad tumoral de los virus (el virus es eliminado más rápidamente que el virus de tipo salvaje de las células normales, mientras que no hay diferencia en las células tumorales). Las proteínas 6.7K se expresan sobre las superficies celulares y participan en la regulación negativa del receptor 2 de ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (FNT) (TRAIL, por sus siglas en inglés).

En la presente invención, el transgén de GM-CSF se introduce en una región E3 con eliminación de gp19k/6.7k, bajo el promotor de E3. Lo anterior restringe la expresión del transgén a las células tumorales que permiten la replicación del virus y la posterior activación del promotor de E3. El promotor de E3 puede ser cualquier promotor exógeno o endógeno conocido de la técnica, preferentemente un promotor endógeno. En una forma de realización preferida, la secuencia de ácidos nucleicos codificante de GM-CSF se encuentra bajo el control del promotor de E3 vírico.

GM-CSF participa en la respuesta inmunitaria actuando mediante diversos mecanismos, incluyendo el reclutamiento de las células asesinas naturales (NK) y la estimulación de las células presentadoras de antígeno (CPA). A continuación, las CPA pueden reclutar, activar y dirigir las células T al tumor. La secuencia de nucleótidos codificante de GM-CSF puede proceder de cualquier animal, tal como un ser humano, simio, rata, ratón, hámster, perro o gato, aunque preferentemente GM-CSF se encuentra codificado por una secuencia humana. La secuencia de nucleótidos codificante de GM-CSF puede modificarse con el fin de mejorar los efectos de GM-CSF, o estar no modificada, es decir, de tipo salvaje. En una forma de realización preferida, la secuencia de ácidos nucleicos codificante de GM-CSF es de tipo salvaje.

El vector tal como se da a conocer puede comprender además otras modificaciones aparte de eliminaciones parciales de RC2 y E3 y la inserción de la secuencia de GM-CSF tal como se ha indicado anteriormente. En una forma de realización preferida de la invención, todas las demás regiones del vector Ad5 son de tipo salvaje. En otra forma de realización preferida de la invención, la región E4 es de tipo salvaje. En una forma de realización preferida de la invención, una región de tipo salvaje se encuentra situada cadena arriba de la región E1. La expresión "cadena arriba" se refiere a inmediatamente antes de la región E1 en la dirección de expresión. La región E1B también puede encontrarse modificada en el vector tal como se ha dado a conocer.

La inserción de elementos exógenos puede potenciar los efectos de los vectores en las células diana. La utilización de tejido exógeno o promotores específicos de tumor es común en los vectores adenovíricos recombinantes y también se encuentran descritos. Por ejemplo, la replicación vírica puede restringirse a las células diana, por ejemplo con promotores, entre los que se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, CEA, SLP, Cox-2, Midkine, hTERT,

variantes de hTERT, E2F, variantes de E2F, CXCR4, SCCA2 y TTS. Habitualmente se añaden a la región E1A de control pero adicionalmente o alternativamente, también pueden estar regulados otros genes, tales como E1B o E4. También pueden incluirse en los vectores adenovíricos recombinantes aislantes exógenos, es decir, elementos de bloqueo contra intensificadores no específicos, la RTI izquierda, el promotor de E1A nativo o proteínas cromatina. Pueden utilizarse cualesquiera componentes o modificaciones adicionales, aunque no resultan obligatorios en los vectores tales como los dados a conocer.

La mayoría de adultos han sido expuestos al adenovirus de serotipo Ad5 más ampliamente utilizado y, por lo tanto, el sistema inmunitario puede producir rápidamente anticuerpos neutralizadores (AntN) contra ellos. De hecho, la prevalencia de AntN anti-Ad5 puede ser de hasta 50%. Se ha demostrado que AntN puede inducirse contra la mayoría de las múltiples proteínas inmunógenas de la cápside adenovírica y, por otra parte, se ha demostrado que cambios incluso pequeños en la proteína de fibra con botón de Ad5 pueden permitir el escape de los AntN específicos de cápside. Por lo tanto, la modificación del botón resulta importante para conservar o incrementar la administración génica en el contacto con la utilización de adenovirus en el ser humano.

Además, es conocido que Ad5 se une al receptor denominado CAR mediante la parte de botón de la fibra y las modificaciones de esta parte de botón o de la fibra pueden mejorar la entrada en la célula diana y causar una mayor oncólisis en algunos cánceres (Ranki T. et al., Int. J. Cancer 121:165-174, 2007). En efecto, los adenovirus de cápside modificada resultan herramientas ventajosas para la administración génica mejorada en las células de cáncer.

En una forma de realización de la invención, el vector adenovírico oncolítico comprende una modificación de cápside. Tal como se utiliza en la presente memoria, "cápside" se refiere a la cubierta proteica del virus, que incluye proteínas base hexona, fibra y pentona. Cualquier modificación de la cápside, es decir, modificación de las proteínas base hexano, fibra y/o pentona conocidas de la técnica, que mejore la administración del virus en la célula tumoral, puede utilizarse según la presente descripción. Las modificaciones pueden ser modificaciones genéticas y/o físicas y entre ellas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, modificaciones para incorporar ligandos, que reconocen receptores celulares específicos y/o bloquean la unión de receptores nativos, para la sustitución del dominio fibra o botón de un vector adenovírico con un botón de otros adenovirus (quimerismo) y para añadir moléculas específicas (por ejemplo FGF2) a adenovirus. Por lo tanto, entre las modificaciones de la cápside se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la incorporación de uno o más motivos peptídicos pequeños, uno o más péptidos, uno o más quimerismos y/o una o más mutaciones en la fibra (por ejemplo en la parte de botón, de cola o de eje), base hexona y/o pentona. En una forma de realización preferida de la invención, la modificación de la cápside es quimerismo Ad5/3, la inserción de una región de unión a integrina (RGD) y/o una modificación polilisina de unión a heparina sulfato en la fibra. En una forma de realización específica de la invención, la modificación de la cápside es quimerismo Ad5/3.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "quimerismo Ad5/3" de la cápside se refiere a un quimerismo en el que la parte de botón de la fibra es del Ad serotipo 3 y el resto de la fibra es del Ad serotipo 5.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la "región RGD" se refiere al motivo arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), que se encuentra expuesto sobre la base pentona e interactúa con las integrinas α_v celulares que permiten la internalización del adenovirus. En una forma de realización preferida de la invención, la modificación de la cápside es una modificación RGD-4C. La expresión "modificación RGD-4C" se refiere a una inserción de un motivo RGD-4C de unión a integrina en el bucle HI del dominio de botón de la fibra. 4C se refiere a las cuatro cisteínas que forman los puentes disulfuro en RGD-4C. La construcción del gen de fibra de Ad5 recombinante codificante de la fibra con el péptido RGD-4C se describe en detalle en, por ejemplo, el artículo de Dmitriev I. et al. (Journal of Virology 72:9706-9713, 1998).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "modificación polilisina de unión a heparán sulfato" se refiere a la adición de un tramo de siete lisinas al extremo C-terminal del botón de la fibra.

Se utilizan casetes de expresión para expresar transgenes en una diana, tal como una célula, mediante la utilización de vectores. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "casete de expresión" se refiere a un vector de ADN o una parte del mismo que comprende secuencias de nucleótidos que codifican ADNc o genes, y secuencias de nucleótidos que controlan y/o regulan la expresión de dichos ADNc o genes. Pueden insertarse casetes de expresión similares o diferentes en un vector o en varios vectores diferentes. Los vectores Ad5 de la presente invención pueden comprender uno o varios casetes de expresión. Sin embargo, únicamente un casete de expresión resulta adecuado. En una forma de realización preferida de la invención, el vector adenovírico oncolítico comprende por lo menos un casete de expresión. En una forma de realización preferida de la invención, el vector adenovírico oncolítico comprende únicamente un casete de expresión.

Una célula que comprende el vector adenovírico de la invención puede ser cualquier célula, tal como una célula eucariótica, una célula bacteriana, una célula animal, una célula humana, una célula de ratón, etc. Una célula puede ser una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Por ejemplo, la célula puede utilizarse para producir el vector adenovírico *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*, o la célula puede ser una célula, tal como una célula tumoral que ha sido infectada por el

vector adenovírico.

En un procedimiento de producción de GM-CSF en una célula, se introduce un vehículo que comprende el vector de la invención en una célula y además el gen de GM-CSF se expresa y la proteína se traduce y se secreta de manera paracrina. "Un vehículo" puede ser cualquier vector vírico, plásmido u otra herramienta, tal como una partícula, que es capaz de administrar el vector de la invención en una célula diana. Puede utilizarse cualquier procedimiento convencional conocido de la técnica para administrar el vector en la célula.

La respuesta inmunitaria específica tumoral puede incrementarse en un sujeto según la presente descripción. Las células T citotóxicas y/o células asesinas naturales resultan estimuladas, producidas y dirigidas como consecuencia de la expresión de GM-CSF. En una forma de realización preferente, se incrementa el número de células asesinas naturales y/o T citotóxicas en una célula o tejido diana. Con el fin de seguir o estudiar los efectos, pueden determinarse diversos marcadores de la respuesta inmunitaria (por ejemplo marcadores inflamatorios). Entre los marcadores más comunes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el incremento de las citocinas proinflamatorias, linfocitos T citotóxicos tumorales o específicas de adenovirus, reclutamiento y activación de células presentadoras de antígenos o el incremento del tamaño de nódulos linfáticos locales. Los niveles de estos marcadores pueden estudiarse según cualesquiera procedimientos convencionales de la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, los que utilizan anticuerpos, sondas, cebadores, etc., tales como el ensayo ELISPOT, el análisis de tetrámeros, el análisis de pentámeros y el análisis de diferentes tipos celulares en la sangre o en tumores.

Cáncer

Los vectores Ad5 recombinantes de la invención han sido contruidos para competencia de replicación en células que presentan defectos en la ruta Rb, específicamente en la ruta Rb-p16. Entre estas células defectivas se incluyen todas las células tumorales en animales y seres humanos (Sherr C.J., Science 274:1672-1677, 1996). En una forma de realización preferida de la invención, el vector es capaz de replicarse selectivamente en células que presentan defectos en la ruta Rb. Tal como se utiliza en la presente memoria, "defectos en la ruta Rb" se refiere a mutaciones y/o cambios epigenéticos en cualesquiera genes o proteínas de la ruta. Debido a dichos defectos, las células tumorales sobreexpresan E2F y, de esta manera, no resulta necesaria la unión de Rb a RC2 de E1A, que normalmente resulta necesaria para una replicación eficaz.

Cualesquiera cánceres o tumores, incluyendo tumores tanto malignos como benignos, así como tumores primarios y metástasis, pueden ser dianas de terapias génicas. En una forma de realización específica, el cáncer es cualquier tumor sólido. En una forma de realización preferida de la invención, el cáncer se selecciona de entre un grupo que consiste en cáncer nasofaríngeo, cáncer sinovial, cáncer hepatocelular, cáncer renal, cáncer de los tejidos conjuntivos, melanoma, cáncer pulmonar, cáncer intestinal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de garganta, cáncer oral, cáncer hepático, cáncer óseo, cáncer pancreático, coriocarcinoma, gastrinoma, feocromocitoma, prolactinoma, leucemia de células T/linfoma, neuroma, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer adrenal, cáncer anal, cáncer de los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer cerebral, oligodendroglioma, neuroblastoma, meningioma, tumor de médula espinal, cáncer óseo, osteocondroma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de sitio primario desconocido, carcinoide, carcinoide del tracto gastrointestinal, fibrosarcoma, cáncer de mama, enfermedad de Paget, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer esofágico, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de cabeza, cáncer ocular, cáncer de cuello, cáncer renal, tumor de Wilms, cáncer de hígado, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer testicular, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer oral, cáncer de piel, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ovárico, cáncer pancreático endocrino, glucagonoma, cáncer pancreático, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer pituitario, sarcoma de los tejidos blandos, retinoblastoma, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de timo, cáncer tiroideo, cáncer trofoblástico, mola hidatiforme, cáncer uterino, cáncer endometrial, cáncer de vagina, cáncer de vulva, neuroma acústico, micosis fungoide, insulinooma, síndrome carcinoide, somatostatinooma, cáncer de encías, cáncer cardíaco, cáncer de labio, cáncer meníngeo, cáncer de boca, cáncer de nervio, cáncer del paladar, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer del peritoneo, cáncer de faringe, cáncer pleural, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de lengua y cáncer de amígdala.

Composición farmacéutica

Una composición farmacéutica de la invención comprende por lo menos un tipo de los vectores de la invención. Además, la composición puede comprender por lo menos dos, tres o cuatro vectores diferentes de la invención. Además del vector de la invención, una composición farmacéutica puede comprender además cualesquiera otros vectores, tales como otros vectores adenovíricos, otros agentes terapéuticamente eficaces, cualesquiera otros agentes, tales como portadores, tampones, excipientes, adyuvantes, antisépticos, agentes de relleno, estabilizadores o espesantes farmacéuticamente aceptables, y/o cualesquiera componentes presentes normalmente en productos correspondientes.

La composición farmacéutica puede encontrarse en cualquier forma, tal como sólida, semisólida o líquida, que resulte adecuada para la administración. Una formulación puede seleccionarse de entre el grupo que consiste, aunque sin limitación, de soluciones, emulsiones, suspensiones, tabletas, pellets y cápsulas.

En una forma de realización preferida de la invención, el vector adenovírico oncolítico o composición farmacéutica actúa como vacuna para el cáncer *in situ*. Tal como se utiliza en la presente memoria "vacuna para el cáncer *in situ*" se refiere a una vacuna para el cáncer que elimina células tumorales y también incrementa la respuesta inmunitaria contra las células tumorales. La replicación vírica es una señal fuerte de peligro para el sistema inmunitario (=necesaria para una respuesta de tipo TH1) y, de esta manera, actúa como un fenómeno coestimulador potente con la maduración mediada por GM-CSF y la activación de las CPA y el reclutamiento de células NK. La lisis de las células tumorales también ayuda a presentar fragmentos tumorales y epítopos a las CPA y, además, se produce coestimulación mediante la inflamación. De esta manera, se produce una respuesta independiente de epítipo (es decir, no restringida a HLA) en el contexto de cada tumor y, por lo tanto, tiene lugar *in situ*. La respuesta inmunitaria específica de tumor resulta activada en la célula diana, así como en células circundantes, por ejemplo en el tejido diana.

La dosis eficaz de los vectores depende de por lo menos el sujeto que requiere el tratamiento, el tipo tumoral, la localización del tumor y el estadio del tumor. La dosis puede variar, por ejemplo entre aproximadamente 10^8 partículas víricas (PV) y aproximadamente 10^{14} PV, preferentemente entre aproximadamente 5×10^9 PV y aproximadamente 10^{13} PV, y más preferentemente entre aproximadamente 8×10^9 PV y aproximadamente 10^{12} PV. En una forma de realización específica, la dosis se encuentra comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 5×10^{10} y 5×10^{11} PV.

Las composiciones farmacéuticas pueden producirse mediante cualesquiera procedimientos convencionales conocidos de la técnica, por ejemplo mediante la utilización de cualquiera de entre los siguientes: modo por lotes, modo de alimentación por lotes y modo de cultivo de perfusión, purificación mediante cromatografía de columna, purificación en gradiente de CsCl y modos de perfusión con dispositivos de retención celular de baja cizalla.

Administración

El vector o composición farmacéutica de la descripción puede administrarse en cualquier sujeto eucariótico seleccionado de entre un grupo que consiste en plantas, animales y seres humanos. En una forma de realización preferida de la invención el sujeto es un ser humano o un animal. Un animal puede seleccionarse de entre un grupo que consiste en animales de compañía, animales domésticos y animales de producción.

Puede utilizarse cualquier procedimiento convencional para la administración del vector o composición en un sujeto. La vía de administración depende de la formulación o forma de la composición, de la enfermedad, de la localización de los tumores, del paciente, de comorbilidades y de otros factores. En una forma de realización preferida de la invención, la administración se lleva a cabo mediante una inyección intratumoral, intramuscular, intraarterial, intravenosa, intrapleural, intravesicular, intracavitaria o peritoneal, o una administración oral.

Únicamente una administración de vectores adenovíricos oncolíticos de la invención puede presentar efectos terapéuticos. Sin embargo, en una forma de realización preferida de la invención, se administran vectores adenovíricos oncolíticos o composiciones farmacéuticas varias veces durante el periodo de tratamiento. Los vectores adenovíricos oncolíticos o composiciones farmacéuticas pueden administrarse, por ejemplo, entre 1 y 10 veces en las primeras 2 semanas, 4 semanas, mensualmente o durante el periodo de tratamiento. En una forma de realización, la administración se lleva a cabo tres a siete veces en las primeras 2 semanas, después a las 4 semanas y después mensualmente. En una forma de realización específica, la administración se lleva a cabo cuatro veces en las primeras 2 semanas, después a las 4 semanas y después mensualmente. La duración del periodo de tratamiento puede variar y puede prolongarse, por ejemplo, durante dos a 12 meses o más.

Con el fin de evitar anticuerpos neutralizadores en un sujeto, los vectores de la invención pueden variar entre tratamientos. En una forma de realización preferida de la invención, se administra en un sujeto un vector adenovírico oncolítico que presenta un botón de fibra diferente de la cápside que el vector del tratamiento anterior. Tal como se utiliza en la presente memoria, "botón de fibra de la cápside" se refiere a la parte de botón de la proteína de fibra (figura 1).

La terapia génica de la invención resulta eficaz por sí sola, pero la combinación de la terapia génica adenovírica con cualesquiera otras terapias, tales como la terapia tradicional, puede resultar más eficaz que una de ellas cualquiera por sí sola. Por ejemplo, cada agente de la terapia de combinación puede funcionar independientemente en el tejido tumoral, los vectores adenovíricos pueden sensibilizar las células frente a la quimioterapia o la radioterapia y/o los agentes quimioterapéuticos pueden potenciar el nivel de replicación vírica o afectar al estado de receptor de las células diana. Los agentes de la terapia de combinación pueden administrarse simultánea o secuencialmente.

En una forma de realización preferida de la invención, el procedimiento o utilización comprende además la administración de radioterapia concurrente en el sujeto. En otra forma de realización preferida de la invención, el procedimiento o utilización comprende además la administración de quimioterapia concurrente en un sujeto. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "concurrente" se refiere a una terapia que ha sido administrada antes, después o simultáneamente a la terapia génica de la invención. El periodo para una terapia concurrente

puede variar entre minutos y varias semanas. Preferentemente, la terapia concurrente dura algunas horas.

Entre los agentes adecuados para la terapia de combinación se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácido todo-trans-retinoico, azacitidina, azatioprina, bleomicina, carboplatino, capecitabina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, epotilón, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, imatinib, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida, tenipósido, tioguanina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

En una forma de realización preferida de la invención, el procedimiento o la utilización comprende además la administración de verapamilo u otro bloqueante de los canales del calcio en un sujeto. La expresión "bloqueante de los canales del calcio" se refiere a una clase de fármacos y sustancias naturales que alteran la conducción de los canales del calcio y puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en verapamilo, dihidropiridinas, galopamilo, diltiazem, mibefradilo, bepridilo, fluspirileno y fendilina.

En una forma de realización preferida de la invención, el procedimiento o la utilización comprende además la administración de agentes inductores de autofagia en un sujeto. La autofagia se refiere a un proceso catabólico que implica la degradación de los propios componentes de una célula mediante la maquinaria lisosómica. Los "agentes inductores de autofagia" se refieren a agentes capaces de inducir autofagia y pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de, aunque sin limitación, inhibidores de mTOR, inhibidores de PI3K, litio, tamoxifeno, cloroquina, bafilomicina, temsirolimus, sirolimus y temozolomida. En una forma de realización específica de la invención, el procedimiento comprende además la administración de temozolomida en un sujeto. La temozolomida puede ser temozolomida oral o intravenosa.

En una forma de realización de la invención, el procedimiento o la utilización comprende además la administración o la quimioterapia o la terapia anti-CD20 u otros enfoques para el bloqueo de anticuerpos neutralizadores. La "terapia anti-CD20" se refiere a agentes capaces de eliminar las células positivas para CD20 y puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en rituximab y otros anticuerpos monoclonales anti-CD20. La expresión "enfoques para el bloqueo de anticuerpos neutralizadores" se refiere a agentes capaces de inhibir la generación de anticuerpos antivíricos que normalmente resultan de la infección y pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en diferentes quimioterapéuticos, sustancias inmunomoduladoras, corticoides y otros fármacos. Estas sustancias pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de, aunque sin limitación, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, metilprenisolona, etopósido, CD40L, CTLA4Ig4, FK506 (tacrolimus), IL-12, IFN-gamma, interleuquina-10, anticuerpos anti-CD8, anti-CD4, mieloablación y proteínas adenovíricas orales.

El vector adenovírico oncolítico tal como se ha descrito induce la oncolisis mediada por viriones de las células tumorales y activa la respuesta inmunitaria humana contra las células tumorales. En una forma de realización preferente, el procedimiento o la utilización comprende además la administración de sustancias capaces de regular negativamente las células T reguladoras en un sujeto. La expresión "sustancias capaces de regular negativamente las células T reguladoras" se refiere a agentes que reducen el número de células identificadas como células T supresoras o T reguladoras. Estas células han sido identificadas como consistentes de uno o más de los marcadores inmunofenotípicos siguientes: CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, CD127⁻ y GITR⁺. Dichos agentes que reducen las células T supresoras o T reguladoras pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en anticuerpos o quimioterapéuticos anti-CD25.

En una forma de realización preferida de la invención, el procedimiento o la utilización comprende además la administración de ciclofosfamida en un sujeto. La ciclofosfamida es un agente quimioterapéutico común que también ha sido utilizado en algunos trastornos autoinmunitarios. En la presente invención, la ciclofosfamida puede utilizarse para potenciar la replicación vírica y los efectos de la estimulación inducida por GM-CSF de las células NK y T citotóxicas para una respuesta inmunitaria incrementada contra el tumor. Puede utilizarse en forma de dosis de bolo intravenoso o mediante la administración oral metronómica de dosis bajas.

Cualquier procedimiento o utilización de la invención puede ser un procedimiento o utilización *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*.

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes, los cuales no pretenden ser limitativos en modo alguno.

Ejemplos

Ejemplo 1. Clonación de tres virus de tipo D24-GM-CSF

- extracción de hGM-CSF mediante PCR,
- creación de sitios SunI/MunI => 445 pb (pORF-GM-CSF como molde)
- digestión con SunI/MunI de producto de PCR y pTHSN
- ligación de extremos adherentes =>

- pLanzadera-D24 linealizado con *PmeI* + pTG3602 => pAd5-D24
- Ad5-D24-GM-CSF (SEC ID nº 8: región E1A con eliminación D24 en las posiciones nucleótidas 563-1.524 y una región de fibra en las posiciones nucleótidas 30.490-32.236)

5 Recomb. homóloga: pAd5-D24 linealizado con *SrfI* + pTHSN-GM-CSF linealizado con *Fspl* => pAd5-D24- GM-CSF

Linealización con *PacI* y transfección => Ad5-D24-GM-CSF

10 Todas las etapas de la clonación se confirmaron mediante PCR y múltiples digestiones de restricción. Se secuenció el plásmido lanzadera pTHSN-GMCSF. La ausencia de E1 de tipo salvaje se confirmó mediante PCR. La región E1, el transgén y la fibra se comprobaron en el virus final mediante secuenciación y PCR, que seguidamente se llevó a un laboratorio de sala limpia para la producción. Con este fin, se extrajo el ADN vírico mediante incubación durante la noche (DN) con solución tampón apropiada y después se llevó a cabo PCR y secuenciación para analizar la integridad de la fibra, así como el ADNc de GMCSF. Se llevaron a cabo todas las etapas de producción vírica, incluyendo la transfección, con células A549 para evitar el riesgo de recombinación del tipo salvaje, tal como se ha descrito anteriormente (Kanerva A. et al., Mol. Ther. 8:449-58, 2003; Baeurschmitz G.J. et al., Mol. Ther. 14:164-74, 2006). GM-CSF se encuentra bajo el promotor E3 (específicamente bajo elementos de control endógenos de la expresión del gen E3A vírico), resultando en la expresión del transgén asociada a la replicación, que se inicia aproximadamente 8 h después de la infección. La región E3 se encuentra intacta excepto por la eliminación de 6.7K/gp19K.

25 De manera idéntica se construyó Ad5/3-GM-CSF (SEC ID nº 7) y Ad5-RGD-D24-GM-CSF (SEC ID nº 9: región E1A con la eliminación D24 en las posiciones nucleótidas 580-1.541, una región de fibra en las posiciones nucleótidas 30.514-32.286 y modificación RGD en las posiciones nucleótidas 32.128 a 32.183), excepto por la utilización de un plásmido de rescate con un botón de serotipo 3, o RGD-4C en el bucle HI de la fibra de Ad5. De manera similar también se creó Ad5-pK7-D24-GMCSF (SEC ID nº 10: región E1A con eliminación D24 en las posiciones nucleótidas 561-1.526, una región de fibra en las posiciones nucleótidas 30.499-32.255 y modificación pK7 en las posiciones nucleótidas 32.247 a 32.378) (figuras 2 a 4).

30 Se construyó Ad5/3-D24-GM-CSF de la manera siguiente. Se creó un plásmido derivado de pAdEasy-1 que contenía una fibra quimérica 5/3, pAdEasy573, mediante recombinación homóloga en *E. coli* del genoma vírico de Ad5/3luc1 y fragmento de 8,9 kb digerido con *BstXI* de pAdEasy-1. A continuación, se linealizó un vector lanzadera que contenía una eliminación de 24 pb en E1A (pLanzaderaD24) con *PmeI* y se recombinó con pAdEasy5/3, resultando en pAd5/3-D24. Con el fin de insertar el gen GMCSF humano en la región E3, se creó un vector pTHSN de clonación de E3 mediante la inserción del fragmento *SpeI* a *NdeI* del genoma de Ad5 en el sitio de multiclonación de pGEM5Zf+ (Promega, Madison, WI). El plásmido pTHSN se digirió adicionalmente con *SunI*/*MunI* creando una eliminación de 965 pb en la región E3 (con eliminación de 6.7K y gp19K). El ADNc de 432 pb codificante de GMCSF humano (Invitrogen, Carlsbad, CA) se amplificó con cebadores que presentaban los sitios de restricción específica *SunI*/*MunI* flanqueantes del gen y después se insertaron en pTHSN digerido con *SunI*/*MunI* (pTHSN-GMCSF). Se generó el plásmido pAd5/3-D24-GMCSF mediante recombinación homóloga en *E. coli* entre pTHSN-GMCSF linealizado con *Fspl* y pAd5/3-D24 linealizado con *SrfI*. Se liberó el genoma vírico Ad5/3-D24-GMCSF mediante digestión con *PacI* y transfección en células A549 para la amplificación y el rescate (figuras 13 y 14, SEC ID nº 7).

45 Ejemplo 2. Análisis *in vitro* de los virus de tipo D24-GM-CSF

Se estudió la eficacia *in vitro* de los virus de tipo D24-GM-CSF en células de cáncer de pulmón (A549), células de explante derivadas de células madre de cáncer mamario (JIMT-1) y células de cáncer mamario (MDA-MB-436) mediante la utilización de ensayos de eliminación celular MTS. El ensayo MTS es actualmente el procedimiento estándar para evaluar la viabilidad celular en publicaciones de terapia génica del cáncer. Ad5Luc1 es un virus deficiente en replicación y actúa como un control negativo. Ad5wt es un virus Ad5 de tipo salvaje (cepa Ad300wt) y ha sido utilizado como control positivo. Ad5-D24-E3 porta una eliminación de 24 pb isogénica en E1 pero presenta una región E3 intacta. PV indica partículas víricas.

55 En resumen, Ad5-D24-GMCSF presentaba una actividad oncolítica similar a los controles positivos *in vitro* y, por lo tanto, la producción del transgén no comprometió la potencia oncolítica del virus (figuras 5a-c). Se muestran datos similares para Ad5/3-D24-GM-CSF y Ad5-RGD-D24-GM-CSF (figura 5d).

60 Para someter a ensayo si Ad5D24-GMCSF era capaz de expresar el transgén, la línea celular A549 se infectó con 1.000 PV/célula y se recolectó medio durante el tiempo. Se midió la concentración de GMCSF (figura 6a) en el medio mediante FACSARRAY (BD Biosciences, San Diego, CA, EEUU) siguiendo las instrucciones del fabricante. Además, los presentes inventores también analizaron si el GMCSF expresado por virus conservaba su función biológica. Con este fin, la línea celular TF1, el crecimiento y supervivencia de la cual es estrictamente dependiente de GMCSF humano, se trató con medio recolectado de la línea celular A549 previamente infectada con Ad5D24-GMCSF. Se evaluó la viabilidad de TF1 durante el tiempo con el ensayo MTS. El resultado de dicho experimento fue que el GMCSF expresado por el virus era capaz de estimular el crecimiento de dicha línea celular y no se observó

ninguna diferencia con la misma línea celular tratada con GMCSF recombinante humano (Sigma) (figura 6b).

Ejemplo 3. Análisis de pretratamiento de la transducción

I. Infección de células tumorales con Ad5Luc1

Con el fin de comprobar que un tumor podía infectarse con virus basados en Ad5, se homogenizaron biopsias extraídas de los tejidos y se infectaron con Ad5Luc1 codificante de luciferasa siguiendo el protocolo estándar de infección. Brevemente, las células sembradas en pocillos se lavaron dos veces con PBS, se descongeló virus y se resuspendió en una cantidad mínima de medio de crecimiento y se vertió suavemente sobre las células. La infección se produjo durante 30 minutos y después las células se lavaron nuevamente en PBS y se añadió una cantidad apropiada de medio de crecimiento completo. Se cuantificó la luciferasa 24 horas después. Observar que sólo se obtuvo una cantidad mínima de tejido y, por lo tanto, no pudo calcularse el número de células ni el número de virus normalizado respecto a la cantidad de tejido. De esta manera, no se realizaron análisis cuantitativos aunque los datos cualitativos mostraron una transferencia génica exitosa en los pacientes O12 y C3 (figuras 7a-b). Se restaron los valores de luciferasa de fondo (aproximadamente 200 URL).

II. Tinción inmunohistoquímica de CAR

Se recolectaron especímenes de archivo disponibles de los tumores de pacientes (pacientes para el tratamiento con Ad5-D24-GM-CSF) y se analizaron para la expresión de CAR (el receptor del adenovirus de serotipo 5) mediante inmunohistoquímica. Las tinciones de receptor adenovírico CAR de los citoplasmas de células de cáncer (M3), adenocarcinoma de yeyuno (C3), carcinoma pancreático (H7), infiltración lobular de carcinoma (R8), metástasis hepática del cáncer ovárico (O12) y metástasis pulmonar del sarcoma sinovial (S23) se muestran en la figura 7c.

III. Valoraciones de anticuerpo neutralizante contra la cápside de Ad5/3

Se sembraron células 293 en placas de 96 pocillos a razón de 1×10^4 células/pocillo y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente las células se lavaron con DMEM sin FCS. Para inactivar el complemento, se incubaron muestras de suero humano a 56°C durante 90 min. Se preparó una serie de dilución de cuatro veces (1:1 a 1:16.384) en DMEM sin suero (Sarkioja M. et al., Gene Ther. 15(12):921-9, 2008). Se mezcló Ad5/3luc1 con diluciones de suero y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se infectaron células por triplicado con 100 PV/célula en 50 µl de la mezcla y 1 h después se añadieron 100 µl de medio de crecimiento con FCS al 10%. Veinticuatro horas después de la infección se listaron las células y se midió la actividad de luciferasa con el sistema de ensayo de luciferasa (Promega, Madison, WI) utilizando un luminómetro TopCount (Perkin Elmer, Waltham, MA). Las lecturas de luciferasa se representaron gráficamente respecto a la transferencia génica conseguida con Ad5/3luc1 solo, a fin de evaluar el efecto de los anticuerpos neutralizantes en el suero de los pacientes tratados con Ad5/3-D24-GMCSF. El título de anticuerpos neutralizantes se determinó como el grado más bajo de dilución que bloqueaba la transferencia génica en más de 80%.

Ejemplo 4. Análisis ex vivo de la eficacia de Ad5/3-D24-GMCSF en muestras de ascites y pleurales

Se almacenaron muestras frescas de ascites/efusión pleural a +4°C durante la noche. La muestra se dividió en tubos Falcon de 50 ml y las células se aislaron mediante centrifugaron a 900 rpm, 8 min., a +4°C. Para lisar los glóbulos rojos, las muestras se incubaron durante 5 a 10 min. a temperatura ambiente con 25 ml de tampón de lisis ACK (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los tubos Falcon se rellenaron con DMEM al 2% y las células se centrifugaron (900 rpm, 8 min., +4°C). Se preparó la suspensión celular de 100.000 células/ml en DMEM al 2%-fungizona (50 ml de DMEM al 2% + 200 µl de fungizona (BMS, Espoo, Finlandia)).

Para el ensayo de luciferasa, con el fin de someter a ensayo el efecto de la modificación de la cápside sobre la eficacia transduccional, las células se sembraron en dos placas de 24 pocillos, 50.000 células/pocillo. Veinticuatro horas después las células se infectaron por triplicado con Ad5luc1 o Ad5/3luc1 a concentraciones de 500 pv/células y de 5.000 pv/célula en DMEM al 2%. Se analizó la expresión de luciferasa de manera similar a la utilizada en el Ejemplo 3 (determinación de los títulos de anticuerpos neutralizantes).

Se analizaron las muestras de pretratamiento frescas de ascites y efusión pleural de los pacientes K75 y V136, respectivamente, y en ambas muestras se observó un nivel elevado de transducción con Ad5/3.

Para el ensayo de MTS, con el fin de someter a ensayo la potencia de Ad5/3-D24-GMCSF sobre las muestras clínicas, se sembraron células en dos placas de 96 pocillos, 10.000 células/pocillo. Las células se infectaron tras 24 h de incubación. Las infecciones se llevaron a cabo en DMEM al 2%. Al día siguiente se añadió DMEM al 10%. Las células se comprobaron diariamente y el medio de cultivo se cambió en días alternos. Antes de las mediciones, se aspiró el medio y se añadieron 100 µl de DMEM al 10% fresco a los pocillos utilizando una pipeta. Se añadieron 20 µl de tampón de ensayo MTS (Promega, Madison, WI) y las células se incubaron durante 1,5 a 4 horas. Se midió la absorbancia utilizando el software Multiscan Ascent y Ascent v2.6 (Thermo Labsystems, Helsinki, Finlandia) a 490 nm y se restó la absorbancia de fondo de la absorbancia de las muestras.

Las muestras pretratamiento de efusión pleural de V136 y M137 se evaluaron para la potencia oncolítica de Ad5/3-D24-GMCSF. Seis días después de la infección se observaron 62% y 29% menos células viables ($p < 0,001$), respectivamente, que en una muestra de control no infectada, sugiriendo que Ad5/3-D24-GMCSF era capaz de eliminar las células tumorales presentes en la efusión.

Para evaluar la presencia de virus en las muestras obtenidas después del tratamiento, las células se resuspendieron en 3 ml de DMEM al 2% tras lisar los glóbulos rojos y congelar-descongelar cuatro veces a -80°C . Se sembraron las células 293 en placas de 96 pocillos, a razón de 10.000 células/pocillo, y se incubaron durante 24 horas. Las muestras se centrifugaron durante 15 min., 4.000 rpm, $+4^{\circ}\text{C}$, y el recolectó el sobrenadante. Las células 293 se infectaron con 100 μl /pocillo del sobrenadante. Tras 10 días de incubación, se evaluaron los pocillos para la presencia de efecto citopático.

Con el fin de evaluar la replicación de Ad5/3-D24-GMCSF en el tumor, los presentes inventores también analizaron una muestra de ascites extraída del paciente O82 7 días después del tratamiento. Lo anterior resultó en que el 70% de las células mostraba un efecto citopático, mientras que las células de control no infectadas no mostraron efectos similares.

Ejemplo 5. Análisis *in vivo* de los virus de tipo D24-GM-CSF en animales

Se sometió a ensayo la eficacia *in vivo* de Ad5-D24-GM-CSF en hámsters sirios inmunocompetentes, los cuales son semipermisivos de la replicación de los adenovirus humanos (los ratones son no permisivos) (Ying B. et al., Cancer Gene Ther. doi:10.1038/cgt.2009.6, 2009). Se inyectaron 7×10^6 células de cáncer pancreático HapT1 por vía subcutánea y 1×10^9 partículas víricas (PV) de Ad5-D24-GM-CSF o de Ad5D24E3 (que no expresa GM-CSF) por vía intratumoral los días 0, 2 y 4. El grupo de control simulado recibió la inyección del mismo volumen de medio de cultivo en los mismos puntos temporales indicados. La figura 8b muestra que las inyecciones intratumorales de Ad5-D24-GMCSF resultó en niveles elevados de GM-CSF_h en el suero de los hámsters sirios. Es conocido que el GM-CSF humano es activo en hámsters sirios (Cho, Exp. Toxicol. Pathol. 57(4):321-8, 2006). Resulta interesante que todos los animales se encontraban libres de tumores el día dieciséis, excepto en el grupo de control simulado (figura 8a). Las cicatrices tumorales se siguieron analizando durante dos semanas adicionales con el fin de evaluar si se producía la reparación del tumor. Sin embargo, el día 32 seguía sin observarse ningún indicio de tumor en estos animales, de manera que se terminó la primera parte del experimento y los animales del grupo de control simulado fueron sometidos a eutanasia. Los animales de tratamiento restantes se retaron en este punto con el mismo tumor en el flanco derecho del cuerpo superior mediante inyección subcutánea de 7×10^6 células HapT1, mientras que en el flanco izquierdo se retaron con un tumor diferente (1×10^6 de tumor HaK) al que no habían sido expuestos anteriormente los animales. Se midió el crecimiento tumoral durante el tiempo y se muestra en las figuras 8c-d. Resulta interesante que los animales que habían sido tratados anteriormente con Ad5D24GMCSF rechazaron por completo el reto tumoral de HapT1, mientras que los tumores HaK crecieron normalmente, mientras que los animales que habían sido tratados anteriormente con Add5D24E3 mostraron un crecimiento independiente de los tumores HapT1 y HaK (figuras 8c-d).

En resumen, los datos indican que Ad5-D24-GM-CSF presenta actividad antitumoral en animales portadores de tumor inmunocompetentes y es capaz de inducir inmunidad específica tumoral en la medida en que se rechazan retos posteriores del mismo tumor.

Ejemplo 6. Análisis *in vivo* de virus de tipo D24-GM-CSF en pacientes humanos

I. Pacientes

Se incluyeron pacientes con tumores sólidos avanzados y refractarios al tratamiento en un protocolo de tratamiento compasivo aprobado por el gobierno. La información sobre los pacientes receptores de Ad5-D24-GM-CSF se proporciona en la Tabla 1.

Se trataron 22 pacientes con tumores sólidos avanzados refractarios a las terapias estándares (Tabla 6) con una sola ronda de Ad5/3-D24-GMCSF por vía intravenosa e intratumoral (Tabla 7). Se llevó a cabo la inyección intratumoral por vía intraperitoneal o intrapleural en el caso de carcinomatosis o metástasis pleurales, respectivamente. Los criterios de inclusión eran tumores sólidos refractarios a las terapias convencionales, puntuación de estado general OMS de 3 o inferior y ninguna deficiencia funcional en órgano principal. Los criterios de exclusión eran trasplante de órgano, VIH, enfermedad pulmonar, metabólica o cardiovascular severa u otros síntomas, o resultados o enfermedades que desaconsejen el tratamiento vírico oncolítico. Se obtuvo consentimiento informado escrito y los tratamientos se administraron según las buenas prácticas clínicas y la Declaración de Helsinki.

II. Tratamientos con vector adenovírico codificante de GM-CSF

a) Tratamientos de Ad5-D24-GM-CSF, Ad5/3-D24-GM-CSF o Ad5-RGD-D24-GM-CSF

A continuación se produjo Ad5-D24-GM-CSF, Ad5/3-D24-GM-CSF o Ad5-RGD-D24-GM-CSF según grado clínico y se inició el tratamiento de los pacientes. Este programa de uso compasivo de "etapa 0" se debatió en el FinOHTA (evaluación nacional de tecnologías médicas) y el Comité de negociación ética de la asociación médica finlandesa.

Los aspectos legales fueron revisados por el ministerio de asuntos sociales y salud, por la agencia nacional médica, por el consejo legal de la asociación médica finlandesa, por la autoridad nacional para asuntos médico-legales y por el comité parlamentario de asuntos sociales y salud. Los tratamientos fueron aprobados por el comité de tecnología génica finlandés.

Los pacientes recibieron una única ronda de tratamiento el día 0. La administración de virus se llevó a cabo mediante inyección intratumoral guiada por ultrasonidos y se administraron por vía intravenosa aproximadamente un quinto de la dosis. Se seleccionó una dosis inicial de 8×10^{10} PV basándose en los resultados de seguridad publicados en la literatura.

Se diluyó el virus en solución salina estéril en el momento de la administración bajo condiciones apropiadas. Tras la administración de virus, se realizó un seguimiento de todos los pacientes durante la noche en el hospital y posteriormente durante las siguientes 4 semanas como pacientes ambulatorios. Se llevó a cabo la evaluación física y el historial médico en cada visita y se realizó un seguimiento de los valores de laboratorio clínicamente relevantes. Se registraron los efectos secundarios del tratamiento y se puntuaron de acuerdo con la terminología común para sucesos adversos v3.0 (CTCAE, por sus siglas en inglés).

Debido a que muchos pacientes de cáncer presentan síntomas debidos a la enfermedad, no se puntuaron los síntomas preexistentes en el caso de que no empeorasen. Sin embargo, en el caso de que el síntoma se volviese más severo, por ejemplo un grado pretratamiento 1 se incrementase a grado 2 después del tratamiento, se puntuaría como grado 2. Se analizaron los niveles séricos de GM-CSF y otras cuatro citocinas (IL-6, IL-8, IL-10 y FNT-alfa) utilizando la matriz citométrica de microesferas BD (CBA) con el Human Soluble Protein Flex Set (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EEUU). Se evaluó el tamaño tumoral mediante escaneo de tomografía computerizada (TC) de contraste potenciado. Se obtuvieron los diámetros tumorales máximos. Se aplicaron los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST1.1, por sus siglas en inglés) a la enfermedad global, incluyendo lesiones inyectadas y no inyectadas. Estos criterios eran: respuesta parcial RP (>30% de reducción de la suma de los diámetros tumorales), enfermedad estable (EE) (ninguna reducción/incremento), enfermedad progresiva EP (>20% de incremento). Las reducciones tumorales claras que no satisficieran una RP se puntuaron como respuestas menores (RM). También se evaluaron los marcadores tumorales séricos en el caso de que se encontrasen elevados en la línea base y se utilizaron los mismos porcentajes.

Se recolectaron muestras de sangre antes y después del tratamiento para los análisis. En la Tabla 1 se resume la carga vírica en el suero de los pacientes tratados con Ad5-D24-GM-CSF. Se utilizó una PCR cuantitativa (PCRc) para dicho análisis (ver la sección III para una descripción de los procedimientos).

Las Tablas 2, 3 y 4 resumen todos los sucesos adversos que se registraron durante y después del tratamiento con Ad5-D24-GM-CSF. todos los sucesos adversos se clasificaron según la terminología común para sucesos adversos v3.0 (CTCAE, por sus siglas en inglés). Debe indicarse que todos los pacientes manifestaron síntomas de tipo gripe de grado 1 y/o 2 pero sólo se observaron dos síntomas de grado 3, un caso de estreñimiento en un paciente de cáncer ovárico que había sufrido de estreñimiento anteriormente y una hiponatremia de grado 3.

En la Tabla 5 se informa de la evaluación de eficacia de Ad5-D24-GM-CSF según los criterios RECIST (Therasse P. et al., J. Natl. Cancer Inst. 92:205-16, 2000). Resulta interesante que se observaron dos respuestas completas (RC) y cinco enfermedades estables (EE) en 14 pacientes analizables para una tasa de beneficio clínico de 50%.

b) Seguridad de Ad5/3-D24-GM-CSF en pacientes de cáncer

Los tratamientos resultaron bien tolerados hasta el más elevado utilizado: 4×10^{11} PV/paciente. No se observaron sucesos adversos de grado 4-5. Los síntomas de tipo gripe de grado 1-2 eran comunes, experimentando 19/22, 17/22 y 8/22 pacientes, fiebre, fatiga o síntomas respiratorios superiores, respectivamente. El dolor en el sitio de inyección (6 pacientes), dolor abdominal (10 pacientes) y náuseas (9 pacientes) también fueron sucesos adversos de grado 1-2 comunes. Se observaron efectos secundarios hematológicos asintomáticos y autolimitantes de grado 3 en 4 pacientes: anemia (grado 2 en la línea base), neutropenia, elevación de aspartato aminotransferasa e hiponatremia. El único efecto secundario de grado 3 no hematológico era la colecistitis, observada tres semanas después del tratamiento en el paciente de cáncer pancreático H83. También presentaba elevaciones de grado 3 de alanina aminotransferasa y de bilirrubina. Conjuntamente, dichos síntomas sugieren compresión de los conductos biliares mediada por el tumor. No resulta claro si ello era hinchazón inflamatoria mediada por el tratamiento o crecimiento tumoral causado por la progresión de la enfermedad.

III. Detección del virus en la sangre

Se recolectaron muestras de suero de los pacientes tratados con Ad5-D24-GM-CSF o Ad5/3-D24-GM-CSF (ver el

Ejemplo 6, I.) y se llevó a cabo una PCR convencional con los cebadores y las condiciones según Takayama et al., J. Med. Virol. 79:278-284, 2007. Brevemente, se extrajo ADN total mediante la adición de 3 µg de ADN portador (ácido polidesoxiadénico; Roche, Mannheim, Alemania) a 400 µl de suero y utilizando el minikit de ADN QIAamp. El ADN extraído se eluyó en 60 µl de agua sin nucleasas y se midieron las concentraciones de ADN mediante espectrofotometría. La amplificación por PCR se basó en cebadores y sonda con diana en la región E1A flanqueante de la eliminación de 24 pb (cebador directo: 5'-TCCGGTTTCTATGCCAACCT-3' (SEC ID nº 1), cebador inverso: 5'-TCCTCCGGTGATAATGACAAGA-3' (SEC ID nº 2) y la sonda onco 5'^{FAM}-TGATCGATCCACCCAGTGA-3'^{MGBNFQ} (SEC ID nº 3). Además, se utilizó una sonda complementaria a una secuencia incluida en la región de 24 pb destinada a ser eliminada para someter a ensayo las muestras para la presencia de infección por adenovirus de tipo salvaje (sonda wt 5'^{VIC}-TACCTGCCACGAGGCT-3'^{MGBNFQ} (SEC ID nº 4)).

Las condiciones de PCR en tiempo real para cada reacción de 25 µl eran las siguientes: mezcla maestra de sondas 2X LightCycler480 (Roche, Mannheim, Alemania), 800 nM de cada cebador directo e inverso, 200 nM de cada sonda y 250 ng de ADN extraído. Las reacciones de PCR se llevaron a cabo en un LightCycler (Roche, Mannheim, Alemania) bajo las condiciones de ciclado siguientes: 10 min. a 95°C, 50 ciclos de 10 s a 95°C, 30 s a 62°C y 20 s a 72°C y 10 min. a 40°C. Todas las muestras se analizaron por duplicado. Se utilizaron reactivos de control positivo interno exógenos TaqMan (Applied Biosystems) en los mismos análisis de PCR para someter a ensayo cada muestra para la presencia de inhibidores de PCR.

Se generó una curva estándar de regresión utilizando ADN extraído de diluciones en serie de Ad5/3-D24-Cox2L (1x10⁸⁻¹⁰ pv/ml) en suero humano normal. El límite de detección y el límite de cuantificación del ensayo eran de 500 pv/ml de suero.

Las muestras positivas se confirmaron mediante PCR en tiempo real utilizando la mezcla maestra LightCycler480 SYBR verde I (Roche, Mannheim, Alemania) y cebadores específicos para adenovirus y secuencias de GM-CSF (cebador directo: 5'-AAACACCACCCTCCTTACCTG-3' (SEC ID nº 5) y el cebador inverso 5'-TCATTATCTCAGCAGCAGTG-3' (SEC ID nº 6)).

IV. Presencia de Ad5/3-D24-GMCSF en suero después del tratamiento

Todos los pacientes eran negativos para Ad5/3-D24-GMCSF antes del tratamiento con Ad5/3-D24-GMCSF. El día 1, 17/19 pacientes presentaba niveles medibles de genomas víricos en el suero, siendo el título más alto de 2061 PV/ml de suero. De muestras extraídas durante los días 3 a 7, 12/15 pacientes fueron positivos, siendo el título más alto de 3,36x10⁵ pv/ml de suero. Se observaron muestras positivas hasta el día 58 después del tratamiento (Tabla 9).

V. Títulos de GMCSF y de anticuerpos neutralizantes en el suero después del tratamiento

No se observó ningún cambio significativo de los niveles sistémicos de GMCSF tras el tratamiento de Ad5/3-D24-GMCSF. Este hecho se correlaciona bien con la ausencia de efecto significativo sobre los niveles de glóbulos blancos totales. Lo anterior sugiere una restricción general de la producción de GMCSF a los sitios locales de replicación vírica en los tumores. En un paciente, S70, se observó un incremento transitorio de GMCSF sérico el día 4 acompañado de una elevación transitoria del recuento leucocitario. Lo anterior podría relacionarse con replicación vírica eficaz, ya que el paciente presentaba simultáneamente fiebre y 3,36x10⁵ pv/ml de virus en el suero (Tabla 9). Este paciente no experimentó ningún suceso adverso grave durante el seguimiento. Sin embargo, un escaneo de TC después del tratamiento sugirió actividad antitumoral (EE) y durante 4 semanas después del tratamiento el paciente se sintió mejor y desaparecieron sus dolores torácicos persistentes. La concentración de GMCSF más alta medida en la sangre de dicho paciente fue de 115 pg/ml, que es aproximadamente 10 veces inferior a los niveles tóxicos de GMCSF en el ser humano.

En la línea base, 4/15 pacientes fueron completamente negativos para anticuerpos neutralizantes contra Ad5/3. Otros 2 pacientes presentaban títulos prácticamente indetectables (1-4), mientras que 8 pacientes presentaban un título neutralizador bajo (16-64). Ningún paciente presentaba títulos neutralizadores intermedios o elevados contra Ad5/3 en la línea base. Tras el tratamiento, el título se incrementó en todos los pacientes (p<0,005) (Tabla 9). No se observó correlación clara entre los títulos de anticuerpo neutralizante y la dosis vírica, la actividad antitumoral o la toxicidad. Resulta interesante que con respecto a la carga vírica en el suero, dos pacientes, Y62 y O79, eran positivos para anticuerpos neutralizantes en la línea base y presentaban títulos elevados durante las semanas 2 a 4 pero todavía presentaban cargas medibles de virus presentes en el suero tras por lo menos 28 y 58 días, respectivamente (Tabla 9). Lo anterior indica que incluso los títulos de anticuerpo elevados no pueden dificultar la replicación vírica en los tumores. Resulta interesante que el título de anticuerpo no alcanzó el máximo en todos los pacientes. Por ejemplo, S70, X122 y H83 presentaban un número elevado de virus circulante durante la semana 1 y el título de anticuerpos de los mismos se incrementó lentamente.

VI. Eliminación de células tumorales diferenciadas

Los escaneos de TC de un paciente que sufría de cáncer ovárico y un paciente que sufría de mesotelioma (ver la

Tabla 1) antes y después del tratamiento de Ad5-D24-GM-CSF se muestran en las figuras 9a-b.

VII. Eficacia de Ad5/3-D24-GMCSF

5 Todos los pacientes presentaban tumores en progresión antes del tratamiento. Pudieron evaluarse 12 pacientes para el beneficio radiológico según RECIST1.1 (Tabla 9). Dos pacientes presentaron una respuesta menor, 6 pacientes presentaron enfermedad estable y 4 pacientes presentaban enfermedad progresiva (EP). Por lo tanto, la tasa de beneficio clínico radiológico fue de 67%. Debe indicarse que el tumor pancreático de rápidamente crecimiento en H96 detuvo su crecimiento pero apareció una lesión metastásica en los pulmones y, de esta manera, recibió una puntuación de EP. De manera similar, el paciente O129 presentó una reducción de 6% del tumor inyectado pero presentó una nueva metástasis. En el paciente V136, que presentaba dos cánceres metastásicos, desapareció una lesión hepática no inyectada, mientras que los demás tumores se mantuvieron como EE.

15 Con respecto a los marcadores tumorales, evaluados para pacientes que presentaban marcadores elevados en la línea base, 2/6 mostraron cierta reducción de los niveles de los marcadores y 4/6 mostraron una elevación de los niveles de los marcadores (Tabla 9).

La supervivencia global de los pacientes tras el tratamiento se muestra en la figura 14.

20 Además de las mediciones objetivas de actividad antitumoral, los presentes inventores también observaron un beneficio clínico y/o subjetivo en varios casos (Tabla 9). Entre ellos se incluían los pacientes en los que mejoró su estado general de bienestar, un tumor palpable con sensación de ser más blando y/o más pequeño y el alivio de síntomas causados por el tumor. Resulta importante que dos pacientes que previamente habían sufrido de una rápida acumulación de ascites y/o efusión pleural, presentaban una clara reducción de su acumulación tras el tratamiento vírico; este efecto se mantuvo durante varios meses en ambos casos.

Globalmente, se observaron signos de eficacia antitumoral en 13/21 de los pacientes (62%).

VIII. Efectos hematológicos del tratamiento

30 Se estudiaron los niveles de leucocitos, eritrocitos, Hb, trombocitos, bilirrubina, INR, ALT, AST, ALP, creatinina, K, Na, CRP, CA19-9, GT, dímeros D de la fibrina y ACE tras el tratamiento de Ad5/3-D24-GM-CSF (Tablas 3 y 4).

IX. respuesta inmunitaria contra los virus

a) IL-6, IL-10, FNT- α e IL-8

40 Una potencial desventaja de la terapia génica de adenovirus es su toxicidad temprana debido a los componentes víricos, los cuales pueden ser inmunógenos y pueden conducir a un choque de tipo séptico e incluso a la muerte (Brunetti-Pierrri et al., Gene Ther., 2004; Raper et al., 2002). Por lo tanto, resulta extremadamente importante realizar un seguimiento de los signos de una posible tormenta de citocinas, que puede desarrollarse después hasta el fallo orgánico. Con este fin, poco después del tratamiento y en el tiempo indicado, se extrajo sangre de los pacientes y se analizaron las citocinas proinflamatorias mediante FACSARRAY tal como se indica en el artículo de Cerullo V. et al. (Mol. Ther. 15:378-85, 2007). No se observaron cambios significativos en los pacientes tratados con Ad5-D24-GM-CSF, indicando una falta de toxicidad innata temprana.

Para los resultados de falta de toxicidad innata temprana relacionada con Ad5/3-D24-GM-CSF, ver la Tabla 10.

b) Inducción de células T citotóxicas contra tumores e inmunidad específica contra epítomos tumorales

50 La muerte celular oncolítica permite que el sistema inmunitario adquiera la capacidad de reconocer y eliminar células tumorales. Lo anterior resulta potencialmente beneficioso para la erradicación tumoral y podría facilitar la curación. El adenovirus es eliminado del cuerpo en un tiempo relativamente corto tras la administración; por lo tanto, resulta de importancia crucial estimular el sistema inmunitario para que pueda reconocer antígenos tumorales específicos, de manera que el tratamiento pueda resultar en un efecto beneficio sostenido para el paciente. Además, en presencia de anticuerpo, el virus resulta neutralizado, de manera que pueda perder su eficacia de infección de metástasis. Sin embargo, las células T efectoras o las células NK inducidas contra el tumor pueden circular libremente y finalmente eliminar las metástasis lejos del tumor inyectado. Con el fin de demostrar que el adenovirus que expresa GMCSF es capaz de inducir inmunidad específica de adenovirus y de tumor, las CMSP recolectadas de los pacientes tratados se analizaron mediante ELISPOT de IFN-gamma. El ELISPOT se llevó a cabo en forma ciega por una compañía externa a la que no se había proporcionado información sobre ningún tipo de tratamiento aplicado a los pacientes (Proimmune). En las figuras 10a-d se ilustran los resultados de dicho análisis. Resulta evidente que en los mismos pacientes, al estimular las células T con un conjunto de péptidos derivados del antígeno tumoral (survivina) o de adenovirus (pentona), dichas células resultaron activadas y por lo tanto producían IFN-gamma (IFN-gamma es un marcador de activación específico de las células T estimuladas).

La figura 11 muestra la inducción de células T específicas de hexona adenovírica. Los leucocitos recolectados de los pacientes tratados con Ad5-D24-GM-CSF se tiñeron con anticuerpos tetrámeros específicos de CD3, CD8 y hexona y se analizaron mediante citometría de flujo antes y después del tratamiento. El tratamiento incrementó las células T citotóxicas específicas de hexona de 0,21% a 2,72%.

5 c) Reducción de las células T reguladoras

Los datos anteriores demuestran que la administración metronómica de ciclofosfamida reduce las células T reguladoras (T-reg) en animales de laboratorio.

10 Dicho enfoque se utilizó en pacientes que habían recibido la administración metronómica de ciclofosfamida antes y después del tratamiento de Ad5-D24-GM-CSF y el análisis de T-reg se llevó a cabo en CMSP recolectadas de dichos pacientes. En el ejemplo ilustrado en la figura 12 se muestra un ejemplo del paciente R73 y muestra una reducción de las T-reg circulantes. Se recolectaron las CMSP totales de los pacientes y se congelaron en medio apropiado. En el momento del análisis se descongelaron todas las muestras y se tiñeron en primer lugar con anticuerpos de CD4 y de CD127, seguido de la permeabilización de las células y la tinción para el factor de transcripción Foxp3. Las células que resultaron positivas para CD4, negativas para CD127 pero de nivel elevado de Foxp3 e consideraron células T reguladoras (T-reg) eficaces (figura 12).

20 **Ejemplo 7. Análisis estadístico**

Se utilizaron pruebas t de Student de dos colas para comparar la actividad de luciferasa y títulos de anticuerpos neutralizadores, niveles de citocinas y concentraciones de GM-CSF pre- y postratamiento. Se procesaron los datos de supervivencia utilizando el análisis de Kaplan-Meier.

Tabla 1. Tabla que muestra la presencia de Ad5-D24-GMCSF en el suero de los pacientes tratados

Paciente (código)	Tumor primario	Dosis vírica (PV total)	Pre- tratamiento	Días post-tratamiento					
			1	2	3-7	8-12	13-20	21-40	
			Carga vírica en el suero (PV/ml)						
C3	Ca yeyuno	8x10 ⁹	0	0	500	500	NA	NA	0
M3	Ca hepatocelular	1x10 ¹⁰	0	0	4896	0	0	0	0
O12	Ca ovárico	3.6x10 ¹⁰	0	0	0	0	0	0	0
O14	Ca ovárico	1x10 ¹¹	0	0	0	500	0	0	0
G15	Ca gástrico	1x10 ¹¹	0	0	565	500	0	0	0
K18	Ca pulm. células no pequ.	2x10 ¹¹	0	500	NA	0	0	0	856
T19	Ca tiroideo medular	2x10 ¹¹	0	765	500	500	0	0	0
U89	Ca renal	2x10 ¹¹	0	0	NA	NA	NA	NA	0
S100	Leiomiosarcoma	2x10 ¹¹	0	500	NA	500	NA	NA	NA
S108	Sarcoma sinovial	2x10 ¹¹	0						
M50	Mesotelioma	2.5x10 ¹¹	0	0	NA	500	NA	0	0
R8	Ca mamario	3x10 ¹¹	0	500	NA	500	NA	0	0
M32	Mesotelioma	3x10 ¹¹	0	0	0	NA	NA	0	0
X49	Ca cervical	3x10 ¹¹	0	4290	NA	NA	37975	6706	1211
I52	Melanoma	3x10 ¹¹	0	576					
I78	Ca corioidea	3x10 ¹¹	0	44867	NA	NA	NA	NA	500
C58	Ca de colon	4x10 ¹¹	0	1978	NA	4236	878	NA	NA
R73	Ca mamario	4x10 ¹¹	0						
O88	Ca ovárico	4x10 ¹¹	0						

Tabla 2. Tabla que resume los efectos secundarios informados por pacientes tratados con Ad5-D24-GMCSF

Síntomas informados	Nº de pacientes				Intervalo de dosis
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Fiebre	3				L
		1			M
	6	4			H
Dolor en sitio de inyección					L
		1			M
					H
Dolor muscular	1				L
					M
	1	1			H
Cefalea		1			L
		1			M
	1				H
Fatiga		1			L
	1				M
	2	3			H
Disnea					L
		1			M
	2				H
Diarrea					L
					M
	1				H
Hipotensión					L
	1				M
					H
Náusea					L
	2				M
	3				H
Vómitos					L
					M
	3				H
Vértigo					L
					M
	2				H
Tos	1				L
	1	1			M
	3	3			H
Escalofríos					L
	4				M
	1				H

L (Dosis baja) = Cohorte 1 Intervalo dosis $8 \times 10^9 \leq D \leq 3,6 \times 10^{10}$

M (Dosis intermedia) = Cohorte 2 Intervalo dosis $1 \times 10^{11} \leq D \leq 2,5 \times 10^{11}$

H (Dosis alta) = Cohorte 3 Intervalo dosis $3 \times 10^{11} \leq D \leq 4 \times 10^{11}$

Tabla 3. Efectos secundarios hematológicos tras la administración de Ad5-D24-GMCSF

Efecto	Toxicidad temprana (1-7 Días)				Toxicidad tardía (>7 Días)				Intervalo Dosis
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Hiponatremia	1								L
	1				1	1			M
	6		1						H
Hipocalemia	1				2				L
	2				1				M
	1								H
Anemia	1								L
	1								M
	2	4				3			H
Trombocitopenia						1			L
									M
	1								H
Leucopenia									L
		1							M
									H

L (Dosis baja) = Cohorte 1 Intervalo dosis $8 \times 10^9 \leq D \leq 3,6 \times 10^{10}$

M (Dosis intermedia) = Cohorte 2 Intervalo dosis $1 \times 10^{11} \leq D \leq 2,5 \times 10^{11}$

H (Dosis alta) = Cohorte 3 Intervalo dosis $3 \times 10^{11} \leq D \leq 4 \times 10^{11}$

Tabla 4. Enzimas hepáticos tras la administración de Ad5-D24-GMCSF

Toxicidad temprana (1-7 Días)					Toxicidad tardía (>7 Días)				
	Grado					Grado			Intervalo dosis
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
ALT									L
Nº de pacientes		1				1			M
	3				1				H
									L
Nº de pacientes		1				1			M
	1	1			1	1			H
Hiperbilirrubinemia									L
Nº de pacientes						1			M
	2				1				H

L (Dosis baja) = Cohorte 1 Intervalo dosis $8 \times 10^9 \leq D \leq 3,6 \times 10^{10}$

M (Dosis intermedia) = Cohorte 2 Intervalo dosis $1 \times 10^{11} \leq D \leq 2,5 \times 10^{11}$

H (Dosis alta) = Cohorte 3 Intervalo dosis $3 \times 10^{11} \leq D \leq 4 \times 10^{11}$

Tabla 5. Eficacia del tratamiento con Ad5-D24-GMCSF en pacientes tratados con diferentes dosis de Ad5-D24-GMCSF. El análisis se llevó a cabo según los criterios RECIST. RC=respuesta completa, RP=respuesta parcial, EE=enfermedad estable, EP=enfermedad progresiva, ND=no disponible

<i>Dosis vírica (PV total)</i>	<i>Nº de pacientes</i>	RECIST					Supervivencia (Días)			
		RC	RP	EE	EP	ND	S>300	300<S>200	200<S>100	S<100
8x10 ⁹ PV	1					1				1
1x10 ¹⁰ PV	1				1		1			
3.6x10 ¹⁰ PV	1			1						1
1x10 ¹¹ PV	2	1				1	1	1		
2x10 ¹¹ PV	4			1	4		1		2	1
2.5x10 ¹¹ PV	1			1				1		
3x10 ¹¹ PV	5	1			3	1	1		2	
3.6x10 ¹¹ PV	1									
4x10 ¹¹ PV	3		1	1		1			3	

Tabla 6. Resumen de las características de los pacientes bajo tratamiento de Ad5/3-D24-GM-CSF. La tabla indica el número de pacientes de un total de 22.

Sexo	Nº de pacientes
Masculino	11
Femenino	11
Puntuación de estado general OMS	
Mediana	1
Intervalo	0-3
Tipo de tumor	
Colangiocarcinoma	1
Cáncer pancreático	3
Cáncer colorrectal	2
Cáncer prostático	2
Cáncer pulmonar	1
Cáncer ovárico	4
Melanoma (coroides o piel)	3
Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello	1
Sarcoma (óseo, sinovial o condral)	3
Cáncer de útero	1
Cáncer de vejiga	1
Mesotelioma	1
Tratamientos anteriores	
Quimioterapia	22
Mediana regímenes quimioterapéuticos cada paciente	
Radioterapia	6
Tratamientos hormonales	1
Tratamientos quirúrgicos	15
Anticuerpos neutralizantes de Ad5/3 (línea base)	
Positivo	11
Negativo	4
Edad	Años
Mediana	61
Media	56
Intervalo	17-78

Tabla 7. Características de los pacientes bajo tratamiento de Ad5/3-D24-GM-CSF en la línea base y descripción del tratamiento

ID	Edad Sexo	Diagnóstico	Terapias anteriores	OMS ^a	Ciclo-fosfamida ^d	Dosis (PV) ^b	Vía ^c
Y62	55 M	Colangiocarcinoma e hipernefoma de células claras. Metástasis a hígado y cuello.	Gemcitabina	2	+	1x10 ¹¹	¾ i.t. hígado
H64	54 F	Carcinoma pancreático. Metástasis a hígado.	Operación, gemcitabina.	0	-	8x10 ¹⁰	¾ i.t. hígado met. ¼ i.v.
C66	63 F	Carcinoma de colon. Metástasis a hígado, pulmones, ganglios linfáticos.	Operación, leucovorina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y bevacizumab	0	+	2x10 ¹¹	2/3 i.t. hígado Met. 1/3 i.v.
S67	55 M	Condrosarcoma de cadera.				2x10 ¹¹	2/3 i.t. cadera 1/3 i.v.
S70	24 F	Sarcoma sinovial de muslo. Metástasis a pulmones.	2x operaciones, ifosfamida, doxorubicina, uronitexano, cisplatino, gemcitabina, sorafenib, etopósido.	2	-	1x10 ¹¹	1/10 i.pl. 6/10 i.t. pulmones 3/10 i.v.
P74	55 M	Carcinoma prostático. Metástasis a huesos.	Análogos de LHRH, docetaxel, irradiación, operación de orquiectomía	3	+	1x10 ¹¹	i.v.
K75	64 M	Adenocarcinoma pulmonar. Metástasis en pleura y peritoneo.		1	+	3x10 ¹¹	9/16 i.p. 4/16 i.v. 3/16 i.pl.
O79	70	Carcinoma ovárico. Carcinomatosis		1	+	3x10 ¹¹	1/12 s.c. 4/12 i.t. 3/12 i.p. 4/12 i.v.
I80	38 F	Melanoma conjuntival. Metástasis a hígado.	Dacarbazina, interferón, paclitaxel, carboplatino, angiembolización, irradiación.	0	+	2x10 ¹¹	2/3 i.t. 1/3 i.v.
O82	56 F	Carcinoma ovárico. Carcinomatosis.	Paclitaxel, carboplatino, gemcitabina, topotecán, docetaxel, doxorubicina.	2	+	3x10 ¹¹	10/31 i.v. 20/31 i.t. 1/31 s.c.
H83	64 M	Carcinoma pancreático.	Gemcitabina.	1	+	4x10 ¹¹	2/5 i.v. 3/5 i.t.
I87	64 M	Melanoma. Metástasis a cuello, glándula parotíidea, hígado.	Operación, irradiación, interferón, bevacizumab, dacarbazina, vincristina, lomustina, bleomicina	1	+	2x10 ¹¹	2/3 i.t. 1/3 i.v.
C95	63 M	Carcinoma rectal. Metástasis a hígado.	Operación, bevacizumab, cabecitabina, irinotecán, cetuximab, oxaliplatino	1	-	3x10 ¹¹	4/5 i.t. met. a híg. 1/5 i.v.

H96	64 M	Carcinoma pancreático.	Gemcitabina, erlotinib	2	+	3x10 ¹¹	2/3 i.t. páncreas 1/3 i.v.
I98	38 F	Melanoma corioideo. Metástasis a hígado.	Placa de rutenio, dacarbazina, vincristina, lomustina, bleomicina, interferón, cisplatino, quimioembolización	1	+	3x10 ¹¹	1/2 i.t. met. a híg. 1/2 i.v.
N110	60 M	Carcinoma de cabeza y cuello.	Operación, cisplatino, 5-fluorouracilo, terapia de captura de neutrones de boro	2	+	2x10 ¹¹	3/10 i.v. 7/10 i.t.
O113	67 F	Carcinoma ovárico. Carcinomatosis.	Operación, paclitaxel, carbinomcarboplatino, cisplatino, doxorubicina, gemcitabina, topotecarcinoma, vinorelbina, docetaxel.	1	+	3x10 ¹¹	3/4 i.t. tumor pélvico + met. 1/4 i.v.
S119	17 M	Sarcoma de extremidad. Metástasis a pulmones.	Docetaxel, cisplatino, gemcitabina, ifosfamida, doxorubicina, uromitexano.	1	+	4x10 ¹¹	2/3 i.t. extrem. 1/3 i.v.
X122	77 F	Carcinoma de útero. Metástasis de peritoneo.	Operación, carboplatino, epirubicina, doxorubicina, braquiterapia.	1	-	3x10 ¹¹	3/4 i.t. 1/4 i.v.
O129	48 F	Carcinoma ovárico. Carcinomatosis.	Paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, doxorubicina.	0	-	3x10 ¹¹	1/4 i.v. 1/4 i.t. 2/4 i.p.
V136	78 M	Carcinomas de vejiga y de próstata. Metástasis a ganglio linfático, óseo y pulmón.	Operación, irradiación, cisplatino, gemcitabina, procarbazona, vincristina, ranimustina.	2	+	3x10 ¹¹	1/2 i.v. 1/2 i. pl.
M137	65 F	Mesotelioma.	Carboplatino, pemetrexed.	1	+	3x10 ¹¹	5/20 i.v. 13/20 i. pl. 2/20 i.t.

^aEstado general en el momento del tratamiento, escala de 0 a 5.

^bDosis total; pv=partículas víricas.

^ci.v.=intravenosa, i.p.=intraperitoneal, i.t.=intrateleural, met.=metástasis

^dciclofosfamida metronómica concurrente 50 mg/d administrada por vía oral en ausencia de contraindicaciones.

Tabla 8. Sucesos adversos. Se evaluó la totalidad de los 22 pacientes respecto a los sucesos adversos (SA) según los criterios de CTCEA v.3.0 durante 4 semanas tras el tratamiento de Ad5/3-D24-GMCSF. Únicamente se informa de SA de grado 1 en caso de hallarse en 2 o más pacientes. Se informan de todos los SA de grados 2 a 5. La Tabla indica el número de pacientes de un total de 22.

5

		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grados 4 y 5
Constitucionales					
	Escalofríos	3	1	0	0
	Fatiga	5	12	0	0
	Fiebre	13	6	0	0
	Sudoración	1	1	0	0
Gastrointestinales					
	Anorexia	1	1	0	0
	Náusea	8	1	0	0
	Vómitos	4	0	0	0
	Acidez	2	0	0	0
Hematológicos					
	Anemia	3	0	1	0
	Neutropenia	0	0	1	0
	Trombocitopenia	0	1	0	0
Infección					
	Colecistitis	0	0	1	0
Linfáticos					
	Edema de las extremidades	0	2	0	0
Metabólicos/de laboratorio					
	ALT incrementado	2	0	1	0
	AST incrementado	2	2	1	0
	Hiperbilirrubinemia	2	0	1	0
	Hipocalcemia	3	0	0	0
	Hipercalcemia	0	1	0	0
	Hiponatremia	5	0	1	0
	Desequilibrio de glucosa	0	1	0	0
Neurológicos y oculares					
Dolor	Mareo	2	0	0	0
	Sitio de inyección	4	2	0	0
	Abdominal	4	6	0	0
	Articulaciones	1	2	0	0
	Extremidad inferior	1	1	0	0
	Espalda	1	1	0	0
	Pared torácica	2	0	0	0
	Cefalea	1	2	0	0
	Otros	0	1	0	0
Pulmonares/respiratorios superiores					
	Goteo nasal	3	0	0	0
	Ronquera	0	1	0	0
	Tos	1	2	0	0
Otros*					
	Eritrocitopenia	5	0	0	0
	Linfocitopenia relativa	3	0	0	0
	Linfocitosis relativa	2	0	0	0
	Leucocitosis	3	0	0	0
	Trombocitosis	3	0	0	0
ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa;					
* No clasificable como sucesos adversos según los criterios de CTCEA v3.0.					

Tabla 9. Títulos de anticuerpos neutralizantes, carga vírica en suero y respuesta tras el tratamiento de Ad5/3-D24-GMCSF

			Título de anticuerpos neutralizantes				Carga vírica en suero										Respuesta			
Paciente	Dosis	Tipo	Semana post-tratamiento					Días post-tratamiento							RECIST1.1	Otros				
ID	(PV)	tumoral	0	1	2	3-4	> 4	0	1	2	3-7	8-14	15-21	22-30	31-46	47-63	(% cambio)	Marcador	beneficio	Supervivencia
H64	8 x 10 ¹⁰	ca. pancreático	64	16384	16384	16384	16384	16384	0	<500	<500	0	0	0	0	0	EP (+7.6%)	RM (-9,0%)		155
Y62	1 x 10 ¹¹	Colangioca. y ca. renal	64	16384	16384	16384	16384	16384	0	0	<500	714	<500	<500				EP		52
S70	1 x 10 ¹¹	Sarcoma	0	0	0		4096	4096	0	571	336166				<500		EE (+45.9%)			77
C66	2 x 10 ¹¹	ca. colon	64	16384	16384	16384	10240		0			743			0	0		EP		103
S67	2 x 10 ¹¹	Sarcoma	0	1024	1024	1024	1024		0	<500	<500	0	0	0	0	0			Tumor más blando	221
I80	2 x 10 ¹¹	Melanoma	0		64				0	2061	1155	0								42
I87	2 x 10 ¹¹	Melanoma	16	16384			16384	16384	0	<500	0	0	0	0	0	0	EE (+4.7%)			265
N110	2 x 10 ¹¹	ca. cabeza y cuello	4	16					0	<500	19797		<500	0			RM (-8.4%)		CR: ascites y efusión pleural	27
K75	3 x 10 ¹¹	Adenoca. pulmón	0			4096	2560		0	<500										312
O79	3 x 10 ¹¹	ca. ovárico	64		16384		16384	16384	0			<500			<500	<500		EP		84
O82	3 x 10 ¹¹	ca. ovárico	1		4096		1024		0	<500	0	0	0	0	0	0		RM (-8.6%)		95
C95	3 x 10 ¹¹	ca. recto	16	16384			16384	16384	0	<500	21964	755		0	0	0	EP (nueva)		1% reducción de tumor inyectado	111
H96	3 x 10 ¹¹	ca. pancreático	64	256			16384	16384	0	<500	<500				0					139
I98	3 x 10 ¹¹	Melanoma	0	0			4096	4096	0	1064	2412				0		RM (-15.1%)			325*
O113	3 x 10 ¹¹	ca. ovárico	4	1024		16384	16384	16384	0	<500	658		0	0			EE (+10.7%)	EP		273
X122	3 x 10 ¹¹	ca. útero.	0	0			4096	4096	0	<500	11891			<500	707		EE			93
O129	3 x 10 ¹¹	ca. ovárico	64	16384			16384	16384	0	<500	0	0		0			EP (nueva)	EP	Tumor inyectado 6% más pequ	234*
V136	3 x 10 ¹¹	ca. de vejiga y próstata	4	16384						<500	0						EE (+0.8%)		CR: met. hepática no inyectada	74
M137	3 x 10 ¹¹	Mesotelioma							0	<500	0	0	0	0	0	0	EE (+19.6%)		CR: efusión pleural	230*
H83	4 x 10 ¹¹	ca. pancreático	4	64			16384	16384	0	<500	1744			0				EP		59
S119	4 x 10 ¹¹	Sarcoma	64			4096	4096	4096	0	0				0	0	0	EE (+5.6%)		Tumor mas blando	283*

Tabla 10. Respuesta inmunológica frente a Ad5/3-D24-GM-CSF

Código de paciente	Dosis (PV)	Días post-tratamiento																			
		IL-6 (pg/ml)					IL-8 (pg/ml)					IL-10 (pg/ml)					FNT-alfa (pg/ml)				
		0	1	2-4	6-12	13-40	0	1	2-4	6-12	13-40	0	1	2-4	6-12	13-40	0	1	2-4	6-12	13-40
Y62	1 x 10 ¹¹	27	36	40	42	77	157	114	113	135	226	16	18	30	29	38	29	30	51	48	56
S70	1 x 10 ¹¹	29	44	13		7	28	71	16		26	14	8	3		10	35	24	0		23
P74	1 x 10 ¹¹																				
C66	2 x 10 ¹¹	19		32	11		124		114	336		16		19	4		28		32		0
S67	2 x 10 ¹¹	28	39	28	25		17	21	26	22		17	19	19	19		35	37		33	29
I80	2 x 10 ¹¹	293	88	65	102		93	101	52	115		20	28	23	22		36	39	35		43
I87	2 x 10 ¹¹	26	70	48	72		31	49	39	54		61	85	56	89		80	124	65		105
N110	2 x 10 ¹¹																				
K75	3 x 10 ¹¹	30	28		33		51	67		63		27	25		47		43	42			72
O79	3 x 10 ¹¹	39	46	10	37		46	55	38	119		22	25	18	49		41	46	32		95
O82	3 x 10 ¹¹	0	7	9			10	17	24			4	16	7			16	26	18		
C95	3 x 10 ¹¹	101		63	40	43	320		309	352	462	100		43	32	39	106		42	20	69
H96	3 x 10 ¹¹		99	18	28			65	3	21			134		36			187	6		43
I98	3 x 10 ¹¹	38	12	7			31	10	5			16	3	41			50	2	13		
O113	3 x 10 ¹¹																				
X122	3 x 10 ¹¹																				
O129	3 x 10 ¹¹																				
V136	3 x 10 ¹¹																				
M137	3 x 10 ¹¹																				
H83	4 x 10 ¹¹	23	30	20	73		37	49	33	166		24	11	16	58		42	21	30		86
S119	4 x 10 ¹¹																				
H64	8 x 10 ¹⁰	21	48	26	0	22	35	59	41	15	32	22	31	26	1	23	47	37	55	9	34

Listado de secuencias

<110> Oncos Therapeutics Oy

5 <120> Vectores adenovíricos y procedimientos y utilidades relacionados con los mismos

<130> 2090342PC

<160> 10

10 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 21

15 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> oligonucleótido

20 <400> 1

tccggttct atgcaaacc t 21

<210> 2

25 <211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> oligonucleótido

<400> 2

tcctccggtg ataagacaa ga 22

35 <210> 3

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> oligonucleótido

<400> 3

45 tgatcgatcc acccagtga 19

<210> 4

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> oligonucleótido

<400> 4

55 tacctgccac gaggct 16

<210> 5

<211> 21

<212> ADN

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> oligonucleótido

65 <400> 5

aaacaccacc ctcttacct g 21

<210> 6
 <211> 21
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> oligonucleótido

 10 <400> 6
 tcattcatct cagcagcagt g 21

 <210> 7
 <211> 35440
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Ad5/3-D24-GMCSF
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5754)..(5756)
 <223> n is a, c, g o t
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33162)..(33162)
 <223> n is a, c, g o t
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34851)..(34851)
 <223> n is a, c, g o t
 35
 <400> 7
 taacatcatc aattatacct tccatttttg attgaagcca atatgataat gagggggtgg 60
 agttttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaag 120
 tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt 180
 ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caattttcgc gcggttttag gcggatgttg 240
 tagtaaat tttgtaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc 300
 ggaagtga tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc 360
 ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccaggtgtt tttctcaggt gttttccgcg 420
 ttccgggtca aagttggcgt tttattatta tagtcagctg acgtgtagtg tatttatacc 480
 cggtaggttc ctcaagaggc cactcttgag tgccagcgag tagagttttc tcctccgagc 540

cgctccgaca ccgggactga aaatgagaca tattatctgc cacggagggtg ttattaccga	600
agaaatggcc gccagtcctt tggaccagct gatcgaagag gtactggctg ataatcttcc	660
acctcctagc cattttgaac cacctaccct tcacgaactg tatgatttag acgtgacggc	720
ccccgaagat cccaacgagg aggcgggttc gcagattttt cccgactctg taatgttggc	780
ggtgcaggaa gggattgact tactcacttt tccgcggcg cccggttctc cggagccgcc	840
tcacctttcc cggcagccc agcagccgga gcagagagcc ttgggtccgg tttctatgcc	900
aaaccttgta ccggagggtga tcgatccacc cagtgcagac gaggatgaag agggtgagga	960
gtttgtgtta gattatgtgg agcaccocgg gcacgggtgc aggtcttctc attatcaccg	1020
gaggaatacg ggggaccag atattatgtg ttogctttgc tatatgagga cctgtggcat	1080
gtttgtctac agtaagtga aattatgggc agtgggtgat agagtgggtg gtttgggtg	1140
gtaatttttt ttttaatttt tacagttttg tggtttaaag aattttgtat tgtgattttt	1200
ttaaaaggct ctgtgtctga acctgagcct gagcccgagc cagaaccgga gcctgcaaga	1260
cctaccgcc gtccataaat ggcgcctgct atcctgagac gcccgacatc acctgtgtct	1320
agagaatgca atagtagtac ggatagctgt gactccggtc cttctaacac acctcctgag	1380
atacaccogg tgggtcccgt gtgccccatt aaaccagttg ccgtgagagt tgggtggcgt	1440
cggcaggctg tggaaatgtat cggaggacttg cttaacgagc ctgggcaacc tttggacttg	1500
agctgtaaac gcccaggcc ataagggtga aacctgtgat tgcgtgtgtg gttaacgcct	1560
ttgtttgctg aatgagttga tgtaagttta ataaagggtg agataatgtt taacttgcac	1620
ggcgtgttaa atggggcggg gcttaaaggg tatataatgc gccgtgggct aatcttggtt	1680
acatctgacc tcatggaggc ttgggagtgt ttggaagatt tttctgctgt gcgtaacttg	1740
ctggaacaga gctctaacag tacctcttgg ttttgagggt ttctgtgggg ctcatcccag	1800
gcaaagttag tctgcagaat taaggaggat tacaagtggg aatttgaaga gcttttgaaa	1860
tcctgtggtg agctgtttga ttctttgaat ctgggtcacc aggcgctttt ccaagagaag	1920
gtcatcaaga ctttggtttt ttccacaccg gggcgcgctg cggctgctgt tgcttttttg	1980
agttttataa aggataaatg gagcgaagaa acccatctga gcggggggta cctgctggat	2040
tttctggcca tgcactctgt gagagcgggt gtgagacaca agaatcgctt gctactgttg	2100
tcttccgtcc gcccggcgat aataccgacg gaggagcagc agcagcagca ggaggaagcc	2160
aggcggcggc ggcaggagca gagcccatgg aacccgagag ccggcctgga cctcgggaa	2220
tgaatgttgt acaggtggct gaactgtatc cagaactgag acgcattttg acaattacag	2280
aggatgggca ggggctaaag ggggtaaaga gggagcgggg ggcttgtgag gctacagagg	2340
aggctaggaa tctagctttt agcttaatga ccagacaccg tcctgagtgt attacttttc	2400

aacagatcaa ggataattgc gctaattgagc ttgatctgct ggcgagagaag tattccatag	2460
agcagctgac cacttactgg ctgcagccag gggatgattt tgaggaggct attagggat	2520
atgcaaagggt ggcaacttagg ccagattgca agtacaagat cagcaaactt gtaaatatca	2580
ggaattgttg ctacatttct gggaacgggg ccgaggtgga gatagatacg gaggataggg	2640
tggccttttag atgtagcatg ataaatatgt ggccgggggt gcttggcatg gacgggggtg	2700
ttattatgaa tgtaagggtt actggcccca attttagcgg tacggttttc ctggccaata	2760
ccaaccttat cctacacgggt gtaagcttct atgggtttta caatacctgt gtggaagcct	2820
ggaccgatgt aagggttcgg ggctgtgcct tttactgctg ctggaagggg gtggtgtgtc	2880
gccccaaaag cagggttca attaagaaat gcctctttga aagggtgtacc ttgggtatcc	2940
tgtctgaggg taactccagg gtgcgccaca atgtggcctc cgactgtggt tgcttcatgc	3000
tagtgaaaag cgtggctgtg attaagcata acatggtatg tggcaactgc gaggacaggg	3060
cctctcagat gctgacctgc toggacggca actgtcacct gctgaagacc attcacgtag	3120
ccagccactc tcgcaaggcc tggccagtgt ttgagcataa catactgacc cgctgttcct	3180
tgcatttggg taacaggagg ggggtgttcc taccttacca atgcaatttg agtcacacta	3240
agatattgct tgagcccgag agcatgtcca aggtgaacct gaacgggggtg ttgacatga	3300
ccatgaagat ctggaagggt ctgaggtacg atgagaccog caccaggtgc agaccctgcg	3360
agtgtggcgg taaacatatt aggaaccagc ctgtgatgct ggatgtgacc gaggagctga	3420
ggcccgatca cttggtgctg gcctgcaccc gcgctgagtt tggctctagc gatgaagata	3480
cagattgagg tactgaaatg tgtgggcgtg gcttaagggt gggaaagaat atataagggtg	3540
ggggtcttat gtagttttgt atctgttttg cagcagccgc cgcgcctatg agcaccact	3600
cgtttgatgg aagcattgtg agctcatatt tgacaacgcg catgccccca tgggcggggg	3660
tgcgtcagaa tgtgatgggc tccagcattg atggctgccc cgtcctgccc gcaaactcta	3720
ctaccttgac ctacgagacc gtgtctggaa cgccgttgga gaetgcagcc tccgcgcgg	3780
cttcagccgc tgcagccacc gccgcggga ttgtgactga ctttgctttc ctgagccgc	3840
ttgcaagcag tgcagcttcc cgttcatccg ccgcgatga caagttgacg gctcttttg	3900
cacaattgga ttctttgacc cgggaactta atgtcgtttc tcagcagctg ttggatctgc	3960
gccagcaggt ttctgccctg aaggcttct cccctcccaa tgcgggtttta aacataaata	4020
aaaaaccaga ctctgttttg atttggatca agcaagtgtc ttgctgtctt tatttagggg	4080
ttttgcgcgc gcggtaggcc cgggaccagc ggtctcggtc gttgagggtc ctgtgtattt	4140
tttccaggac gtggtaaagg tgactctgga tggtcagata catgggcata agcccgctc	4200
tggggtggag gtagcaccac tgcagagctt catgctgcgg ggtggtgttg tagatgatcc	4260
agtcgtagca ggagcgctgg gcgtggtgcc taaaaatgtc tttcagtagc aagctgattg	4320

ccaggggcag gcccttggtg taagtgttta caaagcgggtt aagctgggat gggcgcatac	4380
gtggggatat gagatgcac ttggactgta ttttttaggtt ggctatgttc ccagccatat	4440
ccctccgggg attcatgttg tgcagaacca ccagcacagt gtatccgggtg cacttgggaa	4500
atttgcacat tagcttagaa ggaaatgcgt ggaagaactt ggagacgccc ttgtgacctc	4560
caagattttc catgcattcg tccataatga tggcaatggg cccacggggc gggcctggg	4620
cgaagatatt tctgggatca ctaacgtcat agttgtgttc caggatgaga tcgtcatagg	4680
ccatttttac aaagcgcggg cggaggggtgc cagactgcgg tataatgggtt ccatccggcc	4740
caggggcgta gttaccctca cagatttgca tttcccacgc tttgagttca gatgggggga	4800
tcatgtctac ctgccccgcg atgaagaaaa cggtttccgg ggtaggggag atcagctggg	4860
aagaaagcag gttcctgagc agctgcgact taccgcagcc ggtgggcccg taaatcacac	4920
ctattaccgg gtgcaactgg tagttaagag agctgcagct gccgtcatcc ctgagcaggg	4980
gggccacttc gttaaagcat tccctgactc gcatgttttc cctgaccaa tccgccagaa	5040
ggcgctcgcc gccagcgat agcagttctt gcaaggaagc aaagttttc aacggttga	5100
gaccgtccgc cgtaggcatg cttttgagcg tttgaccaag cagttccagg cggccccaca	5160
gctcggctac ctgctctacg gcatctcgat ccagcatatc tcctcgtttc gggggtggg	5220
ggggctttcg ctgtacggca gtatcggtg ctctccaga cgggcccagg tcatgtcttt	5280
ccacgggcgc agggctcctg tcagcgtagt ctgggtcacg gtgaaggggt gcgctccggg	5340
ctgcgcgctg gccaggggtc gcttgaggct ggtcctgctg gtgctgaagc gctgccggtc	5400
ttcgccctgc gcgtcggcca ggtagcattt gaccatggtg tcatagtcca gccctccgc	5460
ggcgtggccc ttggcgcgca gcttgccctt ggaggaggcg ccgcacgagg ggcagtgcag	5520
acttttgagg gcgtagagct tgggcgcgag aaataaccgat tccggggagt aggcacccgc	5580
gccgcaggcc ccgcagacgg tctcgattc cagagccag gtgagctctg gccgttcggg	5640
gtcaaaaacc aggtttcccc catgcttttt gatgcgtttc ttacctctgg tttccatgag	5700
ccggtgtcca cgctcgggtg cgaagaggct gtccgtgtcc ccgtatacag actnnngttt	5760
tgagaggcct gtccctgagc ggtgttcgcg ggtcctcctc gtatagaaac tcggaccact	5820
ctgagacaaa ggctcgcgtc caggccagca cgaaggaggc taagtgggag gggtagcgg	5880
cgttgctcac taggggttcc actcgtcca ggggtgtgaag acacatgtcg cctcttcgg	5940
catcaaggaa ggtgattggt ttgtaggtgt aggccacgtg accgggtgtt cctgaagggg	6000
ggctataaaa gggggtggg gcgcgttcgt cctcactctc tccgcacatg ctgtctgcga	6060
gggccagctg ttggggtgag tactccctct gaaaagcggg catgacttct gcgctaagat	6120
tgtcagtttc caaaaacgag gaggatttga tattcacctg gcccgcggtg atgcctttga	6180

gggtggccgc atccatctgg tcagaaaaga caatcttttt gttgtcaagc ttggtggcaa	6240
acgaccogta gagggcggtg gacagcaact tggcgatgga gcgcagggtt tggtttttgt	6300
cgcgatccgc gcgctccttg gccgcgatgt ttagctgcac gtattcgcgc gcaacgcacc	6360
gccattccgg aaagacgggt gtgcgcctgt cgggcaccag gtgcacgcgc caaccgcggt	6420
tgtgcagggt gacaaggta acgctgggtg ctacctctcc gcgtaggcgc tcgttggtcc	6480
agcagaggcg gccgcccttg cgcgagcaga atggcggtag ggggtctagc tgcgtctcgt	6540
ccggggggtc tgcgtccacg gtaaaagacc cgggcagcag gcgcgcgtcg aagtagtcta	6600
tcttgcatcc ttgcaagtct agcgctgtgt gccatgcgcg ggccggcaagc gcgcgcctgt	6660
atgggttgag tgggggaccc catggcatgg ggtgggtgag cgcggaggcg tacatgccgc	6720
aaatgtcgta aacgtagagg ggctctctga gtattccaag atatgtaggg tagcatcttc	6780
caccgcggat gctggcgcgc acgtaatcgt atagttcgtg cgagggagcg aggaggtcgg	6840
gaccgagggt gctacgggcg ggctgctctg ctccgaagac tatctgcctg aagatggcat	6900
gtgagttgga tgatatggtt ggacgctgga agacgttgaa gctggcgtct gtgagaccta	6960
ccgcgtcacg caccgaaggag gcgtaggagt cgcgcagctt gttgaccagc tcggcgggtga	7020
cctgcacgtc tagggcgcg tagtccaggg tttccttgat gatgtcatac ttatcctgtc	7080
cctttttttt ccacagctcg cggttgagga caaactcttc gcggtctttc cagtactctt	7140
ggatcggaaa ccgcgcggcc tccgaacggt aagagcctag catgtagaac tggttgacgg	7200
cctggtaggc gcagcatccc ttttctacgg gtagcgcgta tgcctgcgcg gccttcggga	7260
gcgaggtgtg ggtgagcgca aagggtgtcc tgaccatgac tttgaggtac tggatattga	7320
agtcagtgtc gtccgcatcc ccctgctccc agagcaaaaa gtccgtgcgc tttttggaac	7380
gcggatttgg cagggcgaag gtgacatcgt tgaagagtat ctttcccgcg cgaggcataa	7440
agttgcgtgt gatgcggaag ggtcccggca cctcggaacg gttgttaatt acctgggcgg	7500
cgagcacgat ctcgtaaaag ccgttgatgt tgtggccac aatgtaaagt tccaagaagc	7560
gcgggatgcc cttgatggaa ggcaattttt taagttcttc gtaggtgagc tcttcagggg	7620
agctgagccc gtgctctgaa agggcccagt ctgcaagatg agggttggaa gcgacgaatg	7680
agctccacag gtcacgggcc attagcattt gcagggtggtc gcgaaaggtc ctaaaactggc	7740
gacctatggc cattttttct ggggtgatgc agtagaaggt aagcgggtct tgttccagc	7800
ggtcccatcc aaggttcgcg gctaggtctc gcgcggcagt cactagaggc tcatctccgc	7860
cgaacttcat gaccagcatg aagggcacga gctgcttccc aaaggccccc atccaagtat	7920
aggtctctac atcgtagggtg acaaagagac gctcgggtcgc aggatgcgag ccgatcggga	7980
agaactggat ctcccgccac caattggagg agtggctatt gatgtggtga aagtagaagt	8040
ccctgcgacg ggccgaacac tcgtgctggc ttttgtaaaa acgtgcgcag tactggcagc	8100

ES 2 612 889 T3

ggtgcacggg ctgtacatcc tgcacgaggt tgacctgacg accgcgcaca aggaagcaga	8160
gtgggaattt gagccctcgc cctggcgggt ttggctggtg gtcttctact tcggctgctt	8220
gtccttgacc gtctggctgc tcgaggggag ttacggtgga tcggaccacc acgcgcgcgc	8280
agcccaaagt ccagatgtcc gcgcgcggcg gtccgagctt gatgacaaca tcgcgcagat	8340
gggagctgtc catggtctgg agctcccgcg gcgtcaggtc aggcgggagc tcctgcaggt	8400
ttacctcgca tagacgggtc agggcgcggg ctagatccag gtgataccta atttccaggg	8460
gctggttggg ggccgcgtcg atggcttgca agaggccgca tccccgcggc gcgactacgg	8520
taccgcgcgg cgggcggtgg gccgcggggg tgtccttgga tgatgcatct aaaagcggtg	8580
acgcggggga gcccccgag gtaggggggg ctccggaccc gccgggagag ggggcagggg	8640
cacgtcggcg ccgcgcgcgc gcaggagctg gtgctgcgcg cgtaggttgc tggcgaacgc	8700
gacgacgcgg cggttgatct cctgaatctg gcgcctctgc gtgaagacga cgggcccggt	8760
gagcttgagc ctgaaagaga gttcgacaga atcaatttcg gtgtcgttga cggcgccctg	8820
gcgcaaaatc tcctgcacgt ctctgagtt gtcttgatag gcgatctcgg ccatgaactg	8880
ctcgatctct tcctcctgga gatctccgcg tccggctcgc tccacggtgg cggcgaggtc	8940
gttggaatg cgggccatga gctgcgagaa ggcgttagg cctccctcgt tccagacgcg	9000
gctgtagacc acgccccctt cggcatcgcg ggcgcgcgtg accacctcgc cgagattgag	9060
ctccacgtgc cgggcgaaga cggcgtagtt tcgcaggcgc tgaagaggt agttgaggg	9120
ggtggcgggt tgttctgcc aagaagta cataaccag cgtcgcaacg tggattcgtt	9180
gatatcccc aaggcctcaa ggcctccat ggctcgtag aagtcacgg cgaagttgaa	9240
aaactgggag ttgcgcgcgc acacggttaa ctctcctcc agaagacgga tgagctcggc	9300
gacagtgtcg gcacctcgc gctcaaaggc tacaggggcc tcttcttctt cttcaatctc	9360
ctcttcata agggcctccc cttcttcttc ttctggcggc ggtgggggag gggggacacg	9420
gcggcgacga cggcgcacgc ggagcggtc gacaaagcgc tcgatcatct cccgcggcg	9480
acggcgcatg gtctcggtga cggcgcgcc gttctcgcg ggcgcagtt ggaagacgcc	9540
gcccgtcatg tcccggttat gggttggcg ggggctgcca tgcggcaggg atacggcgt	9600
aacgatgcat ctcaacaatt gttgtgtagg tactccgcgc ccgagggacc tgagcgagtc	9660
cgcacgcacc ggatcgaaa acctctcgag aaaggcgtct aaccagtcac agtcgcaagg	9720
taggctgagc accgtggcg gcggcagcg gcggcggtcg gggttgtttc tggcgaggt	9780
gctgctgatg atgtaattaa agtaggcgg cttgagacgg cggatggtcg acagaagcac	9840
catgtccttg ggtccggcct gctgaatgcg caggcggtcg gccatgcccc aggcctcgtt	9900
ttgacatcgg cgcaggtctt tgtagtagtc ttgcatgagc ctttctaccg gcacttcttc	9960

ttctccttcc	tcttgctctg	catctcttgc	atctatcgct	gcggcggcgg	cggagtttgg	10020
ccgtaggtgg	cgccctcttc	ctcccatgcg	tgtgaccccg	aagccctca	tcggctgaag	10080
cagggttagg	tcggcgacaa	cgcgctcggc	taatatggcc	tgtgcacct	gcgtgaggg	10140
agactggaag	tcacccatgt	ccacaaagcg	gtggtatgcg	cccgtgttga	tgggtgaagt	10200
gcagttggcc	ataacggacc	agttaacgg	ctggtgaccc	ggctgcgaga	gctcgggtga	10260
cctgagacgc	gagtaagccc	tcgagtcaaa	tacgtagtgc	ttgcaagtcc	gcaccaggta	10320
ctggtatccc	acaaaaaagt	gcggcggcgg	ctggcggtag	aggggccagc	gtaggggtggc	10380
cggggctccg	ggggcgagat	cttccaacat	aaggcgatga	tatccgtaga	tgtacctgga	10440
catccagggt	atgccggcgg	cgggtgtgga	ggcgcgcgga	aagtgcgga	cgcgggtcca	10500
gatgttgccg	agcggcaaaa	agtgtcccat	ggtcgggacg	ctctggccgg	tcaggcgcgc	10560
gcaatcgttg	acgctctacc	gtgcaaaagg	agagcctgta	agcgggcact	cttcggtggt	10620
ctggtggata	aattcgcaag	ggtatcatgg	cggacgaccc	gggttcgagc	cccgtatccg	10680
gccgtccgcc	gtgatccatg	cggttaccgc	ccgcgtgtcg	aaccaggtg	tgcgacgtca	10740
gacaacgggg	gagtgtctct	tttggtcttc	ttccaggcgc	ggcggctgct	gcgctagctt	10800
ttttggccac	tggccgcgcg	cagcgtaaag	ggttaggctg	gaaagcgaaa	gcattaagtg	10860
gctcgtctcc	tgtagccgga	gggttatttt	ccaagggttg	agtgcgcgga	cccccggttc	10920
gagtctcgga	ccggccggac	tgcggcgaac	gggggtttgc	ctccccgtca	tgcaagaccc	10980
cgttgcaaaa	ttcctccgga	aacagggaag	agcccccttt	ttgcttttcc	cagatgcac	11040
cgggtctgcg	gcagatgcgc	ccccctctc	agcagcggca	agagcaagag	cagcggcaga	11100
catgcagggc	accctccctc	cctcctaccg	cgtcaggagg	ggcgacatcc	gcgggtgacg	11160
cggcagcaga	tgggtgattac	gaacccccgc	ggcgcggggc	ccggcactac	ctggacttgg	11220
aggagggcga	gggcctggcg	cggctaggag	cgcctctctc	tgagcggtag	ccaagggtgc	11280
agctgaagcg	tgatacgcgt	gaggcgtacg	tgcgcggca	gaacctgttt	cgcgaccgcg	11340
aggagagagga	gcccaggag	atgcgggac	gaaagtcca	cgcaggcgcg	gagctgcggc	11400
atggcctgaa	tcgcgagcgg	ttgctgcgcg	aggaggactt	tgagcccgac	gcgcgaaccg	11460
ggattagtcc	cgcgcgcgca	cacgtggcgg	ccgccgacct	ggtaacgcga	tacgagcaga	11520
cgggtaacca	ggagattaac	tttcaaaaaa	gctttaacaa	ccacgtgcgt	acgcttgtgg	11580
cgcgcgagga	ggtggtctata	ggactgatgc	atctgtggga	ctttgtaagc	gcgctggagc	11640
aaaacccaaa	tagcaagccg	ctcatggcgc	agctgttcct	tatagtgcag	cacagcaggg	11700
acaacgaggc	attcagggat	gcgctgctaa	acatagtaga	gcccagaggc	cgtgggtgc	11760
tcgatttgat	aaacatctctg	cagagcatag	tgggtgcagga	gcgcagcttg	agcctggctg	11820
acaaggtggc	cggcatcaac	tattccatgc	ttagcctggg	caagttttac	gcccgcgaaga	11880

tataccatac	cccttacgtt	cccatagaca	aggaggtaaa	gatcgagggg	ttctacatgc	11940
gcatggcgct	gaaggtgctt	accttgagcg	acgacctggg	cgtttatcgc	aacgagcgca	12000
tccacaaggc	cgtgagcgtg	agccggcggc	gcgagctcag	cgaccgcgag	ctgatgcaca	12060
gcctgcaaag	ggccctggct	ggcacgggca	gcggcgatag	agaggccgag	tctactttg	12120
acgcggggcg	tgacctgcgc	tgggccccaa	gccgacgcgc	cctggaggca	gctggggccg	12180
gacctgggct	ggcggtgcca	cccgcgcgcg	ctggcaacgt	cggcggcgtg	gaggaatatg	12240
acgaggacga	tgagtacgag	ccagaggacg	gcgagtacta	agcggtgatg	tttctgatca	12300
gatgatgcaa	gacgcaacgg	acccggcggg	gcgggcggcg	ctgcagagcc	agccgtccgg	12360
ccttaactcc	acggacgact	ggcgccagg	catggaccgc	atcatgtcgc	tgactgcgcg	12420
caatcctgac	gcgttccggc	agcagccgca	ggccaaccgg	ctctccgcaa	ttctggaagc	12480
ggtggtccc	gcgcgcgcaa	acccacgcga	cgagaagggt	ctggcgatcg	taaacgcgct	12540
ggccgaaaac	agggccatcc	ggcccgacga	ggccggcctg	gtctacgacg	cgctgcttca	12600
gcgcgtggct	cgttacaaca	gcggcaacgt	gcagaccaac	ctggaccggc	tgggtgggga	12660
tgtgcgcgag	gccgtggcgc	agcgtgagcg	cgcgacgacg	cagggaacc	tgggctccat	12720
ggttgacta	aacgccttcc	tgagtacaca	gcccgcgaac	gtgccgcggg	gacaggagga	12780
ctacacccac	tttgtgagcg	cactgcccgt	aatggtagct	gagacaccgc	aaagttaggt	12840
gtaccagtct	gggccagact	atcttttcca	gaccagtaga	caaggcctgc	agaccgtaaa	12900
cctgagccag	gctttcaaaa	acttgacagg	gctgtggggg	gtgcgggctc	ccacaggcga	12960
ccgcgcgacc	gtgtctagct	tgctgacgcc	caactcgcgc	ctgttgctgc	tgctaatagc	13020
gcccttcacg	gacagtggca	gcgtgtcccg	ggacacatac	ctaggtcact	tgctgacact	13080
gtaccgcgag	gccataggtc	aggcgcgatg	ggacgagcat	actttccagg	agattacaag	13140
tgtcagccgc	gcgctggggc	aggaggacac	gggcagcctg	gaggcaacc	taaactacct	13200
gctgaccaac	cggcggcaga	agatcccctc	gttgacacagt	ttaaacagcg	aggaggagcg	13260
cattttgccg	tacgtgcagc	agagcgtgag	ccttaacctg	atgcgcgacg	gggtaacgcc	13320
cagcgtggcg	ctggacatga	ccgcgcgcaa	catggaaccg	ggcatgtatg	cctcaaaccg	13380
gccgtttatc	aaccgcctaa	tggactactt	gcacgcgcgc	gccgcgcgtg	accccgagta	13440
tttcaccaat	gccatcttga	acccgcactg	gctaccgccc	cctggtttct	acaccggggg	13500
attcgagggt	cccagaggta	acgatggatt	cctctgggac	gacatagacg	acagcgtgtt	13560
ttccccgcaa	ccgcagaccc	tgctagagtt	gcaacagcgc	gagcaggcag	aggcggcgct	13620
gcgaaaggaa	agcttccgca	ggccaagcag	cttgteccgat	ctaggcgctg	cgcccccgcg	13680
gtcagatgct	agtagcccat	ttccaagctt	gatagggtct	cttaccagca	ctcgcaccac	13740

ccgcccgcgc	ctgctgggcg	aggaggagta	cctaaacaac	tcgctgctgc	agccgcagcg	13800
cgaaaaaaac	ctgcctcccg	catttcccaa	caacgggata	gagagcctag	tggacaagat	13860
gagtagatgg	aagacgtacg	cgcaggagca	cagggacgtg	ccaggcccg	gcccggccac	13920
ccgtcgtcaa	aggcacgacc	gtcagcgggg	tctgggtgtg	gaggacgatg	actcggcaga	13980
cgcacgcagc	gtcctgggatt	tgggaggggag	tggcaaccog	tttgcgccacc	ttcgccccag	14040
gctggggaga	atgtttttaa	aaaaaaaaag	catgatgcaa	aataaaaaac	tcaccaaggc	14100
catggcaccg	agcgttgggt	ttcttgtatt	ccccttagta	tgcggcgcg	ggcgatgtat	14160
gaggaaggtc	ctcctccctc	ctacgagagt	gtggtgagcg	cggcgccagt	ggcggcgcg	14220
ctgggttctc	ccttcgatgc	tcccctggac	ccgcggttg	tgcctcccg	gtacctgcgg	14280
cctaccgggg	ggagaaacag	catccgttac	tctgagttgg	cacccttatt	cgcaccacc	14340
cgtgtgtacc	tgggtggacaa	caagtcaacg	gatgtggcat	ccctgaacta	ccagaacgac	14400
cacagcaact	ttctgaccac	ggtcattcaa	aacaatgact	acagcccg	ggaggcaagc	14460
acacagacca	tcaatcttga	cgcacggctg	cactggggcg	gcgacctgaa	aaccatcctg	14520
cataccaaca	tgccaaatgt	gaacgagttc	atgtttacca	ataagtttaa	ggcgcggtg	14580
atggtgtcgc	gcttcgctac	taaggacaat	caggtggagc	tgaatacga	gtgggtggag	14640
ttcacgctgc	cgcagggcaa	ctactccgag	accatgacca	tagaccttat	gaacaacgcg	14700
atcgtggagc	actacttgaa	agtgggcaga	cagaacgggg	ttctggaaag	cgcacatcgg	14760
gtaaagtttg	acaccgcgaa	cttcagactg	gggtttgacc	ccgtcactgg	tcttgtcatg	14820
cctgggggtat	atacaaacga	agccttccat	ccagacatca	ttttgctgcc	aggatgcggg	14880
gtggacttca	cccacagccg	cctgagcaac	ttgttgggca	tccgcaagcg	gcaacccttc	14940
caggagggct	ttaggatcac	ctacgatgat	ctggagggtg	gtaacattcc	cgcactgttg	15000
gatgtggacg	cctaccaggc	gagcttgaaa	gatgacaccg	aacagggcg	gggtggcgca	15060
ggcggcagca	acagcagtg	cagcgcgcg	gaagagaact	ccaacgcgg	agccgcggca	15120
atgcagccgg	tggaggacat	gaacgatcat	gccattcgcg	gcgacacctt	tgccacacgg	15180
gctgaggaga	agcgcgctga	ggccgaagca	gcggccgaag	ctgccgcccc	cgcctgcgcaa	15240
cccagggtcg	agaagcctca	gaagaaacgg	gtgatcaaac	ccctgacaga	ggacagcaag	15300
aaacgcagtt	acaacctaat	aagcaatgac	agcaccttca	cccagtaccg	cagctggtac	15360
cttgcataca	actacggcga	ccctcagacc	ggaatccgct	catggaccct	gctttgcaact	15420
cctgacgtaa	cctgcggctc	ggagcaggtc	tactggtcgt	tgcagacat	gatgcaagac	15480
cccgtgacct	tccgctccac	gcgccagatc	agcaactttc	cgggtggtgg	cgcggagctg	15540
ttgcccgctg	actccaagag	cttctacaac	gaccaggccg	tctactccca	actcatccgc	15600
cagtttacct	ctctgaccca	cgtgttcaat	cgttttcccg	agaaccagat	tttggcgcg	15660

ES 2 612 889 T3

ccgccagccc	ccaccatcac	caccgtcagt	gaaaacgttc	ctgctctcac	agatcacggg	15720
acgctaccgc	tgcgcaacag	catcggagga	gtccagcgag	tgaccattac	tgacgccaga	15780
cgcgcaccc	gcccctacgt	ttacaaggcc	ctgggcatag	tctcgccgcg	cgtectatcg	15840
agccgcactt	tttgagcaag	catgtccatc	cttatatcgc	ccagcaataa	cacaggctgg	15900
ggcctgcgct	tcccaagcaa	gatgtttggc	ggggccaaga	agcgtccga	ccaacaccca	15960
gtgcgcgtgc	gcgggcacta	ccgcgcgccc	tggggcgcg	acaaacgcg	ccgcactggg	16020
cgcaccaccg	tcgatgacgc	catcgacgcg	gtggtggagg	aggcgcgcaa	ctacacgccc	16080
acgcgcgcac	cagtgtccac	agtggacgcg	gccattcaga	ccgtggtgcg	cggagcccgg	16140
cgctatgcta	aaatgaagag	acggcggagg	cgcgtagcac	gtcgccaccg	ccgccgaccc	16200
ggcactgccg	cccaacgcgc	ggcggcggcc	ctgcttaacc	gcgcacgtcg	caccggccga	16260
cgggcggcca	tgcggggcgc	tcgaaggctg	gccgcgggta	ttgtcactgt	gccccccagg	16320
tccaggcgac	gagcggccgc	cgcagcagcc	gcggccatta	gtgctatgac	tcagggtcgc	16380
aggggcaacg	tgtattgggt	gcgcgactcg	gttagcggcc	tgcgcgtgcc	cgtgcgcacc	16440
cgccccccgc	gcaactagat	tgcaagaaaa	aactacttag	actcgtactg	ttgtatgtat	16500
ccagcggcgg	cggcgcgcaa	cgaagctatg	tccaagcgca	aaatcaaaga	agagatgctc	16560
caggteatcg	cgcgggagat	ctatggcccc	cggagaagg	aagagcagg	ttacaagccc	16620
cgaagctaa	agcgggtcaa	aaagaaaaag	aaagatgatg	atgatgaact	tgacgacgag	16680
gtggaactgc	tgcacgctac	cgcgcccagg	cgacgggtac	agtggaaagg	tcgacgcgta	16740
aaacgtgttt	tgcgaccccg	caccaccgta	gtcttttacgc	ccggtgagcg	ctccaccgcg	16800
acctacaagc	gcgtgtatga	tgagggtgtac	ggcgacgagg	acctgcttga	gcaggccaac	16860
gagcgcctcg	gggagtttgc	ctacggaaaag	cggcataagg	acatgctggc	gttgccgctg	16920
gacgagggca	acccaacacc	tagcctaaag	cccgtaacac	tgacgaggt	gctgcccgcg	16980
cttgcacccg	ccgaagaaaa	gcgcggccta	aagcgcgagt	ctggtgactt	ggcaccacc	17040
gtgcagctga	tggtacccaa	gcgccagcga	ctggaagatg	tcttggaaaa	aatgaccgtg	17100
gaacctgggc	tggagcccga	ggtccgcgtg	cggccaatca	agcagggtggc	gccgggactg	17160
ggcgtgcaga	ccgtggacgt	tcagataccc	actaccagta	gcaccagtat	tgccaccgcc	17220
acagagggca	tggagacaca	aacgtccccg	gttgccctcag	cgggtggcgga	tgccgcggtg	17280
caggcggctg	ctgcggccgc	gtccaagacc	tctacggagg	tgcaaacgga	cccgtggatg	17340
tttcgcgttt	cagccccccg	gcgcccgcgc	ggttcgagga	agtacggcgc	cgccagcgcg	17400
ctactgcccg	aatatgccct	acatccttcc	attgcgccta	cccccggtta	tcgtggctac	17460
acctaccgcc	ccagaagacg	agcaactacc	cgacgccgaa	ccaccactgg	aaccgcgcgc	17520

ES 2 612 889 T3

cgccgtcgcc	gtcgccagcc	cgtgctggcc	ccgatttccg	tgcgcagggt	ggctcgcgaa	17580
ggaggcagga	ccctggtgct	gccaacagcg	cgctaccacc	ccagcatcgt	ttaaaagccg	17640
gtctttgtgg	ttcttgcaga	tatggccctc	acctgccgcc	tccgtttccc	ggtgccggga	17700
ttccgaggaa	gaatgcaccg	taggaggggc	atggccggcc	acggcctgac	gggcggcatg	17760
cgtcgtgcgc	accaccggcg	gcggcgcgcg	tcgcaccgtc	gcatgcgcgg	cggtatcctg	17820
ccctcctta	ttccactgat	cgccgcggcg	attggcgccg	tgcccggaat	tgcatccgtg	17880
gccttgcagg	cgcagagaca	ctgattaaaa	acaagttgca	tgtggaaaaa	tcaaaataaa	17940
aagtctggac	tctcacgctc	gcttggctct	gtaactatit	tgtagaatgg	aagacatcaa	18000
ctttgcgtct	ctggccccc	gacacggctc	gcgcccgctt	atgggaaact	ggcaagatat	18060
cggcaccagc	aatatgagcg	gtggcgccct	cagctggggc	tcgctgtgga	gcggcattaa	18120
aaatttcggt	tccaccgtta	agaactatgg	cagcaaggcc	tggaacagca	gcacaggcca	18180
gatgctgagg	gataagttga	aagagcaaaa	tttccaacaa	aaggtggtag	atggcctggc	18240
ctctggcatt	agcggggtgg	tggacctggc	caaccaggca	gtgcaaaata	agattaacag	18300
taagcttgat	ccccgccctc	ccgtagagga	gcctccaccg	gccgtggaga	cagtgtctcc	18360
agaggggctg	ggcgaaaagc	gtccgcgccc	cgacagggaa	gaaactctgg	tgacgcaaat	18420
agacgagcct	ccctcgtagc	aggagggcact	aaagcaaggc	ctgcccacca	cccgctccat	18480
cgcgcccatt	gctaccggag	tgctggggca	gcacacaccc	gtaacgctgg	acctgcctcc	18540
ccccgcggac	accagcaga	aacctgtgct	gccaggcccg	accgcccgtt	ttgtaaccgg	18600
tcctagccgc	gggtccctgc	gcccgcgcgc	cagcggctcc	cgatcgcttg	ggcccgtagc	18660
cagtggcaac	tggcaaagca	caactgaacg	catcggtggg	ctgggggtgc	aatccctgaa	18720
gcgcccagca	tgcttctgaa	tagctaacgt	gtcgtatgtg	tgtcatgtat	gcgtccatgt	18780
cgcgcgcaga	ggagctgctg	agccgcgcgc	cgcccgcttt	ccaagatggc	taccctctcg	18840
atgatgccgc	agtggctctt	catgcacatc	tcgggcccagg	acgcctcgga	gtacctgagc	18900
cccgggctgg	tgcagtttgc	ccgcgccacc	gagacgtact	tcagcctgaa	taacaagttt	18960
agaaacccca	cgggtggcgcc	tacgcacgac	gtgaccacag	accggtccca	gcgtttgacg	19020
ctgcggttca	tcctgtgga	ccgtgaggat	actgcgtact	cgtacaaggc	gcggttcacc	19080
ctagctgtgg	gtgataaccg	tgtgctggac	atggcttcca	cgtactttga	catccgcggc	19140
gtgctggaca	ggggccctac	ttttaagccc	tactctggca	ctgcctacaa	cgcctggct	19200
cccaagggtg	ccccaaatcc	ttgcgaatgg	gatgaagctg	ctactgctct	tgaataaac	19260
ctagaagaag	aggacgatga	caacgaagac	gaagtagacg	agcaagctga	gcagcaaaaa	19320
actcacgtat	ttgggcaggc	gccttattct	ggtataaata	ttacaaagga	gggtattcaa	19380
ataggtgtcg	aaggccaac	acctaaatat	gcgataaaaa	catttcaacc	tgaacctcaa	19440

ES 2 612 889 T3

ataggagaat	ctcagtggta	cgaaactgaa	attaatcatg	cagctgggag	agtccttaaa	19500
aagactaccc	caatgaaacc	atgttacggt	tcatatgcaa	aaccacaaaa	tgaaaatgga	19560
gggcaaggca	ttcttgtaaa	gcaacaaaat	ggaaagctag	aaagtcaagt	ggaaatgcaa	19620
tttttctcaa	ctactgaggc	gaccgcaggc	aatgggtgata	acttgactcc	taaagtggta	19680
ttgtacagtg	aagatgtaga	tatagaaacc	ccagacactc	atattttctta	catgcccact	19740
attaaggaag	gtaactcacg	agaactaatg	ggccaacaat	ctatgcccaa	caggcctaata	19800
tacattgctt	ttagggacaa	ttttattggt	ctaattgtatt	acaacagcac	gggtaatatg	19860
ggtgttctgg	cgggccaagc	atcgcagttg	aatgctgttg	tagatttgca	agacagaaac	19920
acagagcttt	cataccagct	tttgcttgat	tccattgggtg	atagaaccag	gtacttttct	19980
atgtggaatc	aggctgttga	cagctatgat	ccagatgtta	gaattattga	aaatcatgga	20040
actgaagatg	aacttccaaa	ttactgcttt	ccactgggag	gtgtgattaa	tacagagact	20100
cttaccaagg	taaaacctaa	aacaggtcag	gaaaatggat	gggaaaaaga	tgctacagaa	20160
ttttcagata	aaaatgaaat	aagagttgga	aataattttg	ccatggaaat	caatctaaat	20220
gccaacctgt	ggagaaattt	cctgtactcc	aacatagcgc	tgtatttgcc	cgacaagcta	20280
aagtacagtc	cttccaacgt	aaaaatttct	gataacccaa	acacctacga	ctacatgaac	20340
aagcgagtgg	tggctcccg	gttagtggac	tgctacatta	accttggagc	acgctggtec	20400
cttgactata	tggacaacgt	caaccatttt	aaccaccacc	gcaatgctgg	cctgcgctac	20460
cgctcaatgt	tgctgggcaa	tggtcgctat	gtgcccttcc	acatccaggt	gcctcagaag	20520
ttctttgcc	ttaaaaacct	ccttctcctg	ccgggctcat	acacctacga	gtggaacttc	20580
aggaaggatg	ttaacatggt	tctgcagagc	tccctaggaa	atgacctaa	ggttgacgga	20640
gccagcatta	agtttgatag	catttgccct	tacgccacct	tcttccccat	ggcccacaac	20700
accgcctcca	cgcttgaggc	catgcttaga	aacgacacca	acgaccagtc	ctttaacgac	20760
tatctctccg	ccgccaacat	gctctaccct	ataccgcca	acgctaccaa	cgtgcccata	20820
tccatccccct	cccgcaactg	ggcggttttc	cgcggtggg	ccttcacgcg	ccttaagact	20880
aaggaaaccc	catcactggg	ctcgggctac	gacccttatt	acacctactc	tggctctata	20940
ccctacctag	atggaacctt	ttacctcaac	cacaccttta	agaagggtggc	cattaccttt	21000
gactcttctg	tcagctggcc	tggaatgac	cgctgctta	cccccaacga	gtttgaaatt	21060
aagcgctcag	ttgacgggga	gggttacaac	gttgcccagt	gtaacatgac	caaagactgg	21120
ttcctgggtac	aaatgctagc	taactacaac	attggctacc	agggttctta	tatcccagag	21180
agctacaagg	accgcatgta	ctccttcttt	agaaacttcc	agcccatgag	ccgtcaggtg	21240
gtggatgata	ctaaatacaa	ggactaccaa	caggtgggca	tcctacacca	acacaacaac	21300

tctggatttg	ttggctacct	tgccccacc	atgcgcgaag	gacaggccta	ccctgctaac	21360
ttccctatc	cgcttatagg	caagaccgca	gttgacagca	ttaccagaa	aaagtttctt	21420
tgcgatcgca	ccctttggcg	catcccatc	tccagtaact	ttatgtccat	ggcgcgactc	21480
acagacctgg	gcaaaaacct	tctctacgcc	aactccgcc	acgcgctaga	catgactttt	21540
gagggtggatc	ccatggacga	gcccaccctt	ctttatgttt	tgtttgaagt	ctttgacgtg	21600
gtccgtgtgc	accggccgca	ccgcggcgtc	atcgaaaccg	tgtacctgcg	cacgcccttc	21660
tgggcccggca	acgccacaac	ataaagaagc	aagcaacatc	aacaacagct	gccgccatgg	21720
gctccagtga	gcaggaactg	aaagccattg	tcaaagatct	tggttgtggg	ccatattttt	21780
tggggaccta	tgacaagcgc	tttccaggct	ttgtttctcc	acacaagctc	gcctgcgcca	21840
tagtcaatac	ggccggtcgc	gagactgggg	gcgtacactg	gatggccttt	gcctggaacc	21900
cgactcaaaa	aacatgctac	ctctttgagc	ccttttgctt	ttctgaccag	cgactcaagc	21960
aggtttacca	gtttgagtac	gagtcactcc	tgcgcgtag	cgccattgct	tcttcccccg	22020
accgctgtat	aacgctggaa	aagtccaccc	aaagcgtaca	ggggcccaac	tcggccgcct	22080
gtggactatt	ctgctgcatg	tttctccacg	cctttgccaa	ctggcccaaa	actcccatgg	22140
atcacaaccc	caccatgaac	cttattacgg	gggtacccaa	ctccatgctc	aacagtcccc	22200
aggtacagcc	caccctgcgt	cgcaaccagg	aacagctcta	cagcttcctg	gagcgccact	22260
cgccctactt	ccgcagccac	agtgcgcaga	ttaggagcgc	cacttctttt	tgtcacttga	22320
aaaacatgta	aaaataatgt	actagagaca	ctttcaataa	aggcaaatgc	ttttatttgt	22380
acactctcgg	gtgattatgt	acccccaccc	ttgccgtctg	cgccgtttta	aaatcaaagg	22440
ggttctgcgg	cgcatcgcta	tgcgccactg	gcagggacac	gttgcgatac	tgggtgttag	22500
tgctccactt	aaactcaggc	acaaccatcc	gcggcagctc	ggtgaagttt	tcactccaca	22560
ggctgcgcac	catcaccaac	gcgttttagca	ggtcgggcgc	cgatatcttg	aagtgcgagt	22620
tggggcctcc	gccctgcgcg	cgcgagttgc	gatacacagg	gttgcagcac	tggaacacta	22680
tcagcgccgg	gtggtgcacg	ctggccagca	cgtctctgtc	ggagatcaga	tccgcgtcca	22740
ggtcctccgc	gttgctcagg	gcgaacggag	tcaactttgg	tagctgcctt	cccaaaaagg	22800
gcgcgtgccc	aggctttgag	ttgcactcgc	accgtagtgg	catcaaaaagg	tgaccgtgcc	22860
cggtctgggc	gttaggatac	agcgctgca	taaaagcctt	gatctgctta	aaagccacct	22920
gagcctttgc	gccttcagag	aagaacatgc	cgcaagactt	gccggaaaac	tgattggccg	22980
gacaggccgc	gtcgtgcacg	cagcaccttg	cgtcggtgtt	ggagatctgc	accacatttc	23040
ggccccaccg	gttcttcacg	atcttggcct	tgetagactg	ctccttcagc	gcgcgctgcc	23100
cgttttcgct	cgtcacatcc	atttcaatca	cgtgctcctt	atttatcata	atgcttccgt	23160
gtagacactt	aagctcgcct	tcgatctcag	cgcagcggtg	cagccacaac	gcgcagcccg	23220

ES 2 612 889 T3

tgggctcgtg atgcttgtag gtcacctctg caaacgactg caggtacgcc tgcaggaatc	23280
gccccatcat cgtcacaaaag gtcttggtgc tgggtgaaggc cagctgcaac ccgcggtgct	23340
cctcgttcag ccaggctctg catacggccg ccagagcttc cacttggtca ggcagtagtt	23400
tgaagttcgc ctttagatcg ttatccacgt ggtacttgtc catcagcgcg cgcgcagcct	23460
ccatgccctt ctcccacgca gacacgatcg gcacactcag cgggttcac accgtaattt	23520
cactttccgc ttgcgtgggc tcttcctctt cctcttgctt ccgcatacca cgcgccactg	23580
ggtcgtcttc attcagccgc cgcactgtgc gcttacctcc ttgccatgc ttgattagca	23640
ccggtggggt gctgaaaccc accatttgta gcgccacatc ttctctttct tctcgtctgt	23700
ccacgattac ctctggtgat ggcggggcgt cgggcttggg agaagggcgc ttctttttct	23760
tcttgggcgc aatggccaaa tccgcccgcc aggtcgatgg ccgcgggctg ggtgtgcgcg	23820
gcaccagcgc gtcttgatgat gagtcttcct cgtcctcgga ctcgatacgc cgcctcatcc	23880
gcttttttgg gggcgcccg ggagggcg gcgacgggga cggggacgac acgtcctcca	23940
tgggtggggg acgtcgcgcc gcaccgcgtc cgcgctcggg ggtggtttcg cgtgctcct	24000
cttcccgact ggccatttcc ttctcctata ggcagaaaaa gatcatggag tcagtcgaga	24060
agaaggacag cctaaccgcc ccctctgagt tcgccaccac cgcctccacc gatgccgcca	24120
acgcgcctac cactttcccc gtgcaggcac ccccgcttga ggaggaggaa gtgattatcg	24180
agcaggaccc aggttttcta agcgaagacg acgaggaccg ctacgtacca acagaggata	24240
aaaagcaaga ccaggacaac gcagaggcaa acgaggaaac agtcgggagg ggggacgaaa	24300
ggcatggcga ctacctagat gtgggagacg acgtgctggt gaagcatctg cagcgccagt	24360
gcgccattat ctgcgacgcg ttgcaagagc gcagcgatgt gcccctcgcc atagcggatg	24420
tcagccttgc ctacgaacgc cactattctt caccgcgcgt acccccaaaa cgccaagaaa	24480
acggcacatg cgagcccaac ccgcgcctca acttctaccc cgtatttgcc gtgccagagg	24540
tgcttgccac ctatcacatc tttttccaaa actgcaagat acccctatcc tgccgtgcc	24600
accgcagccg agcggacaag cagctggcct tcgggcaggg cgtgtcata cctgatatcg	24660
cctcgtcaa cgaagtgcc aaaaatctttg agggctcttg acgcgacgag aagcgcgcgg	24720
caaacgctct gcaacaggaa aacagcgaat atgaaagtca ctctggagtg ttggtggaac	24780
tcgagggatga caacgcgcgc ctacccgtac taaaacgcag catcgaggtc acccactttg	24840
cctaccgggc acttaaccta cccccaagg tcatgagcac agtcatgagt gagctgatcg	24900
tcgcgcgtgc gcagccctg gagagggatg caaatattgca agaacaacaa gaggagggcc	24960
taccgcagct tggcgacgag cagctagcgc gctggcttca aacgcgcgag cctgccgact	25020
tggaggagcg acgcaacta atgatggccg cagtgtcgt taccgtggag cttgagtga	25080

ES 2 612 889 T3

tgcagcgggtt	ctttgctgac	cgggagatgc	agcgcaagct	agaggaaaaca	ttgcactaca	25140
cctttcgaca	gggctacgta	cgccaggcct	gcaagatctc	caacgtggag	ctctgcaacc	25200
tggtctccta	ccttgggaatt	ttgcacgaaa	accgccttgg	gcaaaacgtg	cttcattcca	25260
cgctcaaggg	cgaggcgcg	cgcgactacg	tccgcgactg	cgtttactta	tttctatget	25320
acacctggca	gacggccatg	ggcgtttggc	agcagtgcct	ggaggagtgc	aacctcaagg	25380
agctgcagaa	actgctaaag	caaaacttga	aggacctatg	gacggccttc	aacgagcgct	25440
ccgtggccgc	gcacctggcg	gacatcattt	tccccgaacg	cctgcttaaa	acctgcaac	25500
agggctctgcc	agacttcacc	agtcaaagca	tgttgacagaa	ctttagggaac	tttatcctag	25560
agcgctcagg	aatcttgcgc	gccacctgct	gtgcacttcc	tagcgacttt	gtgcccatta	25620
agtaccgcga	atgccctccg	ccgctttggg	gccactgcta	ccttctgcag	ctagccaact	25680
accttgcccta	ccactctgac	ataatggaag	acgtgagcgg	tgacgggtcta	ctggagtgtc	25740
actgtcgctg	caacctatgc	accccgaccc	gctccctggg	ttgcaattcg	cagctgctta	25800
acgaaagtca	aattatcggg	acctttgagc	tgcagggtcc	ctcgccctgac	gaaaagtccg	25860
cggctccggg	gttgaaaactc	actccggggc	tgtggacgtc	ggcttacctt	cgcaaatttg	25920
tacctgagga	ctaccacgcc	cacgagatta	ggttctacga	agaccaatcc	cgcccgccaa	25980
atgcggagct	taccgcctgc	gtcattaccc	agggccacat	tcttggccaa	ttgcaagcca	26040
tcaacaaagc	ccgccaagag	tttctgctac	gaaagggacg	gggggtttac	ttggaccccc	26100
agtcgggcga	ggagctcaac	ccaatcccc	cgccgcgcga	gccctatcag	cagcagccgc	26160
gggccccttg	ttcccaggat	ggcacccaaa	aagaagctgc	agctgcccgc	gccacccacg	26220
gacgaggagg	aatactggga	cagtcaggca	gaggaggttt	tggacgagga	ggaggaggac	26280
atgatggaag	actgggagag	cctagacgag	gaagcttccg	aggtcgaaga	ggtgtcagac	26340
gaaacaccgt	caccctcggg	cgcattcccc	tcgccggcgc	cccagaaatc	ggcaaccggg	26400
tccagcatgg	ctacaacctc	cgtcctcag	gcgccggcgg	cactgcccg	tcgccgaccc	26460
aaccgtagat	gggacaccac	tggaaaccagg	gccggtaagt	ccaagcagcc	gccgccgtta	26520
gcccgaagagc	aacaacagcg	ccaaggctac	cgtcatggc	gcgggcacaa	gaacgccata	26580
gttgcttgct	tgcaagactg	tgggggcaac	atctccttcg	cccgccgctt	tcttctctac	26640
catcacggcg	tggccttccc	ccgtaacatc	ctgcattact	accgtcatct	ctacagccca	26700
tactgcaccg	gcggcagcgg	cagcggcagc	aacagcagcg	gccacacaga	agcaaaggcg	26760
accgcatagc	aagactctga	caaagcccaa	gaaatccaca	gcggcggcag	cagcaggagg	26820
aggagcgctg	cgtctggcgc	ccaacgaacc	cgtatcgacc	cgcgagctta	gaaacaggat	26880
ttttccact	ctgtatgcta	tatttcaaca	gagcaggggc	caagaacaag	agctgaaaat	26940
aaaaaacagg	tctctcgcat	ccctcaccgc	cagctgcctg	tatcacaaaa	gcgaagatca	27000

ES 2 612 889 T3

gcttcggcgc acgctggaag acgcggaggc tctcttcagt aaatactgcg cgctgactct	27060
taaggactag ttctgcgccc tttctcaaat ttaagcgca aaactacgtc atctccagcg	27120
gccacacccg gcgccagcac ctgtcgtcag cgccattatg agcaaggaaa ttcccacgcc	27180
ctacatgtgg agttaccagc cacaatatggg acttgcggtt ggagctgccc aagactactc	27240
aaccgaata aactacatga gcgcgggacc ccacatgata tcccgggtca acggaatccg	27300
cgcccaccga aaccgaattc tcttgaaca ggcggtatt accaccacac ctcgtaataa	27360
ccttaatccc cgtagtggc ccgctgcctt ggtgtaccag gaaagtccc ctcccaccac	27420
tgtggtactt ccagagacg ccagggcga agttcagatg actaactcag gggcgagct	27480
tgcggggcgc ttctgtcaca ggggtcggtc gccgggagc ggtataactc acctgacaat	27540
cagagggcga ggtattcagc tcaacgacga gtccgtgagc tctcgtctt gtctccgtcc	27600
ggacgggaca ttccagatcg gcggcgccg ccgctcttca ttccagcctc gtcaggcaat	27660
cctaactctg cagacctcgt cctctgagcc gcgctctgga ggcatggaa ctctgcaatt	27720
tattgaggag tttgtgccat cggctactt taaccccttc tcgggacctc ccggccacta	27780
tccggatcaa ttatttcta actttgacgc ggtaaaggac tcggcgatg gctacgactg	27840
aatgttaagt ggagaggcag agcaactgcg cctgaaacac ctggtccact gtcgcccca	27900
caagtgttt gcccgcgact ccggtgagtt ttgctacttt gaattgccc aggatcatat	27960
cgaggggccc gcgcacggcg tccggttac cgccaggga gagcttgccc gtagcctgat	28020
tcgggagttt acccagcgcc ccctgctagt tgagcgggac aggggacctt gtgttctcac	28080
tgtgatttgc aactgtccta accctggatt acatcaagat ctttgttgcc atctctgtgc	28140
tgagtataat aaatacagaa attaaaatat actggggctc ctatcgccat cctgtaaacg	28200
ccaccgtctt caccgcacca agcaaaccaa ggcgaacctt acctggtact tttaacatct	28260
ctccctctgt gatttacaac agtttcaacc cagacggagt gagtctacga gagaacctct	28320
ccgagctcag ctactccatc agaaaaaaca ccacctcct tacctgcccg gaacgtacga	28380
tgtggctgca gagcctgtg ctcttgggca ctgtggcctg cagcatctct gcacccgcc	28440
gctcggccag cccagcacg cagccctggg agcatgtgaa tgccatccag gagggccggc	28500
gtctcctgaa cctgagtaga gacactgctg ctgagatgaa tgaacagta gaagtcactc	28560
cagaaatgtt tgacctccag gagccgacct gcctacagac ccgcctggag ctgtacaagc	28620
agggcctgcg gggcagcctc accaagctca agggccctt gaccatgatg gccagccact	28680
acaagcagca ctgccctcca accccggaaa cttcctgtgc aaccagact atcaccttg	28740
aaagtttcaa agagaacctg aaggactttc tgcttgcac cccctttgac tgctgggagc	28800
cagtccagga gtgacaattg actctatgtg ggatatgctc cagcgctaca acctgaagt	28860

caggcttcct	ggatgtcagc	atctgacttt	ggccagcacc	tgtcccgcgg	atttgttcca	28920
gtccaactac	agcgaccac	cctaacagag	atgaccaaca	caaccaacgc	ggccgcgcgt	28980
accggactta	catctaccac	aaatacacc	caagtttctg	cctttgtcaa	taactgggat	29040
aacttgggca	tgtggtggtt	ctccatagcg	cttatgtttg	tatgccttat	tattatgtgg	29100
ctcatctgct	gcctaaagcg	caaacgcgcc	cgaccaccca	tctatagtcc	catcattgtg	29160
ctacacccaa	acaatgatgg	aatccataga	ttggacggac	tgaacacat	gttcttttct	29220
cttacagtat	gattaaatga	gacatgattc	ctcgagtttt	tatattactg	accottgttg	29280
cgcttttttg	tgcgtgctcc	acattggctg	cggtttctca	catcgaagta	gactgcattc	29340
cagccttcac	agtctatttg	ctttacggat	ttgtcaccct	cacgctcatc	tgcagcctca	29400
tcactgtggt	catcgccctt	atccagtga	ttgactgggt	ctgtgtgcgc	tttgcataac	29460
tcagacacca	tcccagtagc	agggacagga	ctatagctga	gcttcttaga	attctttaat	29520
tatgaaattt	actgtgactt	ttctgctgat	tatttgcaac	ctatctgcgt	tttgttcccc	29580
gacctccaag	cctcaaagac	atatacatg	cagattcact	cgtatatgga	atattccaag	29640
ttgctacaat	gaaaaaagcg	atctttccga	agcctggtta	tatgcaatca	tctctgttat	29700
ggtgtttctg	agtaccatct	tagccctagc	tatatatccc	tacottgaca	ttggctggaa	29760
acgaatagat	gccatgaacc	acccaacttt	ccccgcgccc	gctatgcttc	cactgcaaca	29820
agttgttgcc	ggcggtcttg	tcccagccaa	tcagcctcgc	cccacttctc	ccacccccac	29880
tgaatcagc	tactttaatc	taacaggagg	agatgactga	caccctagat	ctagaaatgg	29940
acggaattat	tacagagcag	cgctgctag	aaagacgcag	ggcagcggcc	gagcaacagc	30000
gcattgaatca	agagctccaa	gacatggtta	acttgcacca	gtgcaaaaag	ggtatctttt	30060
gtctggtaaa	gcaggccaaa	gtcacctacg	acagtaatac	caccggacac	cgcttagct	30120
acaagttgcc	aaccaagcgt	cagaaattgg	tggtcatggt	gggagaaaag	cccattacca	30180
taactcagca	ctcggtagaa	accgaagcgt	gcattcactc	acottgtcaa	ggacctgagg	30240
atctctgcac	ccttattaag	accctgtgcg	gtctcaaaga	tcttattccc	tttaactaat	30300
aaaaaaaaat	aataaagcat	cacttactta	aaatcagtta	gcaaatttct	gtccagttta	30360
ttcagcagca	cctccttgcc	ctcctcccag	ctctggtatt	gcagcttcct	cctggctgca	30420
aactttctcc	acaatctaaa	tggaaatgta	gtttctctct	gttctgtcc	atccgcaccc	30480
actatcttca	tgttgttgca	gatgaagcgc	gcaagacggt	ctgaagatac	cttcaacccc	30540
gtgtatccat	atgacacgga	aaccggtcct	ccaactgtgc	cttttcttac	tcctcccttt	30600
gtatccccc	atgggtttca	agagagtccc	cctggggtac	tctctttgcg	cctatccgaa	30660
cctctagtta	cctccaatgg	catgcttgcg	ctcaaaatgg	gcaacggcct	ctctctggac	30720
gaggccggca	accttacctc	ccaaaatgta	accactgtga	gccacctct	caaaaaaacc	30780

aagtcaaaca	taaacctgga	aatatctgca	ccctcacag	ttacctcaga	agccctaact	30840
gtggctgccg	ccgcacctct	aatggtcgcg	ggcaacacac	tcaccatgca	atcacaggcc	30900
ccgctaaccg	tgcacgactc	caaacttagc	attgccaccc	aaggaccctt	cacagtgtca	30960
gaaggaaagc	tagccctgca	aacatcaggc	ccctcacca	ccaccgatag	cagtaccctt	31020
actatcactg	cctcaccctt	tctaactact	gccactggta	gcttgggcat	tgacttgaaa	31080
gagcccatth	atacacaaaa	tggaaaacta	ggactaaagt	acggggctcc	tttgcattga	31140
acagacgacc	taaacactth	gaccgtagca	actgggtccg	gtgtgactat	taataatact	31200
tccttgcaaa	ctaaagttac	tggagccttg	ggttttgatt	cacaaggcaa	tatgcaactt	31260
aatgtagcag	gaggactaag	gattgattct	caaaacagac	gccttatact	tgatgttagt	31320
tatccgtttg	atgctcaaaa	ccaactaaat	ctaagactag	gacagggccc	tctttttata	31380
aactcagccc	acaacttgga	tattaactac	aacaaaggcc	tttacttggt	tacagcttca	31440
aacaattcca	aaaagcttga	ggtaaaccta	agcactgcca	aggggttgat	gtttgacgct	31500
acagccatag	ccattaatgc	aggagatggg	cttgaatttg	gttcacctaa	tgcaccaaac	31560
acaaatcccc	tcaaaacaaa	aattggccat	ggcctagaat	ttgattcaaa	caaggctatg	31620
gttcctaaac	taggaactgg	ccttagtttt	gacagcacag	gtgccattac	agtaggaaac	31680
aaaaataatg	ataagctaac	cctatggaca	ggtccaaaac	cagaagccaa	ctgcataatt	31740
gaatacggga	aacaaaaccc	agatagcaaa	ctaactttaa	tccttgtaaa	aaatggagga	31800
attgttaatg	gatattgaac	gctaattggg	gcctcagact	acgttaacac	cttattttaa	31860
aacaaaaaat	tctccattaa	tgtagaacta	tactttgatg	ccactgggtc	tatattacca	31920
gactcatctt	ctcttaaaac	agatctagaa	ctaaaataca	agcaaaccgc	tgactttagt	31980
gcaagagggt	ttatgccaa	tactacagcg	tatccatttg	tccttcctaa	tgccgggaaca	32040
cataatgaaa	attatattht	tggtaaatgc	tactacaaag	caagcgatgg	tgcccttht	32100
ccgttggaag	ttactgttat	gcttaataaa	cgcctgccag	atagtgcac	atcctatgtt	32160
atgacttht	tatggctctt	gaatgctgg	ctagctccag	aaactactca	ggcaaccctc	32220
ataacctccc	catttacctt	ttcctatatt	agagaagatg	actaataaac	tctaaagaat	32280
cgtttgtgtt	atgtttcaac	gtgtttatth	ttcaattgca	gaaaatttca	agtcatttht	32340
cattcagtag	tatagcccca	ccaccacata	gcttatacag	atcacctgac	cttaatcaaa	32400
ctcacagaac	cctagtattc	aacctgccac	ctccctccca	acacacagag	tacacagtcc	32460
tttctccccg	gctggcctta	aaaagcatca	tatcatgggt	aacagacata	ttcttaggtg	32520
ttatatccca	cacggthtcc	tgtcgagcca	aacgctcatc	aagtgatatt	aataaactcc	32580
ccgggcagct	cacttaagtt	catgtcgctg	tccagctgct	gagccacagg	ctgctgtcca	32640

acttgcggtt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg cctacatggg gggagagtca	32700
taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg cgcgaataaa ctgctgcgcg	32760
cgcgcgtccg tcttcagga atacaacatg gcagtgtct cctcagcgat gatttcgcacc	32820
gcccgcagca taaggcgctt gtcctccggg cacagcagcg caccctgacg tcacttaaat	32880
cagcacagta actgcagcac agcaccacaa tattgttcaa aatcccacag tgcaaggcgc	32940
tgtatccaaa gctcatggcg gggaccacag aaccacgtg gccatcatac cacaagcgca	33000
ggtagattaa gtggcgaccc ctcataaaca cgctggacat aaacattacc tcttttgga	33060
tgttgtaatt caccacctcc cgggtaccata taaacctctg attaaacatg gcgccatcca	33120
ccaccatcct aaaccagctg gccaaaaact gccccgcgg gntatacact gcagggaacc	33180
gggacttgga caatgacaag tgggagagcc caggactcgt aaccatggat catcatgctc	33240
gtcatgatat caatgttggc acaacacagg cacacgtgca tacacttcct caggattaca	33300
agctcctccc gcgttagaac catatcccag ggaacaaccc attcctgaat cagcgtaaat	33360
cccacactgc aggggaagacc tcgcacgtaa ctacgctgtg gcattgtcaa agtggtacat	33420
tcgggcagca gcggatgac ctccagtatg gtagcgcggg tttctgtctc aaaaggaggt	33480
agacgatccc tactgtacgg agtgcccgga gacaaccgag atcgtgttgg tcgtagtgtc	33540
atgccaaatg gaacgccgga cgtagtcata tttcctgaag caaaaccagg tcggggcgtg	33600
acaaacagat ctgcgtctcc ggtctcgcgg cttagatcgc tctgtgtagt agttgtagta	33660
tatccactct ctcaaagcat ccaggcgccc cctggcttcg ggttctatgt aaactccttc	33720
atgcgcgcgt gccctgataa catccaccac cgcagaataa gccacaccca gccaacctac	33780
acattcgttc tgcgagtcac acacgggagg agcgggaaga gctggaagaa ccatgttttt	33840
ttttttattc caaaagatta tccaaaacct caaaatgaag atctattaag tgaacgcgct	33900
cccctccggt ggcgtggtca aactctacag ccaaagaaca gataatggca tttgtaagat	33960
gttgcacaat ggcttccaaa aggcaaacgg ccctcacgtc caagtggacg taaaggctaa	34020
acccttcagg gtgaatctcc tctataaaca ttccagcacc ttcaaccatg cccaaataat	34080
tctcatctcg ccaccttctc aatatacttc taagcaaata ccgaatatth aagtcgggc	34140
cattgtaaaa aatttggtc cagagcgccc tccaccttca gcctcaagca gcgaatcatg	34200
attgcaaaaa ttacagttcc tcacagacct gtataagatt caaaagcggg acattaacaa	34260
aaataccgcg atcccgtagg tcccttcgca gggccagctg aacataatcg tgcaggctcg	34320
cacggaccag cgcggccact tccccgccag gaaccatgac aaaagaaccc aactgatta	34380
tgacacgcat actcggagct atgctaacca gcgtagcccc gatgtaagct tgttgcatgg	34440
gcggcgatat aaaatgcaag gtgctgctca aaaaatcagg caaagcctcg cgcaaaaaag	34500
aaagcacatc gtagtcatgc tcatgcagat aaaggcaggt aagctccgga accaccacag	34560

ES 2 612 889 T3

aaaaagacac cattttttctc tcaaacatgt ctgcggggttt ctgcataaac aaaaaataaa	34620
ataacaaaaa aacattttaa cattagaagc ctgtcttaca acaggaaaaa caacccttat	34680
aagcataaga cggactacgg ccatgccggc gtgaccgtaa aaaaactggc caccgtgatt	34740
aaaaagcacc accgacagct cctcggtcag tccggagtca taatgtaaga ctcggtaaac	34800
acatcagggt gattcacatc ggtcagtggt aaaaagcgac cgaaatagcc ngggggaata	34860
caatacccg caggcgtagag acaacattac agccccata ggaggtataa caaaattaat	34920
aggagagaaa aacacataaa cacctgaaaa accctcctgc ctaggcaaaa tagcacctc	34980
ccgctccaga acaacataca gcgcttcac agcggcagcc ataacagtca gccttaccag	35040
taaaaaagaa aacctattaa aaaaacacca ctgcgacgg caccagctca atcagtcaca	35100
gtgtaaaaaa gggccaagt cagagcgagt atatatagga ctaaaaaatg acggtaacgg	35160
ttaaagtcca caaaaaacac ccagaaaacc gcacgcgaac ctacgccag aaacgaaagc	35220
caaaaaaccc acaacttcct caaatcgtca cttccgtttt cccacgttac gtcacttccc	35280
attttaagaa aactacaatt cccaacacat acaagttact ccgcctaaa acctacgtca	35340
cccgcccgt tcccacgccc cgcgccacgt cacaactcc accccctcat tatcatattg	35400
gcttcaatcc aaaataaggt atattattga tgatgttaat	35440

<210> 8
 <211> 38303
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ad5-D24-GMCSF

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (36714)..(36719)
 <223> n is a, c, g o t

<400> 8	
taacatcatc aattatacct tccattttgg attgaagcca atatgataat gagggggtgg	60
agtttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaag	120
tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt	180
ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caattttcgc gcggttttag gcggatgttg	240
tagtaaat tggcgtaacc gagtaagatt tggccatttt cgcgggaaaa ctgaataaga	300
ggaagtga tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc	360
ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccaggtgtt tttctcaggt gttttccgcg	420
ttccgggtca aagttggcgt tttattatta tagtcagctg acgtgtagtg tatttatacc	480

cggtgagttc	ctcaagaggg	cactcttgag	tgccagcgag	tagagttttc	tcctccgagc	540
cgctccgaca	ccgggactga	aatgagaca	tattatctgc	cacggaggtg	ttattaccga	600
agaaatggcc	gccagtcttt	tgaccagct	gatcgaagag	gtactggctg	ataatcttcc	660
acctcctagc	cattttgaac	cacctaccct	tcacgaactg	tatgatttag	acgtgacggc	720
ccccgaagat	cccaacgagg	aggcggtttc	gcagattttt	cccgactctg	taatgttggc	780
ggtgcaggaa	gggattgact	tactcacttt	tccgcggcg	cccggttctc	cggagccgcc	840
tcaccttttc	gggcagcccg	agcagccgga	gcagagagcc	ttgggtccgg	ttctatgcc	900
aaaccttgta	ccggaggtga	tcgatccacc	cagtgacgac	gaggatgaag	agggtgagga	960
gtttgtgtta	gattatgtgg	agcaccocgg	gcacggttgc	aggtcttgtc	attatcaccg	1020
gaggaatacg	ggggaccocag	atattatgtg	ttcgctttgc	tatatgagga	cctgtggcat	1080
gtttgtctac	agtaagtga	aattatgggc	agtgggtgat	agagtgggtg	gtttgggtgtg	1140
gtaatTTTTT	TTTTaatttt	tacagttttg	tggtttaaag	aattttgtat	tgtgattttt	1200
ttaaaaggct	ctgtgtctga	acctgagcct	gagcccgagc	cagaaccgga	gcctgcaaga	1260
cctaccgcc	gtcctaaaat	ggcgctgct	atcctgagac	gcccacatc	acctgtgtct	1320
agagaatgca	atagtagtac	ggatagctgt	gactccggtc	cttctaacac	acctcctgag	1380
atacaccocg	tggtcccgct	gtgccccatt	aaaccagttg	ccgtgagagt	tggtggcgct	1440
cgccaggctg	tggaatgtat	cgaggacttg	cttaacgagc	ctgggcaacc	tttggacttg	1500
agctgtaaac	gccccaggcc	ataaggtgta	aacctgtgat	tgctgtgtgtg	gttaacgcct	1560
ttgtttgctg	aatgagttga	tgtaagttta	ataaagggtg	agataatgtt	taacttgcac	1620
ggcgtgttaa	atggggcggg	gcttaaaggg	tatataatgc	gccgtgggct	aatcttggtt	1680
acatctgacc	tcatggaggc	ttgggagtgt	ttggaagatt	tttctgctgt	gcgttaacttg	1740
ctggaacaga	gctctaacag	tacctcttgg	ttttggaggt	ttctgtgggg	ctcatcccag	1800
gcaaagttag	tctgcagaat	taaggaggat	tacaagtggg	aatttgaaga	gcttttgaaa	1860
tcctgtgggtg	agctgtttga	ttctttgaat	ctgggtcacc	aggcgctttt	ccaagagaag	1920
gtcatcaaga	ctttggattt	ttccacaccg	ggcgcgctg	cggctgctgt	tgcttttttg	1980
agttttataa	aggataaatg	gagcgaagaa	acccatctga	gcggggggta	cctgctggat	2040
tttctggcca	tgcatctgtg	gagagcggtt	gtgagacaca	agaatcgccct	gctactgttg	2100
tcttccgtcc	gcccggcgat	aataccgacg	gaggagcagc	agcagcagca	ggaggaagcc	2160
aggcgggcgc	ggcaggagca	gagcccatgg	aaccgagag	ccggcctgga	ccctcgga	2220
tgaatgttgt	acaggtggct	gaactgtatc	cagaactgag	acgcattttg	acaattacag	2280
aggatgggca	ggggctaaag	ggggtaaaga	gggagcgggg	ggcttgtgag	gctacagagg	2340
aggctaggaa	tctagctttt	agcttaatga	ccagacaccg	tcctgagtgt	attacttttc	2400

ES 2 612 889 T3

aacagatcaa	ggataattgc	gctaattgagc	ttgatctgct	ggcgcagaag	tattccatag	2460
agcagctgac	cacttactgg	ctgcagccag	gggatgattt	tgaggaggct	attagggat	2520
atgcaaaggt	ggcacttagg	ccagattgca	agtlacaagat	cagcaaactt	gtaaatatca	2580
ggaattgttg	ctacatttct	gggaacgggg	ccgagggtga	gatagatacg	gaggataggg	2640
tggccttttag	atgtagcatg	ataaatatgt	ggccgggggt	gcttggcatg	gacgggggtg	2700
ttattatgaa	tgtgaaggtt	actggcccca	atcttagcgg	tacggttttc	ctggccaata	2760
ccaaccttat	cctacacggt	gtaagcttct	atgggtttaa	caatacctgt	gtggaagcct	2820
ggaccgatgt	aagggttcgg	ggctgtgcct	tttactgctg	ctggaagggg	gtggtgtgtc	2880
gccccaaaag	cagggcttca	attaagaaat	gcctctttga	aaggtgtacc	ttgggtatcc	2940
tgtctgaggg	taactccagg	gtgcgccaca	atgtggcctc	cgactgtggt	tgcttcatgc	3000
tagtgaaaag	cgtggctgtg	attaagcata	acatggatg	tggcaactgc	gaggacaggg	3060
cctctcagat	gctgacctgc	tcggaaggca	actgtcacct	gctgaagacc	attcacgtag	3120
ccagccactc	tgcgaaggcc	tggccagtgt	ttgagcataa	catactgacc	cgctgttcct	3180
tgcatttggg	taacaggagg	gggtgttcc	tacctacca	atgcaatttg	agtcacacta	3240
agatattgct	tgagcccag	agcatgtcca	aggtgaacct	gaacgggggtg	tttgacatga	3300
ccatgaagat	ctggaagggtg	ctgaggtacg	atgagaccgg	caccaggtgc	agaccctggg	3360
agtgtggcgg	taaacatatt	aggaaccagc	ctgtgatgct	ggatgtgacc	gaggagctga	3420
ggcccgatca	cttgggtgctg	gcctgcaccc	gcgctgagtt	tggctctagc	gatgaagata	3480
cagattgagg	tactgaaatg	tgtgggcgtg	gcttaagggt	gggaaagaat	atataagggtg	3540
ggggtcttat	gtagttttgt	atctgttttg	cagcagccgc	cgccgccatg	agcaccaact	3600
cgtttgatgg	aagcattgtg	agctcatatt	tgacaacggg	catgccccca	tgggcccggg	3660
tgcgtcagaa	tgtgatgggc	tccagcattg	atggtcgccc	cgtcctgccc	gcaaactcta	3720
ctaccttgac	ctacgagacc	gtgtctggaa	cgcggttgga	gactgcagcc	tccgccggcg	3780
cttcagccgc	tgcagccacc	gcccgcggga	ttgtgactga	ctttgctttc	ctgagcccg	3840
ttgcaagcag	tgcagcttcc	cgttcatccg	cccgcgatga	caagttgacg	gctcttttgg	3900
cacaattgga	ttctttgacc	cggaactta	atgtcgtttc	tcagcagctg	ttggatctgc	3960
gccagcaggt	ttctgccctg	aaggcttctc	cccctcccaa	tgcggtttaa	aacataaata	4020
aaaaaccaga	ctctgttttg	atttgatca	agcaagtgtc	ttgctgtctt	tatttagggg	4080
ttttgcggcg	gcggtaggcc	cgggaccagc	ggtctcggtc	gttgagggtc	ctgtgtattt	4140
tttccaggac	gtggtaaagg	tgactctgga	tgttcagata	catgggcata	agcccgcttc	4200
tgggggtggag	gtagcaccac	tgcagagctt	catgctcgcg	ggtggtgttg	tagatgatcc	4260

agtcgtagca ggagcgctgg gcgtggtgcc taaaaatgtc tttcagtagc aagctgattg	4320
ccaggggcag gcccttggtg taagtgttta caaagcgggt aagctgggat ggtgcatac	4380
gtggggatat gagatgcac ttggactgta tttttagggt ggctatgttc ccagccatat	4440
ccctccgggg attcatgttg tgcagaacca ccagcacagt gtatccggtg cacttgggaa	4500
atttgtcatg tagcttagaa ggaaatgcgt ggaagaactt ggagacgccc ttgtgacctc	4560
caagattttc catgcattcg tccataatga tggcaatggg cccacgggcg gcggcctggg	4620
cgaagatatt tctgggatca ctaacgtcat agttgtgttc caggatgaga tcgtcatagg	4680
ccatttttac aaagcgcggg cggagggtgc cagactgcgg tataatggtt ccatccggcc	4740
caggggcgta gttaccctca cagatttgca tttcccacgc tttgagttca gatgggggga	4800
tcattgtctac ctgcggggcg atgaagaaaa cggtttccgg ggtaggggag atcagctggg	4860
aagaaagcag gttcctgagc agctgcgact taccgcagcc ggtgggcccg taaatcacac	4920
ctattaccgg ctgcaactgg tagttaagag agctgcagct gccgtcatcc ctgagcaggg	4980
gggccacttc gttaaagcatg tccctgactc gcatgttttc cctgaccaa tccgccagaa	5040
ggcgctcgcc gccacgcgat agcagttcct gcaaggaagc aaagtttttc aacggtttga	5100
gaccgtccgc cgtaggcatg cttttgagcg tttgaccaag cagttccagg cggtcaccaca	5160
gctcggtcac ctgctctacg gcactctgat ccagcatatc tcctcgtttc gcgggttggg	5220
gcggtcttctg ctgtacggca gtagtcggtg ctgctccaga cgggccaggg tcatgtcttt	5280
ccacggggcg agggtcctcg tcagcgtagt ctgggtcacg gtgaaggggt gcgctccggg	5340
ctgcgcgctg gccagggtgc gcttgaggct ggtcctgctg gtgctgaagc gctgcggtc	5400
ttcgccctgc gcgtcgcca ggtagcattt gaccatggtg tcatagtcca gccctccgc	5460
ggcgtggccc ttggcgcgca gcttgccctt ggaggaggcg ccgcacgagg ggcagtgcag	5520
acttttgagg gcgtagagct tgggcgcgag aaataccgat tccggggagt aggcattccgc	5580
gccgcaggcc ccgcagacgg tctcgcatte cagagaccag gtgagctctg gccgttcggg	5640
gtcaaaaacc aggtttcccc catgcttttt gatgcgtttc ttacctctgg ttccatgag	5700
ccggtgtcca cgctcgggtga cgaaaaggct gtccgtgtcc ccgtatacag acttgagagg	5760
cctgtcctcg agcgggtgtc cgcggtcctc ctgctataga aactcggacc actctgagac	5820
aaaggctcgc gtccaggcca gcacgaagga ggctaagtgg gaggggtagc ggtcgttgtc	5880
cactaggggg tccactcgct ccagggtgtg aagacacatg tcgccctctt cggcatcaag	5940
gaaggtgatt ggtttgtagg tgtaggccac gtgaccgggt gttcctgaag gggggctata	6000
aaagggggtg ggggcgcggt cgtcctcaact ctcttccgca tcgctgtctg cgagggccag	6060
ctgttggggg gagtaactccc tctgaaaagc gggcatgact tctgcgctaa gattgtcagt	6120
ttccaaaaac gaggaggatt tgatattcac ctggcccgcg gtgatgcctt tgagggtggc	6180

cgcatccatc	tggtcagaaa	agacaatctt	tttgttgtca	agcttggtgg	caaacgaccc	6240
gtagagggcg	ttggacagca	acttggcgat	ggagcgcagg	gtttggtttt	tgtcgcgatc	6300
ggcgcgctcc	ttggccgcga	tgttttagctg	cacgtattcg	cgcgcaacgc	accgccattc	6360
gggaaagacg	gtggtgcgct	cgtcgggcac	caggtgcacg	cgccaaccgc	ggttgtgcag	6420
ggtgacaagg	tcaacgctgg	tggctacctc	tccgcgtagg	cgtcgtttgg	tccagcagag	6480
gcggccgccc	ttgcgcgagc	agaatggcgg	tagggggctc	agctcgcgtc	cgtccggggg	6540
gtctcgcgtc	acggtaaaga	ccccgggcag	caggcgcgcg	tcaagtagt	ctatcttgca	6600
tccttgcaag	tctagcgctt	gctgccatgc	gcggggcgga	agcgcgcgct	cgtatggggt	6660
gagtggggga	ccccatggca	tggggtgggt	gagcgcggag	gcgtacatgc	cgcaaatgtc	6720
gtaaacgtag	aggggctctc	tgagtattcc	aagatatgta	gggtagcatc	ttccaccgcg	6780
gatgctggcg	cgcacgtaat	cgtatagttc	gtgcgaggga	gcgaggaggt	cgggaccgag	6840
gttgctacgg	gcgggctgct	ctgctcgga	gactatctgc	ctgaagatgg	catgtgagtt	6900
ggatgatatg	gttgacgctt	ggaagacggt	gaagctggcg	tctgtgagac	ctaccgcgtc	6960
acgcacgaag	gaggcgtagg	agtcgcgcag	cttgttgacc	agctcggcgg	tgacctgcac	7020
gtctagggcg	cagtagtcca	gggtttcctt	gatgatgtca	tacttatcct	gtcccttttt	7080
tttccacagc	tgcgggttga	ggacaaaactc	ttcgcgggtc	ttccagtact	cttggatcgg	7140
aaacccgctc	gcctccgaac	ggtaagagcc	tagcatgtag	aactgggtga	cggcctggta	7200
ggcgcagcat	cccttttcta	cgggtagcgc	gtatgcctgc	gcggccttcc	ggagcgaggt	7260
gtgggtgagc	gcaaaggtgt	ccctgaccat	gactttgagg	tactgggtatt	tgaagtcagt	7320
gtcgtcgcac	ccgccctgct	cccagagcaa	aaagtccgtg	cgttttttgg	aacgcggatt	7380
tggcagggcg	aagggtgacat	cgttgaagag	tatctttccc	gcgcgaggca	taaagttgcg	7440
tgtgatgcgg	aagggtcccg	gcacctcgga	acggttggtta	attacctggg	cggcgagcac	7500
gatctcgtca	aagccgttga	tgttgtggcc	cacaatgtaa	agttccaaga	agcgcgggat	7560
gcccttgatg	gaaggcaatt	ttttaagttc	ctcgtaggtg	agctcttcag	gggagctgag	7620
cccgtgctct	gaaagggccc	agtcctgcaag	atgagggttg	gaagcgacga	atgagctcca	7680
caggtcacgg	gccattagca	tttgacggtg	gtcgcgaaaag	gtcctaaaact	ggcgacctat	7740
ggccattttt	tctggggtga	tgacgtagaa	ggtaagcggg	tcttgttccc	agcggtccca	7800
tccaaggttc	gcggctaggt	ctcgcgcggc	agtcactaga	ggctcatctc	cgccgaactt	7860
catgaccagc	atgaagggca	cagctgctt	cccaaaggcc	cccatccaag	tataggtctc	7920
tacatcgtag	gtgacaaaga	gacgctcggg	gcgaggatgc	gagccgatcg	ggaagaactg	7980
gatctcccgc	caccaattgg	aggagtggct	attgatgtgg	tgaaagtaga	agtcctcgcg	8040

ES 2 612 889 T3

acgggcccga	cactcgtgct	ggcttttgta	aaaacgtgcg	cagtactggc	agcgggtgcac	8100
gggctgtaca	tccctgcacga	ggttgacctg	acgaccgcgc	acaaggaagc	agagtgggaa	8160
tttgagcccc	tcgcctggcg	ggtttggtcg	gtgggtcttct	acttcggctg	cttgtccttg	8220
accgtctggc	tgctcgaggg	gagttacggt	ggatcggacc	accacgcgcg	gcgagcccaa	8280
agtccagatg	tccgcgcgcg	gcggtcggag	cttgatgaca	acatcgcgca	gatgggagct	8340
gtccatggtc	tggagctccc	gcggcgtcag	gtcaggcggg	agctcctgca	ggtttacctc	8400
gcatagacgg	gtcaggggcg	gggctagatc	caggtgatac	ctaatttcca	ggggctgggt	8460
ggtagggggc	tcgatggctt	gcaagaggcc	gcaccccgcg	ggcgcgacta	cggtaaccgcg	8520
cggcggggcg	tgggccgcgg	gggtgtcctt	ggatgatgca	tctaaaagcg	gtgacgcggg	8580
cagacccccg	gaggtagggg	gggctccgga	ccgcgcggga	gagggggcag	gggcacgtcg	8640
gcgcgcgcgc	cgggcaggag	ctgggtgctg	gcgcgtaggt	tgctggcgaa	cgcgacgacg	8700
cggcggttga	tctcctgaat	ctggcgcctc	tgctggaaga	cgcggggccc	ggtgagcttg	8760
aacctgaaag	agagttcgac	agaatcaatt	tcgggtgctg	tgacggcggc	ctggcgcaaa	8820
atctcctgca	cgtctcctga	gttgctctga	taggcgatct	cggccatgaa	ctgctcgatc	8880
tcttcctcct	ggagatctcc	gcgtccggct	cgtccacagg	tggcggcgag	gtcgttgga	8940
atgcggggcca	tgagctgcga	gaaggcggtg	aggcctccct	cgttccagac	gcggctgtag	9000
accacgcccc	cttcggcatc	gcgggcgcgc	atgaccacct	gcgcgagatt	gagctccacg	9060
tgccggggcga	agacggcgta	gtttcgcagg	cgtgaaaga	gtagttgag	ggtggtggcg	9120
gtgtgttctg	ccacgaagaa	gtacataacc	cagcgtcgca	acgtggatto	gttgatatcc	9180
cccaaggcct	caaggcgctc	catggcctcg	tagaagtcca	cggcgaagtt	gaaaaactgg	9240
gagttgcgcg	ccgacacggg	taactcctcc	tccagaagac	ggatgagctc	ggcgacagtg	9300
tcgcgcacct	cgcgctcaaa	ggctacaggg	gcctcttctt	cttcttcaat	ctcctcttcc	9360
ataagggcct	ccccttcttc	ttcttctggc	ggcgggtggg	gaggggggac	acggcgggcga	9420
cgcgggcgca	ccgggaggcg	gtcgacaaa	cgtcgcgaca	tctccccgcg	gcgacggcg	9480
atggtctcgg	tgacggcgcg	gccgttctcg	cgggggcgca	gttggaagac	gccgcccgtc	9540
atgtcccggg	tatgggttgg	cggggggctg	ccatgcggca	gggatacggc	gctaacgatg	9600
catctcaaca	attgttgtgt	aggtactccg	ccgcgcaggg	acctgagcga	gtccgcctcg	9660
accggatcgg	aaaacctctc	gagaaaggcg	tctaaccagt	cacagtgcga	aggtaggctg	9720
agcaccgtag	cgggcggcag	cgggcggcgg	tcggggttgt	ttctggcgga	ggtgctgctg	9780
atgatgtaat	taaagtaggc	ggtcttgaga	cggcggatgg	tcgacagaag	caccatgtcc	9840
ttgggtccgg	cctgctgaat	gcgcaggcgg	tcggccatgc	cccaggcttc	gttttgacat	9900
cggcgcaggg	ctttgtagta	gtcttgcctg	agcctttcta	ccggcacttc	ttcttctcct	9960

tcctcttgtc ctgcatctct tgcatctatc gctgcggcgg cggcggagtt tggccgtagg	10020
tggcgccctc ttccctcccat gcgtgtgacc ccgaagcccc tcatcggctg aagcagggct	10080
aggtcggcga caacgcgctc ggctaatatg gcctgctgca cctgcgtgag ggtagactgg	10140
aagtcattcca tgtccacaaa gcggtggtat gcgcccgtgt tgatggtgta agtgcagttg	10200
gccataacgg accagttaac ggtctggtga cccggctgcg agagctcggg gtacctgaga	10260
cgcgagtaag ccctcgagtc aaatacgtag tcgttgcaag tccgcaccag gtactggtat	10320
cccacaaaa agtgcggcgg cggctggcgg tagaggggcc agcgtagggg ggcgggggct	10380
cggggggcga gatcttccaa cataaggcga tgatatccgt agatgtacct ggacatccag	10440
gtgatgcggg cggcgggtgt ggaggcgcgc ggaaagtcgc ggacgcgggt ccagatgttg	10500
cgcagcggca aaaagtgtct catggtcggg acgctctggc cggtcaggcg cgcgcaatcg	10560
ttgacgtctc agaccgtgca aaaggagagc ctgtaagcgg gcactcttcc gtggtctggt	10620
ggataaatcc gcaagggtat catggcggac gaccgggggt cgagccccgt atccggccgt	10680
ccgcctgat ccatgcggtt accgcccgcg tgtcgaaccc aggtgtgcga cgtcagacaa	10740
cgggggagtg ctcccttttg ctctcttcca ggcgcggcgg ctgctgcgct agcttttttg	10800
gccactggcc gcgcgcagcg taagcgggta ggctggaaag cgaagcatt aagtggctcg	10860
ctccctgtag cgggaggggt attttccaa ggttgagtcg cgggaccccc ggttcgagtc	10920
tccgaccggc cggactgcgg cgaacggggg tttgcctccc cgtcatgcaa gaccccgtt	10980
gcaaattcct ccggaaacag ggacgagccc cttttttgct tttcccagat gcacccggtg	11040
ctgcgcgaga tgcgcccccc tcctcagcag cggcaagagc aagagcagcg gcagacatgc	11100
agggcacccct cccctcctcc taccgcgtca ggaggggcga catccgcggg tgacgcggca	11160
gcagatggtg attacgaacc cccgcggcgc cgggcccggc actacctgga cttggaggag	11220
ggcgagggcc tggcgcggct aggagcggcc tctcctgagc ggcacccaag ggtgcagctg	11280
aagcgtgata cgcgtgagcg gtacgtgccg cggcagaacc tgtttcgca ccgcgaggga	11340
gaggagcccc aggagatgcg ggatcgaaag ttccacgcag ggcgcgagct gcggcatggc	11400
ctgaatcgcg agcgggtgct gcgcgaggag gactttgagc ccgacgcgcg aaccgggatt	11460
agtcccgcgc gcgcacacgt ggcggccgcc gacctggtaa ccgcatacga gcagacggtg	11520
aaccaggaga ttaactttca aaaaagcttt aacaaccacg tgcgtacgct tgtggcgcgc	11580
gaggaggtgg ctataggact gatgcattct tgggactttg taagcgcgct ggagcaaac	11640
ccaaatagca agccgctcat ggcgcagctg ttccttatag tgcagcacag cagggacaac	11700
gaggcattca gggatgcgct gctaaacata gtagagcccg agggccgctg gctgctcgat	11760
ttgataaaca tcctgcagag catagtgggt caggagcgca gcttgagcct ggctgacaag	11820

gtggccgccca tcaactattc catgcttagc ctgggcaagt tttagcccg caagatatac	11880
catacccctt acgttcccat agacaaggag gtaaagatcg aggggttcta catgcgcatg	11940
gcgctgaagg tgcttacctt gagcgacgac ctgggcgttt atcgcaacga gcgcatccac	12000
aaggccgtga gcgtgagccg gggcgcgag ctcagcgacc gcgagctgat gcacagcctg	12060
caaagggccc tggctggcac gggcagcggc gatagagagg ccgagtccta ctttgacgcg	12120
ggcgctgacc tgcgctgggc cccaagccga cgcgccctgg aggcagctgg ggccggacct	12180
gggctggcgg tggcaccgcg gcgcgctggc aacgtcggcg gcgtggagga atatgacgag	12240
gacgatgagt acgagccaga ggacggcgag tactaagcgg tgatgtttct gatcagatga	12300
tgcaagacgc aacggacccg gcggtgcggg cggcgctgca gagccagccg tccggcctta	12360
actccacgga cgactggcgc caggtcatgg accgcatcat gtcgctgact gcgcgcaatc	12420
ctgacgcgtt ccggcagcag ccgcaggcca accggctctc cgcaattctg gaagcggctg	12480
tcccggcgcg cgcaaacccc acgcacgaga aggtgctggc gatcgtaaac gcgctggccg	12540
aaaacagggc catccggccc gacgaggccg gcctggtcta cgacgcgctg cttcagcgcg	12600
tggctcgtta caacagcggc aacgtgcaga ccaacctgga ccggtggtg ggggatgtgc	12660
gcgaggccgt ggcgcagcgt gagcgcgcg agcagcaggg caacctgggc tccatggttg	12720
cactaaacgc cttcctgagt acacagcccg ccaacgtgcc gcggggacag gaggactaca	12780
ccaactttgt gagcgactg cggctaattg tgactgagac accgcaaagt gaggtgtacc	12840
agtctgggcc agactatttt ttccagacca gtagacaagg cctgcagacc gtaaacctga	12900
gccaggcttt caaaaacttg caggggctgt ggggggtgcg ggctcccaca ggcgaccgcg	12960
cgaccgtgtc tagcttgtgt acgcccact cgcgcctgtt gctgctgcta atagcgccct	13020
tcacggacag tggcagcgtg tcccgggaca catacctagg tcacttgctg acactgtacc	13080
gcgaggccat aggtcaggcg catgtggacg agcatacttt ccaggagatt acaagtgtca	13140
gccgcgcgct ggggcaggag gacacgggca gcctggaggc aacctaaac tacctgctga	13200
ccaaccggcg gcagaagatc ccctcgttgc acagtttaa cagcgaggag gagcgcatth	13260
tgcgctacgt gcagcagagc gtgagcctta acctgatgcg cgacggggta acgcccagcg	13320
tggcgctgga catgaccgcg cgcaacatgg aaccgggcat gtatgcctca aaccggccgt	13380
ttatcaaccg cctaattggac tacttgcatc gcgcggccgc cgtgaacccc gagtatttca	13440
ccaatgccat cttgaacccg cactggctac cgcgccctgg tttctacacc gggggattcg	13500
aggtgcccg gggtaacgat ggattcctct gggacgacat agacgacagc gtgttttccc	13560
cgcaaccgca gacctgcta gagttgcaac agcgcgagca ggcagaggcg gcgctgcgaa	13620
aggaaagctt ccgcaggcca agcagcttgt ccgatctagg cgctgcggcc ccgcggtcag	13680
atgctagtag ccattttcca agcttgatag ggtctcttac cagcactcgc accaccgcc	13740

ES 2 612 889 T3

cgcgctgct	ggcgaggag	gagtacctaa	acaactcgct	gctgcagccg	cagcgcgaaa	13800
aaaacctgcc	tccggcattt	cccaacaacg	ggatagagag	cctagtggac	aagatgagta	13860
gatggaagac	gtacgcgcag	gagcacagg	acgtgccagg	cccgcgccc	cccacccgtc	13920
gtcaaaggca	cgaccgtcag	cggggtcttg	tgtgggagga	cgatgactcg	gcagacgaca	13980
gcagcgtcct	ggatttgga	gggagtggca	acccgtttgc	gcaccttcgc	cccaggctgg	14040
ggagaatgtt	ttaaaaaaa	aaaaagcatg	atgcaaaata	aaaaactcac	caaggccatg	14100
gcaccgagcg	ttggttttct	tgtattcccc	ttagtatgcg	gcgcgcggcg	atgtatgagg	14160
aaggtcctcc	tccctcctac	gagagtgtgg	tgagcgcggc	gccagtggcg	gcggcgctgg	14220
gttctccctt	cgatgctccc	ctggacccgc	cgtttgtgcc	tccgcggtac	ctgcggccta	14280
ccggggggag	aaacagcatc	cgttactctg	agttggcacc	cctattcgac	accacccgtg	14340
tgtacctggt	ggacaacaag	tcaacggatg	tggcatccct	gaactaccag	aacgaccaca	14400
gcaactttct	gaccacggtc	attcaaaaca	atgactacag	cccgggggag	gcaagcacac	14460
agaccatcaa	tcttgacgac	cggtcgcact	ggggcgcgca	cctgaaaacc	atcctgcata	14520
ccaacatgcc	aatgtgaac	gagttcatgt	ttaccaataa	gtttaaggcg	cggtgatgg	14580
tgtcgcgctt	gcctactaag	gacaatcagg	tggagctgaa	atacgagtgg	gtggagtcca	14640
cgtcgccga	gggcaactac	tccgagacca	tgaccataga	ccttatgaac	aacgcgateg	14700
tggagcacta	cttgaaagtg	ggcagacaga	acgggggtct	ggaaagcgac	atcggggtaa	14760
agtttgacac	ccgcaacttc	agactggggt	ttgacccgt	cactggctct	gtcatgcctg	14820
gggtatatac	aaacgaagcc	ttccatccag	acatcatttt	gctgccagga	tgcggggtgg	14880
acttcaccca	cagccgcctg	agcaacttgt	tgggcatccg	caagcggcaa	cccttccagg	14940
agggctttag	gatcacctac	gatgatctgg	aggggtgtaa	cattcccga	ctgttggtatg	15000
tggacgccta	ccaggcgagc	ttgaaagatg	acaccgaaca	ggcggggggt	ggcgcaggcg	15060
gcagcaacag	cagtggcagc	ggcgcggaag	agaactccaa	cgcggcagcc	gcggcaatgc	15120
agccggtgga	ggacatgaac	gatcatgcca	ttcgcgcgca	cacctttgcc	acacgggctg	15180
aggagaagcg	cgctgaggcc	gaagcagcgg	ccgaagctgc	cgcggcgct	gcgcaaccog	15240
aggtcgagaa	gcctcagaag	aaaccgggtga	tcaaaccct	gacagaggac	agcaagaaac	15300
gcagttacaa	cctaataagc	aatgacagca	ccttcaccca	gtaccgcagc	tggtaccttg	15360
catacaacta	cggcgaccct	cagaccggaa	tccgctcatg	gacctgtctt	tgcactcctg	15420
acgtaacctg	cggtcggag	caggtctact	ggtcgttgcc	agacatgatg	caagaccccg	15480
tgaccttccg	ctccacgcgc	cagatcagca	actttccggt	ggtgggcgcc	gagctgttgc	15540
ccgtgcactc	caagagcttc	tacaacgacc	aggccgtcta	ctcccaactc	atccgccagt	15600

ttacctctct	gacccacgtg	ttcaatcgct	ttcccgagaa	ccagattttg	gcgcgcccgc	15660
cagccccac	catcaccacc	gtcagtgaag	acgttcctgc	tctcacagat	cacgggacgc	15720
taccgctgcg	caacagcatc	ggaggagtcc	agcgagtgc	cattactgac	gccagacgcc	15780
gcacctgccc	ctacgtttac	aaggccctgg	gcatagtctc	gccgcgcgtc	ctatcgagcc	15840
gcactttttg	agcaagcatg	tccatcctta	tatcgcccag	caataacaca	ggctggggcc	15900
tgcgcttccc	aagcaagatg	tttggcgggg	ccaagaagcg	ctccgaccaa	cacccagtgc	15960
gcgtgcgcgg	gcactaccgc	gcgccctggg	gcgcgcacaa	acgcggccgc	actgggcgca	16020
ccaccgtcga	tgacgccatc	gacgcggtgg	tggaggaggc	gcgcaactac	acgcccacgc	16080
cgccaccagt	gtccacagtg	gacgcggcca	ttcagaccgt	ggtgcgcgga	gcccggcgct	16140
atgctaaaat	gaagagacgg	cggagggcgg	tagcacgtcg	ccaccgccgc	cgacccggca	16200
ctgcgcgcca	acgcgcggcg	ggggccctgc	ttaaccgcgc	acgtcgaccc	ggccgacggg	16260
cggccatgcg	ggccgctcga	aggctggccg	cgggtattgt	cactgtgccc	cccaggtcca	16320
ggcgacgagc	ggccgccgca	gcagcccgcg	ccattagtgc	tatgactcag	ggtcgagggg	16380
gcaacgtgta	ttgggtgcgc	gactcggtta	gcggcctgcg	cgtgcccggt	cgcacccgcc	16440
ccccgcgcaa	ctagattgca	agaaaaaact	acttagactc	gtactgttgt	atgtatccag	16500
cggcgggggc	gcgcaacgaa	gctatgtcca	agcgcaaaat	caaagaagag	atgctccagg	16560
tcacgcgcgc	ggagatctat	ggccccccga	agaaggaaaga	gcaggattac	aagccccgaa	16620
agctaaagcg	ggtcaaaaag	aaaaagaaag	atgatgatga	tgaacttgac	gacgaggtgg	16680
aactgctgca	cgctaccgcg	cccagggcgc	gggtacagtg	gaaaggctga	cgcgtaaaac	16740
gtgtttttgc	acccggcacc	accgtagtct	ttacgcccgg	tgagcgctcc	acccgcacct	16800
acaagcgctg	gtatgatgag	gtgtacggcg	acgaggacct	gcttgagcag	gccaacgagc	16860
gcctcgggga	gtttgcctac	ggaaagcggc	ataaggacat	gctggcggtg	ccgctggacg	16920
agggcaaccc	aacacctagc	ctaaagcccg	taacactgca	gcagggtgctg	cccgcgcttg	16980
caccgtccga	agaaaagcgc	ggcctaagc	gcgagtctgg	tgacttgcca	cccaccgtgc	17040
agctgatggg	acccaagcgc	cagcgactgg	aagatgtctt	ggaaaaaatg	accgtggaac	17100
ctgggctgga	gcccagagtc	cgcgtgcggc	caatcaagca	ggtggcgccg	ggactgggcg	17160
tgcagaccgt	ggacgttcag	ataccacta	ccagtagcac	cagtattgcc	accgccacag	17220
agggcatgga	gacacaaacg	tccccggttg	cctcagcggt	ggcggatgcc	gcggtgcagg	17280
cggtcgctgc	ggcccgctcc	aagacctcta	cggaggtgca	aacggacccg	tggatgtttc	17340
gcgtttcagc	cccccggcgc	ccgcgcggtt	cagaggaagta	cggcgccgcc	agcgcgctac	17400
tgcgccgaata	tgcctacat	ccttcatttg	cgcctacccc	cggctatcgt	ggtacacct	17460
accgccccag	aagacgagca	actaccgcgc	gcogaaccac	cactggaacc	cgcgcgcgcc	17520

ES 2 612 889 T3

gtcgccgtcg ccagcccgtg ctggccccga tttccgtgcg cagggagggt cgccaaggag	17580
gcaggacct ggtgctgcc acagcgcgct accaccccag catcgtttaa aagccggtct	17640
ttgtggttct tgcagatatg gccctcacct gcgcctccg tttcccggtg ccgggattcc	17700
gaggaagaat gcaccgtagg aggggcatgg ccggccacgg cctgacgggc ggcagcgctc	17760
gtgcgcacca ccggcggcgg cgcgcgctgc accgtcgcat gcgcggcggg atcctgcccc	17820
tccttattcc actgatcgcc gcggcgattg gcgcctgcc cggaattgca tccgtggcct	17880
tgcaggcgca gagacactga ttaaaaacaa gttgcatgtg gaaaaatcaa aataaaaagt	17940
ctggactctc acgctcgctt ggtcctgtaa ctattttgta gaatggaaga catcaacttt	18000
gcgtctctgg ccccgcgaca cggctcggcg ccgttcattg gaaactggca agatatcggc	18060
accagcaata tgagcgggtg cgccttcagc tggggctcgc tgtggagcgg cattaataat	18120
ttcggttcca ccgttaagaa ctatggcagc aaggcctgga acagcagcac aggccagatg	18180
ctgagggata agttgaaaga gcaaaatttc caacaaaagg tggtagatgg cctggcctct	18240
ggcattagcg ggggtggtga cctggccaac caggcagtg caaaataagat taacagtaag	18300
cttgatcccc gccctcccg agaggagcct ccaccggccg tggagacagt gtctccagag	18360
gggctgtggc aaaagcgtcc gcgccccgac aggggaagaaa ctctggtgac gcaaatagac	18420
gagcctccct cgtacgagga ggcactaaag caaggcctgc ccaccacccg tcccatcgcg	18480
cccatggcta ccggagtgct gggccagcac acaccgtaa cgctggacct gcctcccccc	18540
gccgacaccc agcagaaaacc tgtgctgcc ggcccagacc ccgttgttgt aaccgcctct	18600
agccgcgcgt ccctgcgcg cgccgccagc ggtccgcgat cgttgccggc cgtagccagt	18660
ggcaactggc aaagcacact gaacagcatc gtgggtctgg gggtgcaatc cctgaagcgc	18720
cgacgatgct tctgatagct aacgtgtcgt atgtgtgtca tgtatgcgtc catgtcgccg	18780
ccagaggagc tctgagccg ccgcgcgcc gctttccaag atggctaccc cttcgatgat	18840
gccgcagtgg tcttacatgc acatctggg ccaggacgcc tcggagtacc tgagccccgg	18900
gctggtgcag tttgcccgc ccaccgagac gtacttcagc ctgaataaca agtttagaaa	18960
ccccacgggt gcgcctacgc acgacgtgac cacagaccgg tcccagcgtt tgacgctgcg	19020
gttcacacct gtggaccgtg aggatactgc gtactcgtac aaggcgcggg taccctagc	19080
tgtgggtgat aaccgtgtgc tggacatggc ttccacgtac tttgacatcc gcggcgtgct	19140
ggacaggggc cctactttta agccctactc tggcactgcc tacaacgccc tggctcccaa	19200
gggtgcccc aatccttgcg aatgggatga agctgctact gctcttgaaa taaacctaga	19260
agaagaggac gatgacaacg aagacgaagt agacgagcaa gctgagcagc aaaaaactca	19320
cgtatttggg caggcgcctt attctggtat aaatattaca aaggagggtt ttcaaataag	19380

ES 2 612 889 T3

tgctgaaggt	caaacaccta	aatatgccga	taaaacatth	caacctgaac	ctcaaatagg	19440
agaatctcag	tggtacgaaa	cagaaattaa	tcatgcagct	gggagagtcc	taaaaaagac	19500
taccccaatg	aaaccatgth	acggttcata	tgcaaaaacc	acaaatgaaa	atggagggca	19560
aggcattctt	gtaaagcaac	aaaatggaaa	gctagaaaat	caagtggaaa	tgcaatttht	19620
ctcaactact	gaggcagccg	caggcaatgg	tgataacttg	actcctaaag	tggtattgta	19680
cagtgaagat	gtagatatag	aaaccccgag	cactcatatt	tcttacatgc	ccactattaa	19740
ggaaggtaac	tcacgagaac	taatgggcca	acaatctatg	cccaacaggc	ctaattacat	19800
tgctthtagg	gacaatttht	ttggtctaata	gtattacaac	agcacgggta	atatgggtgt	19860
tctggcgggc	caagcatcgc	agttgaatgc	tggtgtagat	ttgcaagaca	gaaacacaga	19920
gctthcatac	cagctthtgc	ttgattccat	tggtgataga	accaggtaact	thtctatgtg	19980
gaatcaggct	gttgacagct	atgatccaga	tgtagaatt	attgaaaatc	atggaactga	20040
agatgaactt	ccaaattact	gctthccact	gggaggtgtg	attaatacag	agactcttac	20100
caaggtaaaa	cctaaaacag	gtcaggaaaa	tggtatggga	aaagatgcta	cagaatttht	20160
agataaaaat	gaaataagag	ttggaaataa	thttgccatg	gaaatcaatc	taaatgccaa	20220
cctgtggaga	aatttcctgt	actccaacat	agcgtgtat	ttgcccgaca	agctaaagta	20280
cagtccttcc	aacgtaaaaa	thtctgataa	cccaaacacc	tacgactaca	tgaacaagcg	20340
agtgtggct	ccgggctag	tggaactgta	cattaacctt	ggagcacgct	ggtcccttga	20400
ctatatggac	aacgtcaacc	catttaacca	ccaccgcaat	gctggcctgc	gctaccgctc	20460
aatgttgctg	ggcaatggtc	gctatgtgcc	cttccacatc	cagggtgcctc	agaagttht	20520
tgccattaaa	aacctccttc	tcctgcgggg	ctcatacacc	tacgagtggg	acttcaggaa	20580
ggatgttaac	atggttctgc	agagctccct	aggaaatgac	ctaagggttg	acggagccag	20640
cattaagtht	gatagcattt	gcctthacgc	caccttht	cccatggccc	acaacaccgc	20700
ctccacgctt	gaggccatgc	ttagaaacga	caccaacgac	cagtccttht	acgactatct	20760
ctccgcgcgc	aacatgctct	acctataacc	cgccaacgct	accaacgtgc	ccatatccat	20820
cccctcccgc	aactggggcg	ctthccgcgg	ctgggccttc	acgcgcctta	agactaagga	20880
aaccccatca	ctgggctcgg	gctacgaccc	ttattacacc	tactctggct	ctatacccta	20940
cctagatgga	acctthtacc	tcaaccacac	ctthtaagaag	gtggccatta	cctthgactc	21000
thtctgtcagc	tggcctggca	atgaccgcct	gcttaccccc	aacgagtht	aaattaagcg	21060
ctcagttgac	ggggagggth	acaacgttgc	ccagtgtaac	atgaccaaag	actggttcct	21120
ggtacaaatg	ctagctaact	ataacattgg	ctaccagggc	thtctatatcc	cagagagcta	21180
caaggaccgc	atgtactcct	thtthtagaaa	cttccagccc	atgagccgtc	aggtgggtgga	21240
tgataactaaa	tacaaggact	accaacaggt	gggcatccta	caccaacaca	acaactctgg	21300

ES 2 612 889 T3

atttgttggc taccttgccc ccacatgcg cgaaggacag gcctaccctg ctaacttccc	21360
ctatccgctt ataggcaaga ccgcagttga cagcattacc cagaaaaagt ttctttgcga	21420
tgcgaccctt tggcgcatcc cattctccag taactttatg tccatgggcg cactcacaga	21480
cctgggcca aaccttctct acgccaactc cgcccacgcg ctagacatga cttttgaggt	21540
ggatcccatg gacgagccca cccttcttta tgttttgttt gaagtctttg acgtgggtccg	21600
tgtgcaccag ccgcaccgcg gcgtcatcga aaccgtgtac ctgcgcacgc ccttctcggc	21660
cggcaacgcc acaacataaa gaagcaagca acatcaacaa cagctgcgcg catgggctcc	21720
agtgagcagg aactgaaagc cattgtcaaa gatcttggtt gtggggcata ttttttgggc	21780
acctatgaca agcgctttcc aggcctttgtt tctccacaca agctcgcctg cgccatagtc	21840
aatacggcgg gtcgcgagac tggggggcgt cactggatgg cctttgcctg gaaccgcgac	21900
tcaaaaacat gctacctctt tgagcccttt ggcttttctg accagcgact caagcagggt	21960
taccagtttg agtacgagtc actcctgcgc cgtagcgcca ttgcttcttc ccccgaccgc	22020
tgtataacgc tggaaaagtc cacccaaagc gtacaggggc ccaactcggc cgcctgtgga	22080
ctattctgct gcatgtttct ccacgccttt gccaaactggc cccaaactcc catggatcac	22140
aacccccacca tgaaccttat taccggggta cccaactcca tgctcaacag tcccaggta	22200
cagccccccc tgggtcgcaa ccaggaaacag ctctacagct tcttggagcg ccactcgccc	22260
tacttcgcga gccacagtgc gcagattagg agcgccactt ctttttgtca cttgaaaaac	22320
atgtaaaaat aatgtactag agacactttc aataaaggca aatgctttta tttgtacact	22380
ctcgggtgat tattttacccc cacccttgcc gtctgcgccg tttaaaaatc aaaggggttc	22440
tgccgcgcat cgctatgcgc cactggcagg gacacgttgc gatactggtg tttagtgtc	22500
cacttaaaact caggcacaac catccggcgc agctcgggtga agttttcact ccacaggctg	22560
cgcaccatca ccaacgcgtt tagcaggtcg ggcgccgata tcttgaagtc gcagttgggg	22620
cctccgccct gcgcgcgcga gttgcgatac acaggggtgc agcactggaa cactatcagc	22680
gccgggtggt gcacgctggc cagcacgctc ttgtcggaga tcagatccgc gtccaggctc	22740
tccgcgttgc tcagggcgaa cggagtcaac tttggtagct gccttcccaa aaagggcgcg	22800
tgcccaggct ttgagttgca ctcgcacctg agtggcatca aaaggtgacc gtgcccgtc	22860
tgggcgttag gatacagcgc ctgcataaaa gccttgatct gcttaaaagc cacctgagcc	22920
tttgcgcctt cagagaagaa catgccgcaa gacttgccgg aaaactgatt ggccggacag	22980
gccgcgtcgt gcacgcagca ccttgcgtcg gtgttgaga tctgcaccac atttcggccc	23040
caccggttct tcacgatctt ggcttgcta gactgtcct tcagcgcgcg ctgcccgttt	23100
tcgctcgtca catocatttc aatcacgtgc tccttattta tcataatgct tccgtgtaga	23160

ES 2 612 889 T3

cacttaagct	cgccttcgat	ctcagcgag	cggtgcagcc	acaacgcgca	gcccgtgggc	23220
tcgtgatgct	tgtaggtcac	ctctgcaaac	gactgcaggt	acgcctgcag	gaatcgcccc	23280
atcatcgctca	caaaggtctt	gttgctggtg	aaggtcagct	gcaaccgcg	gtgctcctcg	23340
ttcagccagg	tcttgcatat	ggccgccaga	gcttccactt	ggtcaggcag	tagtttgaag	23400
ttcgccctta	gatcggtatc	cacgtggtac	ttgtccatca	gcgcgcgcgc	agcctccatg	23460
cccttctccc	acgcagacac	gatcggcaca	ctcagcgggt	tcatcacctg	aatttctactt	23520
tccgcttcgc	tgggctcttc	ctcttctct	tgcgtccgca	taccacgcgc	cactgggtcg	23580
tcttcattca	gcgcgcgcac	tgtgcgctta	cctcctttgc	catgcttgat	tagcacccgt	23640
gggttgctga	aaccaccat	ttgtagcgcc	acatcttctc	tttcttctc	gctgtccacg	23700
attacctctg	gtgatggcgg	gcgctcgggc	ttgggagaag	ggcgcttctt	tttcttcttg	23760
ggcgcaatgg	ccaaatccgc	cgcgcaggtc	gatggccgcg	ggctgggtgt	gcgcggcacc	23820
agcgcgtctt	gtgatgagtc	tctctcgctc	tggactcga	tacgcgcct	catccgcttt	23880
tttggggcgc	cccggggagg	cggcgcgac	ggggacgggg	acgacacgtc	ctccatggtt	23940
gggggacgtc	gcgcgcacc	gcgtccgcgc	tcgggggtgg	tttcgcgctg	ctcctcttcc	24000
cgaactggcca	tttcttctc	ctataggcag	aaaaagatca	tggagtcaat	cgaagaagaag	24060
gacagcctaa	ccgccccctc	tgagttcgcc	accaccgcct	ccaccgatgc	cgcacaacgcg	24120
cctaccacct	tcccgtcga	ggcaccgccg	cttgaggagg	aggaagtgat	tatcgagcag	24180
gaccaggtt	ttgtaagcga	agacgacgag	gaccgctcag	taccaacaga	ggataaaaag	24240
caagaccagg	acaacgcaga	ggcaaacgag	gaacaagtgc	ggcgggggga	cgaaggcat	24300
ggcgactacc	tagatgtggg	agacgacgtg	ctgttgaaac	atctgcagcg	ccagtgcgcc	24360
attatctgcg	acgcgttgca	agagcgagc	gatgtgcccc	tcgccataga	ggatgtcagc	24420
cttgccctacg	aacgccacct	attctcaccg	cgcgtacccc	ccaaacgcca	agaaaacggc	24480
acatgcgagc	ccaaccgcg	cctcaacttc	taccccgat	ttgcctgccc	agaggtgctt	24540
gccacctatc	acatcttttt	ccaaaactgc	aagatacccc	tatcctgcgc	tgccaaccgc	24600
agccgagcgg	acaagcagct	ggccttgccg	cagggcgctg	tcatacctga	tatcgccctg	24660
ctcaacgaag	tgccaaaaat	ctttgagggg	cttgagcgcg	acgagaagcg	cgcggcaaac	24720
gctctgcaac	agggaaaacag	cgaaaatgaa	agtcactctg	gagtgttggt	ggaactcgag	24780
ggtgacaacg	cgcgcctagc	cgtactaaaa	cgcagcatcg	aggtcaccca	ctttgcctac	24840
ccggcaactta	acctaccccc	caaggtcatg	agcacagtca	tgagtgcgct	gatcggtcgc	24900
cgtgcgcagc	ccctggagag	ggatgcaaat	ttgcaagaac	aaacagagga	gggcctaccc	24960
gcagttggcg	acgagcagct	agcgcgctgg	cttcaaacgc	gcgagcctgc	cgaactggag	25020
gagcgacgca	aactaatgat	ggccgcagtg	ctcggttaccg	tggagcttga	gtgcatgcag	25080

cggttctttg ctgaccgga gatgcagcgc aagctagagg aaacattgca ctacaccttt	25140
cgacagggct acgtacgcca ggctgcaag atctccaacg tggagctctg caacctggtc	25200
tcctaccttg gaattttgca cgaaaaccgc cttgggcaaa acgtgcttca ttccacgctc	25260
aagggcgagg cgcgcgcga ctacgtccgc gactgcgttt acttatttct atgctacacc	25320
tggcagacgg ccatgggcgt ttggcagcag tgcttgagg agtgcaacct caaggagctg	25380
cagaaactgc taaagcaaaa cttgaaggac ctatggacgg ccttcaacga gcgctccgtg	25440
gccgcgcacc tggcggacat cttttcccc gaacgcctgc ttaaaacctt gcaacagggt	25500
ctgccagact tcaccagtca aagcatgttg cagaacttta ggaactttat cctagagcgc	25560
tcaggaatct tgcccgccac ctgctgtgca cttcctagcg actttgtgcc cattaagtac	25620
cgcgaatgcc ctccgcccgt ttggggccac tgctaccttc tgcagctagc caactacctt	25680
gcctaccact ctgacataat ggaagacgtg agcgggtgacg gtctactgga gtgtcactgt	25740
cgtgcaacc tatgcacccc gcaccgctcc ctggtttgca attcgcagct gcttaacgaa	25800
agtcaaatta tcggtacctt tgagctgcag ggtccctcgc ctgacgaaaa gtccgcggct	25860
ccggggttga aactcactcc ggggctgtgg acgtcggctt accttcgcaa atttgtacct	25920
gaggactacc acgcccacga gattaggttc tacgaagacc aatcccgccc gcctaatacg	25980
gagcttaccg cctgcgtcat taccagggc cactttcttg gccaatgca agccatcaac	26040
aaagcccgcc aagagtttct gctacgaaag ggacgggggg tttacttgga ccccagtc	26100
ggcgaggagc tcaacccaat ccccccgcc cgcagccct atcagcagca gccgcgggcc	26160
cttgcttccc aggatggcac caaaaagaa gctgcagctg ccgccgccac ccacggacga	26220
ggaggaatac tgggacagtc aggcagagga ggttttgac gaggaggagg aggacatgat	26280
ggaagactgg gagagcctag acgaggaagc ttccgaggtc gaagaggtgt cagacgaaac	26340
accgtcacc cgtgcgcat tcccctgcc ggcccccag aaatcggcaa ccggttccag	26400
catggctaca acctccgctc ctacggcgcc gccggcactg cccgttcgcc gacccaaccg	26460
tagatgggac accactggaa ccagggccgg taagtccaag cagccgcgc cgtagccca	26520
agagcaacaa cagcgccaag gctaccgctc atggcgcggg cacaagaacg ccatagtgc	26580
ttgcttgcaa gactgtgggg gcaacatctc cttcgccgc cgctttcttc tctaccatca	26640
cggcgtggcc ttccccgta acatcctgca ttactaccgt catctctaca gcccatactg	26700
caccggcggc agcggcagca acagcagcgg ccacacagaa gcaaaggcga ccggatagca	26760
agactctgac aaagcccaag aaatccacag cggcggcagc agcaggagga ggagcgtgc	26820
gtctggcgcc caacgaaccc gtatcgaccc gcgagcttag aaacaggatt tttccactc	26880
tgtatgctat atttcaacag agcaggggcc aagaacaaga gctgaaaata aaaaacagg	26940

ES 2 612 889 T3

ctctgcgac	cctcaccgc	agctgcctgt	atcacaaaag	cgaagatcag	cttcggcgca	27000
cgctggaaga	cgcgaggct	ctcttcagta	aatactgcgc	gctgactctt	aaggactagt	27060
ttcgcgccct	ttctcaaatt	taagcgcgaa	aactacgtca	tctccagcgg	ccacaccggg	27120
cgccagcacc	tgttgtcagc	gccattatga	gcaaggaaat	tcccacgccc	tacatgtgga	27180
gttaccagcc	acaaatggga	cttgccgctg	gagctgccc	agactactca	accgaataa	27240
actacatgag	cgccgggacc	cacatgatat	cccgggtcaa	cggaatacgc	gccaccgaa	27300
accgaattct	cctggaacag	ggggctatta	ccaccacacc	tcgtaataac	cttaatcccc	27360
gtagtggcc	cgctgccctg	gtgtaccagg	aaagtccgc	tcccaccact	gtgggtacttc	27420
ccagagacgc	ccaggccgaa	gttcagatga	ctaactcagg	ggcgagcctt	gcggggcggt	27480
ttcgtcacag	ggcgccgctg	cccgggcagg	gtataactca	cctgacaatc	agagggcgag	27540
gtattcagct	caacgacgag	tcgggtgagct	cctcgcttgg	tctccgtccg	gacgggacat	27600
ttcagatcgg	cgccgcccgc	cgctcttcat	tcacgcctcg	tcaggcaatc	ctaactctgc	27660
agacctcgtc	ctctgagccg	cgctctggag	gcattggaac	tctgcaatct	attgaggagt	27720
ttgtgccatc	gggtctacttt	aacccttct	cgggacctcc	cgccactat	ccggatcaat	27780
ttattcctaa	ctttgacgcg	gtaaaggact	cgccgggacg	ctacgactga	atgttaagtg	27840
gagaggcaga	gcaactgcgc	ctgaaacacc	tggtccactg	tcgccgccac	aagtgccttg	27900
cccgcgactc	cggtgagttt	tgctactttg	aattgcccga	ggatcataatc	gagggcccgg	27960
cgccagggct	ccggcttacc	gcccagggag	agcttgcccg	tagcctgatt	cgggagtta	28020
cccagcgccc	cctgctagtt	gagcgggaca	ggggaccctg	tggtctcact	gtgatttgca	28080
actgtcctaa	ccctggatta	catcaagatc	tttggtgcca	tctctgtgct	gagtataata	28140
aatacagaaa	ttaaaatata	ctggggctcc	tatcgccatc	ctgtaaacgc	caccgtcttc	28200
accgcgccaa	gcaaaccaag	gcgaacctta	cctggtaactt	ttaacatctc	tccctctgtg	28260
atttacaaca	gtttcaaccc	agacggagtg	agtctacgag	agaacctctc	cgagctcagc	28320
tactccatca	gaaaaaacac	caccctcctt	acctgcccgg	aacgtacgat	gtggctgcag	28380
agcctgctgc	tcttgggcac	tgtggcctgc	agcatctctg	caccgcgccg	ctcgcccagc	28440
cccagcacgc	agccctggga	gcattgtgaat	gccatccagg	aggcccgccg	tctcctgaac	28500
ctgagtagag	acactgctgc	tgagatgaat	gaaacagtag	aagtcactctc	agaaatgttt	28560
gacctccagg	agccgacctg	cctacagacc	cgccctggagc	tgtacaagca	gggcctgcgg	28620
ggcagcctca	ccaagctcaa	gggccccttg	accatgatgg	ccagccacta	caagcagcac	28680
tgccctccaa	ccccggaaac	ttcctgtgca	accagacta	tcacctttga	aagtttcaa	28740
gagaacctga	aggactttct	gcttgctcatc	ccctttgact	gctgggagcc	agtcaggag	28800
tgacaattga	ctctatgtgg	gatatgctcc	agcgctacaa	ccttgaagtc	aggcttcctg	28860

gatgtcagca tctgactttg gccagcacct gtcccgcgga tttgttccag tccaactaca	28920
gcgacccacc ctaacagaga tgaccaacac aaccaacgcg gccgcgcgta ccggacttac	28980
atctaccaca aatacacccc aagtttctgc ctttgtcaat aactgggata acttgggcat	29040
gtggtggttc tccatagcgc ttatgtttgt atgccttatt attatgtggc tcatctgctg	29100
cctaaagcgc aaacgcgccc gaccacccat ctatagtccc atcattgtgc tacacccaaa	29160
caatgatgga atccatagat tggacggact gaaacacatg ttcttttctc ttacagtatg	29220
attaaatgag acatgattcc tcgagttttt atattactga cccttggtgc gcttttttgt	29280
gcgtgctcca cattggctgc ggtttctcac atcgaagtag actgcattcc agccttcaca	29340
gtctatttgc tttacggatt tgtcacctc acgctcatct gcagcctcat cactgtggtc	29400
atcgcttta tccagtgc atgactgggtc tgtgtgcgct ttgcatatct cagacaccat	29460
ccccagtaca gggacaggac tatagctgag cttcttagaa ttctttaatt atgaaattta	29520
ctgtgacttt tctgctgatt atttgacccc tatctgcgtt ttgttccccg acctccaagc	29580
ctcaaagaca tatatcatgc agattcactc gtatatggaa tattccaagt tgctacaatg	29640
aaaaaagcga tctttccgaa gcctgggtat atgcaatcat ctctgttatg gtgttctgca	29700
gtaccatctt agccctagct atatatccct accttgacat tggctggaac gcaatagatg	29760
ccatgaacca cccaaacttc ccgcgcgcgc ctatgcttcc actgcaacaa gttggtgcgc	29820
gcggctttgt ccagccaat cagcctcgcc caccttctcc cacccccact gaaatcagct	29880
actttaatct aacaggagga gatgactgac accctagatc tagaaatgga cggaattatt	29940
acagagcagc gcctgctaga aagacgcagg gcagcgccg agcaacagcg catgaatcaa	30000
gagctccaag acatggttaa cttgcaccag tgcaaaagg gtatcttttg tctcgtaaag	30060
caggccaag tcacctacga cagtaatacc accggacacc gccttagcta caagttgcca	30120
accaagcgtc agaaattggt ggtcatggtg ggagaaaagc ccattaccat aactcagcac	30180
tcggtagaaa ccgaaggctg cattcactca ctttgtcaag gacctgagga tctctgcacc	30240
cttattaaga ccctgtgcgg tctcaaagat cttattccct ttaactaata aaaaaaata	30300
ataaagcatc acttacttaa aatcagttag caaatttctg tccagtttat tcagcagcac	30360
ctccttgccc tctcccagc tctggtattg cagcttctc ctggctgcaa actttctcca	30420
caatctaaat ggaatgtcag tttcctcctg ttcctgtcca tccgcaccca ctatcttcat	30480
gttgttgag atgaagcgcg caagaccgtc tgaagatacc ttcaaccccg tgtatccata	30540
tgacacggaa accggtcctc caactgtgcc ttttcttact cctcccttg tatccccaa	30600
tgggtttcaa gagagtcccc ctgggtact ctctttgcgc ctatccgaac ctctagttac	30660
ctccaatggc atgcttgcgc tcaaaatggg caacggcctc tctctggacg aggcgggcaa	30720

ccttacctcc	caaaatgtaa	ccactgtgag	cccacctctc	aaaaaaacca	agtcaaacat	30780
aaacctggaa	atatctgcac	ccctcacagt	tacctcagaa	gcctaactg	tggtgccc	30840
cgcacctcta	atggctggg	gcaacacact	caccatgcaa	tcacaggccc	cgctaaccgt	30900
gcacgactcc	aaacttagca	ttgccacca	aggacccctc	acagtgtcag	aaggaaagct	30960
agccctgcaa	acatcaggcc	ccctcaccac	caccgatagc	agtaccctta	ctatcactgc	31020
ctcaccctct	ctaactactg	ccactggtag	cttgggcatt	gacttgaaag	agcccattta	31080
tacacaaaat	ggaaaactag	gactaaagta	cggggctcct	ttgcatgtaa	cagacgacct	31140
aaacactttg	accgtagcaa	ctgggtccagg	tgtgactatt	aataatactt	ccttgcaaac	31200
taaagtact	ggagccttgg	gttttgattc	acaaggcaat	atgcaactta	atgtagcagg	31260
aggactaagg	attgattctc	aaaacagacg	ccttatactt	gatgttagtt	atccgtttga	31320
tgctcaaaac	caactaaatc	taagactagg	acagggccct	ctttttataa	actcagccca	31380
caacttggat	attaactaca	acaaaggcct	ttacttgttt	acagcttcaa	acaattccaa	31440
aaagcttgag	gttaacctaa	gcactgccaa	ggggttgatg	tttgacgcta	cagccatagc	31500
cattaatgca	ggagatgggc	ttgaatttgg	ttcacctaata	gcaccaaaca	caaatccct	31560
caaaacaaaa	attggccatg	gcctagaatt	tgattcaaac	aaggctatgg	ttcctaaact	31620
aggaactggc	cttagttttg	acagcacagg	tgccattaca	gtaggaaaca	aaaataatga	31680
taagctaact	ttgtggacca	caccagctcc	atctcctaac	tgtagactaa	atgcagagaa	31740
agatgctaaa	ctcacttttg	tottaacaaa	atgtggcagt	caaatacttg	ctacagtttc	31800
agttttggct	gttaaaggca	gtttggctcc	aatatctgga	acagttcaaa	gtgctcatct	31860
tattataaga	tttgacgaaa	atggagtgtc	actaaacaat	tccttcctgg	accagaata	31920
ttggaacttt	agaaatggag	atcttactga	aggcacagcc	tatacaaacg	ctgttggatt	31980
tatgcctaac	ctatcagctt	atccaaaatc	tcacggtaaa	actgccaaaa	gtaacattgt	32040
cagtcaagtt	tacttaaacg	gagacaaaac	taaacctgta	acactaacca	ttacactaaa	32100
cggtaacag	gaaacaggag	acacaactcc	aagtgcatac	tctatgtcat	tttcatggga	32160
ctggtctggc	cacaaactaca	ttaatgaaat	atttgccaca	tcctcttaca	ctttttcata	32220
cattgcccga	gaataaagaa	tcgtttgtgt	tatgtttcaa	cgtgtttatt	tttcaattgc	32280
agaaaatttc	aagtcatttt	tcattcagta	gtatagcccc	accaccacat	agcttataca	32340
gatcacogta	ccttaataca	actcacagaa	ccctagtatt	caacctgcca	cctccctccc	32400
aacacacaga	gtacacagtc	ctttctcccc	ggctggcctt	aaaaagcatc	atatcatggg	32460
taacagacat	attcttaggt	gttatattcc	acacggtttc	ctgtcgagcc	aaacgctcat	32520
cagtgatatt	aataaaactcc	cggggcagct	cacttaagtt	catgtcgtg	tccagctgct	32580
gagccacagg	ctgctgtcca	acttgcggtt	gcttaacggg	cggcgaagga	gaagtccacg	32640

cctacatggg ggtagagtca taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg	32700
cgcaataaaa ctgctgccgc cgccgctccg tcctgcagga atacaacatg gcagtgggtct	32760
cctcagcgat gattcgcacc gcccgagca taaggcgctt tgtcctccgg gcacagcagc	32820
gcaccctgat ctcaactaaa tcagcacagt aactgcagca cagcaccaca atattgttca	32880
aaatcccaca gtgcaaggcg ctgtatccaa agctcatggc ggggaccaca gaaccacgt	32940
ggccatcata ccacaagcgc aggtagatta agtggcgacc cctcataaac acgctggaca	33000
taaacattac ctcttttggc atgttgtaat tcaccacctc ccggtacat ataaacctct	33060
gattaaacat ggcgccatcc accaccatcc taaaccagct ggccaaaacc tgcccgccgg	33120
ctatacactg caggaaccgc ggactggaac aatgacagtg gagagcccag gactcgtaac	33180
catggatcat catgctcgtc atgatatcaa tgttggcaca acacaggcac acgtgcatac	33240
acttcctcag gattacaagc tcctcccgcg ttagaaccat atcccaggga acaaccatt	33300
cctgaatcag cgtaaattccc acactgcagg gaagacctcg cacgtaactc acgttgtgca	33360
ttgtcaaagt gttacattcg ggcagcagcg gatgatcctc cagtatggta gcgcgggttt	33420
ctgtctcaaa aggaggtaga cgatccctac tgtacggagt gcgcgagac aaccgagatc	33480
gtgttggtcg tagtgtcatg ccaaatggaa cgccggacgt agtcatatct cctgaagcaa	33540
aaccaggctc gggcgtgaca aacagatctg cgtctccggt ctgcgcgctt agatcgctct	33600
gtgtagtagt tgtagtatat ccactctctc aaagcatcca ggcccccctt ggcttcgggt	33660
tctatgtaaa ctccctcatg cgccgctgcc ctgataacat ccaccaccgc agaataagcc	33720
acaccagcc aacctacaca ttctgtctgc gaggcacaca cgggaggagc gggaagagct	33780
ggaagaacca tgtttttttt ttatttccaa aagattatcc aaaacctcaa aatgaagatc	33840
tattaagtga acgcgctccc ctccggtggc gtggtcaaac tctacagcca aagaacagat	33900
aatggcattt gtaagatgtt gcacaatggc ttccaaaagg caaacggccc tcacgtccaa	33960
gtggacgtaa aggctaaaacc cttcagggtg aatctcctct ataaacattc cagcaccttc	34020
aaccatgccc aaataattct catctcgcca ccttctcaat atatctctaa gcaaatcccg	34080
aatattaagt ccggccattg taaaaatctg ctccagagcg ccctccacct tcagcctcaa	34140
gcagcgaatc atgattgcaa aaattcaggt tcctcacaga cctgtataag attcaaaagc	34200
ggaacattaa caaaaatacc gcgatcccg aggtcccttc gcagggccag ctgaacataa	34260
tcgtgcaggc ctgcacggac cagcgcgcc acttccccgc caggaacctt gacaaaagaa	34320
cccacactga ttatgacacg catactcgga gctatgctaa ccagcgtagc cccgatgtaa	34380
gcttggtgca tggcgggcga tataaaatgc aagggtgctgc tcaaaaaatc aggcmaaagc	34440
tcgcgcaaaa aagaaagcac atcgtagtca tgctcatgca gataaaggca ggtaagctcc	34500

ggaaccacca cagaaaaaga caccattttt ctctcaaaca tgtctgcggg tttctgcata	34560
aacacaaaat aaaataacaa aaaaacattt aaacattaga agcctgtctt acaacaggaa	34620
aaacaaccct tataagcata agacggacta cggccatgcc ggcgtgaccg taaaaaaact	34680
ggtcaccgtg attaaaaagc accaccgaca gtcctctcggg catgtccgga gtcataatgt	34740
aagactcggg aaacacatca gggttgattca catcggtcag tgctaaaaag cgaccgaaat	34800
agcccggggg aatacatacc cgcaggcgta gagacaacat tacagccccc ataggaggta	34860
taacaaaatt aataggagag aaaaacacat aaacacctga aaaaccctcc tgcctaggca	34920
aaatagcacc ctcccgctcc agaacaacat acagcgcttc cacagcgga gccataacag	34980
tcagccttac cagtaaaaaa gaaaacctat taaaaaaaca ccaactcgaca cggcaccagc	35040
tcaatcagtc acagtgtaaa aaagggccaa gtgcagagcg agtatatata ggactaaaaa	35100
atgacgtaac gggttaaagtc cacaaaaaac acccagaaaa ccgcacgcga acctacgccc	35160
agaaaacgaaa gccaaaaaac ccacaacttc ctcaaactgt caottccggtt ttcccacggt	35220
acgtcaactc ccattttaag aaaactacaa ttcccaacac atacaagtta ctccgcccta	35280
aaacctacgt cacccgcccc gttcccacgc ccgcgcgcac gtcacaaact ccacccccctc	35340
attatcatat tggcttcaat ccaaaataag gtatattatt gatgatgtta attaacatgc	35400
atggatccat atgcggtgtg aaataccgca cagatgcgta aggagaaaa accgcacatcag	35460
gcgctcttcc gcttctctgc tcaactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc	35520
ggatcagct cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg	35580
aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct	35640
ggcgtttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca	35700
gaggtggcga aacccgacag gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct	35760
cgtgcgctct cctgttccga ccctgcgct taccggatac ctgtccgcct ttctcccttc	35820
gggaagcgtg gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctcagttcgg tgtaggctgt	35880
tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag ccgaccgct gcgccttata	35940
cggtaactat cgtcttgagt ccaaccggg aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc	36000
cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtaggcggg gctacagagt tcttgaagtg	36060
gtggcctaac tacggtacac ctagaaggac agtatattgg atctgcgctc tgcgaagcc	36120
agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag	36180
cggtggtttt tttgtttgca agcagcagat tacgcgcaga aaaaaggat ctcaagaaga	36240
tcctttgatc ttttctacgg ggtctgacgc tcagtggaac gaaaactcac gttaagggat	36300
tttggtcatg agattatcaa aaaggatctt cacctagatc cttttaaatt aaaaatgaag	36360
ttttaaatca atctaagta tatatgagta aacttggtct gacagttacc aatgcttaat	36420

ES 2 612 889 T3

cagtgaggca cctatctcag cgatctgtct atttcgttca tccatagttg cctgactccc	36480
cgtcgtgtag ataactacga tacgggaggg cttaccatct ggccccagtg ctgcaatgat	36540
accgcgagac ccacgctcac cgggtccaga tttatcagca ataaaccagc cagccggaag	36600
ggccgagcgc agaagtggtc ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta ttaattgttg	36660
ccgggaagct agagtaagta gtctgccagt taatagtttg cgcaacggtg ttgnnnnnna	36720
aaaaggatct tcacctagat ctttttcacg tagaaagcca gtccgcagaa acggtgctga	36780
ccccggatga atgtcagcta ctgggctatc tggacaaggg aaaacgcaag cgcaaagaga	36840
aagcaggtag cttgcagtg gcttacatgg cgatagctag actgggcggt tttatggaca	36900
gcaagcgaac cggaattgcc agctggggcg ccctctggta aggttgggaa gccctgcaaa	36960
gtaaactgga tggctttctc gccgccaagg atctgatggc gcaggggacg aagctctgat	37020
caagagacag gatgaggatc gtttcgcatg attgaacaag atggattgca cgcaggttct	37080
ccggccgctt ggggtggagag gctattcggc tatgactggg cacaacagac aatcggtgc	37140
tctgatgccg ccgtgttccg gctgtcagcg caggggcgcc cggttctttt tgtcaagacc	37200
gacctgtccg gtgccctgaa tgaactgcaa gacgaggcag cgcggctatc gtggctggcc	37260
acgacggggc ttccttgccg agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg aagggactgg	37320
ctgctatttg gcgagtgcc ggggcaggat ctctgtcat ctccacttgc tccgscgag	37380
aaagtatcca tcatggctga tgcaatgcgg cggctgcata cgcttgatcc ggctacctgc	37440
ccattcgacc accaagcgaa acatcgcac gagcgagcac gtactcggat ggaagccggt	37500
cttgctgatc aggatgatct ggacgaagag catcaggggc tcgcgccagc cgaactgttc	37560
gccaggctca aggcgagcat gcccgacggc gaggatctcg tcgtgaccca tggcgatgcc	37620
tgcttgccga atatcatggt ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga ctgtggccgg	37680
ctgggtgtgg cggaccgcta tcaggacata gcgttgcta cccgtgatat tgctgaagag	37740
cttgccggcg aatgggctga ccgcttctc gtgctttaag gtatcgccgc tcccgattcg	37800
cagcgcatcg ctttctatcg ctttcttgac gagttcttct gaattttgtt aaaatttttg	37860
ttaaatcagc tcatttttta accaataggc cgaaatcgcc aacatccctt ataaatcaaa	37920
agaatagacc gcgatagggt tgagtgttgt tccagtttg aacaagagtc cactattaaa	37980
gaacgtggac tccaacgtca aagggcgaaa aaccgtctat cagggcgatg gccactacg	38040
tgaacctatc cccaaatcaa gttttttgcg gtccaggtgc cgtaaagctc taaatcggaa	38100
ccctaaaggg agccccgat ttagagcttg acggggaaa cggcggaacg tggcgagaaa	38160
ggaagggaag aaagcgaaa gagcggggcg tagggcgctg gcaagtgtag cggtcacgct	38220
gcgcgtaacc accacaccg cgcgcttaat gcgcgcgtac agggcgcgtc cattcgccat	38280
tcaggatcga attaatctt aat	38303

<210> 9

5 <211> 37433

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Ad5-RGD-D24-GMCSF

<220>

<221> misc_feature
<222> (36682)..(36682)
<223> n is a, c, g o t

5 <400> 9
ggatccgaat tcttaattaa catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata 60
tgataatgag ggggtggagt ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg 120
tagtagtgtg gcggaagtgt gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg 180
tggcaaaagt gacgtttttg gtgtgcgcgg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg 240
gttttagggc gatgtttag taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc 300
gggaaaactg aataagagga agtgaaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa 360
tatttgtcta gggccgcggg gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt 420
ctcaggtgtt ttccgcgttc cgggtcaaag ttggcgtttt attattatag tcagctgacg 480
tgtagtgtat ttatacccg ttagttcctc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagtag 540
agttttctcc tccgagccgc tccgacaccg ggactgaaaa tgagacatat tatctgccac 600
ggaggtgtta ttaccgaaga aatggccgcc agtcttttgg accagctgat cgaagaggta 660
ctggctgata atcttccacc tcttagccat tttgaaccac ctacccttca cgaactgtat 720
gatttagacg tgacggcccc cgaagatccc aacgaggagg cggtttcgca gatttttccc 780
gactctgtaa tgttggcggg gcaggaaggg attgacttac tcacttttcc gccggcgccc 840
ggttctccgg agccgcctca ctttcccg cagcccagac agccggagca gagagccttg 900
ggtccggttt ctatgccaaa cttgtaccg gaggtgatcg atccaccag tgacgacgag 960
gatgaagagg gtgaggagtt tgtgttagat tatgtggagc accccgggca cggttgcagg 1020
tcttgtcatt atcaccggag gaatacgggg gaccagata ttatgtgttc gctttgctat 1080
atgaggacct gtggcatggt tgtctacagt aagtgaat tatgggcagt gggatgata 1140
gtggtgggtt tgggtgtgta atttttttt taatttttac agttttgtgg tttaagaat 1200
tttgtattgt gattttttta aaaggtcctg tgtctgaacc tgagcctgag cccgagccag 1260
aaccggagcc tgcaagacct acccgccgtc ctaaaatggc gcctgctatc ctgagacgcc 1320
cgacatcacc tgtgtctaga gaatgcaata gtagtacgga tagctgtgac tccggtcctt 1380

ctaacacacc	tcttgagata	caccoggtgg	tcccgctgtg	ccccattaaa	ccagttgccg	1440
tgagagttgg	tgggcgtcgc	caggctgtgg	aatgtatcga	ggacttgctt	aacgagcctg	1500
ggcaaccttt	ggacttgagc	tgtaaacgcc	ccaggccata	aggtgtaaac	ctgtgattgc	1560
gtgtgtggtt	aacgcctttg	tttgctgaat	gagttgatgt	aagtttaata	aagggtgaga	1620
taatgtttaa	cttgcatggc	gtgttaaata	gggcggggct	taaagggat	ataatgcgcc	1680
gtgggcta	cttggttaca	tctgacctca	tggaggcttg	ggagtgtttg	gaagattttt	1740
ctgctgtgcg	taacttgctg	gaacagagct	ctaacagtac	ctcttggttt	tggaggtttc	1800
tgtggggctc	atcccaggca	aagttagtct	gcagaattaa	ggaggattac	aagtgggaat	1860
ttgaagagct	tttgaaatcc	tgtggtgagc	tgtttgattc	tttgaatctg	ggtcaccagg	1920
cgcttttcca	agagaaggtc	atcaagactt	tggatttttc	cacacggggg	cgcgctgcgg	1980
ctgctgttgc	ttttttgagt	tttataaagg	ataaatggag	cgaagaaacc	catctgagcg	2040
gggggtacct	gctggatttt	ctggccatgc	atctgtggag	agcggttgtg	agacacaaga	2100
atcgctgct	actgttgtct	tccgtccgcc	cggcgataat	accgacggag	gagcagcagc	2160
agcagcagga	ggaagccagg	cggcgcgggc	aggagcagag	cccatggaac	ccgagagccg	2220
gcctggagcc	tcgggaatga	atgttgtaca	ggtggctgaa	ctgtatccag	aactgagacg	2280
cattttgaca	attacagagg	atgggcaggg	gttaaggagg	gttaaggagg	agcggggggc	2340
ttgtgaggct	acagaggagg	ctaggaatct	agcttttagc	ttaatgacca	gacaccgtcc	2400
tgagtgtatt	acttttcaac	agatcaagga	taattgcgct	aatgagcttg	atctgctggc	2460
gcagaagtat	tccatagagc	agctgaccac	ttactggctg	cagccagggg	atgattttga	2520
ggaggctatt	agggatatatg	caaagggtgg	acttaggcca	gattgcaagt	acaagatcag	2580
caaacttgta	aatatcagga	attgttgcta	cattttctggg	aacggggccg	aggtggagat	2640
agatacggag	gatagggtgg	ccttttagatg	tagcatgata	aatatgtggc	cgggggtgct	2700
tggcatggac	ggggtggtta	ttatgaatgt	aaggtttact	ggccccaatt	ttagcggtag	2760
ggttttcctg	gccaatacca	accttatcct	acacggtgta	agcttctatg	ggtttaacaa	2820
tacctgtgtg	gaagcctgga	ccgatgtaag	ggttcggggc	tgtgcctttt	actgctgctg	2880
gaaggggggtg	gtgtgtcgcc	ccaaaagcag	ggcttcaatt	aagaaatgcc	tctttgaaag	2940
gtgtaccttg	ggtatcctgt	ctgagggtaa	ctccagggtg	cgccacaatg	tggcctccga	3000
ctgtggttgc	ttcatgctag	tgaagagcgt	ggctgtgatt	aagcataaca	tggtagtggt	3060
caactgcgag	gacagggcct	ctcagatgct	gacctgctcg	gacggcaact	gtcacctgct	3120
gaagaccatt	cacgtagcca	gccactctcg	caaggcctgg	ccagtgtttg	agcataacat	3180
actgaccgcg	tgttccttgc	atttgggtaa	caggaggggg	gtgttcctac	cttaccaatg	3240

caatttgagt cactactaaga tattgcttga gcccgagagc atgtccaagg tgaacctgaa	3300
cgggggtgttt gacatgacca tgaagatctg gaagggtgctg aggtacgatg agacccgcac	3360
cagggtgcaga ccctgcgagt gtggcggtaa acatattagg aaccagcctg tgatgctgga	3420
tgtgaccgag gagctgaggg ccgatcactt ggtgctggcc tgcacccgcg ctgagtttg	3480
ctctagcgat gaagatacag attgaggtac tgaaatgtgt gggcgtggct taagggtggg	3540
aaagaatata taagggtggg gtcttatgta gttttgtatc tgttttgag cagccgccgc	3600
cgccatgagc accaactcgt ttgatggaag cattgtgagc tcatatttga caacgcgcat	3660
gcccccatgg gccggggtgc gtcagaatgt gatgggctcc agcattgatg gtcgccccgt	3720
cctgcccga aactctacta ccttgaccta cgagaccgtg tctggaacgc cgttgagagc	3780
tgcagcctcc gccgccgctt cagccgctgc agccaccgcc cgcgggattg tgactgactt	3840
tgctttcctg agcccgcttg caagcagtg cagcttccgt tcatccgcc gcgatgacaa	3900
gttgacggct cttttggcac aattggattc ttgacccgg gaacttaatg tcgtttctca	3960
gcagctgttg gatctgcgcc agcaggttcc tgccctgaag gcttcctccc ctccaatgc	4020
ggtttaaac ataaataaaa aaccagactc tgtttgatt tgatcaagc aagtgtcttg	4080
ctgtctttat ttaggggttt tgccgcgcgc gtagggccgg gaccagcggc ctcggtcgtt	4140
gagggtcctg tgtatttttt ccaggacgtg gtaaagggtga ctctggatgt tcagatacat	4200
gggcataagc ccgtctctgg ggtggaggtg gcaccactgc agagcttcat gctgcggggt	4260
ggtgtttag atgatccagt cgtagcagga gcgctgggcg tgggtgcctaa aaatgtcttt	4320
cagtagcaag ctgattgcca ggggcaggcc cttggtgtaa gtgtttacaa agcgggttaag	4380
ctgggatggg tgcatacgtg gggatatgag atgcactctg gactgtattt ttaggttggc	4440
tatgttccca gccatatccc tccggggatt catgttctgc agaaccacca gcacagtgtg	4500
tccggtgcac ttgggaaatt tgtcatgtag cttagaagga aatgcgtgga agaacttga	4560
gacgcccttg tgacctcaa gattttccat gcattcgtcc ataatgatgg caatgggccc	4620
acgggcggcg gcctgggcga agatatttct gggatcacta acgtcatagt tgtgttccag	4680
gatgagatcg tcataggcca tttttacaaa gcgcgggcgg aggggtgccag actgcggtat	4740
aatggttcca tccggcccag gggcgtagtt accctcacag atttgcatth cccacgcttt	4800
gagttcagat ggggggatca tgtctacctg cggggcgatg aagaaaacgg tttccggggt	4860
aggggagatc agctgggaag aaagcaggtt cctgagcagc tgcgacttac cgcagccggt	4920
gggcccgtaa atcacaccta ttaccgggtg caactggtag ttaagagagc tgcagctgcc	4980
gtcatccctg agcagggggg ccacttcgtt aagcatgtcc ctgactcgca tgttttcct	5040
gaccaaatac gccagaaggc gctcgcgcc cagcgatagc agttcttgca aggaagcaaa	5100
gtttttcaac ggtttgagac cgtccgcgt aggcattgctt ttgagcgttt gaccaagcag	5160

ttccaggcgg tcccacagct cggtcacctg ctctacggca tctcgatcca gcatactctcc	5220
tcgtttcgcg ggttggggcg gctttcgctg tacggcagta gtcggtgctc gtccagacgg	5280
gccagggtca tgtctttcca cgggcgcagg gtctctgca gcgtagtctg ggtcacggtg	5340
aaggggtgcg ctccgggctg cgcgctggcc aggggtgcgt tgaggctggt cctgctggtg	5400
ctgaagcgct gccggtcttc gccctgcgcg tcggccaggt agcatttgac catggtgtca	5460
tagtccagcc cctccgcggc gtggcccttg gcgcgcagct tgcccttgga ggaggcgcg	5520
cacgaggggc agtgcagact tttgagggcg tagagcttgg gcgcgagaaa taccgattcc	5580
ggggagtagg catccgcgcc gcaggccccc cagacggtct cgcattccac gagccaggtg	5640
agctctggcc gttcggggtc aaaaaccagg tttcccccatt gctttttgat gcgtttctta	5700
cctctggttt ccattgagccg gtgtccacgc tcggtgacga aaaggctgtc cgtgtccccg	5760
tatacagact tgagaggcct gtctctgagc ggtgttccgc ggtcctcctc gtatagaaac	5820
tcggaccact ctgagacaaa ggctcgcgtc caggccagca cgaaggaggc taagtgggag	5880
gggtagcggc cgttgtccac tagggggtcc actcgcctca ggggtgtgaag acacatgtcg	5940
ccctcttcgg catcaaggaa ggtgattggt ttgtaggtgt aggccacgtg accgggtggt	6000
cctgaagggg ggctataaaa ggggggtggg gcgcgttcgt cctcactctc ttccgcatcg	6060
ctgtctgoga gggccagctg ttggggtgag tactccctct gaaaagcggg catgaactct	6120
gcgcctaagat tgctcagttc caaaaacgag gaggattga tattcacctg gcccgcggtg	6180
atgcctttga ggggtggccg atccatctgg tcagaaaaga caatcttttt gttgtcaagc	6240
ttggtggcaa acgacccgta gagggcgttg gacagcaact tggcgatgga gcgcaggggt	6300
tggtttttgt cgcgatcggc gcgctccttg gccgcgatgt ttagctgcac gtattcgcgc	6360
gcaacgcacc gccattcggg aaagacggtg gtgcgctcgt cgggcaccag gtgcacgcgc	6420
caaccgcggc tgtgcagggt gacaagggtca acgctggtgg ctacctctcc gcgtaggcgc	6480
tcgttgggtcc agcagaggcg gccgcccttg cgcgagcaga atggcggtag ggggtctagc	6540
tgcgtctcgt ccggggggtc tgcgtccacg gtaaagaccc cgggcagcag gcgcgcgtcg	6600
aagtagtcta tcttgcatcc ttgcaagtct agcgcctgct gccatgcgcg ggcggcaagc	6660
gcgcgctcgt atgggttgag tgggggaccc catggcatgg ggtgggtgag cgcggaggcg	6720
tacatgccgc aaatgtcgta aacgtagagg ggctctctga gtattccaag atatgtaggg	6780
tagcatcttc caccgcggat gctggcgcgc acgtaatcgt atagtctgtg cgaggagcgc	6840
aggaggtcgg gaccgaggtt gctacgggcg ggctgctctg ctcggaagac tatctgcctg	6900
aagatggcat gtgagttgga tgatatggtt ggacgctgga agacgttgaa gctggcgtct	6960
gtgagacctc ccgcgtcacg cacgaaggag gcgtaggagt cgcgcagctt gttgaccagc	7020

tcggcggtga cctgcacgtc tagggcgag tagtccaggg tttccttgat gatgtcatac	7080
ttatcctgtc cctttttttt ccacagctcg cggttgagga caaactcttc gcggtctttc	7140
cagtactctt ggatcggaac ccggtcgcc tccgaacggt aagagcctag catgtagaac	7200
tggttgacgg cctggtaggg gcagcatccc ttttctacgg gtagcgcgta tgctgcgcg	7260
gccttcggga gcgaggtgtg ggtgagcgca aaggtgtccc tgaccatgac tttgaggtac	7320
tggtatttga agtcagtgtc gtcgcatccg ccctgctccc agagcaaaaa gtccgtgcgc	7380
tttttggaac gcggttttgg cagggcggaag gtgacatcgt tgaagagtat ctttccgcg	7440
cgaggcataa agttgcgtgt gatgcggaag ggtcccgga cctcggaacg gttgttaatt	7500
acctggcgcg cgagcacgat ctgctcaaag ccgttgatgt tgtggccac aatgtaaagt	7560
tccaagaagc gcgggatgcc cttgatggaa ggcaattttt taagttcctc gtaggtgagc	7620
tcttcagggg agctgagccc gtgctctgaa agggccaggt ctgcaagatg agggttggaa	7680
gcgacgaatg agctccacag gtcacgggcc attagcattt gcaggtggtc gcgaaaggtc	7740
ctaaactggc gacctatggc ctttttttct ggggtgatgc agtagaagggt aagcgggtct	7800
tgttcccagc ggtcccatcc aagggtcgcg gctaggtctc gcgcggcaggt cactagaggc	7860
tcctctccgc cgaacttcat gaccagcatg aagggcacga gctgcttccc aaaggccccc	7920
atccaagtat aggtctctac atcgtaggtg acaaagagac gctcgggtcg aggatgcgag	7980
ccgatcgga agaactggat ctcgccccac caattggagg agtggctatt gatgtggtga	8040
aagtagaagt ccctgcgacg ggccgaacac tcgtgctggc ttttgtaaaa acgtgcgcag	8100
tactggcagc ggtgcacggg ctgtacatcc tgcacgaggt tgacctgacg accgcgcaca	8160
aggaagcaga gtgggaattt gagccctcg cctggcggggt ttggctggtg gtcttctact	8220
tcggtgctt gtccctgacc gtctggtgc tcgaggggag ttacggtgga tcggaccacc	8280
acgccgcgcg agcccaaagt ccagatgtcc gcgcgcggcg gtcggagctt gatgacaaca	8340
tcgcgcagat gggagctgtc catggtctgg agctcccgcg gcgtcaggtc aggcgggagc	8400
tcctgcaggt ttacctcgca tagacgggtc agggcgcggg ctagatccag gtgataccta	8460
atttccaggg gctggttggg ggcgcgctcg atggcttgca agaggccgca tccccgcggc	8520
gcgactacgg taccgcgcgg cgggcggtgg gccgcggggg tgtccttgga tgatgcatct	8580
aaaagcgggt acgcgggcga gccccggag gtaggggggg ctccggaccc gccgggagag	8640
ggggcagggg cactgcggcg ccgcgcgcgg gcaggagctg gtgctgcgcg cgtaggttgc	8700
tggcgaacgc gacgacgcgg cggttgatct cctgaatctg gcgcctctgc gtgaagacga	8760
cgggcccggt gagcttgagc ctgaaagaga gttcgacaga atcaatttcg gtgtcgttga	8820
cggcgccctg gcgcaaaatc tcctgcacgt ctctgagtt gtcttgatag gcgatctcgg	8880
ccatgaactg ctcgatctct tcctcctgga gatctcccg tccggctcgc tccacggtgg	8940

ES 2 612 889 T3

cggcgaggtc gttggaaatg cgggccatga gctgcgagaa ggcgttgagg cctccctcgt	9000
tccagacgcg gctgtagacc acgccccctt cggcatcgcg ggcgcgcgcatg accacctgcg	9060
cgagattgag ctccacgtgc cgggcgaaga cggcgtagtt tcgcaggcgc tgaaagaggt	9120
agttgagggg ggtggcggtg tgttctgcc aagaagaagta cataaccag cgtcgcaacg	9180
tggattcgtt gatatcccc aaggcctcaa ggcgtccat ggcctcgtag aagtccacgg	9240
cgaagttgaa aaactgggag ttgcgcgcg acacggttaa ctctcctcc agaagacgga	9300
tgagctcggc gacagtgtcg cgcacctcgc gctcaaaggc tacaggggcc tcttcttctt	9360
cttcaatctc ctcttccata agggcctccc ctcttcttctt ttctggcggc ggtgggggag	9420
gggggacacg gcggcgacga cggcgacccg ggaggcggtc gacaaagcgc tcgatcatct	9480
ccccgcggcg acggcgcatg gtctcgggtga cggcgcgccg gttctcgcgg gggcgagtt	9540
ggaagacgcc gcccgtcatg tcccggttat gggttggcgg ggggctgcca tgcggcaggg	9600
atacggcgct aacgatgcat ctcaacaatt gttgtgtagg tactccgcgc cggagggacc	9660
tgagcgagtc cgcacgcacc ggatcggaaa acctctcgag aaaggcgtct aaccagtcac	9720
agtcgcaagg taggctgagc accgtggcgg gcggcagcgg gcggcggtcg gggttgttct	9780
tggcgagggt gctgctgatg atgtaattaa agtaggcggt cttgagacgg cggatggtcg	9840
acagaagcac catgtccttg ggtccggcct gctgaatgcg caggcggtcg gccatgcccc	9900
aggcttcgtt ttgacatcgg cgcaggctct tgtagtagtc ttgcatgagc ctttctaccg	9960
gcacttcttc ttctccttcc tcttgtcctg catctcttgc atctatcgtc gcggcggcgg	10020
cggagtttgg ccgtaggtgg cgcctcttcc ctcccatgcg tgtgaccccg aagccctca	10080
tcggctgaag cagggctagg tcggcgacaa cggcctcggc taatatggcc tgctgcacct	10140
gcgtgagggg agactggaag tcatccatgt ccacaaagcg gtggtatgcg cccgtgttga	10200
tgggtgaagt gcagttggcc ataacggacc agttaacggt ctggtgaccc ggctgcgaga	10260
gctcgggtga cctgagacgc gagtaagccc togagtcaaa tacgtagtcg ttgcaagtcc	10320
gcaccaggta ctggtatccc accaaaaagt gcggcggcgg ctggcggtag aggggcccagc	10380
gtaggggtgg cggggctccg ggggcgagat cttccaacat aaggcgatga tatccgtaga	10440
tgtacctgga catccaggtg atgccggcgg cgggtggtgga ggcgcgcgga aagtgcgga	10500
cgcggttcca gatgttgcgc agcgcaaaa agtgctccat ggtcgggacg ctctggccgg	10560
tcaggcgcgc gcaatcgtg acgctctaga ccgtgcaaaa ggagagcctg taagcgggca	10620
ctcttccgtg gtctggtgga taaattcgca agggatcat ggcggacgac cggggttcga	10680
gccccgtatc cggcgtccg ccgtgatcca tgcggttacc gcccgcggtg cgaaccacag	10740
tgtgcgacgt cagacaacgg gggagtgtc cttttggctt ccttcaggc gcggcggtg	10800

ctgcgctagc	ttttttggcc	actggccgcg	cgcagcgtaa	gcggttaggc	tgaaagcga	10860
aagcattaag	tggctcgctc	cctgtagccg	gagggttatt	ttccaagggt	tgagtcgcgg	10920
gacccccggt	tcgagtcctc	gaccggccgg	actgcggcga	acgggggttt	gcctccccgt	10980
catgcaagac	cccgttgca	aattcctccg	gaaacaggga	cgagcccctt	ttttgctttt	11040
cccagatgca	tccggtgctg	cggcagatgc	gccccctcc	tcagcagcgg	caagagcaag	11100
agcagcggca	gacatgcagg	gcacctccc	ctcctcctac	cgcgtcagga	ggggcgacat	11160
ccgcggttga	cgcggcagca	gatggtgatt	acgaaccccc	gcggcgccgg	gccccgact	11220
acctggactt	ggaggagggc	gagggcctgg	cgcggctagg	agcgccctct	cctgagcgg	11280
acccaagggt	gcagctgaag	cgtgatacgc	gtgaggcgta	cgtgccgcgg	cagaacctgt	11340
ttcgcgaccg	cgaggagag	gagcccgagg	agatgcggga	tcgaaagtcc	cacgcagggc	11400
gcgagctgcg	gcatggcctg	aatcgcgagc	ggttgctgcg	cgaggaggac	tttgagcccg	11460
acgcgcgaac	cgggattagt	cccgcgcgcg	cacacgtggc	ggccgcgcac	ctggtaaccg	11520
catacgagca	gacggtgaac	caggagatta	actttcaaaa	aagctttaac	aaccacgtgc	11580
gtacgcttgt	ggcgcgcgag	gaggtggcta	taggactgat	gcactctgtg	gactttgtaa	11640
gcgcgctgga	gcaaaaccca	aatagcaagc	cgcctcatggc	gcagctgttc	cttatagtgc	11700
agcacagcag	ggacaacgag	gcattcaggg	atgcgctgct	aaacatagta	gagcccgagg	11760
gccgctggct	gctcgatttg	ataaacatcc	tgacagagcat	agtgggtgcag	gagcgcagct	11820
tgagcctggc	tgacaaggtg	gccgccatca	actattccat	gcttagcctg	ggcaagtttt	11880
acgcccgcga	gatataccat	acctctaacg	ttcccataga	caaggaggtg	aagatcgagg	11940
ggttctacat	gcgcagggcg	ctgaagggtc	ttaccttgag	cgacgacctg	ggcgtttatc	12000
gcaacgagcg	catccacaag	gccgtgagcg	tgagccggcg	gcgcgagctc	agcgaccgcg	12060
agctgatgca	cagcctgcaa	agggccctgg	ctggcacggg	cagcggcgat	agagaggccg	12120
agtccactct	tgacgcgggc	gctgacctgc	gctgggcccc	aagccgacgc	gccctggagg	12180
cagctggggc	eggacctggg	ctggcggtgg	caccgcgcgc	cgcctggcaac	gtcggcggcg	12240
tggaggaata	tgacgaggac	gatgagtacg	agccagagga	cggcgagtac	taagcgggtg	12300
tgtttctgat	cagatgatgc	aagacgcaac	ggaccggcg	gtgcgggcgg	cgcctgcagag	12360
ccagccgtcc	ggccttaact	ccacggacga	ctggcgccag	gtcatggacc	gcatcatgtc	12420
gctgactgcg	cgcaatcctg	acgcgttccg	gcagcagccg	caggccaacc	ggetctccgc	12480
aattctggaa	gcggtggtcc	cggcgcgcg	aaaccccacg	cacgagaagg	tgctggcgat	12540
cgtaaacgcg	ctggccgaaa	acagggccat	ccggcccgcg	gagggccggc	tggctctacga	12600
cgcgctgctt	cagcgcgtgg	ctcgttacaa	cagcggcaac	gtgcagacca	acctggaccg	12660
gctggtgggg	gatgtgcgcg	aggccgtggc	gcagcgtgag	cgcgcgcagc	agcagggcaa	12720

ES 2 612 889 T3

cctgggctcc	atggttgac	taaacgcctt	cctgagtaca	cagcccgcca	acgtgccg	12780
gggacaggag	gactacacca	actttgtgag	cgcactgcg	ctaattggtga	ctgagacacc	12840
gcaaagtgag	gtgtaccagt	ctgggccaga	ctatTTTTTt	cagaccagta	gacaaggcct	12900
gcagaccgta	aacctgagcc	aggctttcaa	aaacttgcag	gggctgtggg	gggtgccggc	12960
tcccacaggc	gaccgcgcga	ccgtgtctag	cttgctgacg	cccaactcgc	gcctgttgct	13020
gctgctaata	gcgcccttca	cggacagtgg	cagcgtgtcc	cgggacacat	acctaggtca	13080
cttgctgaca	ctgtaccg	aggccatagg	tcaggcgcat	gtggacgagc	atactttcca	13140
ggagattaca	agtgtcagcc	gcgcgctggg	gcaggaggac	acgggcagcc	tggaggcaac	13200
cctaaactac	ctgctgacca	accggcggca	gaagatcccc	tcgttgccaca	gtttaaacag	13260
cgaggaggag	cgcatTTTTg	gctacgtgca	gcagagcgtg	agccttaacc	tgatgcgcga	13320
cggggtaacg	cccagcgtgg	cgttgacat	gaccgcgcgc	aacatggaac	cgggcatgta	13380
tgcctcaaac	cggcgttta	tcaaccgcct	aatggactac	ttgcatcgcg	cggccgccgt	13440
gaaccccgag	tatttcacca	atgccatctt	gaacccgcac	tggctaccgc	cccctggttt	13500
ctacaccggg	ggattcgagg	tgcccgaggg	taacgatgga	ttcctctggg	acgacataga	13560
cgacagcgtg	ttttccccgc	aaccgcagac	cctgctagag	ttgcaacagc	gcgagcaggc	13620
agaggcggcg	ctgcgaaagg	aaagcttccg	caggccaagc	agcttgctccg	atctaggcgc	13680
tgcggccccg	cggtcagatg	ctagtagccc	atttccaagc	ttgatagggt	ctcttaccag	13740
cactcgcacc	accgcgccgc	gcctgctggg	cgaggaggag	tacctaaaca	actcgtgct	13800
gcagccgcag	cgcgaaaaaa	acctgcctcc	ggcatttccc	aacaacggga	tagagagcct	13860
agtggacaag	atgagtagat	ggaagacgta	cgcgcaggag	cacagggacg	tgccaggccc	13920
gcgcccgccc	accgctcgtc	aaaggcacga	ccgtcagcgg	ggtctggtgt	gggaggacga	13980
tgactcggca	gacgacagca	gcgtcctgga	tttgggaggg	agtggcaacc	cgtttgcgca	14040
ccttcgcccc	aggctgggga	gaatgtttta	aaaaaaaaaa	agcatgatgc	aaaataaaaa	14100
actcaccaag	gccatggcac	cgagcgttgg	ttttcttgta	ttccccttag	tatgcggcgc	14160
gcggcgatgt	atgaggaagg	tcctcctccc	tcctacgaga	gtgtgggtgag	cgcggcgcca	14220
gtggcgcgcg	cgtgggttc	tcccttcgat	gctcccctgg	accgcgcgtt	tgtgcctccg	14280
cggtagctgc	ggcctaccg	ggggagaaac	agcatccgtt	actctgagtt	ggcaccctta	14340
ttcgacacca	cccgtgtgta	cctggtggac	aacaagtcaa	cggatgtggc	atccctgaac	14400
taccagaacg	accacagcaa	ctttctgacc	acggtcatte	aaaacaatga	ctacagccc	14460
ggggaggcaa	gcacacagac	catcaatctt	gacgaccggt	cgcactgggg	cggcgacctg	14520
aaaaccatcc	tgcataccaa	catgccaaat	gtgaacgagt	tcattgtttac	caataagttt	14580

aaggcgcggg	tgatggtgtc	gcgcttgcc	actaaggaca	atcaggtgga	gctgaaatac	14640
gagtgggtgg	agttcacgct	gcccagggc	aactactccg	agaccatgac	catagacctt	14700
atgaacaacg	cgatcgtgga	gcactacttg	aaagtgggca	gacagaacgg	ggttctggaa	14760
agcgacatcg	gggtaaagtt	tgacacccgc	aacttcagac	tggggtttga	ccccgtcact	14820
ggtcttgtca	tgcttggggt	atatacaaac	gaagccttcc	atccagacat	cattttgctg	14880
ccaggatgcg	gggtggactt	caccacagc	cgcttgagca	acttggtggg	catccgcaag	14940
cggcaaccct	tccaggaggg	ctttaggatc	acctacgatg	atctggaggg	tggtaacatt	15000
cccgcactgt	tggatgtgga	cgctaccag	gcgagcttga	aagatgacac	cgaacagggc	15060
gggggtggcg	caggcggcag	caacagcagt	ggcagcggcg	cggaagagaa	ctccaacgcg	15120
gcagccgcgg	caatgcagcc	ggtggaggac	atgaacgatc	atgccattcg	cggcgacacc	15180
tttgcacac	gggctgagga	gaagcgcgt	gaggccgaag	cagcggccga	agctgccgcc	15240
cccgtgcgc	aaccgaggt	cgagaagcct	cagaagaaac	cggatgatcaa	accctgaca	15300
gaggacagca	agaaacgcag	ttacaacct	ataagcaatg	acagcacctt	caccagtac	15360
cgcagctggt	accttgcata	caactacggc	gacctcaga	ccggaatccg	ctcatggacc	15420
ctgctttgca	ctcctgacgt	aacctgcggc	tggagcagg	tctactggtc	gttgccagac	15480
atgatgcaag	acccgtgac	cttccgctcc	acgcgccaga	tcagcaactt	tccggtggtg	15540
ggcgcgagc	tgttccccgt	gcactccaag	agcttctaca	acgaccaggc	cgtctactcc	15600
caactcatcc	gccagtttac	ctctctgacc	cacgtgttca	atcgctttcc	cgagaaccag	15660
atthtggcgc	gcccgcagc	ccccaccatc	accacogtca	gtgaaaacgt	tcctgctctc	15720
acagatcacg	ggacgctacc	gctgcgcaac	agcatcggag	gagtcacgcg	agtgaccatt	15780
actgacgcc	gacgcgcac	ctgccctac	gtttacaagg	ccctgggcat	agtctcgccg	15840
cgcgtccat	cgagccgcac	tttttgagca	agcatgtcca	tccttatatac	gcccagcaat	15900
aacacaggct	ggggcctgcg	cttcccaagc	aagatgtttg	gcggggccaa	gaagcgctcc	15960
gaccaacacc	cagtgcgcgt	gcgcgggcac	taccgcgcgc	cctggggcgc	gcacaaacgc	16020
ggccgcactg	ggcgaccac	cgtcgatgac	gccatcgacg	cgggtggtgga	ggaggcgcg	16080
aactacacgc	ccacgcccgc	accagtgtcc	acagtggacg	cggccattca	gaccgtggtg	16140
cgcggagccc	ggcgctatgc	taaaatgaag	agacggcgga	ggcgcgtagc	acgtcgccac	16200
cgcgcgcgac	ccggcactgc	cgcceaacgc	gcggcgggcg	ccctgcttaa	ccgcgcacgt	16260
cgcacgggcc	gacggcgggc	catgcgggcc	gctcgaaggc	tggccgcggg	tattgtcact	16320
gtgcccccca	ggtccaggcg	acgagcggcc	gccgcagcag	ccgcggccat	tagtgctatg	16380
actcagggtc	gcaggggcaa	cgtgtattgg	gtgcgcgact	cggttagcgg	cctgcgcgtg	16440
cccgtgcgca	cccgcgcgc	gcgcaactag	attgcaagaa	aaaactactt	agactcgta	16500

ES 2 612 889 T3

tgttgatatgt atccagcggc ggcggcggc aacgaagcta tgtccaagcg caaaatcaaa	16560
gaagagatgc tccaggtcat cgcgcggag atctatggcc ccccgagaa ggaagagcag	16620
gattacaagc cccgaaagct aaagcgggtc aaaaagaaaa agaaagatga tgatgatgaa	16680
cttgacgacg aggtggaact gctgcacgct accgcgccc ggcgacgggt acagtggaaa	16740
ggcgcgacgc taaaacgtgt ttgacgccc ggcaccaccg tagtctttac gcccggtgag	16800
cgctccaccc gcacctacaa gcgcgtgtat gatgaggtgt acggcgacga ggacctgctt	16860
gagcaggcca acgagcgct cggggagttt gcctacggaa agcggcataa ggacatgctg	16920
gcgttgccgc tggacgaggg caacccaaca cctagcctaa agcccgtaac actgcagcag	16980
gtgctgcccg cgcttgaccc gtccgaagaa aagcgcggcc taaagcgcga gtctggtgac	17040
ttggcaccca ccgtgcagct gatggtaccc aagcgccagc gactggaaga tgtcttgaa	17100
aaaatgaccg tggaaacctg gctggagccc gaggtccgcg tgcggccaat caagcaggtg	17160
gcgcggggac tgggcgtgca gaccgtggac gttcagatac ccactaccag tagcaccagt	17220
attgccaccg ccacagaggg catggagaca caaacgtccc cggttgctc agcgggtggc	17280
gatgcccgcg tgcaggcggt cgctgcggcc gcgtccaaga cctctacgga ggtgcaaacg	17340
gaccctgga tgtttcgct ttacgcccc cggcgcccgc gcggttcgag gaagtacggc	17400
gcgcgcagcg cgtactgccc cgaatatgccc ctacatcctt ccattgccc tcccccgcc	17460
tatcgtggct acacctaccg cccagaaga cgagcaacta cccgacgccg aaccaccact	17520
ggaaccgcc gccgcgctc ccgtcgccag ccgtgctgg ccccgatttc cgtgcgcagg	17580
gtggctcgcg aaggaggcag gaccctggtg ctgccaacag cgcgctacca cccagcatc	17640
gtttaaaagc cggctcttgt ggttcttgca gatatggccc tcacctgccg cctccgtttc	17700
ccggtgcccg gattccgagg aagaatgcac cgtaggaggg gcatggcccg ccacggcctg	17760
acgggcggca tgcgtcgtgc gcaccaccg cgggcgcgcg cgtcgccaccg tcgcatgcgc	17820
ggcggtatcc tgcacctcct tattccactg atcgccgcgg cgattggcg cgtgcccgga	17880
attgcatccg tggccttgca ggcgcagaga cactgattaa aaacaagttg catgtggaaa	17940
aatcaaaata aaaagtctg actctcacgc tcgcttggtc ctgtaactat ttgtagaat	18000
ggaagacatc aactttgct ctctggcccc gcgacacggc tcgcgcccgt tcatgggaaa	18060
ctggcaagat atcggcacca gcaatatgag cgggtggcgcc ttcagctggg gctcgctgtg	18120
gagcggcatt aaaaatttcg gttccaccgt taagaactat ggcagcaagg cctggaacag	18180
cagcacaggc cagatgctga gggataagtt gaaagagcaa aatttccaac aaaaggtggt	18240
agatggcctg gcctctggca ttagcggggg ggtggacctg gcccaaccagg cagtgcaaaa	18300
taagattaac agtaagcttg atccccgcc tccgtagag gagcctccac cggccgtgga	18360

gacagtgtct ccagaggggc gtggcgaaaa gcgtccgcgc cccgacaggg aagaaactct	18420
ggtgacgcaa atagacgagc ctccctcgta cgaggaggca ctaaagcaag gcctgcccac	18480
cacccgtccc atcgcgcccc tggctaccgg agtgctgggc cagcacacac ccgtaacgct	18540
ggacctgect cccccgcgcg acaccagca gaaacctgtg ctgccaggcc cgaccgccgt	18600
tgttgtaacc cgtcctagcc gcgcgtccct gcgcgcgcgc gccagcggtc cgcgatcggt	18660
gcggcccgta gccagtggca actggcaaag cactactgaac agcatcgtgg gtctgggggt	18720
gcaatccctg aagcgcgcgc gatgcttctg aatagctaac gtgtcgtatg tgtgtcatgt	18780
atgcgtccat gtcgcgcgca gaggagctgc tgagccgcgc cgcgcgccgt ttccaagatg	18840
gctacccctt cgatgatgcc gcagtggctt tacatgcaca tctcgggcca ggacgcctcg	18900
gagtacctga gccccgggct ggtgcagttt gcccgcgcca ccgagacgta cttcagcctg	18960
aataacaagt ttagaaaccc caccgtggcg cctacgcacg acgtgaccac agaccgggtcc	19020
cagcgtttga cgctgcgggt catccctgtg gaccgtgagg atactgcgta ctcgtacaag	19080
gcgcgggtta ccctagctgt ggggtgataac cgtgtgctgg acatggcttc cactactttt	19140
gacatccgcg gcgtgctgga caggggccct acttttaagc cctactctgg cactgcctac	19200
aacgcctctg ctcccaaggg tgccccaat ccttgogaat gggatgaagc tgctactgct	19260
cttgaaataa acctagaaga agaggacgat gacaacgaag acgaagtaga cgagcaagct	19320
gagcagcaaa aaactcacgt atttgggcag gcgccttatt ctggtataaa tattacaaag	19380
gaggggtattc aaataggtgt cgaaggtcaa acacctaaat atgccgataa aacatttcaa	19440
cctgaacctc aaataggaga atctcagtgg taogaaaactg aaattaatca tgcagctggg	19500
agagtcccta aaaagactac cccaatgaaa ccatgttacg gttcatatgc aaaaccaca	19560
aatgaaaatg gagggcaagg cattcttgta aagcaacaaa atggaaagct agaaagtcaa	19620
gtggaaatgc aatttttctc aactactgag gcgaccgcag gcaatggtga taacttgact	19680
cctaaagtgg tattgtacag tgaagatgta gatatagaaa cccagacac tcatatttct	19740
tacatgcccc ctattaagga aggtaaactc cgagaactaa tgggccaaca atctatgccc	19800
aacaggccta attacattgc ttttagggac aattttattg gtctaagtga ttacaacagc	19860
acgggtaata tgggtgttct ggccggccaa gcacgcagc tgaatgctgt tgtagatttg	19920
caagacagaa acacagagct ttcataccag cttttgcttg attccattgg tgatagaacc	19980
aggtactttt ctatgtggaa tcaggctgtt gacagctatg atccagatgt tagaattatt	20040
gaaaatcatg gaactgaaga tgaacttcca aattactgct ttccactggg aggtgtgatt	20100
aatacagaga ctcttaccaa ggtaaaacct aaaacaggtc aggaaaatgg atgggaaaaa	20160
gatgctacag aattttcaga taaaaatgaa ataagagttg gaaataatth tgccatggaa	20220
atcaatctaa atgccaacct gtggagaaat ttctgtact ccaacatagc gctgtatttg	20280

ES 2 612 889 T3

cccgacaagc	taaagtacag	tccttccaac	gtaaaaat	ctgataaacc	aaacacctac	20340
gactacatga	acaagcgagt	gggtggctccc	gggttagtgg	actgctacat	taaccttgga	20400
gcacgctggt	cccttgacta	tatggacaac	gtcaacccat	ttaaccacca	ccgcaatgct	20460
ggcctgogct	accgctcaat	gttgctgggc	aatggctgct	atgtgccctt	ccacatccag	20520
gtgcctcaga	agttctttgc	cattaaaaac	ctccttctcc	tgccgggctc	atacacctac	20580
gagtggaaact	tcaggaagga	tgtaacatg	gttctgcaga	gctccctagg	aatgaccta	20640
agggttgacg	gagccagcat	taagtttgat	agcatttgcc	tttacgccac	cttcttcccc	20700
atggcccaca	acaccgcctc	cacgcttgag	gccatgctta	gaaacgacac	caacgaccag	20760
tcctttaacg	actatctctc	cggcgccaac	atgctctacc	ctatacccg	caacgctacc	20820
aacgtgcccc	tatccatccc	ctcccgcaac	tggcgggctt	tccgcggtg	ggccttcacg	20880
cgccttaaga	ctaaggaaac	cccatcactg	ggctcgggct	acgaccctta	ttacacctac	20940
tctggctcta	tacctacct	agatggaacc	ttttacctca	accacacctt	taagaagggtg	21000
gccattacct	ttgactcttc	tgtcagctgg	cctggcaatg	accgcctgct	tacccccaac	21060
gagtttgaaa	ttaagcgctc	agttgacggg	gagggttaca	acgttgccca	gtgtaacatg	21120
accaaagact	ggttcctggt	acaaatgcta	gctaactaca	acattggcta	ccagggtctc	21180
tatatcccaag	agagctacaa	ggaccgcctg	tactccttct	ttagaaaactt	ccagcccatg	21240
agccgtcagg	tggtggatga	tactaaatac	aaggactacc	aacagggtggg	catcctacac	21300
caacacaaca	actctggatt	tgttggctac	cttgccccca	ccatgcgcga	aggacaggcc	21360
taccttgcta	acttccccta	tccgcttata	ggcaagaccg	cagttgacag	cattaccacg	21420
aaaaagtttc	tttgcgatcg	caccctttgg	cgcaccccat	tctccagtaa	ctttatgtcc	21480
atgggcgcac	tcacagacct	gggcctaaac	cttctctacg	ccaactccgc	ccacgcgcta	21540
gacatgactt	ttgaggtgga	tcccatggac	gagcccaccc	ttctttatgt	tttgtttgaa	21600
gtctttgacg	tggtccgtgt	gcaccggccg	caccgcggcg	tcacgcgaaac	cgtgtacctg	21660
cgcacgccct	tctcgcccg	caacgccaca	acataaagaa	gcaagcaaca	tcaacaacag	21720
ctgccgccat	gggtccaggt	gagcaggaac	tgaaagccat	tgtcaaagat	cttggttgtg	21780
ggccatattt	tttgggcacc	tatgacaagc	gctttccagg	ctttgtttct	ccacacaagc	21840
tgcctgcgc	catagtcaat	acggccggtc	gcgagactgg	gggcgtacac	tggtatggcct	21900
ttgcctggaa	cccgcactca	aaaacatgct	acctctttga	gccctttggc	ttttctgacc	21960
agcgactcaa	gcagggttac	cagtttgagt	acgagtcact	cctgcgcgct	agcgccattg	22020
cttcttcccc	cgcacgctgt	ataacgctgg	aaaagtccac	ccaaagcgta	caggggcccc	22080
actcggccgc	ctgtggacta	ttctgctgca	tgtttctcca	cgcctttgcc	aactggcccc	22140

aaactcccat	ggatcacaac	cccaccatga	accttattac	cggggtaccc	aactccatgc	22200
tcaacagtc	ccaggtacag	cccaccctgc	gtcgcaacca	ggaacagctc	tacagcttcc	22260
tggagcgcca	ctcgccctac	ttccgcagcc	acagtgcgca	gattaggagc	gccacttctt	22320
tttgtcactt	gaaaaacatg	taaaaataat	gtactagaga	cactttcaat	aaaggcaaat	22380
gcttttattt	gtacactctc	gggtgattat	ttaccccccac	ccttgccgtc	tcgcgccgtt	22440
aaaaatcaaa	ggggttctgc	cgcgcacgc	tatgcgccac	tggcagggac	acgttgcgat	22500
actggtgttt	agtgcctcac	ttaaactcag	gcacaacccat	ccgcggcagc	tcggtgaagt	22560
tttcactcca	caggctgcgc	accatcacca	acgcgtttag	caggtcgggc	gccgatatac	22620
tgaagtgcga	gttggggcct	ccgcctgcg	cgcgcgagtt	gcgatacaca	gggttgcagc	22680
actggaacac	tatcagcgcc	gggtggtgca	cgtgcgccag	cacgctcttg	tcggagatca	22740
gatccgcgtc	caggctctcc	gcgttgctca	gggcgaacgg	agtcaacttt	ggtagctgcc	22800
ttcccaaaaa	gggcgcgtgc	ccaggctttg	agttgcactc	gcaccgtagt	ggcatcaaaa	22860
ggtgacogtg	cccggtctgg	gcgttaggat	acagcgccctg	cataaaagcc	ttgatctgct	22920
taaaagccac	ctgagccttt	gcgccttcag	agaagaacat	gccgcaagac	ttgccggaaa	22980
actgattggc	gggacaggcc	gcgtcgtgca	cgcagcacct	tcgctcggtg	ttggagatct	23040
gcaccacatt	tcggccccac	cggttcttca	cgatcttggc	cttgctagac	tgctccttca	23100
gcgcgcgctg	cccgttttcg	ctcgtcacat	ccatttcaat	cacgtgctcc	ttatttatca	23160
taatgcttcc	gtgtagacac	ttaagctcgc	cttcgatctc	agcgcagcgg	tcagaccaca	23220
acgcgcagcc	cgtgggctcg	tgatgcttgt	aggtcacctc	tgcaaacgac	tcaggtacg	23280
cctgcaggaa	tcgccccatc	atcgtcacia	aggtcttggt	gctgggtgaag	gtcagctgca	23340
accgcgggtg	ctcctcgttc	agccaggctc	tgcatagcgc	cgcagagct	tcacttggt	23400
caggcagtag	tttgaagttc	gcctttagat	cgttatccac	gtggtacttg	tcctacagcg	23460
cgcgcgcagc	ctccatgcc	ttctcccaag	cagacacgat	cggcacactc	agcgggttca	23520
tcaccgtaat	ttcactttcc	gcttcgctgg	gctcttcctc	ttcctcttgc	gtccgcatac	23580
cacgcgccac	tgggtcgtct	tcattcagcc	gccgcactgt	gcgcttacct	cctttgccat	23640
gcttgattag	caccggtggg	ttgctgaaac	ccaccatttg	tagcgccaca	tcttctcttt	23700
cttcctcgct	gtccacgatt	acctctgggt	atggcgggcg	ctcgggcttg	ggagaagggc	23760
gcttcttttt	cttcttgggc	gcaatggcca	aatccgcgc	cagagtcgat	ggccgcgggc	23820
tgggtgtgcg	gggcaccagc	gcgtcttggt	atgagtcttc	ctcgtcctcg	gactcgatac	23880
gccgcctcat	ccgctttttt	gggggcgcgc	ggggagcgcg	cggcgacggg	gacggggacg	23940
acacgtcctc	catggttggg	ggacgtcgcg	ccgcaccgcg	tcgcgcctcg	ggggtggttt	24000
cgcgctgctc	ctcttcccca	ctggccattt	ccttctccta	taggcagaaa	aagatcatgg	24060

ES 2 612 889 T3

agtcagtcga	gaagaaggac	agcctaaccg	ccccctctga	gttcgccacc	accgcctcca	24120
ccgatgccgc	caacgcgcct	accaccttcc	ccgtcgaggc	acccccgctt	gaggaggagg	24180
aagtgattat	cgagcaggac	ccaggttttg	taagcgaaga	cgacgaggac	cgctcagtac	24240
caacagagga	taaaaagcaa	gaccaggaca	acgcagaggc	aaacgaggaa	caagtcgggc	24300
ggggggacga	aaggcatggc	gactacctag	atgtgggaga	cgacgtgctg	ttgaagcatc	24360
tgcagcgcca	gtgcgccatt	atctgcgacg	cgttgcaaga	gcgcagcgat	gtgcccctcg	24420
ccatagcgga	tgtcagcctt	gcctacgaac	gccacctatt	ctcacgcgcg	gtacccccca	24480
aacgccaaaga	aaacggcaca	tgcgagccca	acccgcgcct	caacttctac	cccgtatttg	24540
ccgtgccaga	ggtgcttgcc	acctatcaca	tctttttcca	aaactgcaag	ataccctat	24600
cctgcctgic	caaccgcagc	cgagcggaca	agcagctggc	cttgccggcag	ggcgctgtca	24660
tacctgatat	cgccctcgctc	aacgaagtgc	caaaaatctt	tgagggtctt	ggacgcgacg	24720
agaagcgcg	ggcaaacgct	ctgcaacagg	aaaacagcga	aaatgaaagt	cactctggag	24780
tggttggtga	actcgagggt	gacaacgcgc	gcctagccgt	actaaaacgc	agcatcgagg	24840
tcaccacatt	tgccctaccg	gcacttaacc	taccccccaa	ggcatgagc	acagtcatga	24900
gtgagctgat	cgtgcgccgt	gcgcagcccc	tggagaggga	tgcaaatttg	caagaacaaa	24960
cagaggaggg	cctacccgca	gttgggcgacg	agcagctagc	gcgctggctt	caaacgcgag	25020
agcctgccga	cttgaggagg	cgacgcaaac	taatgatggc	cgagtgctc	gttaccgtgg	25080
agcttgagtg	catgcagcgg	ttctttgctg	acccggagat	gcagcgcaag	ctagaggaaa	25140
cattgcacta	caccttttga	cagggtctag	tacgccaggc	ctgcaagatc	tccaacgtgg	25200
agctctgcaa	cctggtctcc	taccttgga	ttttgcacga	aaaccgcctt	gggcaaaaacg	25260
tgcttcattc	cacgctcaag	ggcgaggcgc	gccgcgacta	cgtccgcgac	tgcgtttact	25320
tatttctatg	ctacacctgg	cagacggcca	tgggcgtttg	gcagcagtg	ttggaggagt	25380
gcaacctcaa	ggagctgcag	aaactgctaa	agcaaaaactt	gaaggaccta	tggacggcct	25440
tcaacgagcg	ctccgtggcc	gcgcacctgg	cggacatcat	tttccccgaa	cgcctgctta	25500
aaaccctgca	acagggtctg	ccagacttca	ccagtcaaag	catgttgca	aacttttagga	25560
actttatcct	agagcgctca	ggaatcttgc	cgcgcacctg	ctgtgcactt	cctagcgact	25620
ttgtgcccat	taagtaccgc	gaatgccctc	cgcgcgtttg	gggccactgc	taccttctgc	25680
agctagccaa	ctaccttgcc	taccactctg	acataatgga	agacgtgagc	ggtgacggtc	25740
tactggagtg	tcactgtcgc	tgcaacctat	gcaccccgca	ccgctccctg	gtttgcaatt	25800
cgcagctgct	taacgaaagt	caaattatcg	gtacctttga	gctgcagggt	ccctcgccctg	25860
acgaaaagtc	cgcggctccg	gggttgaaac	tcactccggg	gctgtggacg	tcggcttacc	25920

ttcgcaaat	tgtacctgag	gactaccacg	cccacgagat	taggtttctac	gaagaccaat	25980
cccgcccgcc	aaatgcgag	cttaccgcct	gcgtcattac	ccagggccac	attotttgcc	26040
aattgcaagc	catcaacaaa	gcccgcgaag	agttttctgct	acgaaaggga	cggggggttt	26100
acttggaacc	ccagtcgggc	gaggagctca	acccaatccc	cccgccggcg	cagccctatc	26160
agcagcagcc	gcggggccctt	gcttcccagg	atggcaccca	aaaagaagct	gcagctgccg	26220
ccgccaccca	cgagcgagga	ggaatactgg	gacagtcagg	cagaggaggt	tttggaagag	26280
gaggaggagg	acatgatgga	agactgggag	agcctagacg	aggaagcttc	cgaggtcgaa	26340
gaggtgtcag	acgaaacacc	gtcaccctcg	gtcgcattcc	cctcgccggc	gccccagaaa	26400
tcggcaaccg	gttcagcat	ggctacaacc	tcgcctctc	aggcgccg	ggcactgcc	26460
gttcgcccag	ccaaccgtag	atgggacacc	actggaacca	gggcccgtaa	gtccaagcag	26520
ccgcgcgcgt	tagcccaaga	gcaacaacag	cgccaaggct	accgctcatg	gcgcggggcac	26580
aagaacgcc	tagttgcttg	cttgcaagac	tgtgggggca	acatctcctt	cgcccgccgc	26640
tttcttctct	accatcacgg	cgtggccttc	ccccgtaaca	tcctgcatta	ctaccgtcat	26700
ctctacagcc	catactgcac	cggcggcagc	ggcagcggca	gcaacagcag	cgccacaca	26760
gaagcaaagg	cgaccggata	gcaagactct	gacaaagccc	aagaaatcca	cagcggcggc	26820
agcagcagga	ggaggagcgc	tgcgtctggc	gcccacgaa	cccgatcga	cccgcgagct	26880
tagaaacagg	atttttccca	ctctgtatgc	tatatattcaa	cagagcaggg	gccaagaaca	26940
agagctgaaa	ataaaaaaca	ggtctctggc	atccctcacc	cgcagctgcc	tgtatcacia	27000
aagcgaagat	cagcttcggc	gcacgctgga	agacggggag	gctctcttca	gtaaaatactg	27060
cgcgctgact	cttaaggact	agtttcggc	cctttctcaa	atttaaggcg	gaaaactacg	27120
tcctctccag	cgccacacc	cggcggcagc	acctgtcgtc	agcgccatta	tgagcaagga	27180
aattcccacg	ccctacatgt	ggagttacca	gccacaaatg	ggacttgccg	ctggagctgc	27240
ccaagactac	tcaaccgaa	taaactacat	gagcgggga	ccccacatga	tatcccggt	27300
caacggaatc	cgcgcccacc	gaaaccgaat	tctcttgga	caggcggtta	ttaccaccac	27360
acctcgtaat	aaccttaatc	cccgtagttg	gcccgtgcc	ctggtgtacc	aggaaagtcc	27420
cgtcccacc	actgtggtac	ttcccagaga	cgcccaggcc	gaagttcaga	tgactaactc	27480
agggcgcgag	cttgccggcg	gctttcgtca	cagggtgcgg	tcgcccgggc	aggggtataac	27540
tcacctgaca	atcagagggc	gaggtattca	gctcaacgac	gagtcggtga	gctcctcgct	27600
tggctctcgt	ccggacggga	catttcagat	cggcggcgcc	ggcgctctt	cattcacgcc	27660
tcgtcaggca	atcctaactc	tgacagacctc	gtcctctgag	ccgcgctctg	gaggcattgg	27720
aactctgcaa	tttattgagg	agtttggtgc	atcggtctac	tttaaccctt	tctggggacc	27780
tcccgccac	tatccggatc	aatttattcc	taactttgac	gcggtaaagg	actcggcgga	27840

ES 2 612 889 T3

tggctacgac tgaatgttaa gtggagagggc agagcaactg cgctgaaac acctgggtcca	27900
ctgtcgccgc cacaagtgtt ttgcccgcga ctccggtgag ttttgctact ttgaattgcc	27960
cgaggatcat atcgaggggc cggcgccagg cgtccggctt accgcccagg gagagcttgc	28020
ccgtagcctg attcgggagt ttaccacgag cccctgtcta gttgagcggg acaggggacc	28080
ctgtgttctc actgtgattt gcaactgtcc taacctgga ttacatcaag atctttgttg	28140
ccatctctgt gctgagtata ataaatacag aaattaaaat atactggggc tctatcgcc	28200
atcctgtaaa cgccaccgtc ttaccccgcc caagcaaacc aaggcgaacc ttacctgga	28260
cttttaacat ctctccctct gtgatttaca acagtttcaa ccagacgga gtgagtctac	28320
gagagaacct ctccgagctc agctactcca tcagaaaaa caccacctc cttacctgc	28380
gggaacgtac gatgtggctg cagagcctgc tgctcttggg cactgtggcc tgcagcatct	28440
ctgcaccgc ccgctcgccc agccccagca cgcagcctg ggagcatgtg aatgccatcc	28500
aggagggccc gcgtctcctg aacctgagta gagacactgc tgctgagatg aatgaaacag	28560
tagaagtcat ctcaaaaatg tttgacctc aggagccgac ctgcctacag acccgctgg	28620
agctgtacaa gcagggcctg cggggcagcc tcaccaagct caagggcccc ttgaccatga	28680
tggccagcca ctacaagcag cactgccctc caaccccgga aacttctgt gcaaccaga	28740
ctatcacctt tgaagtttc aaagagaacc tgaaggactt tctgcttgc atccctttg	28800
actgtggga gccagtccag gagtgacaat tgactctatg tgggatatgc tccagcgta	28860
caaccttgaa gtcaggcttc ctggatgtca gcatctgact ttggccagca cctgtccgc	28920
ggatttgttc cagtccaact acagcgaccc accctaacag agatgaccaa cacaaccaac	28980
gcggccgccc ctaccgact tacatctacc acaaatacac cccaagtttc tgcctttgc	29040
aataactggg ataacttggg catgtggtg ttctccatag cgcttatgtt tgtatgcctt	29100
attattatgt ggctcatctg ctgcctaaag cgcaaacgcg cccgaccacc catctatagt	29160
cccatcattg tgctacaccc aaacaatgat ggaatccata gattggacgg actgaaacac	29220
atgttctttt ctcttacagt atgattaaat gagacatgat tctcagagt tttatattac	29280
tgacccttgt tgcgttttt tgtgcgtgct ccacattggc tgcggtttct cacatcgaag	29340
tagactgcat tccagccttc acagtctatt tgctttacgg atttgtcacc ctacgctca	29400
tctgcagcct catcactgtg gtcacgcct ttatccagtg cattgactgg gtctgtgtgc	29460
gctttgcata tctcagacac catccccagt acagggacag gactatagct gagcttctta	29520
gaattcttta attatgaaat ttactgtgac ttttctgctg attatttgca ccctatctgc	29580
gttttgttcc ccgacctcca agcctcaaag acatataatca tgcagattca ctcgatatg	29640
gaatattcca agttgctaca atgaaaaaag cgatctttcc gaagcctggg tatatgcaat	29700

catctctgtt atggtgttct gcagtacat cttagcccta gctatataac cctaccttga	29760
cattggctgg aaacgaatag atgccatgaa ccaccaact ttccccgcgc ccgctatgct	29820
tccactgcaa caagttgttg ccggcggctt tgtcccagcc aatcagcctc gccccacttc	29880
tcccccccc actgaaatca gctactttaa tctaacagga ggagatgact gacaccctag	29940
atctagaaat ggacggaatt attacagagc agcgcctgct agaaagacgc agggcagcgg	30000
ccgagcaaca gcgcataaat caagagctcc aagacatggt taacttgacac cagtgcacaaa	30060
ggggtatctt ttgtctggta aagcaggcca aagtcaccta cgacagtaat accaccggac	30120
accgccttag ctacaagttg ccaaccaagc gtcagaaatt ggtgggtcatg gtgggagaaa	30180
agcccattac cataactcag cactcggtag aaaccgaagg ctgcattcac tcaccttgtc	30240
aaggacctga ggatctctgc acccttatta agaccctgtg cggctctcaa gatcttattc	30300
cctttaacta ataaaaaaaa ataataaagc atcacttact taaaatcagt tagcaaatat	30360
ctgtccagtt tattcagcag cacctccttg cctcctccc agctctggtt ttgcagcttc	30420
ctcctggctg caaactttct ccacaatcta aatggaatgt cagtttctct ctgttcctgt	30480
ccatccgcac ccactatctt catgttggtg cagatgaagc gcgcaagacc gtctgaagat	30540
accttcaacc ccgtgtatcc atatgacaag gaaaccggtc ctccaactgt gccttttctt	30600
actcctccct ttgtatcccc caatgggttt caagagagtc cccctggggt actctctttg	30660
cgctatccg aacctctagt tacctccaat ggcagctgtg cgctcaaat gggcaacggc	30720
ctctctctgg acgaggccgg caaccttacc tcccaaatg taacctctgt gagccacct	30780
ctcaaaaaaa ccaagtcaaa cataaacctg gaaatatctg caccctcac agttacctca	30840
gaagccctaa ctgtggctgc cgcgcacct ctaatggtg cgggcaacac actcaccatg	30900
caatcacagg ccccgtaac cgtgcacgac tccaaactta gcattgccac ccaaggaccc	30960
ctcacagtg cagaaggaaa gctagccctg caaacatcag gccccctcac caccaccgat	31020
agcagtaccc ttactatcac tgctcacc cctctaacta ctgccactgg tagcttgggc	31080
attgacttga aagagcccat ttatacaca aatggaaaac taggactaaa gtacggggct	31140
cctttgcatg taacagacga cctaaacact ttgaccgtag caactggtcc aggtgtgact	31200
attaataata cttccttgca aactaaagtt actggagcct tgggttttga ttcacaaggc	31260
aatatgcaac ttaatgtagc aggaggacta aggattgatt ctcaaacag acgccttata	31320
cttgatgtta gttatccgtt tgatgctcaa aaccaactaa atctaagact aggacaggc	31380
cctcttttta taaactcagc ccacaacttg gatattaact acaacaaagg cctttacttg	31440
tttacagctt caaacaattc caaaaagctt gaggttaacc taagcactgc caaggggttg	31500
atgtttgacg ctacagccat agccattaat gcaggagatg ggcttgaatt tggttcacct	31560
aatgcaccaa acacaaatcc cctcaaaaca aaaattggcc atggcctaga atttgattca	31620

aacaaggcta tggttcctaa actaggaact ggccttagtt ttgacagcac aggtgccatt	31680
acagtaggaa acaaaaataa tgataagcta actttgtgga ccacaccagc tccatctcct	31740
aactgtagac taaatgcaga gaaagatgct aaactcactt tggctttaac aaaatgtggc	31800
agtcaaatac ttgctacagt ttcagttttg gctgttaaag gcagtttggc tocaatatct	31860
ggaacagttc aaagtgcctc tcttattata agatttgacg aaaatggagt gctactaac	31920
aattccttcc tggaccaga atattggaac tttagaaatg gagatcttac tgaaggcaca	31980
gcctatacaa acgctgttgg atttatgcct aacctatcag cttatccaaa atctcacggt	32040
aaaactgcc aagtaacat tgtcagtc aaactactta acggagacaa aactaaacct	32100
gtaacactaa cgatcacact aaacggtaca caggaaacag gagacacaa ttgtgactgc	32160
cgcgagact gtttctgccc atctgcatac tctatgtcat tttcatggga ctggtctggc	32220
cacaactaca ttaatgaaat atttgccaca tcctcttaca ctttttcata cattgcccac	32280
gaataaagaa tcgttttgtg tatgtttcaa cgtgtttatt tttcaattgc agaaaatttc	32340
aagtcatttt tcattcagta gtatagcccc accaccacat agcttataca gatcacgta	32400
ccttaatcaa actcacagaa ccctagtatt caacctgcc cctccctccc aacacacaga	32460
gtacacagtc ctttctcccc ggctggcctt aaaaagcatc atatcatggg taacagacat	32520
attcttaggt gttatattcc aacaggtttc ctgtcgagcc aacagctcat cagtgatatt	32580
aataaactcc ccgggcagct cacttaagtt catgtcgctg tccagctgct gagccacagg	32640
ctgctgtcca acttgcggtt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg cctacatggg	32700
ggtagagtca taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg cggaataaa	32760
ctgctgcgc cgccgctccg tcctgcagga atacaacatg gcagtggtct cctcagcgat	32820
gattcgcacc gcccgagca taaggcgctt tgcctccgg gcacagcagc gcacctgat	32880
ctcacttaa tcagcacagt aactgcagca cagcaccaca atattgttca aaatcccaca	32940
gtgcaaggcg ctgtatccaa agctcatggc ggggaccaca gaaccacgt ggccatcata	33000
ccacaagcgc aggtagatta agtggcgacc cctcataaac acgctggaca taaacattac	33060
ctcttttggc atgttgtaat tcaccacctc ccggtaccat ataaacctct gattaacat	33120
ggcgccatcc accaccatcc taaaccagct ggccaaaacc tgcccgccgg ctatacactg	33180
cagggaaccg ggactggaac aatgacagtg gagagcccag gactcgtaac catggatcat	33240
catgctcgtc atgatatcaa tgttggcaca acacaggcac acgtgcatac acttcctcag	33300
gattacaagc tcctcccgcg ttagaacct atcccaggga acaaccatt cctgaatcag	33360
cgtaaatccc aactgcagc gaagacctc cagtaactc acgttgtgca ttgtcaaagt	33420
gttacattcg ggcagcagc gatgatctc cagtatggtg gcgcgggttt ctgtctcaa	33480

aggaggtaga	cgatccctac	tgtacggagt	gcgccgagac	aaccgagatc	gtgttggtcg	33540
tagtgtcatg	ccaaatggaa	cgccggacgt	agtcataatt	cctgaagcaa	aaccagggtc	33600
gggcgtgaca	aacagatctg	cgtctccggt	ctcgccgctt	agatcgctct	gtgtagtagt	33660
tgtagtatat	ccactctctc	aaagcatcca	ggcgccccct	ggcttcgggt	tctatgtaaa	33720
ctccttcatg	cgccgctgcc	ctgataacat	ccaccacgcg	agaataagcc	acaccagcc	33780
aacctacaca	ttcgttctgc	gagtcacaca	cgggaggagc	gggaagagct	ggaagaacca	33840
tgtttttttt	tttattccaa	aagattatcc	aaaacctcaa	aatgaagatc	tattaagtga	33900
acgcgtctcc	ctccggtggc	gtgggtcaaac	tctacagcca	aagaacagat	aatggcattt	33960
gtaagatggt	gcacaatggc	ttccaaaagg	caaacggccc	tcacgtccaa	gtggacgtaa	34020
aggctaaacc	cttcagggtg	aatctcctct	ataaacattc	cagcaccttc	aaccatgccc	34080
aaataattct	catctcgcca	ccttctcaat	atatctctaa	gcaaatcccg	aatattaagt	34140
ccggccattg	taaaaatctg	ctccagagcg	ccctccacct	tcagcctcaa	gcagcgaatc	34200
atgattgcaa	aaattcaggt	tcctcacaga	cctgtataag	attcaaaagc	ggaacattaa	34260
caaaaatacc	gcgatcccg	aggtcccttc	gcagggccag	ctgaacataa	tcgtgcaggt	34320
ctgcacggac	cagcgcggcc	acttccccgc	caggaaccat	gacaaaagaa	cccacactga	34380
ttatgacacg	catactcgga	gctatgctaa	ccagcgtagc	cccgatgtaa	gcttgttgca	34440
tgggcggcga	tataaaatgc	aaggtgctgc	tcaaaaaatc	aggcaaagcc	tcgcgcacaaa	34500
aagaaagcac	atcgtagtca	tgctcatgca	gataaaggca	ggtaaagctc	ggaaccacca	34560
cagaaaaaga	caccattttt	ctctcaaaac	tgtctgcggg	tttctgcata	aacacaaaat	34620
aaaataacaa	aaaaacattt	aaacattaga	agcctgtctt	acaacaggaa	aaacaaccct	34680
tataagcata	agacggacta	cggccatgcc	ggcgtgaccg	taaaaaaaat	ggtcacctgt	34740
attaaaaagc	accaccgaca	gctcctcggt	catgtccgga	gtcataatgt	aagactcggt	34800
aaacacatca	ggttgattca	catcggtcag	tgctaaaaag	cgaccgaaat	agcccggggg	34860
aatacatacc	cgcaggcgta	gagacaacat	tacagccccc	ataggaggta	taacaaaatt	34920
aataggagag	aaaaacacat	aaacacctga	aaaaccctcc	tgcttaggca	aatagcacc	34980
ctcccgctcc	agaacaacat	acagcgcttc	cacagcggca	gccataacag	tcagccttac	35040
cagtaaaaaa	gaaaacctat	taaaaaaaca	ccactcgaca	cggcaccagc	tcaatcagtc	35100
acagtgtaaa	aaagggccaa	gtgcagagcg	agtatatata	ggactaaaaa	atgacgtaac	35160
ggttaaagtc	cacaaaaaac	accagaaaaa	ccgcacgcga	acctacgccc	agaaacgaaa	35220
gccaaaaaac	ccacaacttc	ctcaaatcgt	cacttcctgt	ttcccacgtt	acgtcacttc	35280
ccattttaag	aaaactacaa	ttcccaacac	atacaagtta	ctccgcctta	aaacctacgt	35340
caccgcgccc	gttcccacgc	ccgcgcgcac	gtcacaaaat	ccaccccttc	attatcatat	35400

tggcttcaat ccaaaataag gtatattatt gatgatgta attaagaatt cggatctgcg	35460
acgcgaggct ggatggcctt cccattatg attcttctcg cttccggcgg catcgggatg	35520
cccgcgttgc aggccatgct gtccaggcag gtagatgacg accatcaggg acagcttcac	35580
ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc	35640
cgcctccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg aaacccgaca	35700
ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tctgttccg	35760
accctgcgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct	35820
caatgctcac gctgtagta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa gctgggctgt	35880
gtgcacgaac ccccggttca gcccgaccgc tggccttat ccggtacta tcgtcttgag	35940
tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc	36000
agagcgaggc atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac	36060
actagaagga cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga	36120
gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta gcggtggttt ttttgttgc	36180
aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg	36240
gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgtaaggga ttttggctat gagattatca	36300
aaaaggatct tcacctagat ctttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggc	36360
ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt	36420
catccatagt tgctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat	36480
ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggtcca gatttatcag	36540
caataaacca gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgct	36600
ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gtaaatagtt	36660
tgcgcaacgt tgttgccatt gntgcaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg	36720
cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc atgttgtgca	36780
aaaaagcggc tagctccttc ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt	36840
tatcactcat ggttatggca gcaactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat	36900
gcttttctgt gactgggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac	36960
cgagttgctc ttgcccgcg tcaacacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa	37020
aagtgtcat cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt	37080
tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg caccctaactg atcttcagca tcttttactt	37140
tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa	37200
gggcgacacg gaaatgttga atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt	37260
atcagggtta ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa	37320
taggggttcc gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga cgtotaagaa accattatta	37380
tcatgacatt aacctataaa aataggcgta tcacgaggcc ctttcgtctt caa	37433

<210> 10
 <211> 38366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Ad5-pK7-D24-GMCSF

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(6)
<223> n is a, c, g o t

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (35479)..(35481)
<223> n is a, c, g o t

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (36782)..(36787)
<223> n is a, c, g o t

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (38325)..(38361)
<223> n is a, c, g o t

<400> 10
taannntccc ttccagctct ctgccccttt tggattgaag ccaatatgat aatgaggggg 60
tggagtttgt gacgtggcgc gggcgtggga acggggcggg tgacgtagta gtgtggcgga 120
agtgtgatgt tgcaagtgtg gcggaacaca tgtaagcgac ggatgtggca aaagtgacgt 180
ttttggtgtg cgccggtgta cacaggaagt gacaattttc gcgcggtttt aggcggtgt 240
tgtagtaaat ttgggcgtaa ccgagtaaga tttggccatt ttcgcgggaa aactgaataa 300
gaggaagtga aatctgaata attttgtgtt actcatagcg cgtaatatat gtctagggcc 360
gcggggactt tgaccgttta cgtggagact cgcccaggtg tttttctcag gtgttttccg 420
cgttccgggt caaagtttgc gttttattat tatagtcagc tgacgtgtag tgtatttata 480
cccggtgagt tcctcaagag gccactcttg agtgccagcg agtagagttt tctcctccga 540
gccgctccga caccgggact gaaaatgaga catattatct gccacggagg tgttattacc 600
gaagaaatgg ccgccagtct tttggaccag ctgatcgaag aggtactggc tgataatctt 660
ccacctccta gccattttga accacctacc cttcacgaac tgtatgattt agacgtgacg 720
gccccgaag atcccaacga ggaggcgggt tcgcagattt ttcccgactc tgtaatgttg 780

25

gcggtgcagg aagggattga ettactcact tttccgccgg cgcgcggttc tccggagccg	840
cctcaccttt cccggcagcc cgagcagccg gagcagagag ccttgggtcc ggtttctatg	900
ccaaaccttg taccggaggt gatcgatcca cccagtgcg acgaggatga agaggggtgag	960
gagtttgtgt tagattatgt ggagcaccce gggcacgggt gcaggtcttg tcattatcac	1020
cggaggaata cgggggaccc agatattatg tgttcgcctt gctatatgag gacctgtggc	1080
atgtttgtct acagtaagtg aaaattatgg gcagtgggtg atagagtggg gggtttgggtg	1140
tggtaatttt ttttttaatt tttacagttt tgtgggttaa agaattttgt attgtgattt	1200
ttttaaaagg tcctgtgtct gaacctgagc ctgagcccg gccagaaccg gagcctgcaa	1260
gacctacccg ccgtcctaaa atggcgccctg ctatcctgag acgcccgcaca tcacctgtgt	1320
ctagagaatg caatagtagt acggatagct gtgactccgg tccttctaac acacctcctg	1380
agatacaccg ggtggtcccg ctgtgcccc ttaaaccagt tgccgtgaga gttggtgggc	1440
gtcgccaggc tgtggaatgt atcgaggact tgcttaacga gcctgggcaa cctttggact	1500
tgagctgtaa acgcccagc ccataaggtg taaacctgtg attgcgtgtg tggtaacgc	1560
ccttgtttgc tgaatgagtt gatgtaagtt taataaagg tgagataatg ttttaactgc	1620
atggcgtggt aaatggggcg gggcttaaag ggtatataat gcgcctggg ctaatcttgg	1680
ttacatctga cctcatggag gcttgggagt gtttggaaga tttttctgct gtgcgtaact	1740
tgctggaaca gagctctaac agtacctctt ggttttggag gtttctgtgg ggetcatccc	1800
aggcaaagt agtctgcaga attaaggagg attacaagt ggaatttgaa gagcttttga	1860
aatcctgtgg tgagctgttt gattctttga atctgggtca ccaggcgctt ttccaagaga	1920
aggcatcaa gactttggat ttttccacac cggggcgccg tcgggctgct gttgcttttt	1980
tgagttttat aaaggataaa tggagcgaag aaaccatct gagcgggggg tacctgctgg	2040
atcttctggc catgcatctg tggagagcgg ttgtgagaca caagaatcgc ctgctactgt	2100
tgtcttccgt ccgcccggcg ataataccga cggagagaca gcagcagcag caggaggaag	2160
ccaggcgccg gcggcaggag cagagcccat ggaaccagag agccggcctg gacctcggg	2220
aatgaatggt gtacaggtg ctgaactgta tccagaactg agacgcattt tgacaattac	2280
agaggatggg caggggctaa agggggtaaa gagggagcgg ggggcttgtg aggctacaga	2340
ggaggctagg aatctagctt ttagcttaat gaccagacac cgtcctgagt gtattacttt	2400
tcaacagatc aaggataatt gcgctaata gcttgatctg ctggcgagaga agtattccat	2460
agagcagctg accacttact ggctgcagcc aggggatgat tttgaggagg ctattaggg	2520
atatgcaaag gtggcactta ggccagattg caagtacaag atcagcaaac ttgtaaatat	2580
caggaattgt tgctacattt ctgggaacgg ggcgaggtg gagatagata cggaggatag	2640
ggtggccttt agatgtagca tgataaatat gtggccgggg gtgcttgcca tggacggggt	2700

ES 2 612 889 T3

ggttattatg aatgtaaggt ttactggccc caatttttagc ggtacggttt tcctggccaa	2760
taccaacctt atcctacacg gtgtaagctt ctatgggttt aacaatacct gtgtggaagc	2820
ctggaccgat gtaaggggtc ggggctgtgc cttttactgc tgctggaagg ggggtggtgtg	2880
tcgccccaaa agcaggggctt caattaagaa atgcctcttt gaaaggtgta ccttgggtat	2940
cctgtctgag ggtaactcca ggggtgcgca caatgtggcc tccgactgtg gttgcttcat	3000
gctagtgaag agcgtggctg tgattaagca taacatggta tgtggcaact gcgaggacag	3060
ggcctctcag atgctgacct gctcggacgg caactgtcac ctgctgaaga ccattcacgt	3120
agccacccac tctcgcaagg cctggccagt gtttgagcat aacatactga cccgctgttc	3180
cttgcatctg ggtaacagga ggggggtgtt cctaccttac caatgcaatt tgagtcacac	3240
taagatattg cttgagcccg agagcatgtc caaggtgaac ctgaacgggg tgtttgacat	3300
gaccatgaag atctggaagg tgctgaggta cgatgagacc cgcaccaggc gcagaccctg	3360
cgagtgtggc ggtaaacata ttaggaacca gcctgtgatg ctggatgtga ccgaggagct	3420
gaggcccgat cacttggtgc tggcctgcac ccgctgtgag tttggctcta gcgatgaaga	3480
tacagattga ggtactgaaa tgtgtgggcg tggcttaagg gtgggaaaga atatataagg	3540
tgggggtctt atgtagtctt gtatctgttt tgcagcagcc gccgcgcga tgagcaccaa	3600
ctcgtttgat ggaagcattg tgagctcata tttgacaacg cgcctgcccc catgggcccg	3660
ggtgcgtcag aatgtgatgg gctccagcat tgatggtcgc cccgtcctgc ccgcaaactc	3720
tactaccttg acctacgaga ccgtgtcttg aacgccgttg gagactgcag cctccgccgc	3780
cgcttcagcc gctgcagcca ccgcccgcgg gattgtgact gactttgctt tcctgagccc	3840
gcttgcaagc agtgcagctt cccgttcctc cgcccgcgat gacaagttga cggctctttt	3900
ggcacaattg gattctttga cccgggaact taatgtcgtt tctcagcagc tggttgatct	3960
gcgccagcag gtttctgccc tgaaggcttc ctcccctccc aatgcggttt aaaacataaa	4020
taaaaaacca gactctgttt ggatttgat caagcaagtg tcttgctgtc tttatttagg	4080
ggttttgcgc gcgcggtagg cccgggacca gcggtctcgg tcgttgaggg tcctgtgtat	4140
tttttccagg acgtggtaaa ggtgactctg gatgttcaga tacatgggca taagcccgtc	4200
tctggggtgg aggtagcacc actgcagagc ttcattgctgc ggggtggtgt tgtagatgat	4260
ccagtcgtag caggagcgtt gggcgtggtg cctaaaaatg tctttcagta gcaagctgat	4320
tgccaggggc aggcccttg tgtaagtgtt taaaagcgg ttaagctggg atgggtgcat	4380
acgtggggat atgagatgca tcttggaactg tatttttagg ttggctatgt tcccagccat	4440
atccctccgg ggattcatgt tgtgcagaac caccagcaca gtgtatccgg tgcactggg	4500
aaatttgtca tgtagcttag aaggaaatgc gtggaagaac ttggagacgc ccttgtgacc	4560

tccaagattt	tccatgcatt	cgtccataat	gatggcaatg	ggcccacggg	cgcgggcctg	4620
ggcgaagata	tttctgggat	cactaacgtc	atagttgtgt	tccaggatga	gatcgtcata	4680
ggccattttt	acaaagcgcg	ggcggagggt	gccagactgc	ggtataatgg	ttccatccgg	4740
cccaggggcg	tagttaccct	cacagatttg	catttccac	gctttgagtt	cagatggggg	4800
gatcatgtct	acctgcgggg	cgatgaagaa	aacggtttcc	ggggtagggg	agatcagctg	4860
ggaagaaagc	aggttcctga	gcagctgcga	cttaccgcag	ccggtgggcc	cgtaaatac	4920
acctattacc	gggtgcaact	ggtagttaag	agagctgcag	ctgccgtcat	ccctgagcag	4980
gggggccact	tcgttaagca	tgtccctgac	tcgcatgttt	tccctgacca	aatccgccag	5040
aaggcgctcg	ccgccagcg	atagcagttc	ttgcaaggaa	gcaaagtfff	tcaacggfff	5100
gagacggtcc	gccgtaggca	tgcttttgag	cgtttgacca	agcagttcca	ggcgggtcca	5160
cagctcggtc	acctgctcta	cggcatctcg	atccagcata	tctcctcgtt	tcgcggttg	5220
ggcggtcttt	cgctgtacgg	cagtagtcgg	tgctcgtcca	gacggggccag	ggtcatgtct	5280
ttccacgggc	gcagggctct	cgtcagcgta	gtctgggtca	cggtgaaggg	gtgcgctccg	5340
ggctgcgcgc	tggccagggt	gcgcttgagg	ctggctctgc	tggtgctgaa	gcgctgccgg	5400
tcttcgccct	gcgcgtcggc	caggtagcat	ttgaccatgg	tgatcatagtc	cagccctcc	5460
gcggcggtgg	ccttgccgcg	cagcttgccc	ttggaggagg	cgccgcacga	ggggcagtcg	5520
agacttttga	gggcgtagag	cttgggcgcg	agaaataccg	attccgggga	gtaggcattc	5580
gcgcgcgagg	ccccgcagac	ggtctcgcat	tccacgagcc	aggtgagctc	tggccgttcg	5640
gggtcaaaaa	ccaggtttcc	cccatgcttt	ttgatgcgtt	tcttacctct	ggtttccatg	5700
agccgggtgtc	cacgctcggg	gacgaaaagg	ctgtccgtgt	ccccgtatac	agacttgaga	5760
ggcctgtcct	cgagcggtgt	tccgcggtcc	tctcgtata	gaaactcggg	ccactctgag	5820
acaaaggctc	gcgtccaggc	cagcacgaag	gaggctaagt	gggaggggta	gcggctcgtg	5880
tccactaggg	ggtccactcg	ctccagggtg	tgaagacaca	tgatgccttc	ttcggcatca	5940
aggaagggtga	ttggtttgta	ggtgtaggcc	acgtgaccgg	gtgttcctga	aggggggcta	6000
taaaaggggg	tgggggcgcg	ttcgtcctca	ctctcttcgg	catcgctgtc	tcgaggggcc	6060
agctgttggg	gtgagtactc	cctctgaaaa	gcgggcatga	cttctgcgct	aagattgtca	6120
gtttccaaaa	acgaggagga	tttgatattc	acctggcccg	cggtgatgcc	tttgagggtg	6180
gccgcatcca	tctggtcaga	aaagacaatc	tttttgttgt	caagcttggg	ggcaaacgac	6240
ccgtagaggg	cggttgacag	caacttgggg	atggagcgca	gggtttggtt	tttgtcgcga	6300
tcggcgcgct	ccttgccgcg	gatgttttagc	tgacagttat	cgcgcgcaac	gcaccgccat	6360
tcgggaaaga	cggtgggtgcg	ctcgtcgggc	accaggtgca	cgcgcgaacc	gcggttgtgc	6420
agggtgacaa	ggtcaacgct	ggtggctacc	tctccgcgta	ggcgctcgtt	ggtccagcag	6480

aggcgccgc ccttgccga gcagaatggc ggtagggggt ctagctgcgt ctcgccggg	6540
gggtctgcgt ccacggtaaa gaccccgccg agcaggccgc cgtcgaagta gtctatcttg	6600
catccttgca agtctagcgc ctgctgccat gcgcgggcgg caagcgcgcg ctcgatggg	6660
ttgagtggg gaccccatgg catggggtgg gtgagcgcgg aggcgtacat gccgcaaatg	6720
tcgtaaacgt agaggggctc tctgagtatt ccaagatatg tagggtagca tctccaccg	6780
cggatgctgg gcgcacgta atcgatatgt tcgtgcgagg gagcgaggag gtcgggaccg	6840
aggttgctac gggcgggctg ctctgctcgg aagactatct gcctgaagat ggcagtgtgag	6900
ttggatgata tggttggacg ctggaagacg ttgaagctgg cgtctgtgag acctaccgg	6960
tcacgcacga aggaggcgtg ggagtcgcgc agcttggtga ccagctcggc ggtgacctgc	7020
acgtctaggg gcgagtagtc cagggtttcc ttgatgatgt catacttctc ctgtcccttt	7080
ttttccaca gctcgcggtt gaggacaaac tcttcgcggt cttccagta ctcttgatc	7140
ggaaacccgt cggcctccga acggtgaagag cctagcatgt agaactggtt gacggcctgg	7200
taggcgcagc atcccttttc tacgggtagc gcgtatgcct gcgcggcctt ccggagcgag	7260
gtgtgggtga gcgcaaaggt gtccctgacc atgactttga ggtactggta tttgaagtca	7320
gtgtcgtcgc atccgccctg ctcccagagc aaaaagtccg tgcgcttttt ggaacgcgga	7380
tttgccaggg cgaagggtac atcggtgaag agtatctttc ccgcggcgagg cataaagttg	7440
cgtgtgatgc ggaagggtcc cggcacctcg gaacggttgt taattacctg ggcggcgagc	7500
acgatctcgt caaagccgtt gatgttgtgg cccacaatgt aaagttccaa gaagcgcggg	7560
atgcccttga tggaaaggca ttttttaagt tcctcgtagg tgagctcttc aggggagctg	7620
agcccgctgt ctgaaagggc ccagctcgca agatgagggt tggaaagcgac gaatgagctc	7680
cacaggtcac gggccattag catttgagg tggtcgcgaa aggtccataa ctggcgacct	7740
atggccattt tttctggggt gatgcagtag aaggtaagcg ggtcttgctc ccagcgtcc	7800
catccaaggt tcgcggttag gtctcgcgcg gcagtcacta gaggtcatc tccgccgaac	7860
ttcatgacca gcatgaaggc cagcagctgc ttcccaaagg ccccatcca agtataggtc	7920
tctacatcgt aggtgacaaa gagacgctcg gtgcgaggat gcgagccgat cgggaagaac	7980
tggatctccc gccaccaatt ggaggagtgg ctattgatgt ggtgaaagta gaagtccttg	8040
cgacgggccc aacactcgtg ctggcttttg taaaaacgtg gcagtagctg gcagcgtgc	8100
acgggctgta catcctgcac gaggttgacc tgacgaccgc gcacaaggaa gcagagtggg	8160
aatttgagcc cctcgctcgg cgggtttggc tgggtggtctt ctacttcggc tgcttgctct	8220
tgaccgtctg gctgctcgag gggagttacg gtggatcgga ccaccacgcc gcgcgagccc	8280
aaagtccaga tgtccgcgcg cggcgggtcg agcttgatga caacatcgcg cagatgggag	8340

ctgtccatgg	tctggagctc	ccgcggcgctc	aggtcaggcg	ggagctcctg	caggtttacc	8400
tcgcatagac	gggtcagggc	gcgggctaga	tccaggatgat	acctaatttc	caggggctgg	8460
ttggtggcgg	cgtcgatggc	ttgcaagagg	ccgcaccccc	gcggcgcgac	tacggtaccg	8520
cgcggcgggc	ggtgggcgcg	gggggtgtcc	ttggatgatg	catctaaaag	cgtgacgcg	8580
ggcgagcccc	cggaggtagg	gggggctccg	gacccgcggg	gagagggggc	aggggcacgt	8640
cggcgccgcg	cgcgggcagg	agctggtgct	gcgcgcgtag	gttgctggcg	aacgcgacga	8700
cgcggcggtt	gatctcctga	atctggcgcc	tctgcgtgaa	gacgacgggc	ccggtgagct	8760
tgagcctgaa	agagagtctg	acagaatcaa	tttcgggtgc	gttgacggcg	gcctggcgca	8820
aaatctcctg	cacgtctcct	gagttgtctt	gataggcgat	ctcgcccatg	aactgctcga	8880
tctcttcctc	ctggagatct	ccgcgtccgg	ctcgctccac	ggtggcgcg	aggtcgttgg	8940
aaatgcgggc	catgagctgc	gagaaggcgt	tgaggcctcc	ctcgttcacg	acgcggctgt	9000
agaccaagcc	cccttcggca	tgcggggcgc	gcatgaccac	ctgcgcgaga	ttgagctcca	9060
cgtgcggggc	gaagacggcg	tagtttcgca	ggcgctgaaa	gaggtagttg	aggggtgtgg	9120
cgggtgtgtc	tgccacgaag	aagtacataa	cccagcgctg	caacgtggat	tcgttgatat	9180
cccccaaggc	ctcaaggcgc	tccatggcct	cgtagaagtc	cacggcgaa	ttgaaaaact	9240
gggagttgcg	cgcgcacacg	gttaactcct	cctccagaag	acggatgagc	tcggcgacag	9300
tgtcgcgcac	ctcgcgtcga	aaggctacag	gggcctcttc	ttcttcttca	atctcctctt	9360
ccataagggc	ctcccttctc	tcttcttctg	gcggcggtgg	gggagggggg	acacggcggc	9420
gacgacggcg	caccgggagg	cggtcgacaa	agcgctcgat	catctccccg	cggcgacggc	9480
gcatggtctc	ggtgacggcg	cggccgttct	cgcggggggc	cagttggaag	acgcgcgccg	9540
tcattgtccc	gttatgggtt	ggcggggggc	tgccatgcgg	cagggatacg	gcgctaacga	9600
tgcatctcaa	caattgttgt	gtaggtaact	cgcgcgcgag	ggacctgagc	gagtcgcgat	9660
cgaccggatc	ggaaaaacct	tcgagaaaag	cgtctaacca	gtcacagtgc	caaggtaggc	9720
tgagcaccgt	ggcgggcggc	agcgggcggc	ggtcgggggt	gtttctggcg	gaggtgctgc	9780
tgatgatgta	attaaagtag	gcggtcttga	gacggcggat	ggtcgacaga	agcaccatgt	9840
ccttggtgcc	ggcctgctga	atgcgcaggc	ggtcggccat	gccccaggct	tcgttttgac	9900
atcggcgag	gtctttgtag	tagtcttga	tgagccttcc	taccggcaact	tcttcttctc	9960
cttctctctg	tcttgcattc	cttgcattca	tcgctgcggc	ggcggcgagg	tttgggcgta	10020
ggtggcgccc	tcttctctcc	atgcgtgtga	ccccgaagcc	cctcatcggc	tgaagcaggg	10080
ctaggtcggc	gacaacgcgc	tcggctaata	tggcctgctg	cacctgcgtg	agggtagact	10140
ggaagtcatc	catgtccaca	aagcgggtgt	atgcgcgggt	gttgatggtg	taagtgcagt	10200
tggccataac	ggaccagtta	acggtctggg	gacccggctg	cagagagctcg	gtgtacctga	10260

gacgcgagta agccctcgag tcaaatacgt agtcgttgca agtccgcacc aggtactggt	10320
atccccaccaa aaagtgcggc ggcggtctggc ggtagagggg ccagcgtagg gtggccgggg	10380
ctccgggggc gagatcttcc aacataaggc gatgatatcc gtagatgtac ctggacatcc	10440
aggtgatgcc ggcggcggtg gtggaggcgc gcggaaagtc gcggacgcgg ttccagatgt	10500
tgcgcagcgg caaaaagtgc tccatggtcg ggacgctctg gccggtcagg cgcgcgcaat	10560
cgttgacgct ctagaccgtg caaaaggaga gcctgtaagc gggcactctt ccgtggtctg	10620
gtggataaat tcgcaagggt atcatggcgg acgaccgggg ttcgagcccc gtatccggcc	10680
gtccgccgtg atccatgcgg ttaccgcccg cgtgtcgaaac ccagggtgtgc gacgtcagac	10740
aacgggggag tgctcctttt ggcttccttc caggcgcggc ggctgctgcg ctagcttttt	10800
tggccactgg ccgcgcgcag cgtaagcggg taggctggaa agcgaagca ttaagtggct	10860
cgctccctgt agccggaggg ttattttcca agggttgagt cgcgggaccc ccggttcgag	10920
tctcggaccg gccggactgc ggcgaaaggc ggtttgcttc ccgctcatgc aagacccgc	10980
ttgcaaatcc ctccggaaac agggacgagc cccttttttg cttttccag atgcatccgg	11040
tgctgcggca gatgcgcccc cctcctcagc agcggcaaga gcaagagcag cggcagacat	11100
gcagggcacc ctcccctcct cctaccgctg caggaggggc gacatccgcg gttgacgcgg	11160
cagcagatgg tgattacgaa ccccccgggc gccggggccc gcaactacct gacttgagg	11220
agggcgaggg cctggcgcgg ctaggagcgc cctctcctga gcggtaacca aggggtgcagc	11280
tgaagcgtga tacgcgtgag gcgtacgtgc cgcggcagaa cctgtttcgc gaccgcgagg	11340
gagaggagcc cgaggagatg cgggatcgaa agttccacgc agggcgcgag ctgcggcatg	11400
gcctgaatcg cgagcggttg ctgcgcgagg aggactttga gcccgacgcg cgaaccggga	11460
ttagtccgcg gcgcgcacac gtggcgggcg ccgacctggt aaccgcatac gagcagacgg	11520
tgaaccagga gattaacttt caaaaaagct ttaacaacca cgtgcgtacg cttgtggcgc	11580
gcgaggaggt ggctatagga ctgatgcacg tgtgggactt tgtaagcgcg ctggagcaaa	11640
acccaaatag caagccgctc atggcgagc tgttccttat agtgcagcac agcagggaca	11700
acgaggcatt cagggatgcg ctgctaaaca tagtagagcc cgagggccgc tggctgctcg	11760
atttgataaa catcctgcag agcatagtgg tgcaggagcg cagcttgagc ctggctgaca	11820
aggtggccgc catcaactat tccatgctta gcctgggcaa gttttacgcc cgcaagatat	11880
accatacccc ttacgttccc atagacaagg aggtaaagat cgagggggtc tacatgcgca	11940
tggcgctgaa ggtgcttacc ttgagcgacg acctgggcgt ttatcgcaac gagcgcatcc	12000
acaaggccgt gagcgtgagc cggcggcgcg agctcagcga ccgcgagctg atgcacagcc	12060
tgcaaagggc cctggctggc acgggcagcg gcgatagaga ggccgagtc tactttgacg	12120

cgggcgctga	cctgcgctgg	gccccaaacc	gacgcgcctt	ggaggcagct	ggggccggac	12180
ctgggctggc	ggtggcacc	gcgcgcgctg	gcaacgtcgg	cgcgctggag	gaatatgacg	12240
aggacgatga	gtacgagcca	gaggacggcg	agtactaagc	ggtgatgttt	ctgatcagat	12300
gatgcaagac	gcaacggacc	cggcggtgcg	ggcgcgctg	cagagccagc	cgtccggcct	12360
taactccacg	gacgactggc	gccaggtcat	ggaccgcatc	atgtcgctga	ctgcgcgcaa	12420
tcctgacgcg	ttccggcagc	agccgcaggc	caaccggctc	tccgcaattc	tgaagcggt	12480
ggtcccgggc	cgcgcaaac	ccacgcacga	gaagggtgctg	gcgatcgtaa	acgcgctggc	12540
cgaaaacagg	gccatccggc	ccgacgaggc	cggcctggtc	tacgacgcgc	tgtttcagcg	12600
cgtggctcgt	tacaacagcg	gcaacgtgca	gaccaacctg	gaccggctgg	tgggggatgt	12660
gcgcgaggcc	gtggcgagc	gtgagcgcg	gcagcagcag	ggcaacctgg	gctccatggt	12720
tgcactaaac	gccttcctga	gtacacagcc	cgccaacgtg	ccgcggggac	aggaggacta	12780
caccaacttt	gtgagcgcac	tgcggcta	ggtgactgag	acaccgcaa	gtgagggtga	12840
ccagtctggg	ccagactatt	ttttccagac	cagtagacaa	ggcctgcaga	ccgtaaacct	12900
gagccaggct	ttcaaaaact	tgcaggggct	gtgggggggtg	cgggctccca	caggcgaccg	12960
cgcgaccgtg	tctagcttgc	tgcgcgcca	ctgcgcctg	ttgtgtgtgc	taatagcgcc	13020
cttcacggac	agtggcagcg	tgtcccgga	cacataccta	ggtcacttgc	tgacactgta	13080
ccgcgaggcc	ataggtcagg	cgcatgtgga	cgagcatact	ttccaggaga	ttacaagtgt	13140
cagccgcgcg	ctggggcagg	aggacacggg	cagcctggag	gcaaccctaa	actacctgct	13200
gaccaaccgg	cggcagaaga	tccctcgtt	gcacagttta	aacagcgagg	aggagcgcat	13260
tttgcgctac	gtgcagcaga	gcgtgagcct	taacctgatg	cgcgacgggg	taacgccag	13320
cgtggcgctg	gacatgaccg	cgcgcaacat	ggaaccgggc	atgtatgcct	caaaccggcc	13380
gtttatcaac	cgccaatagg	actacttgca	tgcgcggcc	gccgtgaacc	ccgagtattt	13440
caccaatgcc	atcttgaacc	cgcactggct	accgccccct	ggtttctaca	ccgggggatt	13500
cgaggtgccc	gagggtaacg	atggattcct	ctgggacgac	atagacgaca	gcgtgttttc	13560
cccgcaaccg	cagaccctgc	tagagttgca	acagcgcgag	caggcagagg	cgcgctgcg	13620
aaaggaaagc	ttccgcaggc	caagcagctt	gtccgatcta	ggcgctgcgg	cccccggtc	13680
agatgctagt	agccatttc	caagcttgat	agggtctctt	accagcactc	gcaccaccgg	13740
cccgcgctg	ctgggcgagg	aggagtacct	aaacaactcg	ctgctgcagc	cgcagcgga	13800
aaaaaacctg	cctccggcat	ttcccaacaa	cgggatagag	agcctagtgg	acaagatgag	13860
tagatggaag	acgtacgcgc	aggagcacag	ggacgtgcca	ggcccgcgcc	cgcaccaccg	13920
tcgtcaaagg	cacgaccgtc	agcggggctt	ggtgtgggag	gacgatgact	cggcagacga	13980
cagcagcgtc	ctggatttgg	gagggagtgg	caaccggtt	gcgcaccttc	gcccaggct	14040

ES 2 612 889 T3

gggggagaatg ttttaaaaaa aaaaaagcat gatgcaaaat aaaaaactca ccaaggccat	14100
ggcaccgagc gttggttttc ttgtattccc cttagtatgc ggcgcgcggc gatgtatgag	14160
gaaggtcctc ctccctccta cgagagtgtg gtgagcgcgg cgccagtggc ggcggcgctg	14220
ggttctccct tcgatgctcc cctggacccg ccgtttgtgc ctccgcggta cctgcggcct	14280
accgggggga gaaacagcat ccgttactct gagttggcac ccctattcga caccaccgt	14340
gtgtacctgg tggacaacaa gtcaacggat gtggcatccc tgaactacca gaacgaccac	14400
agcaactttc tgaccacggt cattcaaac aatgactaca gcccggggga ggcaagcaca	14460
cagaccatca atcttgacga ccggtcgcac tggggcggcg acctgaaaac catcctgcat	14520
accaacatgc caaatgtgaa cgagttcatg tttaccaata agtttaaggc gcggtgatg	14580
gtgtcgcgct tgccactactaa ggacaatcag gtggagctga aatacgagtg ggtggagttc	14640
acgctgcccg agggcaacta ctccgagacc atgaccatag accttatgaa caacgcgatc	14700
gtggagcact acttgaaagt gggcagacag aacgggggttc tggaagcga catcggggta	14760
aagtttgaca ccgcgaactt cagactgggg tttgaccccg tcaactggtct tgtcatgcct	14820
ggggtatata caaacgaagc cttccatcca gacatcatth tgctgccagg atgcggggtg	14880
gacttcaccc acagccgcct gagcaacttg ttgggcatcc gcaagcggca acccttcag	14940
gaggggttta ggatcaccta cgatgatctg gaggggtgta acattccgc actggtggat	15000
gtggagcctt accaggcgag cttgaaagat gacaccgaac agggcggggg tggcgcaggc	15060
ggcagcaaca gcagtggcag cggcgcggaa gagaactcca acgcggcagc cgcggaatg	15120
cagccggtgg aggacatgaa cgatcatgcc attcgcggcg acacctttgc cacacgggt	15180
gaggagaagc gcgctgaggc cgaagcagcg gccgaagctg ccgccccgc tgcgcaacct	15240
gaggtcgaga agcctcagaa gaaaccggtg atcaaacccc tgacagagga cagcaagaaa	15300
cgcagttaca acctaataag caatgacagc accttcaccc agtaccgag ctggtacctt	15360
gcatacaact acggcgaccc tcagaccgga atccgctcat ggaccctgct ttgcactcct	15420
gacgtaacct gcggctcggg gcaggtctac tggctcgttg cagacatgat gcaagacccc	15480
gtgaccttcc gctccacgcg ccagatcagc aactttccgg tggtagggcg cgagctgttg	15540
cccgtgcact ccaagagctt ctacaacgac caggccgtct actcccaact catccgccag	15600
tttacctctc tgaccacagt gttcaatcgc tttcccgaga accagatttt ggcgcgcccg	15660
ccagccccc ccatcaccac cgtcagtga aacgttcctg ctctcacaga tcacgggaag	15720
ctaccgctgc gcaacagcat cggaggagtc cagcgagtga ccattactga cgccagacgc	15780
cgcacctgcc cctacgttta caaggccctg ggcatagtct cgcgcgcgt cctatcgagc	15840
cgcacttttt gagcaagcat gtccatcctt atatcgccc gcaataaac aggctggggc	15900

ctgcgcttcc	caagcaagat	gtttggcggg	gccaagaagc	gctccgacca	acaccagtg	15960
cgcgtgcgcg	ggcactaccg	cgcgccctgg	ggcgcgcaca	aacgcggccg	cactgggcgc	16020
accaccgtcg	atgacgccat	cgcgcgggtg	gtggaggagg	cgcgcaacta	cacgcccacg	16080
cgcceaccag	tgteccacagt	ggacgcggcc	attcagaccg	tggtgcgcgg	agcccggcgc	16140
tatgctaaaa	tgaagagacg	gcggaggcgc	gtagcacgtc	gccaccgccg	cgcacccggc	16200
actgccgccc	aacgcgcggc	ggcggccctg	cttaaccgcg	cacgtcgcac	cggccgacgg	16260
gcggccatgc	gggcgcgtcg	aaggctggcc	gcgggtattg	tactgtgcc	ccccaggtcc	16320
aggcgacgag	cggccgcgcg	agcagccgcg	gccattagtg	ctatgactca	gggtcgcagg	16380
ggcaacgtgt	attgggtgcg	cgcactcggtt	agcggcctgc	gcgtgcccg	gcgcacccgc	16440
ccccgcgcga	actagattgc	aagaaaaaac	tacttagact	cgtactgttg	tatgtatcca	16500
gcggcggcgg	cgcgcaacga	agctatgtcc	aagcgcacaa	tcaaagaaga	gatgtctccg	16560
gtcatcgcg	cggagatcta	tggccccccg	aagaaggaag	agcaggatta	caagccccga	16620
aagctaaagc	gggtcaaaaa	gaaaaagaaa	gatgatgatg	atgaacttga	cgcagaggtg	16680
gaactgctgc	acgctaccgc	gcccaggcga	cgggtacagt	ggaaaggtcg	acgcgtaaaa	16740
cgtgttttgc	gaccocggc	caccgtagtc	tttacgcccg	gtgagcgctc	caccgcacc	16800
tacaagcgcg	tgtatgatga	ggtgtacggc	gacgaggacc	tgcttgagca	ggccaacgag	16860
cgcctcgggg	agtttgccta	cggaaagcgg	cataaggaca	tgctggcggt	gccgctggac	16920
gagggcaacc	caacacctag	cctaaagccc	gtaacactgc	agcagggtgt	gcccgcgctt	16980
gcaccgtccg	aagaaaagcg	cggcctaag	cgcgagtctg	gtgacttggc	acccaccgtg	17040
cagctgatgg	tacccaagcg	ccagcgactg	gaagatgtct	tggaaaaaat	gaccgtggaa	17100
cctgggctgg	agcccagagt	cgcgctcgg	ccaatcaagc	aggtggcgcc	gggactgggc	17160
gtgcagaccg	tggaagtcca	gatacccact	accagtagca	ccagtattgc	caccgccaca	17220
gagggcatgg	agacacaaac	gtccccggtt	gcctcagcgg	tggcggatgc	cgcggtgcag	17280
gcggtcgctg	cggccgcgct	caagacctct	acggaggtgc	aaacggaccc	gtggatgttt	17340
cgcgtttcag	ccccccggcg	ccgcgcgggt	tcgaggaagt	acggcgccgc	cagcgcgcta	17400
ctgccogaat	atgccctaca	tccttccatt	gcgcctaccc	ccggctatcg	tggctacacc	17460
taccgcccc	gaagacgagc	aactaccga	cgcggaacca	ccactggaac	ccgcgcgcgc	17520
cgtcgcgcgc	gccagcccg	gctggccccg	atttcgctgc	gcagggtggc	tcgcgaagga	17580
ggcaggaccc	tggtgctgcc	aacagcgcgc	taccaccccc	gcacgttcta	aaagccggtc	17640
tttgtggttc	ttgcagatat	ggccctcacc	tgcgcctcc	gtttcccggt	gccgggattc	17700
caggaagaa	tgacccgtag	gaggggcatg	gcgggccacg	gcctgacggg	cggcatgcgt	17760
cgtgcgcacc	accggcggcg	gcgcgcgtcg	caccgtcgca	tgccggcgcg	tatcctgccc	17820

ES 2 612 889 T3

ctccttattc	cactgatcgc	cgcgccgatt	ggcgccgtgc	ccggaattgc	atccgtggcc	17880
ttgcaggcgc	agagacactg	attaaaaaca	agttgcatgt	ggaaaaatca	aaataaaaag	17940
tctggactct	cacgctcgct	tggtcctgta	actattttgt	agaatggaag	acatcaactt	18000
tgcgtctctg	gccccgcgac	acggctcgcg	cccgttcatg	ggaaactggc	aagatatcgg	18060
caccagcaat	atgagcgggtg	gcgccttcag	ctggggctcg	ctgtggagcg	gcattaaaaa	18120
tttcggttcc	accgttaaga	actatggcag	caaggcctgg	aacagcagca	caggccagat	18180
gctgagggat	aagttgaaa	agcaaaat	ccaacaaaag	gtggtagatg	gcctggcctc	18240
tggcattagc	ggggtggtgg	acctggccaa	ccaggcagtg	caaaataaga	ttaacagtaa	18300
gcttgatccc	cgccctcccg	tagaggagcc	tccaccggcc	gtggagacag	tgtctccaga	18360
ggggcggtgc	gaaaagcgtc	cgcgccccga	cagggaagaa	actctggtga	cgcaaataga	18420
cgagcctccc	tcgtacgagg	aggcactaaa	gcaaggcctg	cccaccaccc	gtcccatcgc	18480
gccccatggc	accggagtg	tgggcccagca	cacaccgta	acgctggacc	tgcctcccc	18540
cgccgacacc	cagcagaaac	ctgtgctgcc	aggcccga	gccgttggtg	taaccctcc	18600
tagccgcgcg	tccctgcgcc	gcgcgcgcag	cggctccgcga	tcgttgccgc	ccgtagccag	18660
tggcaactgg	caaagcacac	tgaacagcat	cgtgggtctg	ggggtgcaat	ccctgaagcg	18720
ccgacgatgc	ttctgaatag	ctaaccgtgc	gtatgtgtgt	catgtatg	tccatgtgc	18780
cgccagagga	gctgctgagc	cgccgcgcgc	ccgctttcca	agatggctac	cccttcgatg	18840
atgccgcagt	ggtcttacat	gcacatctcg	ggccaggacg	cctcggagta	cctgagcccc	18900
gggctggtgc	agtttgcccc	cgccaccgag	acgtacttca	gcctgaataa	caagtttaga	18960
aacccccagg	tgggccttac	gcacgacgtg	accacagacc	ggtcccagcg	tttgacgctg	19020
cggttcatcc	ctgtggaccg	tgaggatact	gcgtactcgt	acaaggcgcg	gttcacccta	19080
gctgtgggtg	ataaccgtgt	gctggacatg	gcttccacgt	actttgacat	ccgcggcgtg	19140
ctggacaggg	gccctacttt	taagccctac	tctggcactg	cctacaacgc	cctggctccc	19200
aagggtgccc	caaatccttg	cgaatgggat	gaagctgcta	ctgctcttga	aataaaccta	19260
gaagaagagg	acgatgacaa	cgaagacgaa	gtagacgagc	aagctgagca	gcaaaaaact	19320
cacgtatttg	ggcaggcgcc	ttattctggt	ataaatatta	caaaggaggg	tattcaaata	19380
ggtgtcgaag	gtcaaacacc	taaatatgcc	gataaaacat	ttcaacctga	acctcaaata	19440
ggagaatctc	agtgttacga	aactgaaatt	aatcatgcag	ctgggagagt	ccttaaaaag	19500
actaccccaa	tgaaccatg	ttacggttca	tatgcaaaac	ccacaaatga	aaatggaggg	19560
caaggcattc	ttgtaaagca	acaaaatgga	aagctagaaa	gtcaagtgga	aatgcaattt	19620
ttctcaacta	ctgaggcgac	cgcaggcaat	ggtgataact	tgactcctaa	agtggtattg	19680

tacagtgaag atgtagatat agaaacccca gacactcata tttcttacat gccactatt	19740
aaggaaggta actcacgaga actaatgggc caacaatcta tgcccaacag gcctaattac	19800
attgctttta gggacaattt tattggtcta atgtattaca acagcacggg taatatgggt	19860
gttctggcgg gccaaagcat gcagttgaat gctggttag atttgcaaga cagaaacaca	19920
gagctttcat accagctttt gcttgattcc attggtgata gaaccaggta cttttctatg	19980
tggaatcagg ctgttgacag ctatgatcca gatgtagaa ttattgaaa tcatggaact	20040
gaagatgaac ttccaaatta ctgctttcca ctgggagggtg tgattaatac agagactctt	20100
accaaggtaa aacctaaaac aggtcaggaa aatggatggg aaaaagatgc tacagaattt	20160
tcagataaaa atgaaataag agttggaat aattttgcc tggaaatcaa tctaaatgcc	20220
aacctgtgga gaaatttct gtactccaac atagcgctgt atttgccga caagctaaag	20280
tacagtccct ccaacgtaaa aatttctgat aacccaaaca cctacgacta catgaacaag	20340
cgagtgggtg ctcccgggtt agtggactgc tacattaacc ttggagcacg ctggtccctt	20400
gactatatg acaacgtcaa cccatttaac caccacgca atgctggcct gcgctaccgc	20460
tcaatgttg tgggcaatgg tcgctatgtg cccttcaca tccagggtgc tcagaagttc	20520
tttgccatta aaaacctct tctcctgcg ggctcataca cctacgagtg gaacttcagg	20580
aaggatgtta acatggttct gcagagctcc ctaggaaatg acctaaaggt tgacggagcc	20640
agcattaagt ttgatagcat ttgcctttac gccaccttct tccccatggc ccacaacacc	20700
gcctccacgc ttgaggccat gcttagaaac gacaccaacg accagtccct taacgactat	20760
ctctccgccc ccaacatgct ctacctata ccgcgcaacg ctaccaacgt gcccatatcc	20820
atccctcccc gcaactgggc ggctttccgc ggctgggcct tcacgcgcct taagactaag	20880
gaaaccccat cactgggctc gggctacgac ccttattaca cctactctgg ctctataccc	20940
tacctagatg gaacctttta cctcaaccac acctttaaga aggtggccat tacctttgac	21000
tcttctgtca gctggcctgg caatgaccgc ctgcttacc ccaacgagtt tgaaattaag	21060
cgctcagttg acggggaggg ttacaacgtt gccagtgta acatgaccaa agactggttc	21120
ctggtacaaa tgctagctaa ctacaacatt ggctaccagg gcttctatat ccagagagc	21180
tacaaggacc gcatgtactc cttctttaga aacttccagc ccatgagccg tcagggtgtg	21240
gatgatacta aatacaagga ctaccaacag gtgggcatcc tacaccaaca caacaactct	21300
ggatttggtg gctaccttgc cccaccatg cggaaggac aggcctacc tgetaacttc	21360
ccctatccgc ttataggcaa gaccgcagtt gacagcatta ccagaaaaa gtttcttgc	21420
gatcgcaccc tttggcgcct cccattctcc agtaacttta tgtccatggg cgcactcaca	21480
gacctgggccc aaaaccttct ctacgccaac tccgccacg cgctagacat gacttttgag	21540
gtggatocca tggacgagcc cacccttctt tatgttttgt ttgaagtctt tgacgtggtc	21600

cgtgtgcacc ggcgcaccg cggcgtcacc gaaaccgtgt acctgcgcac gcccttctcg	21660
gccggcaacg ccacaacata aagaagcaag caacatcaac aacagctgcc gccatgggct	21720
ccagttagca ggaactgaaa gccattgtca aagatcttgg ttgtgggcca tatttttttg	21780
gcacctatga caagcgcttt ccaggctttg tttctccaca caagctcgcc tgcgccatag	21840
tcaatacggc cggtcgcgag actggggggc tacactggat gccctttgcc tggaaaccgc	21900
actcaaaaac atgctacctc tttgagccct ttggcttttc tgaccagcga ctcaagcagg	21960
tttaccagtt tgagtacgag tcaactcctgc gccgtagcgc cattgcttct tccccgacc	22020
gctgtataac gctggaaaag tccacccaaa gcgtacaggg gcccaactcg gccgcctgtg	22080
gactattctg ctgcatgttt ctccacgcct ttgccaaactg gcccacaaact cccatggatc	22140
acaacccac catgaacctt attaccgggg taccacactc catgctcaac agtccccagg	22200
tacagccac cctgcgtcgc aaccaggaac agctctacag cttcctggag cgccactcgc	22260
cctacttcgc cagccacagt gcgcagatta ggagcgccac ttctttttgt cacttgaaaa	22320
acatgtaaaa ataatgtact agagacactt tcaataaagg caaatgcttt tatttgtaca	22380
ctctcgggtg attatttacc cccacccttg ccgtctgcgc cgtttaaaaa tcaaaggggt	22440
tctgccgcgc atcgctatgc gccactggca gggacacgtt gcgatactgg tgtttagtgc	22500
tccacttaaa ctcaaggcaca accatccgcg gcagctcgtt gaagttttca ctccacaggc	22560
tgcgcaccat caccaacgcg tttagcaggt cgggcgcga tatcttgaag tcgcagttgg	22620
ggcctccgcc ctgcgcgcgc gagttgogat acacagggtt gcagcactgg aacactatca	22680
gcgcggggtg gtgcacgctg gccagcacgc tcttgtcgga gatcagatcc gcgtccaggt	22740
cctccgcgtt gctcaggcgc aacggagtca actttggtag ctgccttccc aaaaaggcgc	22800
cgtgcccagg ctttgagttg cactcgcacc gtagtggcat caaaagggtga ccgtgcccgg	22860
tctggcggtt aggatacagc gcctgcataa aagccttgat ctgcttaaaa gccacctgag	22920
cctttgcgcc ttcagagaag aacatgccgc aagacttgcc ggaaaactga ttggccggac	22980
aggccgcgtc gtgcacgcag caccttgctg cgggtgttga gatctgcacc acatttcggc	23040
cccaccggtt cttcacgac ttggccttgc tagactgctc cttcagcgcg cgctgcccg	23100
tttcgctcgt cacatccatt tcaatcacgt gctccttatt tatcataatg cttccgtgta	23160
gacacttaag ctgccttcg atctcagcgc agcgggtgcag ccacaacgcg cagcccggtg	23220
gctcgtgatg cttgtagtc acctctgcaa acgactgcag gtacgcctgc aggaatcgcc	23280
ccatcatcgt cacaaggtc ttgttgctgg tgaaggtcag ctgcaaccgc cgggtgctct	23340
cgttcagcca ggtcttgcat acggccgcca gagcttccac ttggtcaggc agtagtttga	23400
agttcgctt tagatcgtta tccacgtggg acttgtccat cagcgcgcgc gcagcctcca	23460

tgcccttctc	ccacgcagac	acgatcgga	cactcagcgg	gttcatcacc	gtaatttcac	23520
tttccgcttc	gctgggctct	tcctcttctt	cttgcgctcg	cataccacgc	gccactgggt	23580
cgtcttcatt	cagccgcgc	actgtgcgt	tacctccttt	gccatgcttg	attagcaccg	23640
gtgggttgct	gaaacccacc	atgtgtagcg	ccacatcttc	tctttcttcc	tcgctgtcca	23700
cgattacctc	tggatgatgg	gggcgctcgg	gcttgggaga	agggcgcttc	tttttcttct	23760
tgggcgcaat	ggccaaatcc	gccgcgagg	tcgatggcgg	cgggctgggt	gtgcgcggca	23820
ccagcgcgtc	ttgtgatgag	tcttctcgt	cctcggactc	gatacgccgc	ctcatccgct	23880
tttttggggg	cgcccgggga	ggcgcgggcg	acggggacgg	ggacgacacg	tcctccatgg	23940
ttgggggacg	tcgcgcgcga	cgcgctcgc	gctcgggggt	ggtttcgcgc	tgctcctctt	24000
cccgaactgg	catttccttc	tcctataggg	agaaaaagat	catggagtca	gtcgagaaga	24060
aggacagcct	aaccgcccc	tctgagttcg	ccaccacgc	ctccaccgat	gccgccaacg	24120
cgcctaccac	cttccccgtc	gaggcaccgc	cgttgagga	ggaggaagtg	attatcgagc	24180
aggacccag	ttttgtaagc	gaagcgcgc	aggacgcctc	agtaccaaca	gaggataaaa	24240
agcaagacca	ggacaacgca	gaggcaaacg	aggaacaagt	cggcgggggg	gacgaaaggc	24300
atggcgacta	cctagatgtg	ggagcgcgc	tgctgttgaa	gcctctgcag	cgcagtgccg	24360
ccattatctg	cgacgcgttg	caagagcgca	gcgatgtgcc	cctcgccata	gcggatgtca	24420
gccttgccct	cgaacgccac	ctattctcac	cgcgcgtacc	ccccaaacgc	caagaaaacg	24480
gcacatgcga	gcccaccccg	cgcctcaact	tctaccccg	atttgccgtg	ccagaggtgc	24540
ttgccacct	tcacatcttt	ttccaaaact	gcaagatacc	cctatcctgc	cgtgccaaac	24600
gcagccgagc	ggacaagcag	ctggccttgc	ggcagggcgc	tgctatacct	gatatgcct	24660
cgtcaacga	agtgccaaaa	atctttgagg	gtcttgagcg	cgacgagaag	cgcgcggcaa	24720
acgctctgca	acagaaaaac	agcgaatg	aaagtcactc	tggagtgttg	gtggaactcg	24780
agggtgacaa	cgcgcgccta	gccgtactaa	aacgcagcat	cgaggtcacc	cactttgcct	24840
acccggcact	taacctacc	cccaaggcca	tgagcacagt	catgagtgag	ctgatcgtgc	24900
gccgtgcga	gcccctggag	agggatgcaa	atttgcaaga	acaaacagag	gagggcctac	24960
ccgcagttgg	cgacgagcag	ctagcgcgt	ggcttcaaac	gcgcgagcct	gccgacttgg	25020
aggagcgacg	caaactaatg	atggccgcag	tgctcgttac	cgtggagctt	gagtgcacgc	25080
agcggttctt	tgctgacccg	gagatgcagc	gcaagctaga	ggaaacattg	cactacacct	25140
ttcgacaggg	ctacgtacgc	caggcctgca	agatctccaa	cgtggagctc	tgcaacctgg	25200
tctcctacct	tggaaatttg	cacgaaaacc	gccttgggca	aaacgtgctt	cattccacgc	25260
tcaagggcga	ggcgcgccgc	gactacgtcc	gcgactgcgt	ttacttatct	ctatgctaca	25320
cctggcagac	ggccatgggc	gtttggcagc	agtgccttga	ggagtgcac	ctcaaggagc	25380

tgcagaaact gctaaagcaa aacttgaagg acctatggac ggccttcaac gagcgtccg	25440
tggccgcgca cctggcggac atcatTTTTcc ccgaacgcct gcttaaaacc ctgcaacagg	25500
gtctgccaga cttcaccagt caaagcatgt tgcagaactt taggaacttt atcctagagc	25560
gctcaggaat cttgcccgcc acctgctgtg cacttcctag cgactttgtg cccattaagt	25620
accgcgaatg ccctccgccg ctttggggcc actgctacct tctgcagcta gccaaactacc	25680
ttgcctacca ctctgacata atggaagacg tgagcgggta cggctctactg gagtgtcact	25740
gtcgtgcaa cctatgcacc ccgcaccgct ccctggtttg caattcgag ctgcttaacg	25800
aaagtcaaat tatcgggtacc tttgagctgc aggggtccctc gcctgacgaa aagtccgcgg	25860
ctccgggggtt gaaactcact ccggggctgt ggacgtcggc ttaccttcgc aaatttgtac	25920
ctgaggacta ccacgcccac gagattaggt tctacgaaga ccaatccgc ccgccaaatg	25980
cggagcttac cgctgcgtc attaccagc gccacattct tggccaattg caagccatca	26040
acaaagcccg ccaagagttt ctgctacgaa agggacgggg ggtttacttg gacccccagt	26100
ccggcgagga gctcaaccca atccccccgc cgccgcagcc ctatcagcag cagccgcggg	26160
cccttgcttc ccaggatggc acccaaaaag aagctgcagc tgccgccgcc acccacggac	26220
gaggaggaat actgggacag tcaggcagag gaggttttg acgaggagga ggaggacatg	26280
atggaagact gggagagcct agacgaggaa gcttccgagg tcgaagagggt gtcagacgaa	26340
acaccgtcac cctcggctgc attccctcgc ccggcgcccc agaaatcggc aaccggttcc	26400
agcatggcta caacctccgc tcctcaggcg ccgccggcac tgcccgttcg ccgacccaac	26460
cgtagatggg acaccactgg aaccagggcc ggtaagtcca agcagccgcc gccgttagcc	26520
caagagcaac aacagcgcca aggtaccgc tcatggcgcg ggcacaagaa cgccatagtt	26580
gcttgcttgc aagactgtgg gggcaacatc tccttcgccc gccgttttct tctctaccat	26640
cacggcgtgg ccttcccccg taacatcctg cattactacc gtcattctta cagcccatac	26700
tgcaccggcg gcagcggcag cggcagcaac agcagcggcc acacagaagc aaaggcgacc	26760
ggatagcaag actctgacaa agccaagaa atccacagcg gcggcagcag caggaggagg	26820
agcgtgcgt ctggcgccca acgaaccctg atcgaccgc gagcttagaa acaggatttt	26880
tcccactctg tatgtatat ttcaacagag caggggcca gaacaagagc tgaaaataaa	26940
aaacaggtct ctgcgatccc tcaccgcag ctgctgtat cacaaaagcg aagatcagct	27000
tcggcgcacg ctggaagacg cggaggctct cttcagtaa tactgcgcgc tgactcttaa	27060
ggactagttt cgcgcccttt ctcaaattta agcgcgaaaa ctacgtcatc tccagcggcc	27120
acaccggcg ccagcacctg tcgtcagcgc cattatgagc aaggaaattc ccacgcccta	27180
catgtggagt taccagccac aaatgggact tgcggctgga gctgccaag actactcaac	27240

ccgaataaac	tacatgagcg	cgggacccca	catgatatcc	cggttcaacg	gaatccgcgc	27300
ccaccgaaac	cgaattctct	tggacaggc	ggctattacc	accacacctc	gtaataacct	27360
taatccccgt	agttggcccg	ctgccctggc	gtaccaggaa	agtcccgctc	ccaccactgt	27420
ggtacttccc	agagacgccc	agggcgaagt	tcagatgact	aactcagggg	cgcagcttgc	27480
gggcggcttt	cgtcacaggg	tgcggtcgcc	cgggcagggc	ataactcacc	tgacaatcag	27540
agggcgaggt	attcagctca	acgacgagtc	ggtgagctcc	tcgcttggtc	tccgtccgga	27600
cgggacattt	cagatcgggc	gcgccggccg	ctcttcattc	acgcctcgtc	aggcaatcct	27660
aactctgcag	acctcgctct	ctgagccgcg	ctctggaggc	attggaactc	tgcaatttat	27720
tgaggagttt	gtgccatcgg	tctactttaa	ccccttctcg	ggacctcccg	gccactatcc	27780
ggatcaattt	attcctaact	ttgacgcggt	aaaggactcg	gcggatggct	acgactgaat	27840
gttaagtggg	gaggcagagc	aactgcgcct	gaaacacctg	gtccactgtc	gccgccacaa	27900
gtgctttgcc	cgcgactccg	gtgagttttg	ctactttgaa	ttgcccgagg	atcatatcga	27960
gggcccgggc	cacgcgctcc	ggcttacccg	ccaggagagc	cttgcccgta	gcctgattcg	28020
ggagtttacc	cagcgcctcc	tgctagttag	gcgggacagg	ggacctgtg	ttctcactgt	28080
gatttgcaac	tgtcctaacc	ctggattaca	tcaagatctt	tgttgccatc	tctgtgctga	28140
gtataataaa	tacagaaatt	aaaatatact	ggggctccta	tcgccatcct	gtaaacgcca	28200
ccgtcttcac	ccgcccaagc	aaaccaaggc	gaaccttacc	tggtactttt	aacatctctc	28260
cctctgtgat	ttacaacagt	ttcaaccacg	acggagtgcg	tctacgagag	aacctctccg	28320
agctcagcta	ctccatcaga	aaaaacacca	ccctccttac	ctgcgggaa	cgtacgatgt	28380
ggctgcagag	cctgctgctc	ttgggcactg	tggcctgcag	catctctgca	cccgcctgct	28440
cgcacagccc	cagcacgcag	ccctgggagc	atgtgaatgc	catccaggag	gcccggcgtc	28500
tcctgaacct	gagtagagac	actgctgctg	agatgaatga	aacagtagaa	gtcatctcag	28560
aatgtttga	cctccaggag	ccgacctgcc	tacagaccgc	cctggagctg	tacaagcagg	28620
gcctgcgggg	cagcctcacc	aagctcaagg	gccccttgac	catgatggcc	agccactaca	28680
agcagcactg	ccctccaacc	ccggaaaact	cctgtgcaac	ccagactatc	acctttgaaa	28740
gtttcaaaga	gaacctgaag	gactttctgc	ttgtcatccc	ctttgactgc	tgggagccag	28800
tccaggagtg	acaattgact	ctatgtggga	tatgtccag	cgtacaacc	ttgaagtgcg	28860
gcttcctgga	tgteagcatc	tgactttggc	cagcacctgt	cccgcggatt	tgttccagtc	28920
caactacagc	gaccacacct	aacagagatg	accaacacaa	ccaacgcggc	cgcgcctacc	28980
ggacttacat	ctaccacaaa	tacaccccaa	gtttctgcct	ttgtcaataa	ctgggataac	29040
ttgggcattg	ggtggttctc	catagcgctt	atgtttgtat	gccttattat	tatgtggctc	29100
atctgctgcc	taaagcgcaa	acgcgccgca	ccacctatct	atagtcccat	cattgtgcta	29160

ES 2 612 889 T3

cacccaaaca atgatggaat ccatagattg gacggactga aacacatgtt cttttctctt	29220
acagtatgat taaatgagac atgattcctc gagtttttat attactgacc cttgttgccg	29280
ttttttgtgc gtgctccaca ttggctgcgg ttctccacat cgaagtagac tgcattccag	29340
ccttcacagt ctatttgctt tacggatttg tcaccctcac gctcatctgc agcctcatca	29400
ctgtggtcat cgcctttatc cagtgcattg actgggtctg tgtgcgcttt gcatactca	29460
gacaccatcc ccagtacagg gacaggacta tagctgagct tcttagaatt ctttaattat	29520
gaaatttact gtgacttttc tgctgattat ttgcacccta tctgcgtttt gttccccgac	29580
ctccaagcct caaagacata tatcatgcag attcactcgt atatggaata ttccaagttg	29640
ctacaatgaa aaaagcgatc ttccgaagc ctggttatat gcaatcatct ctgttatggt	29700
gttctgcagt accatcttag ccctagctat atatccctac cttgacattg gctggaaaag	29760
aatagatgcc atgaaccacc caactttccc cgcgcccgt atgcttccac tgcaacaagt	29820
tggtgcgggc ggctttgtcc cagccaatca gcctgcgcc acttctccca cccccactga	29880
aatcagctac tttaatctaa caggaggaga tgactgacac cctagatcta gaaatggacg	29940
gaattattac agagcagcgc ctgctagaaa gacgcagggc agcggccgag caacagcgca	30000
tgaatcaaga gctccaagac atggttaact tgcaccagtg caaaaggggt atcttttgtc	30060
tggtaaagca ggccaaagtc acctacgaca gtaataccac cggacacccg cttagctaca	30120
agttgccaac caagcgtcag aaattggtgg tcatggtggg agaaaagccc attaccataa	30180
ctcagcactc ggtagaaaacc gaaggctgca ttcactcacc ttgtcaagga cctgaggatc	30240
tctgcacctt tattaagacc ctgtgcggtc tcaaagatct tattcccttt aactaataaa	30300
aaaaaataat aaagcatcac ttacttaaaa tcagttagca aatttctgtc cagtttattc	30360
agcagcacct ccttgccctc ctcccagctc tgggtattgca gcttcctcct ggctgcaaac	30420
tttctccaca atctaaatgg aatgtcagtt tcctcctgtt cctgtccatc cgcaccact	30480
atcttcatgt tgttgcatat gaagcgcgca agaccgtctg aagatacctt caaccccggt	30540
tatccatacc catttaaatg ggtgacacgg aaaccggtcc tccaactgtg ccttttctta	30600
ctcctccctt tgtatcccc aatgggtttc aagagagtcc ccctggggta ctctctttgc	30660
gcctatccga acctctagtt acctccaatg gcatgcttgc gctcaaatg ggcaacggcc	30720
tctctctgga cgaggccggc aaccttacct cccaaaatgt aacctgtg agccacctc	30780
tcaaaaaaac caagtcaaac ataaacctgg aaatatctgc acccctcaca gttacctcag	30840
aagccctaac tgtggctgcc gccgcacctc taatggtcgc gggcaacaca ctcaccatgc	30900
aatcacaggc cccgctaacc gtgcacgact ccaaacttag cattgccacc caaggacccc	30960
tcacagtgtc agaaggaaag ctagccctgc aaacatcagg cccctcacc accaccgata	31020

gcagtagcct tactatcact gectcaccoc ctctaactac tgccactggt agcttgggca	31080
ttgacttgaa agagcccatt tatacacaaa atggaaaact aggactaaag tacggggctc	31140
ctttgcatgt aacagacgac ctaaactctt tgaccgtagc aactgggtcca ggtgtgacta	31200
ttaataatac ttcccttgca actaaagtta ctggagcctt gggttttgat tcacaaggca	31260
atatgcaact taatgtagca ggaggactaa ggattgattc tcaaacaga cgccttatac	31320
ttgatgttag ttatccgttt gatgctcaaa accaactaaa tctaagacta ggacagggcc	31380
ctctttttat aaactcagcc cacaacttgg atattaacta caacaaaggc ctttacttgt	31440
ttacagcttc aaacaattcc aaaaagcttg aggttaacct aagcactgcc aaggggttga	31500
tgtttgacgc tacagccata gccattaatg caggagatgg gcttgaattt ggttcaccta	31560
atgcacaaaa cacaatccc ctcaaaaaca aaattggcca tggcctagaa ttgattcaa	31620
acaaggctat ggttcctaaa ctaggaaactg gccttagttt tgacagcaca ggtgccatta	31680
cagtaggaaa caaaaataat gataagctaa ctttgtggac cacaccagct ccatctccta	31740
actgtagact aaatgcagag aaagatgcta aactcacttt ggtcottaaca aaatgtggca	31800
gtcaataact tgctacagtt tcagttttgg ctgttaaagg cagtttggtt ccaatatctg	31860
gaacagttca aagtgtcat ottattataa gatttgacga aaatggagtg ctactaaaca	31920
attccttcct ggaccagaa tattggaact ttagaaatgg agatcttact gaaggcacag	31980
cctatacaaa cgctgttga tttatgccta acctatcagc ttatccaaaa tctcacggt	32040
aaactgcca aagtaacatt gtcagtcaag tttacttaaa cggagacaaa actaaacctg	32100
taacactaac cattacacta aacggtagac aggaacacag agacacaact ccaagtgc	32160
actctatgtc attttcatgg gactggtctg gccacaaact cattaatgaa atatttgcca	32220
catcctotta cactttttca tacattgcgc aagaaggatc aggatcaggt tcaggagtg	32280
gctctaaaaa gaagaaaaag aagaagtaat aaagtaatcg tttgtgttat gtttcaacgt	32340
gtttatTTTT caattgcaga aaatttcaag tcatttttca ttcagtagta tagccccacc	32400
accacatagc ttatacagat caccgtacct taatcaaaact cacagaacct tagtattcaa	32460
cctgccacct ccctcccaac acacagagta cacagtcctt tctccccggc tggccttaa	32520
aagcatcata tcatgggtaa cagacatatt cttaggtgtt atattccaca cgttttctg	32580
tcgagccaaa cgctcatcag tgatattaat aaactccccg ggcagctcac ttaagttcat	32640
gtcgtgtgcc agctgtgag ccacaggtg ctgtccaaact tgcggttgct taacggggcg	32700
cgaaggagaa gtccacgcct acatgggggt agagtcataa tcgtgcatca ggataggcg	32760
gtggtgctgc agcagcgcgc gaataaactg ctgccgcgc cgcctcgtcc tgcaggaata	32820
caacatggca gtggtctcct cagcgatgat tcgcacggc cgcagcataa ggcgccttgt	32880
cctccgggca cagcagcgca ccctgatctc acttaaatca gcacagtaac tgcagcacag	32940

caccacaata ttgttcaaaa tcccacagt	caaggcgctg tatccaaagc tcatggcggg	33000
gaccacagaa cccacgtggc catcatacca	caagcgcagg tagattaagt ggcgaccct	33060
cataaacacg ctggacataa acattacctc	ttttggcatg ttgtaattca ccacctccc	33120
gtaccatata aacctctgat taaacatggc	gccatccacc accatocctaa accagctggc	33180
caaaacctgc ccgccggcta taaactgcag	ggaaccggga ctggaacaat gacagtggag	33240
agcccaggac tcgtaaccat ggatcatcat	gctcgtcatg atatcaatgt tggcacaaca	33300
caggcacacg tgcatacaact tcctcaggat	tacaagctcc tcccgcgtta gaaccatata	33360
ccagggaaca acccattcct gaatcagcgt	aaatcccaca ctgcaggga gacctcgac	33420
gtaactcacg ttgtgcattg tcaaagtgtt	acattcgggc agcagcggat gatcctccag	33480
tatggtagcg cgggtttctg tctcaaaagg	aggtagacga tccctactgt acggagtgcg	33540
ccgagacaac cgagatcgtg ttggtcgtag	tgtcatgcc aatggaacgc cggacgtagt	33600
catatttctt gaagcaaaac caggtgcggg	cgtgacaaac agatctgcgt ctccggtctc	33660
gccgcttaga tcgctctgtg tagtagttgt	agtatatcca ctctctcaaa gcatccaggc	33720
gccccctggc ttccgggttct atgtaaactc	cttcatgcgc cgctgccctg ataacatcca	33780
ccaccgcaga ataagccaca cccagccaac	ctacacattc gttctgcgag tcacacacgg	33840
gaggagcggg aagagctgga agaaccatgt	tttttttttt attccaaaag attatccaaa	33900
acctcaaat gaagatctat taagtgaacg	cgctcccctc cggtgccgtg gtcaaactct	33960
acagccaaag aacagataat ggcatttgta	agatgttgca caatggcttc caaaaggcaa	34020
acggccctca cgtccaagtg gacgtaaagg	ctaaaccctt cagggtgaat ctctctata	34080
aacattccag caccttcaac catgccccaa	taattctcat ctcgccacct tctcaatata	34140
tctctaagca aatcccgaat attaatgccc	gccattgtaa aaatctgctc cagagcggcc	34200
tccaccttca gcctcaagca gcgaatcatg	attgcaaaaa ttcagggttc tcacagacct	34260
gtataagatt caaaagcggg acattaacaa	aaataccgag atcccgtagg tcccttcgca	34320
gggccagctg aacataatcg tgcaggctctg	cacggaccag cgcggccact tcccggccag	34380
gaaccatgac aaaagaacct aactgatta	tgacacgcat actcggagct atgctaacca	34440
gcgtagcccc gatgtaagct tggtgcatgg	gcggcgatat aaaatgcaag gtgctgctca	34500
aaaaatcagg caaagcctcg cgcaaaaaag	aaagcacatc gtagtcatgc tcatgcagat	34560
aaaggcaggt aagctccgga accaccacag	aaaaagacac catttttctc tcaaacatgt	34620
ctgcgggttt ctgcataaac acaaaataaa	ataacaaaaa aacatttaaa cattagaagc	34680
ctgtcttaca acaggaaaaa caacccttat	aagcataaga cggactacgg ccatgccggc	34740
gtgaccgtaa aaaaactggt caccgtgatt	aaaaagcacc accgacagct cctcggctcat	34800

gtccggagtc	ataatgtaag	actcggtaaa	cacatcaggt	tgattcacat	cggtcagtc	34860
taaaaagcga	ccgaaatagc	cggggggaat	acataccgc	aggcgtagag	acaacattac	34920
agccccata	ggaggtataa	caaaattaat	aggagagaaa	aacacataaa	cacctgaaaa	34980
accctcctgc	ctaggcaaaa	tagcaccctc	ccgctccaga	acaacataca	gcgcttccac	35040
agcggcagcc	ataacagtca	gccttaccag	taaaaaagaa	aacctattaa	aaaaacacca	35100
ctcgacacgg	caccagctca	atcagtcaca	gtgtaaaaaa	gggccaagtg	cagagcgagt	35160
atatatagga	ctaaaaaatg	acgtaacggt	taaagtccac	aaaaaacacc	cagaaaaccg	35220
cacgcgaacc	tacgcccaga	aacgaaagcc	aaaaaaccca	caacttcctc	aatcgtcac	35280
ttccgttttc	ccacgttacg	tcacttccca	ttttaagaaa	actacaattc	ccaacacata	35340
caagttactc	cgccttaaaa	cctacgtcac	ccgcccgggt	cccacgcccc	gcgccacgtc	35400
acaaactcca	ccccctcatt	atcatattgg	cttcaatcca	aaataaggtg	tattattgat	35460
gatgttaatt	aaggatccnn	noggtgtgaa	ataccgcaca	gatgcgtaag	gagaaaatac	35520
cgcacagcgc	gctcttcgcg	ttcctcgctc	actgactcgc	tgcgctcggt	cgttcggctg	35580
cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	gtaatacggg	tatccacaga	atcaggggat	35640
aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaggc	cagcaaaagg	ccaggaaccg	taaaaaggcc	35700
gcgttgctgg	cgtttttcca	taggctccgc	ccccctgacg	agcatcacia	aatcgacgc	35760
tcaagtcaga	ggtggcgaaa	cccgacagga	ctataaagat	accaggcggt	tccccctgga	35820
agctccctcg	tgcgctctcc	tgttccgacc	ctgcgcctta	ccggatacct	gtccgccttt	35880
ctcccttcgg	gaagcgtagc	gctttctcat	agctcacgct	gtaggtatct	cagttcggtg	35940
taggtcgctc	gctccaagct	gggctgtgtg	cacgaacccc	ccgttcagcc	cgaccgctgc	36000
gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagtcc	aacccggtaa	gacacgactt	atcgccactg	36060
gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	gcgaggtatg	taggcggtgc	tacagagttc	36120
ttgaagtggt	ggcctaacta	cggctacact	agaaggacag	tatttggtat	ctgcgctctg	36180
ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaaagagtt	ggtagctctt	gatccggcaa	acaaaccacc	36240
gctggtagcg	gtgggttttt	tgtttgcaag	cagcagatta	cgcgcagaaa	aaaaggatct	36300
caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	tctgacgctc	agtggaacga	aaactcacgt	36360
taagggtatt	tggtcatgag	attatcaaaa	aggatcttca	cctagatcct	tttaaattaa	36420
aatgaagtt	ttaaataaat	ctaaagtata	tatgagtaaa	cttgggtctga	cagttaccaa	36480
tgcttaatca	gtgaggcacc	tatctcagcg	atctgtctat	ttcggtcctc	catagttgcc	36540
tgactccccg	tcgtgtagat	aactacgata	cgggagggct	taccatctgg	ccccagtgc	36600
gcaatgatac	cgcgagaccc	acgctcaccg	gctccagatt	tatcagcaat	aaaccagcca	36660
gccggaaggg	cgcgagcgag	aagtggctct	gcaactttat	ccgcctccat	ccagtctatt	36720

ES 2 612 889 T3

aattgttgcc gggaagctag agtaagtagt tccagctta atagtttgcg caacgttggt	36780
gnnnnnnaaa aaggatcttc acctagatcc ttttcacgta gaaagccagt ccgcagaaac	36840
ggtgctgacc ccgcatgaat gtcagctact gggctatctg gacaaggga aacgcaagcg	36900
caaagagaaa gcaggtagct tgcagtgggc ttacatggcg atagctagac tggcggttt	36960
tatggacagc aagcgaaccg gaattgccag ctggggcgcc ctctggtaag gttgggaagc	37020
cctgcaaagt aaactggatg gctttctcgc cgccaaggat ctgatggcg aggggatcaa	37080
gctctgatca agagacagga tgaggatcgt ttccgatgat tgaacaagat ggattgcacg	37140
caggttctcc ggccgcttg gtggagaggc tattcggtta tgactgggca caacagacaa	37200
tccgctgctc tgatgccgc gtgttcggcg tgtcagcgca gggcgcccg gttctttttg	37260
tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga cgaggcagcg cggctatcgt	37320
ggctggccac gacggcggtt ccttgccgag ctgtgctcga cgttgtcact gaagcggaa	37380
gggactggct gctattgggc gaagtgccg ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc	37440
ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg caatggggcg gctgcatacg cttgatccgg	37500
ctacctgcc attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga gcgagcacgt actcggtatg	37560
aagccggtct tgcgatcag gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg	37620
aactgttcgc caggctcaag gcgagcatgc ccgacggcga ggatctcgtc gtgacctatg	37680
gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg aaaatggccg cttttctgga ttcacgact	37740
gtggccggct ggggtgtggc gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg	37800
ctgaagagct tggcgggcga tgggctgacc gcttcctcgt gctttacggt atcgccgctc	37860
ccgattcgca gcgcacgccc ttctatcgcc ttcttgacga gttcttctga attttgtaa	37920
aatttttggt aaatcagctc attttttaac caataggccg aaatcggcaa catcccttat	37980
aaatcaaaag aatagaccgc gatagggttg agtgtgttc cagtttgga caagagtcca	38040
ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa ccgtctatca gggcgatggc	38100
ccactacgtg aaccatcacc caaatcaagt tttttgcggt cgaggcgccg taaagctcta	38160
aatcggaacc cttaaaggag ccccgatct agagcttgac ggggaaagcc ggcaacgtg	38220
gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcggcgctc gggcgctggc aagtgtagcg	38280
gtcacgctgc gcgtaaccac cacaccgcg cgcttaatgc gccgnnnnnn nnnnnnnnn	38340
nnnnnnnnnn nnnnnnnnn nntaat	38366

REIVINDICACIONES

1. Vector adenovirico oncolítico que comprende un esqueleto de ácidos nucleicos de serotipo de adenovirus 5 (Ad5), un promotor de E1A natural, una eliminación de 24 pb (D24) en la región constante 2 de unión a Rb de E1, una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos humano (GM-CSF) en lugar de las gp19k/6.7K eliminadas en la región E1 y una modificación de cápside, en el que la modificación de cápside es el quimerismo Ad5/3, la inserción de una región de unión a integrina (RGD) y/o una modificación polilisina de unión a heparán sulfato dentro la fibra.
2. Vector adenovirico oncolítico según la reivindicación 1, en el que la modificación de cápside es quimerismo Ad5/3, en el que la parte de botón de la fibra es de serotipo de Ad 3 y el resto de la fibra es de serotipo de Ad 5.
3. Vector adenovirico oncolítico según la reivindicación 1, en el que la modificación de la cápside es una modificación RGD-4C.
4. Vector adenovirico oncolítico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende por lo menos un casete de expresión.
5. Vector adenovirico oncolítico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el vector puede replicarse de manera selectiva en las células que presentan defectos en la ruta de Rb.
6. Célula que comprende el vector adenovirico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Composición farmacéutica que comprende el vector adenovirico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. Vector adenovirico oncolítico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o composición farmacéutica según la reivindicación 7 para la utilización como vacuna para el cáncer *in situ*.
9. Vector adenovirico oncolítico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la utilización en el tratamiento del cáncer o en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un sujeto.
10. Vector adenovirico para la utilización según la reivindicación 9, en el que el cáncer se selecciona de entre un grupo que consiste en cáncer nasofaríngeo, cáncer sinovial, cáncer hepatocelular, cáncer renal, cáncer de los tejidos conjuntivos, melanoma, cáncer pulmonar, cáncer intestinal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de garganta, cáncer bucal, cáncer hepático, cáncer óseo, cáncer pancreático, coriocarcinoma, gastrinoma, feocromocitoma, prolactinoma, linfoma/leucemia de linfocitos T, neuroma, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer cerebral, oligodendroglioma, neuroblastoma, meningioma, tumor de médula espinal, cáncer óseo, osteocondroma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, cáncer de sitio primario desconocido, carcinoide, carcinoide del tubo gastrointestinal, fibrosarcoma, cáncer de mama, enfermedad de Paget, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer esofágico, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de cabeza, cáncer ocular, cáncer de cuello, cáncer renal, tumor de Wilms, cáncer de hígado, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer testicular, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, cáncer bucal, cáncer de piel, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ovárico, cáncer pancreático endocrino, glucagonoma, cáncer pancreático, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer hipofisario, sarcoma de los tejidos blandos, retinoblastoma, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de timo, cáncer tiroideo, cáncer trofoblástico, mola hidatiforme, cáncer uterino, cáncer endometrial, cáncer de vagina, cáncer de vulva, neuroma del estatoacústico, micosis fungoide, insulinooma, síndrome carcinoideo, somatostatinooma, cáncer de encías, cáncer cardíaco, cáncer de labio, cáncer meníngeo, cáncer de boca, cáncer de nervios, cáncer del paladar, cáncer de la glándula parótida, cáncer del peritoneo, cáncer de faringe, cáncer pleural, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de lengua y cáncer de amígdala.
11. Vector adenovirico para la utilización según la reivindicación 9 o 10, en el que el sujeto es un ser humano o un animal.
12. Vector adenovirico para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el tratamiento del cáncer en un sujeto se realiza mediante una inyección intratumoral, intramuscular, intraarterial, intravenosa, intrapleurar, intravesicular, intracavitaria o peritoneal, o una administración oral.
13. Vector adenovirico para la utilización según la reivindicación 11, en el que la inyección o la administración se realiza varias veces durante el periodo de tratamiento, o en el que se utiliza un vector adenovirico oncolítico que presenta un botón de fibra diferente de la cápside en comparación con el vector del tratamiento anterior.
14. Vector adenovirico para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el tratamiento del cáncer en un sujeto comprende además una administración de radioterapia concurrente y/o quimioterapia concurrente a un sujeto.

- 5 15. Vector adenovirico para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que el tratamiento del cáncer en un sujeto comprende además una administración de verapamilo u otro bloqueante de los canales del calcio, agentes inductores de autofagia, temozolomida, quimioterapia o terapia anti-CD20 u otros enfoques para bloquear los anticuerpos neutralizantes, sustancias que pueden regular por disminución los linfocitos T reguladores en un sujeto, y/o ciclofosfamida a un sujeto.
- 10 16. Procedimiento de producción de GM-CSF en una célula *in vitro*, en el que el procedimiento comprende:
- a) transportar un vehículo que comprende un vector adenovirico oncolítico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 a una célula, y
 - b) expresar GM-CSF de dicho vector en la célula.
- 15 17. Utilización del vector adenovirico oncolítico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para producir GM-CSF en una célula *in vitro*.

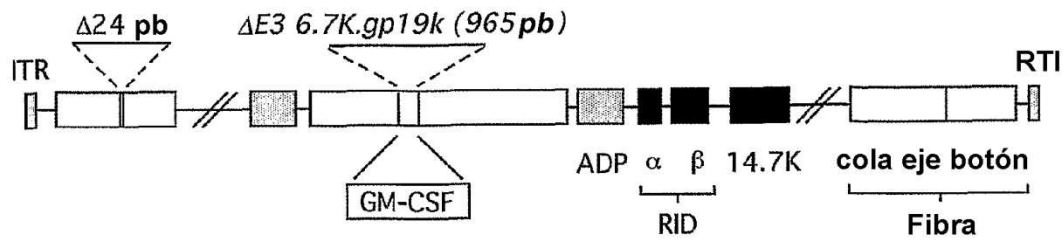


Figura 1

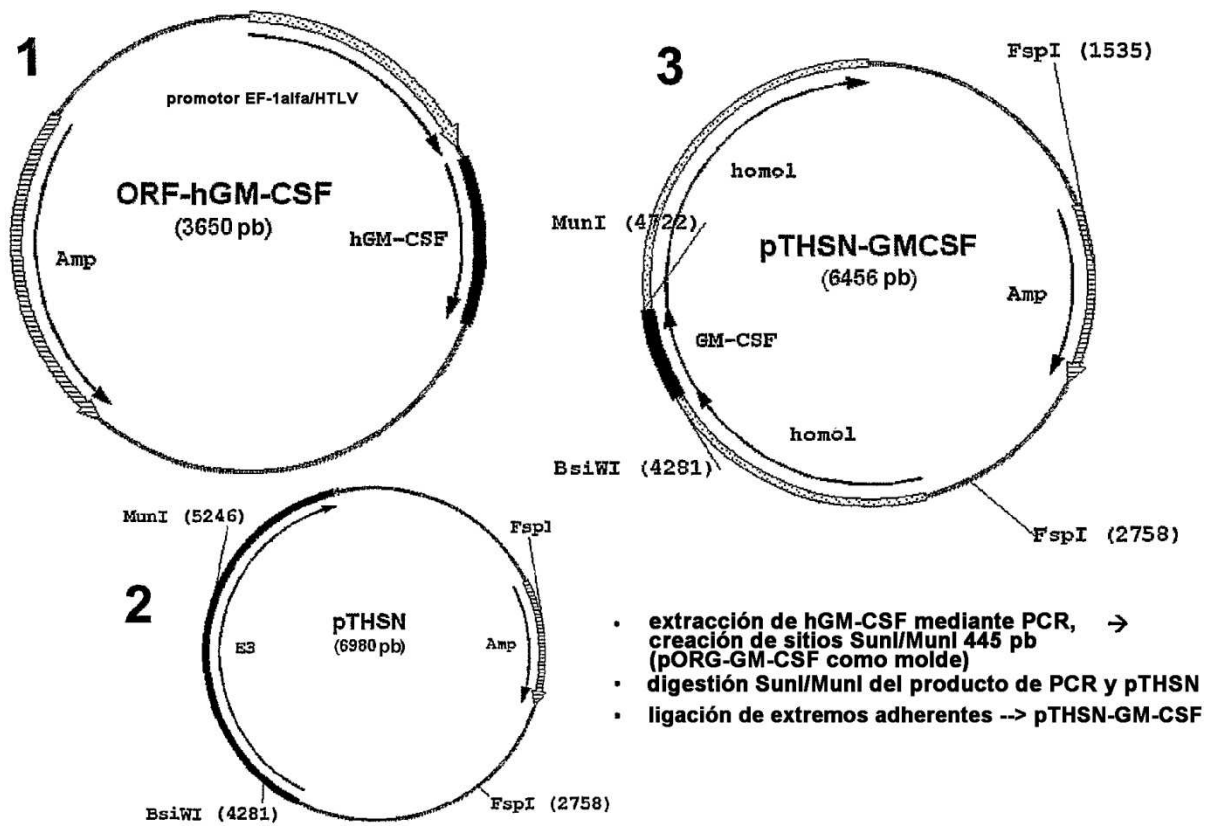


Figura 2

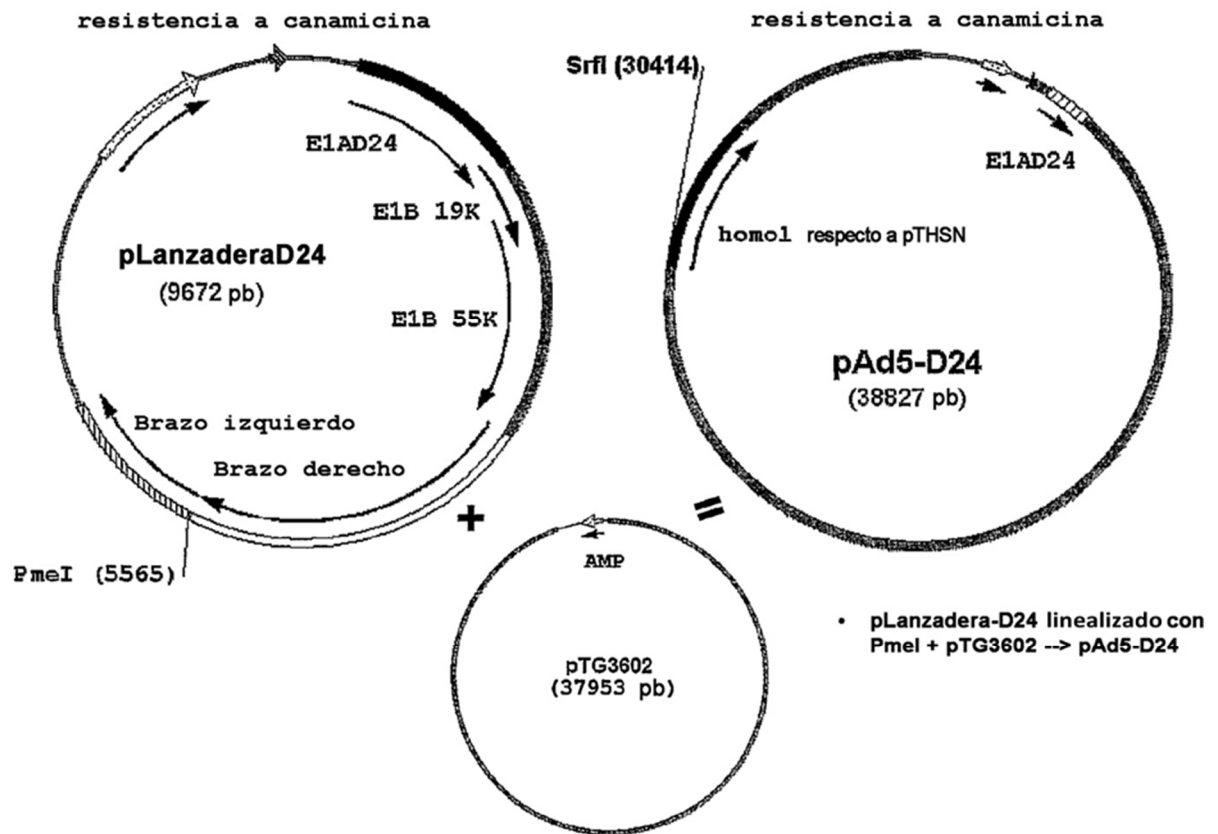


Figura 3

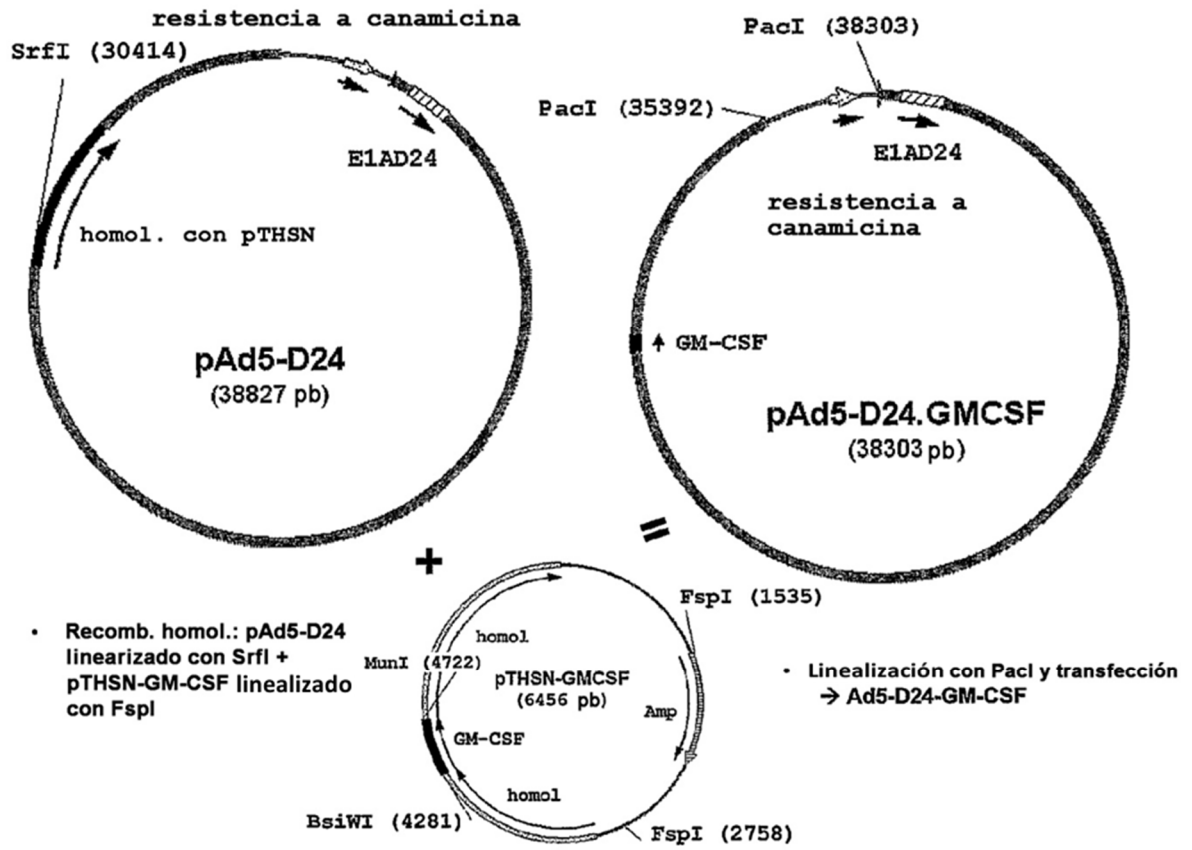
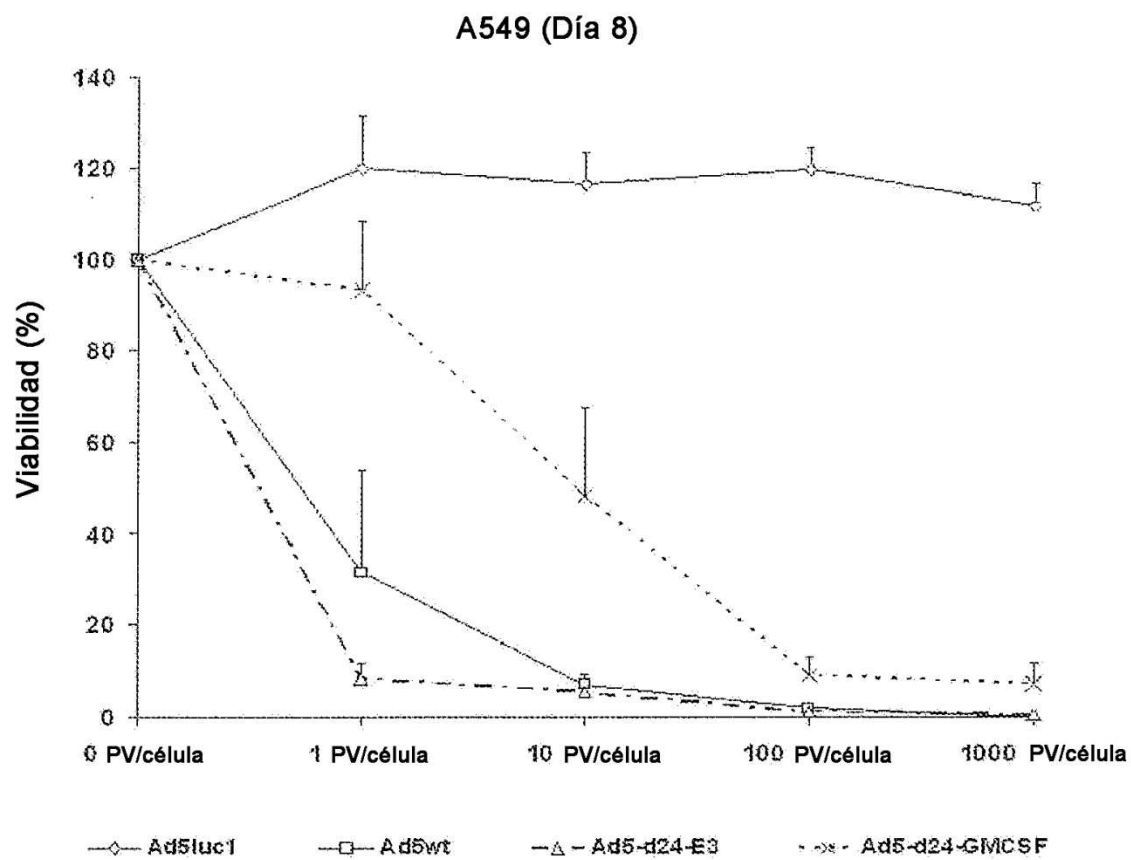


Figura 4

**Figura 5a**

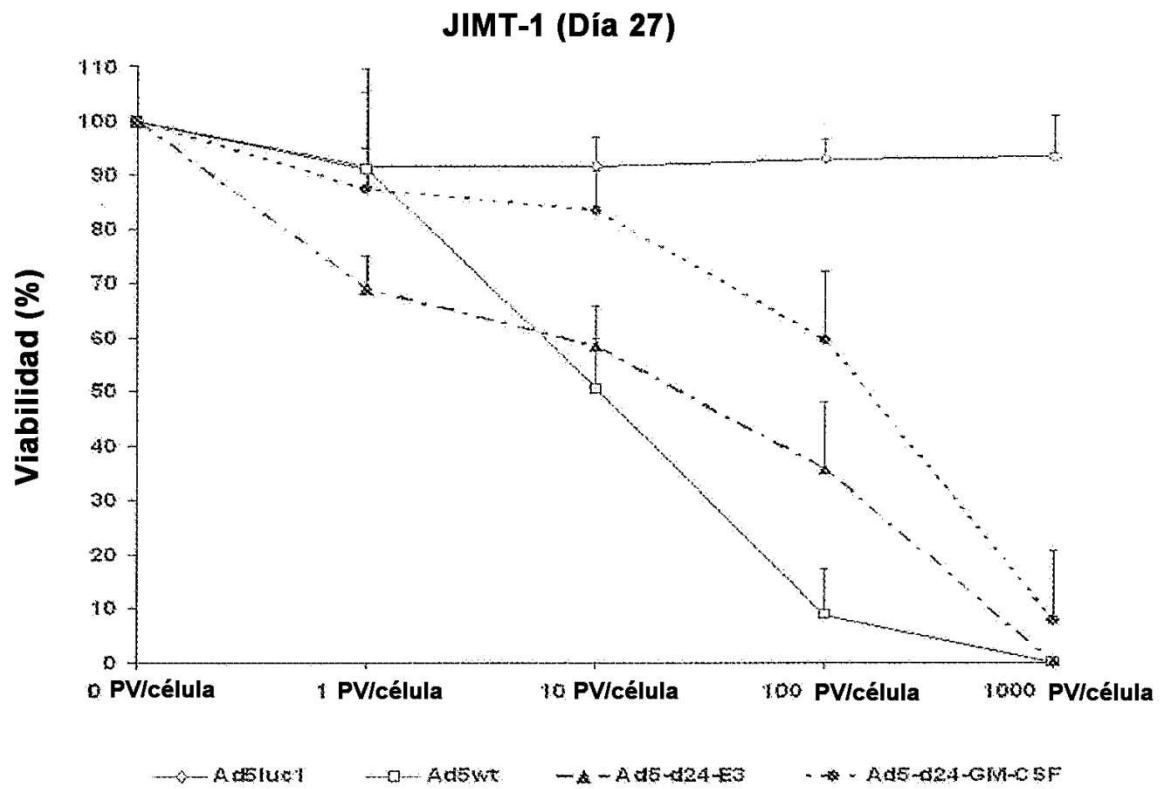
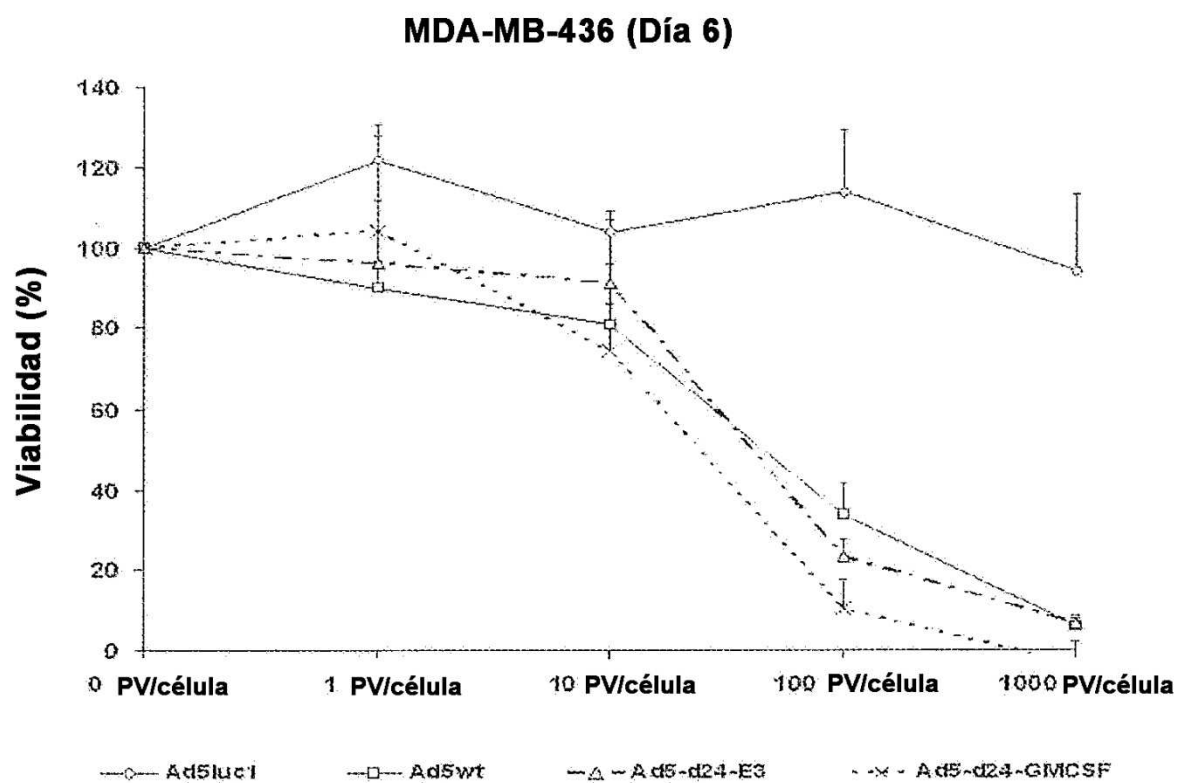


Figura 5b

**Figura 5c**

¿Perjudica GMCSF a la replicación vírica?

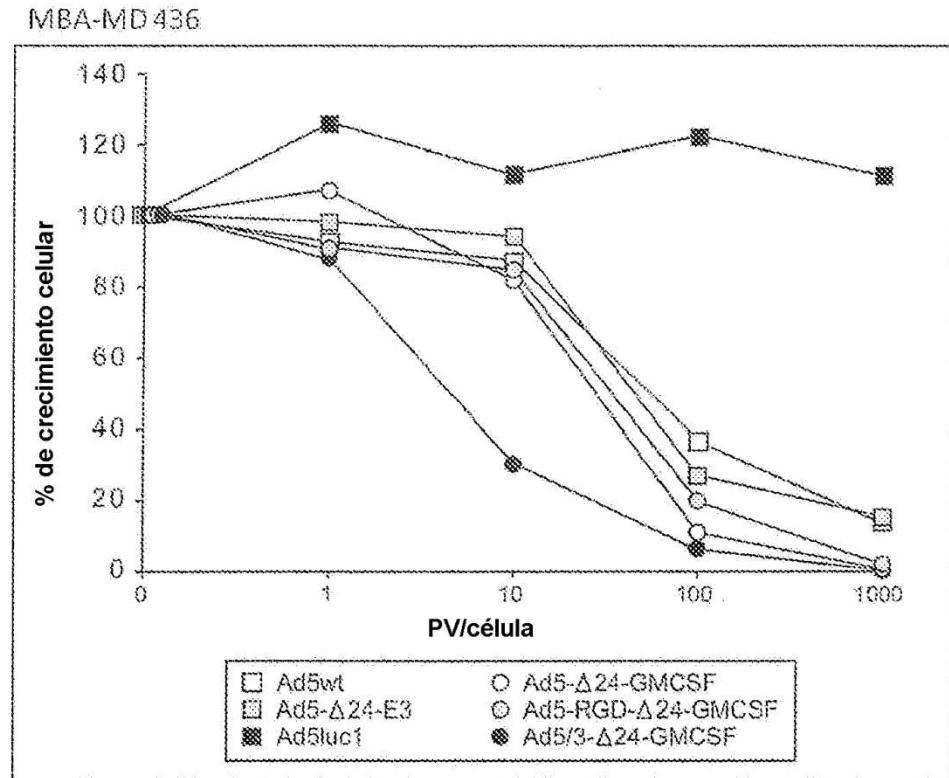


Figura 5d

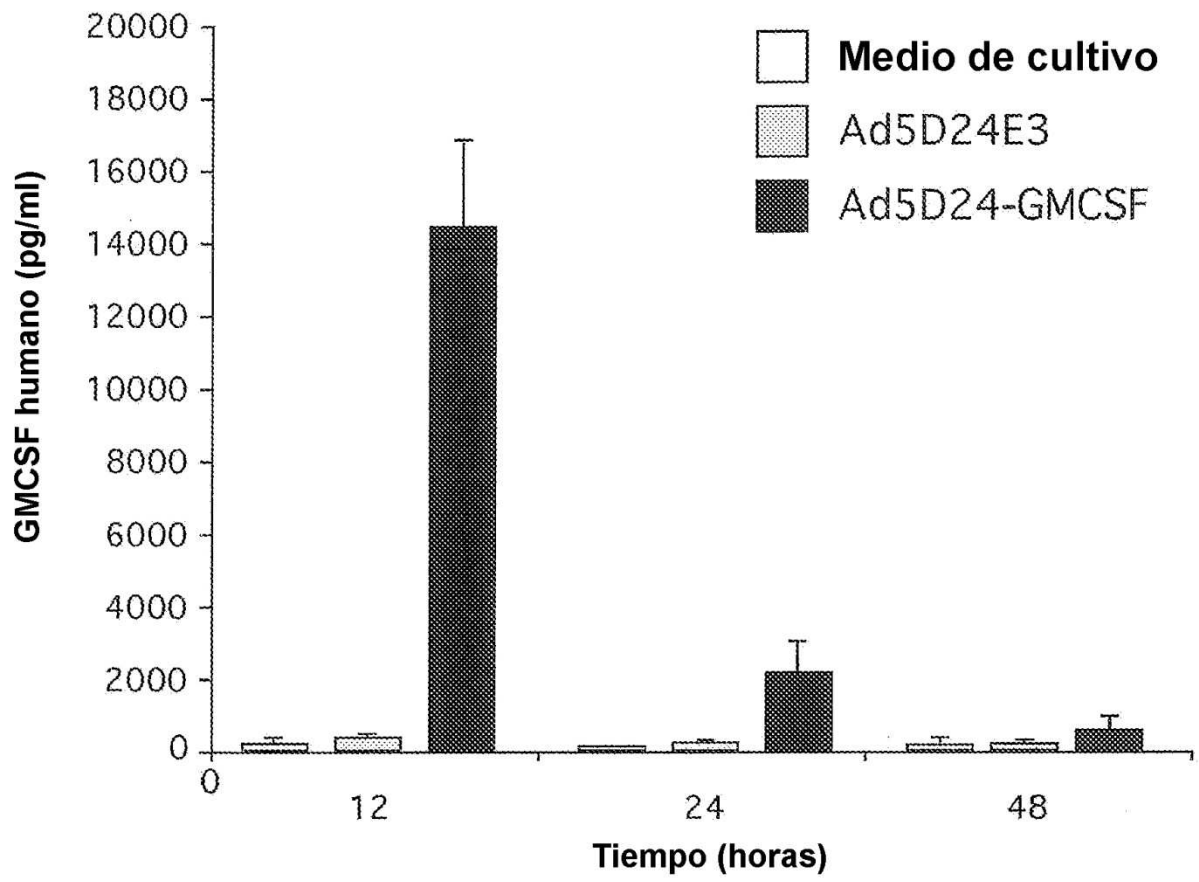


Figura 6a

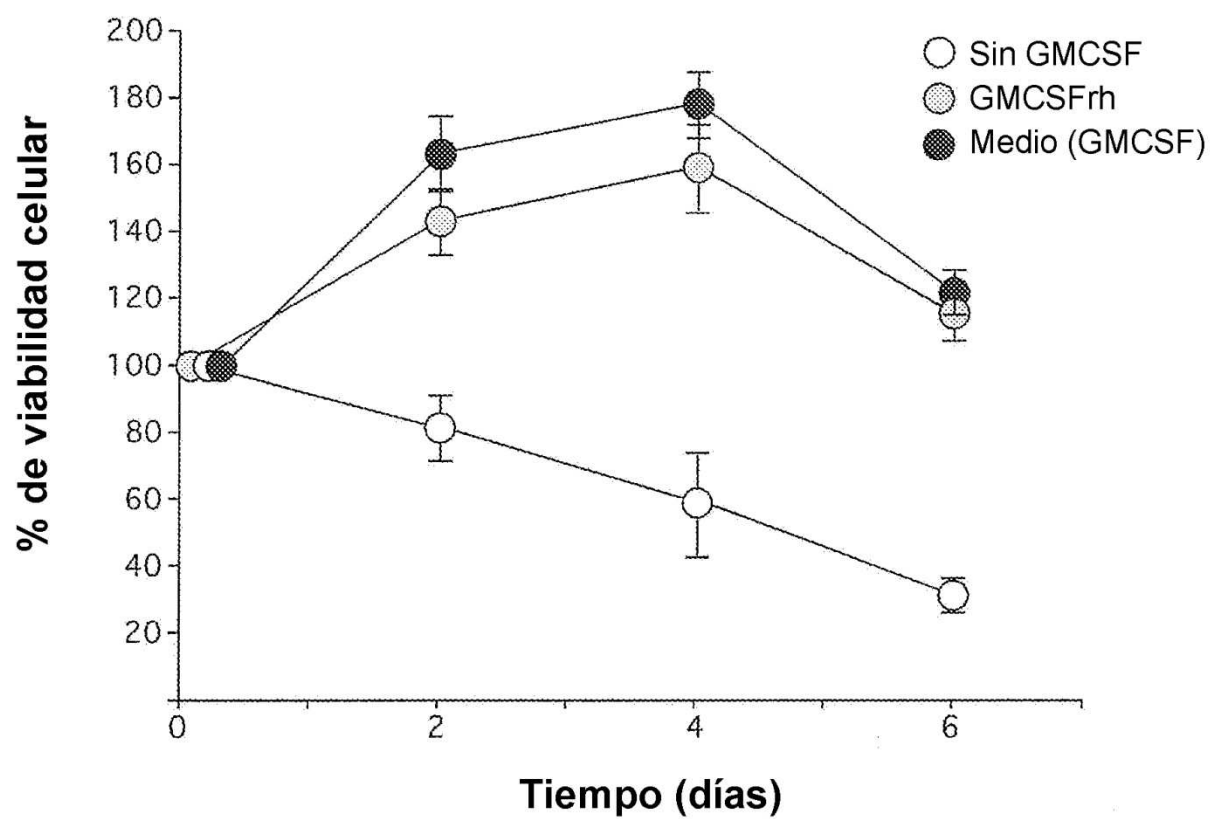


Figura 6b

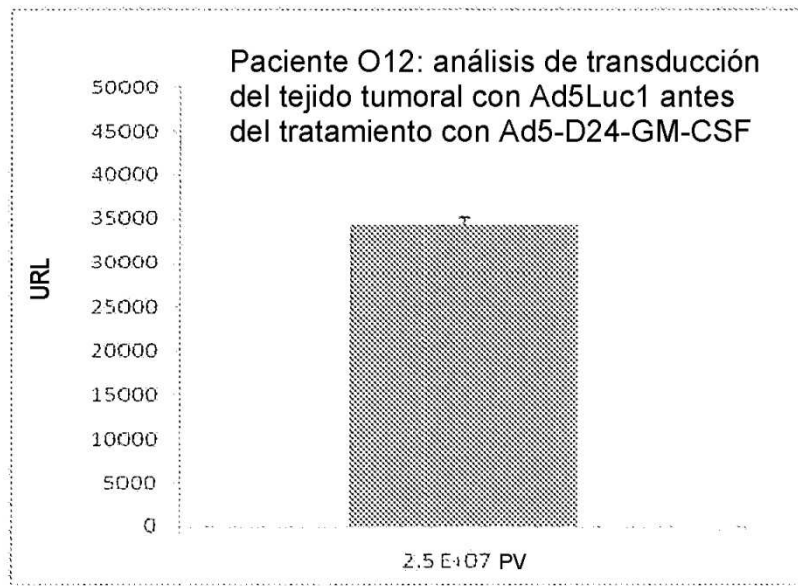


Figura 7a

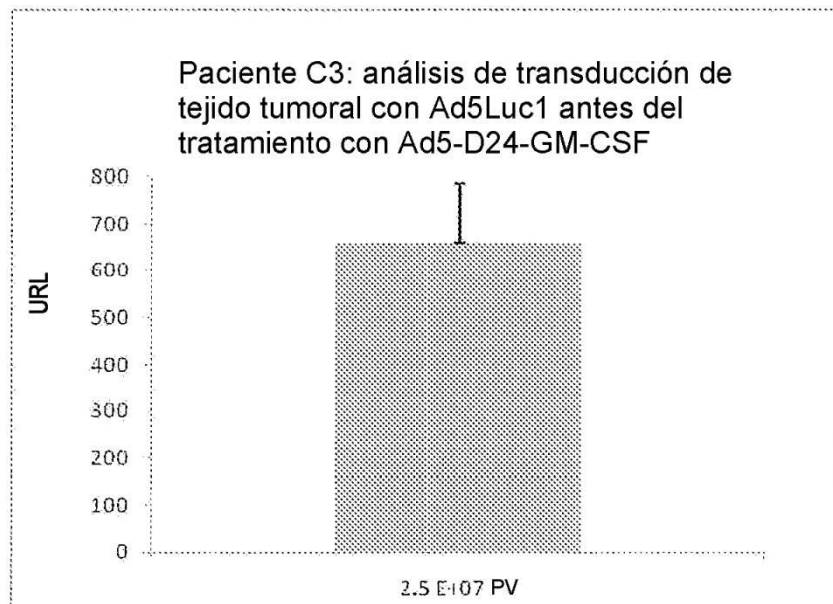
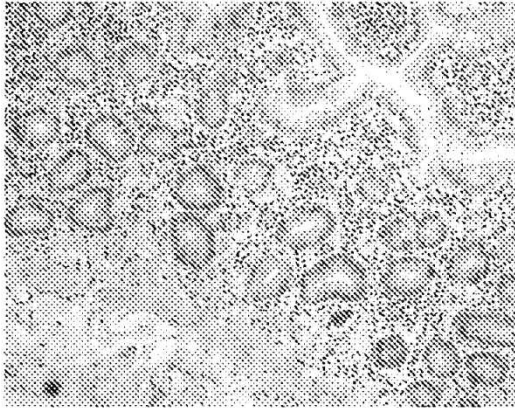
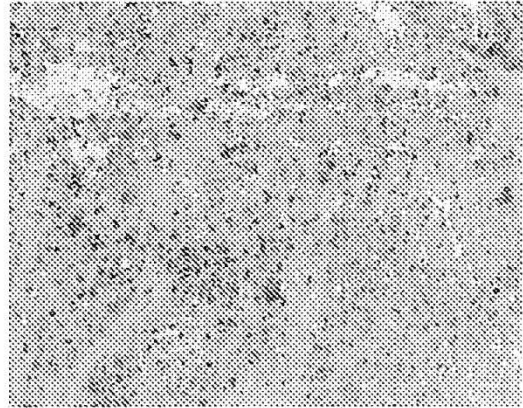


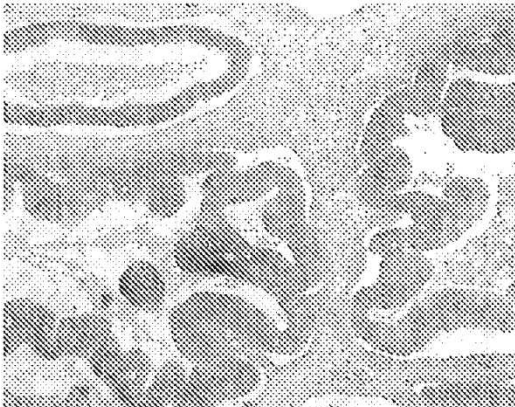
Figura 7b



Control negativo



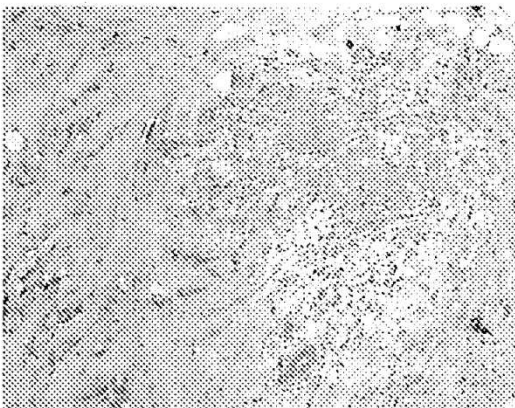
M3 Tinción citoplasmática positiva de CAR en células de cáncer



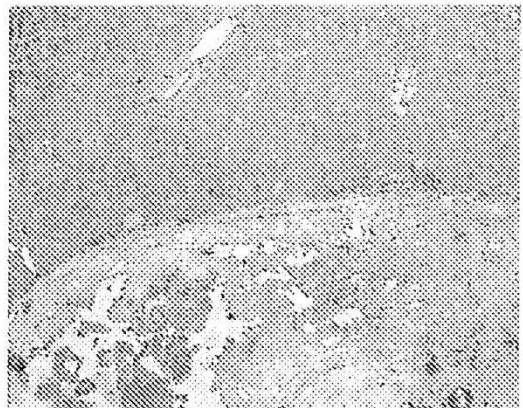
C3 Tinción citoplasmática fuerte en adenocarcinoma de yeyuno



H7 Tinción citoplasmática fuerte en carcinoma pancreático

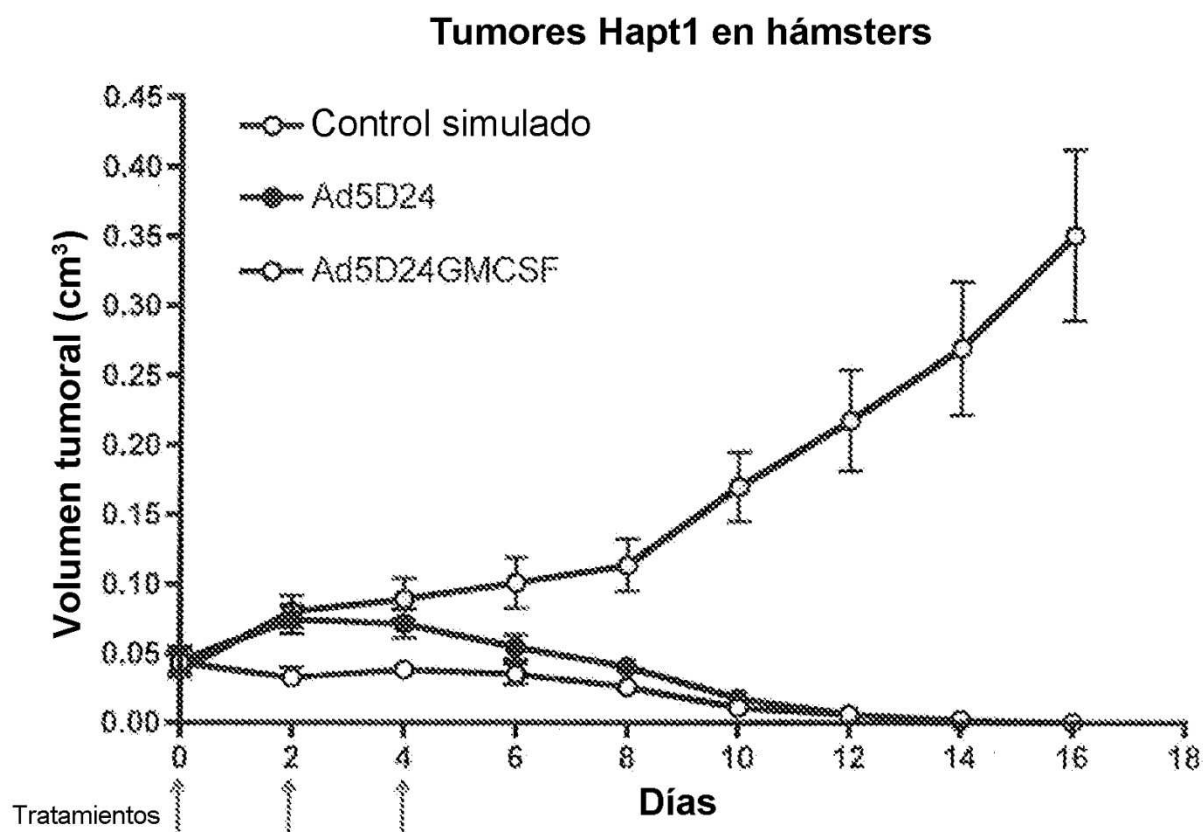


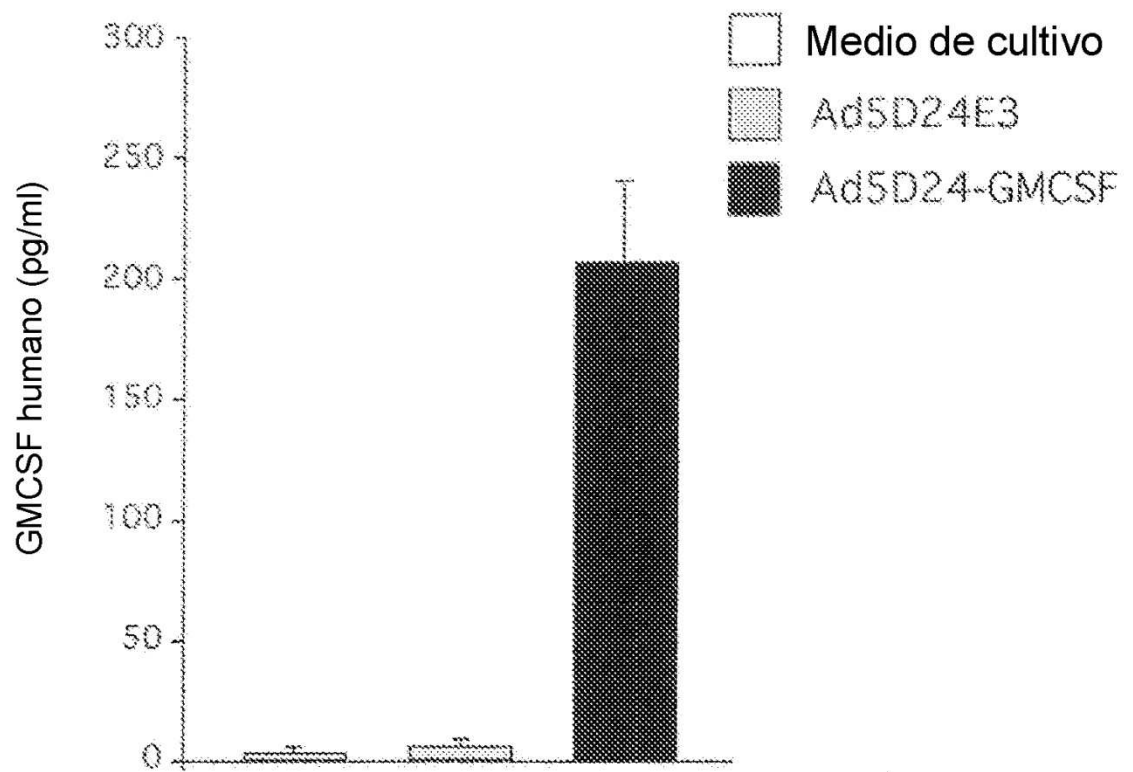
R8 Tinción citoplasmática débil en infiltración de carcinoma lobular



O12 Tinción citoplasmática débil en metástasis hepática de cáncer ovárico. Hepatocitos normales con tinción positiva.

Figura 7c

**Figura 8a**

**Figura 8b**

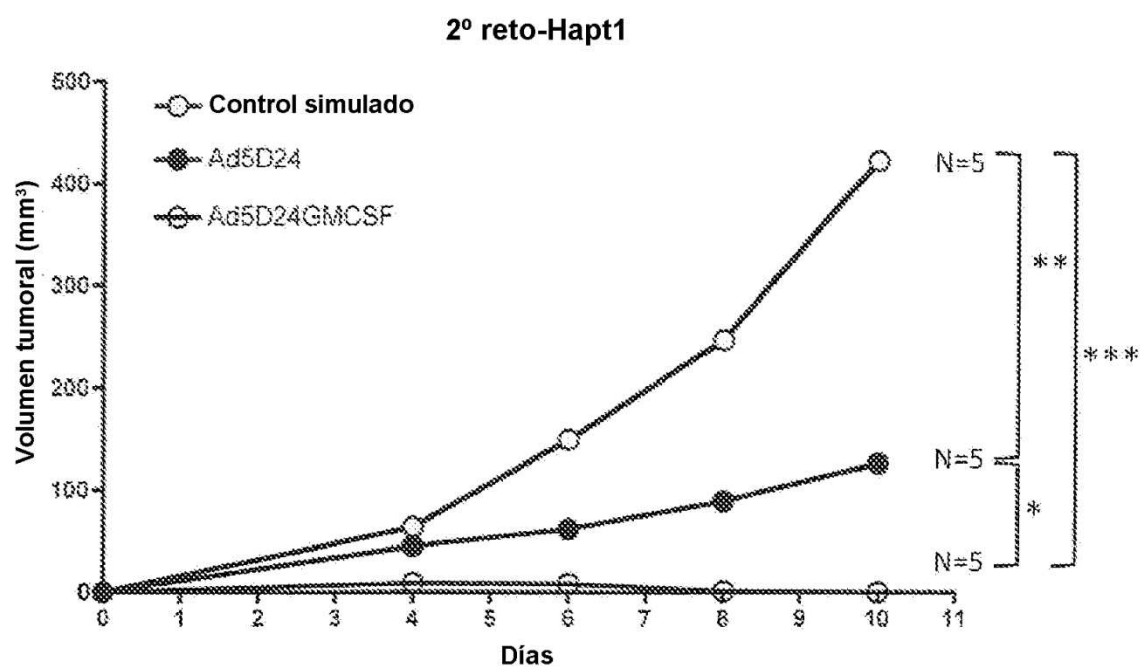
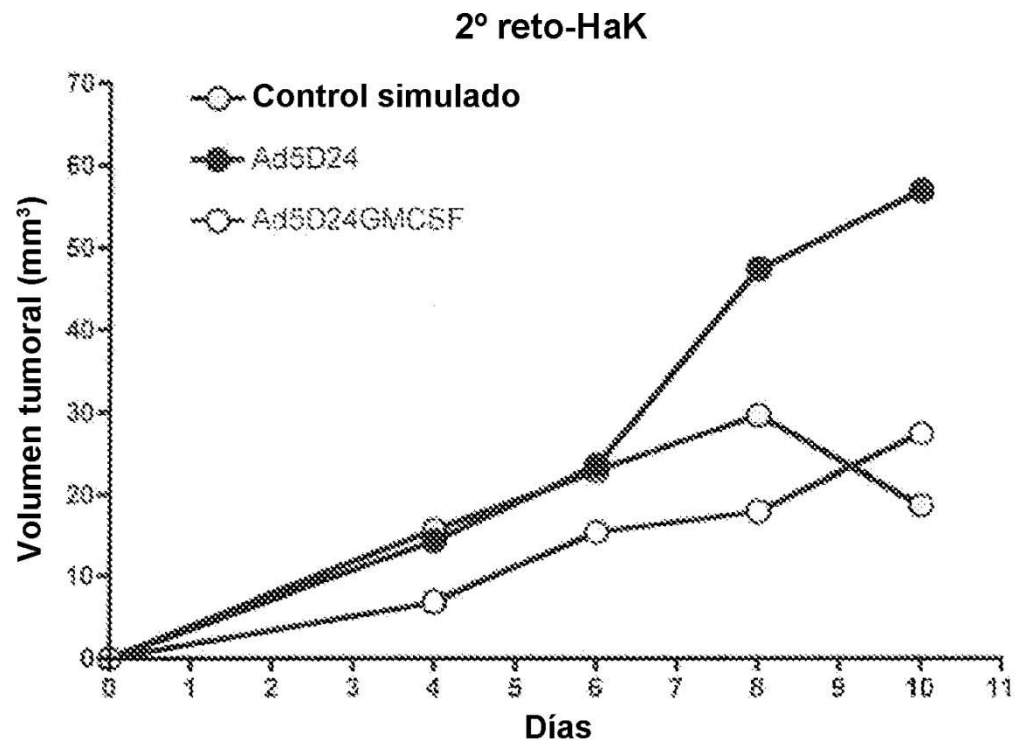


Figura 8c

**Figura 8d**

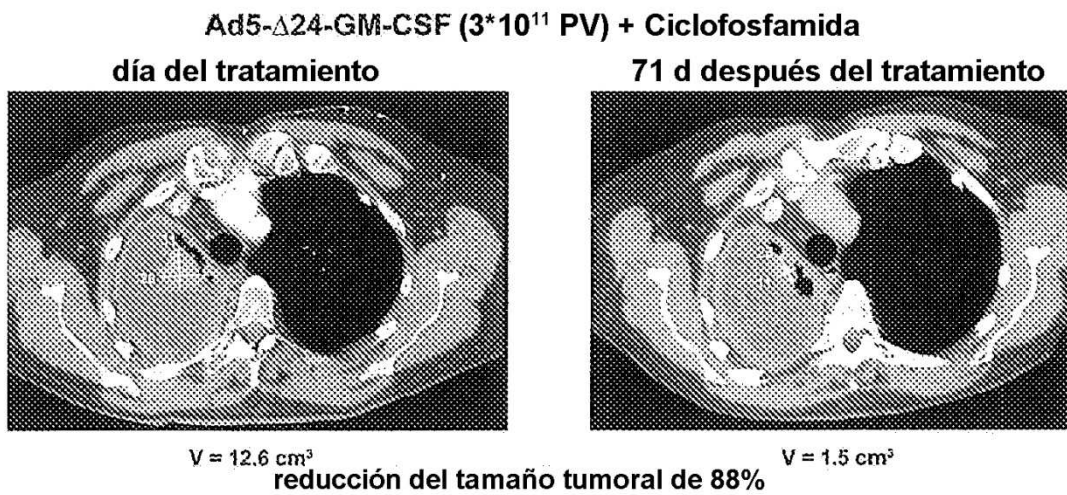


Figura 9a

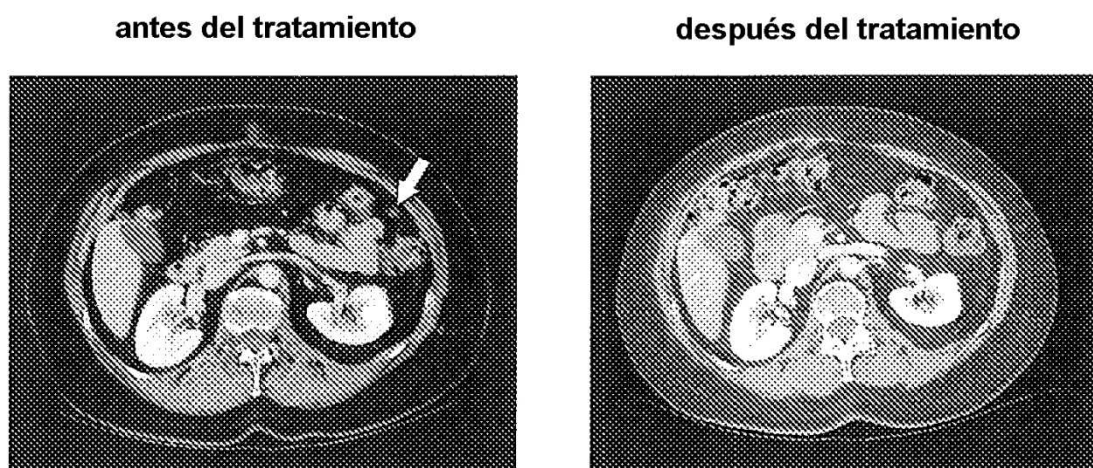


Figura 9b

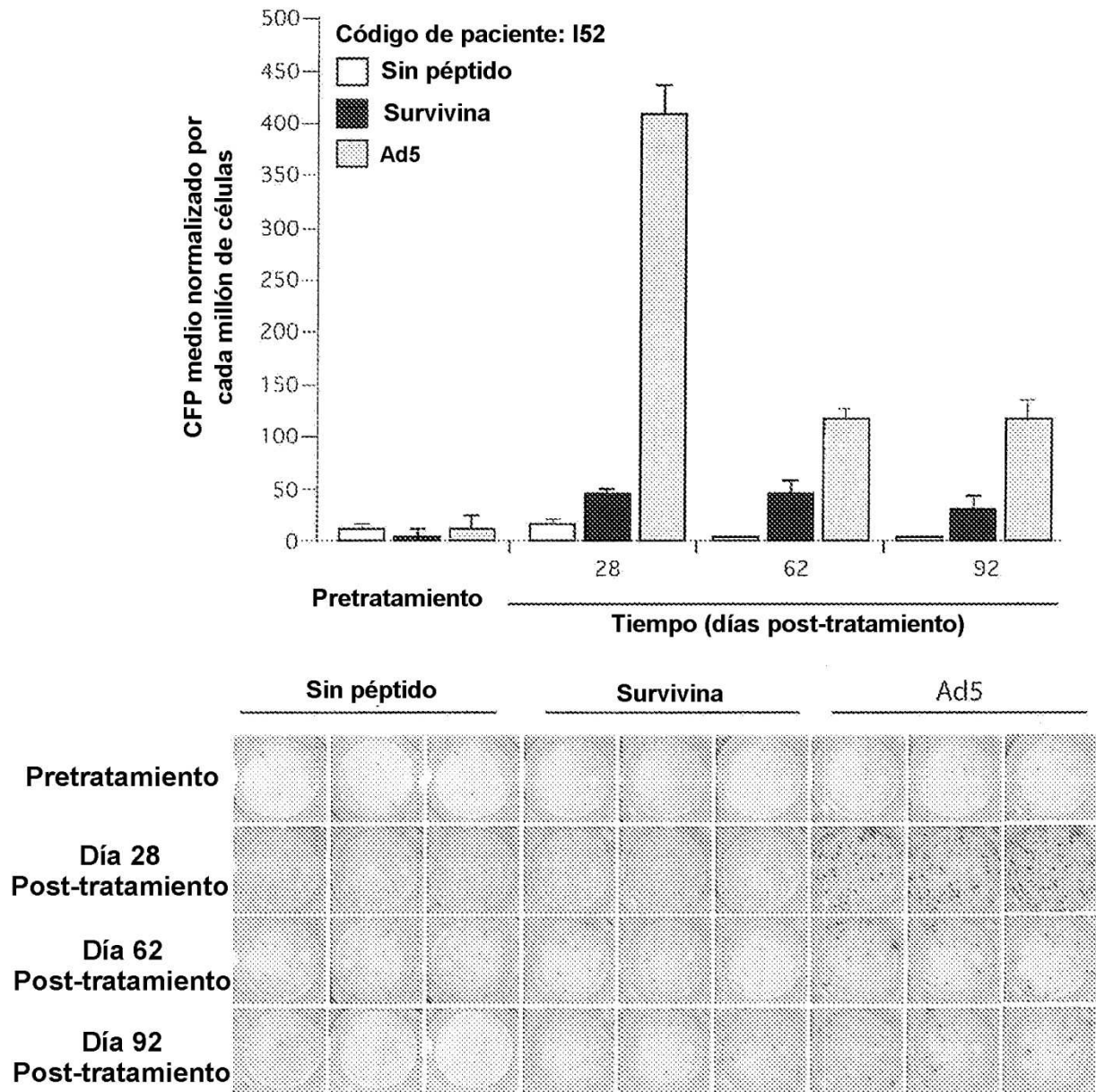


Figura 10a

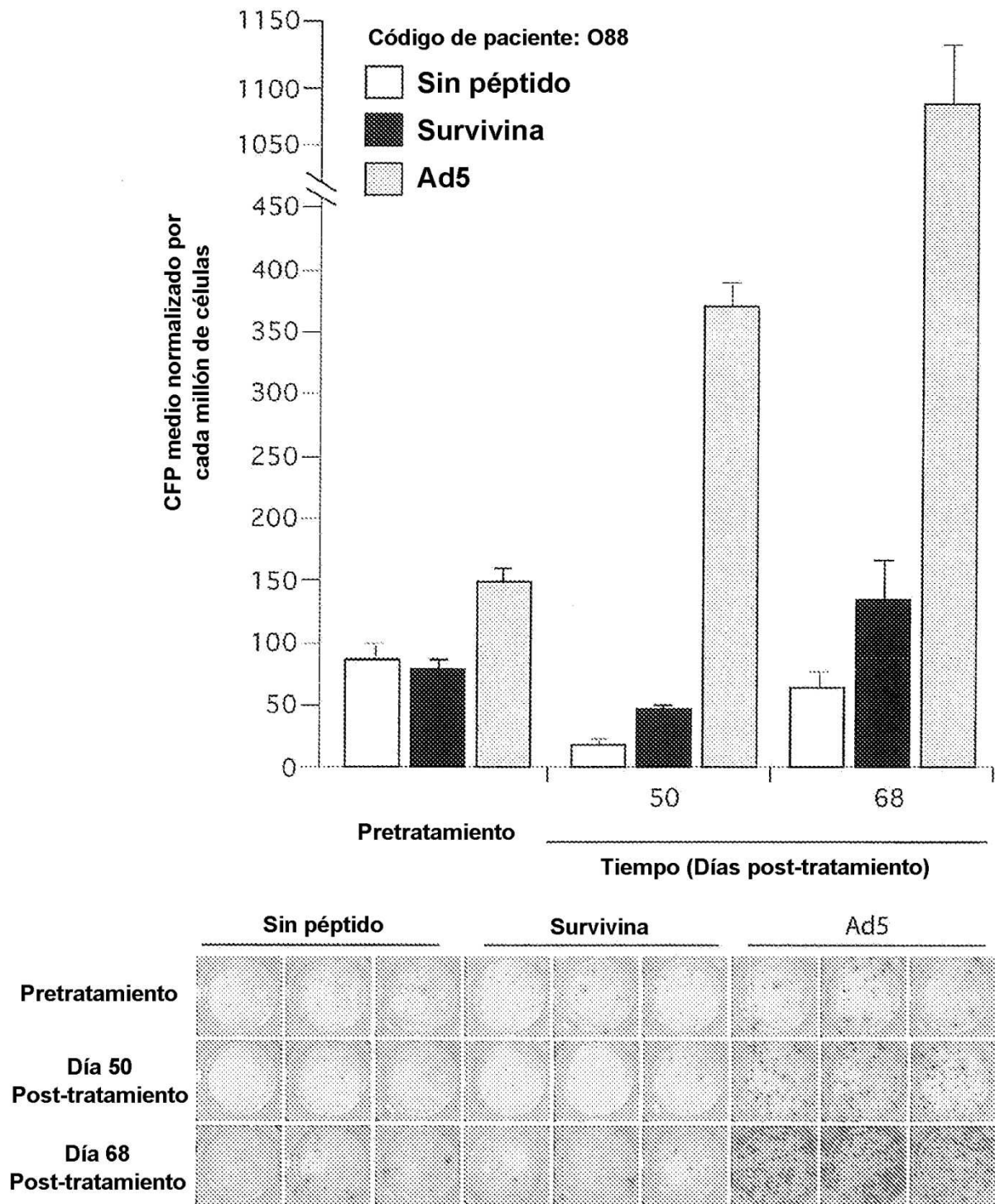


Figura 10b

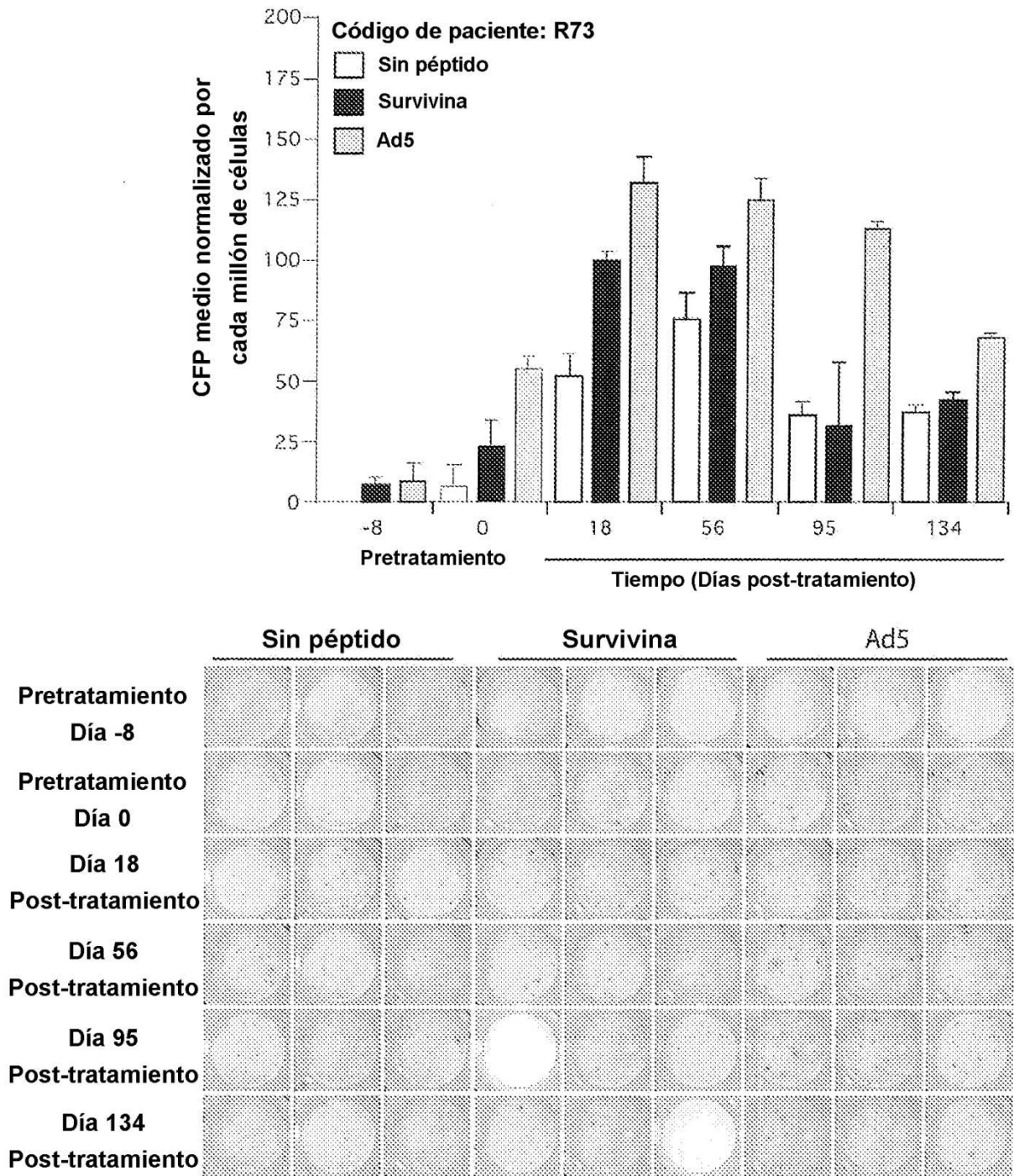


Figura 10c

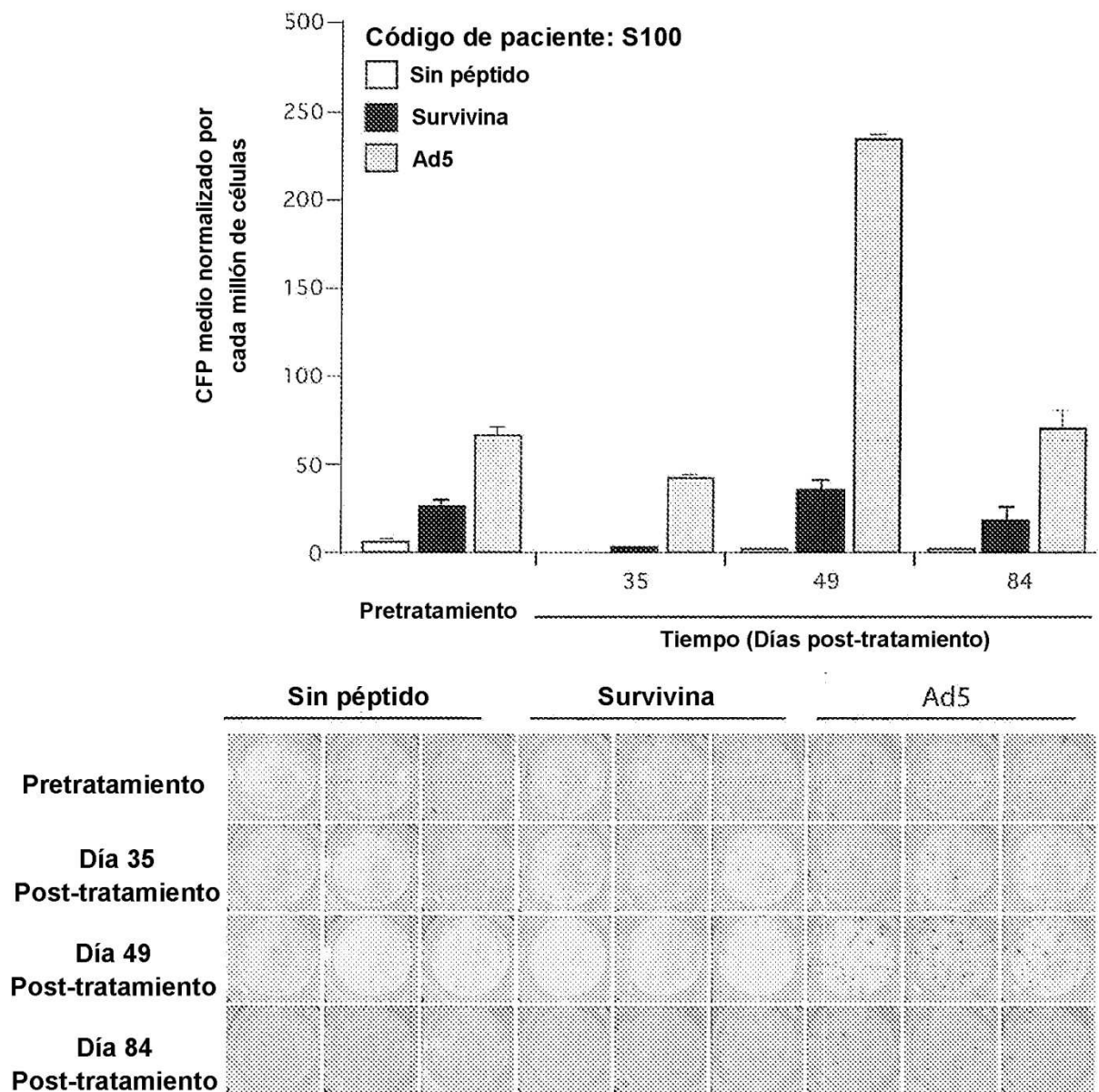


Figura 10d

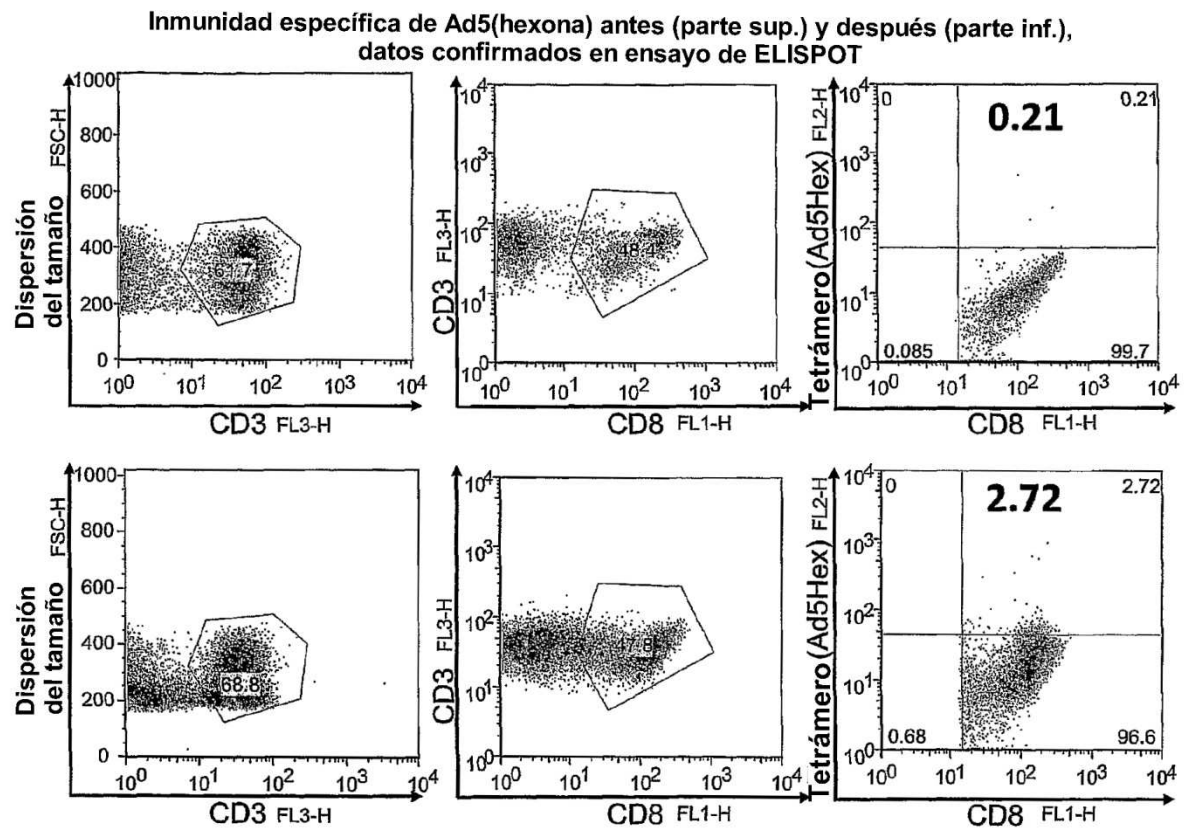


Figura 11

**Efecto de la
ciclofosfamida
sobre las Treg: K75**

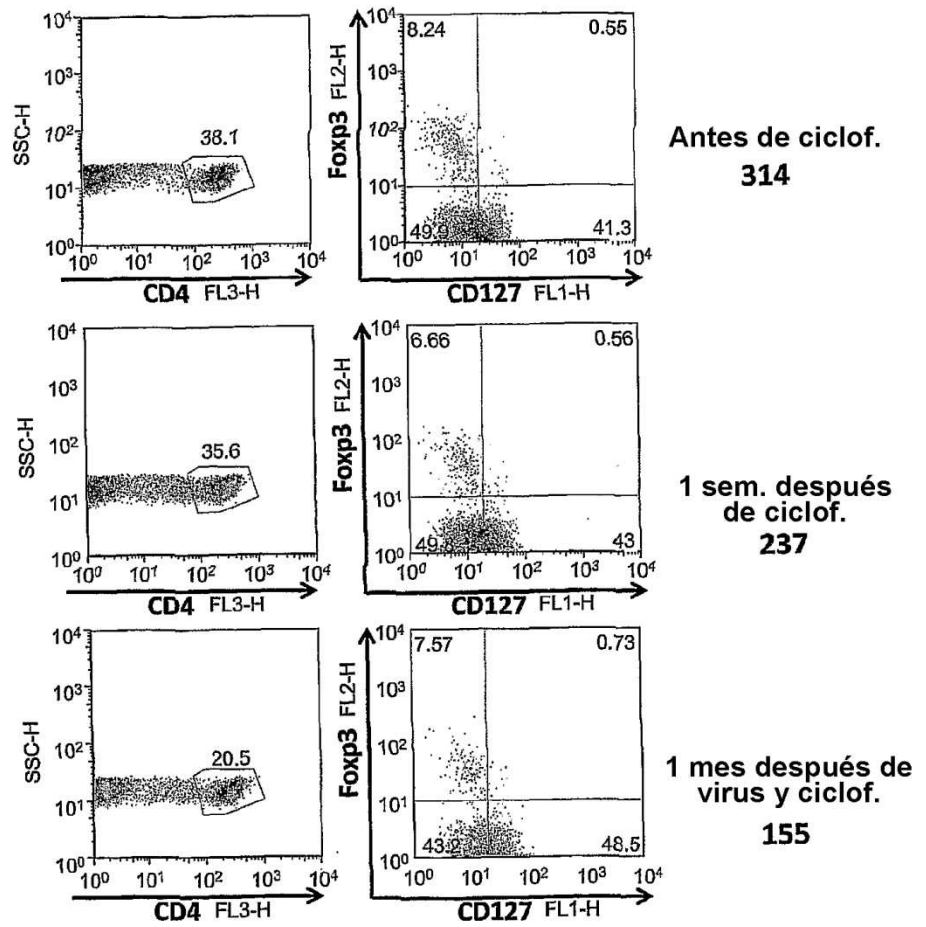
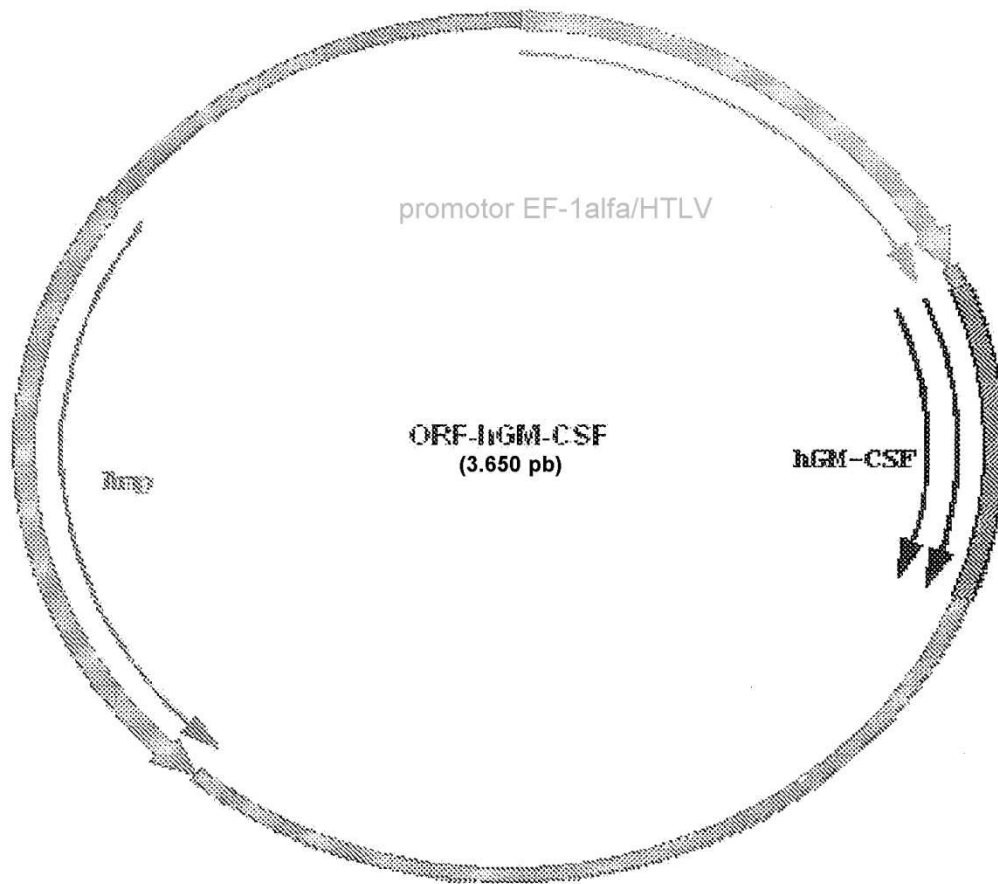
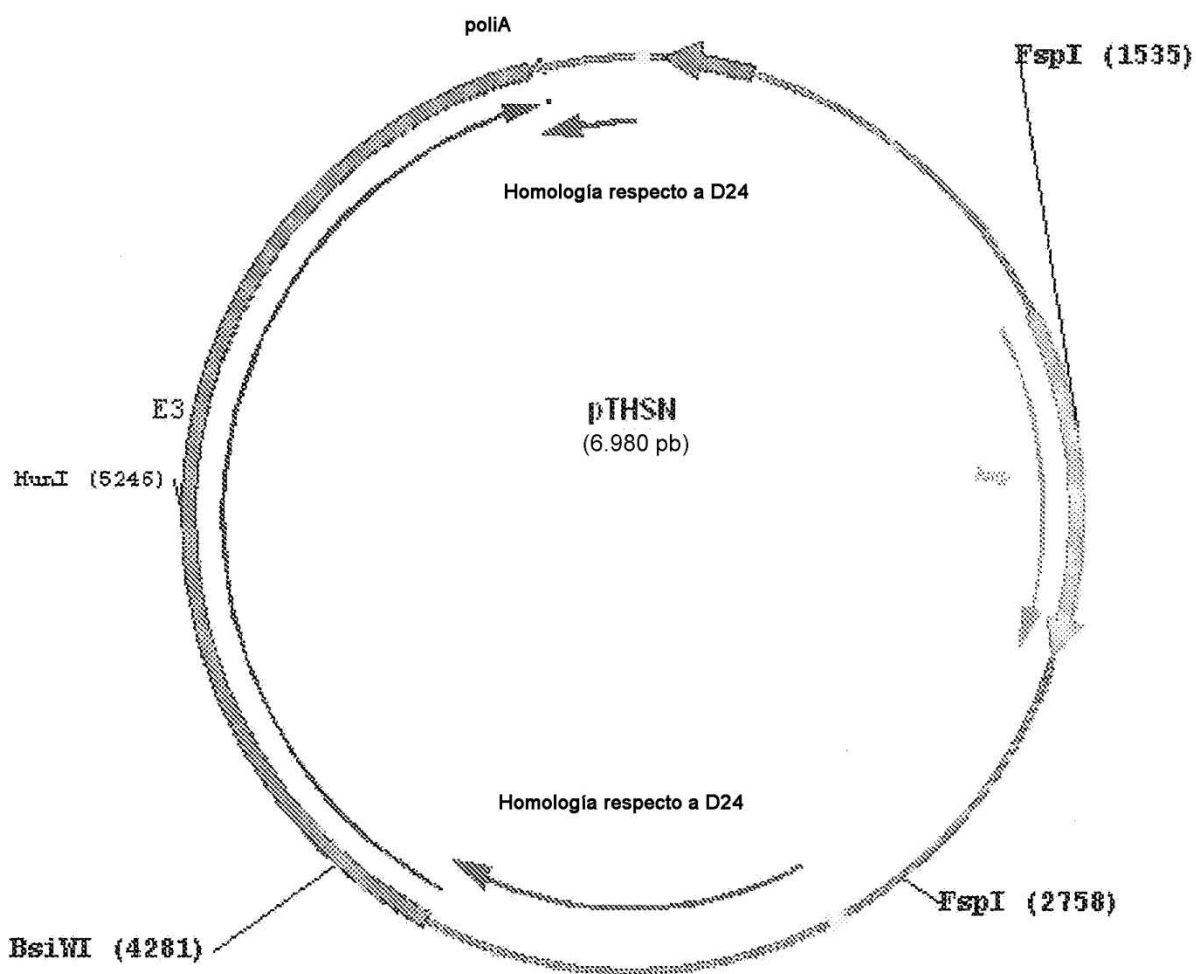


Figura 12



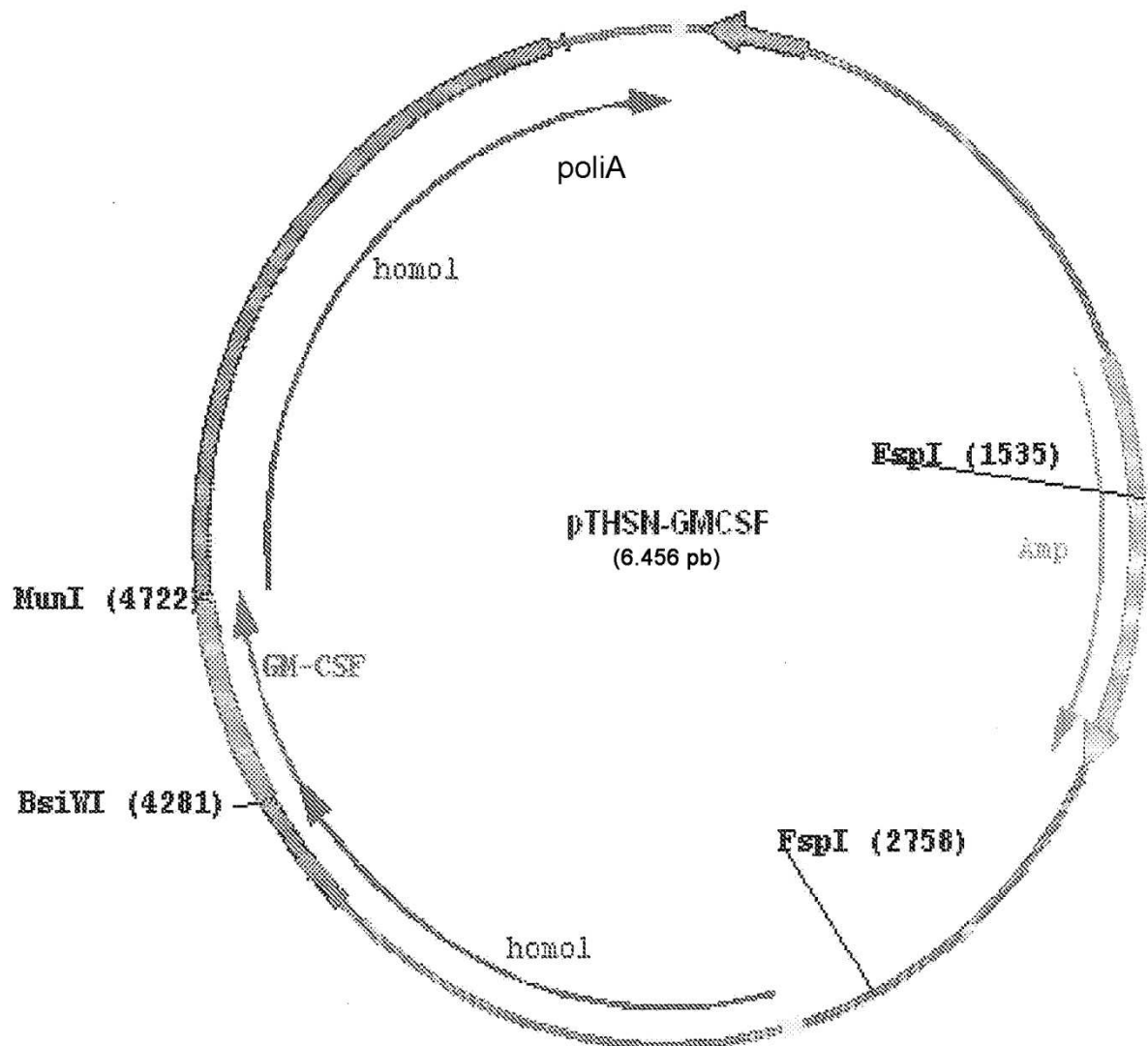
1. Extracción hGM-CSF por PCR, creación sitios SunI/MunI => 445 pb (pORF-GM-CSF como molde)

Figura 13a



2. Digestión SunI/MunI de producto de PCR y pTHSN

Figura 13b



3. Ligación de extremos adherentes => pTHSN-GMCSF

Figura 13c

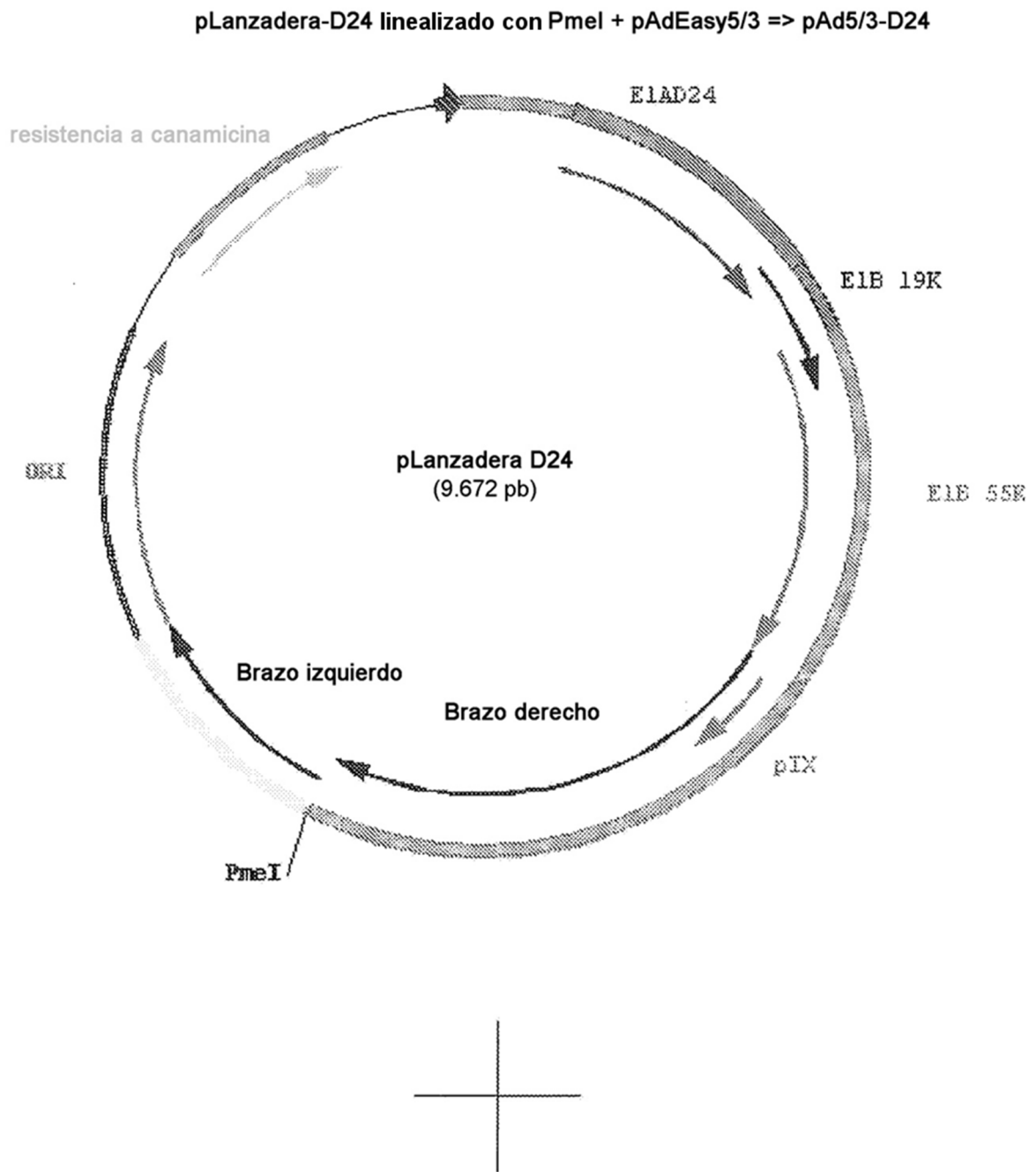


Figura 13d

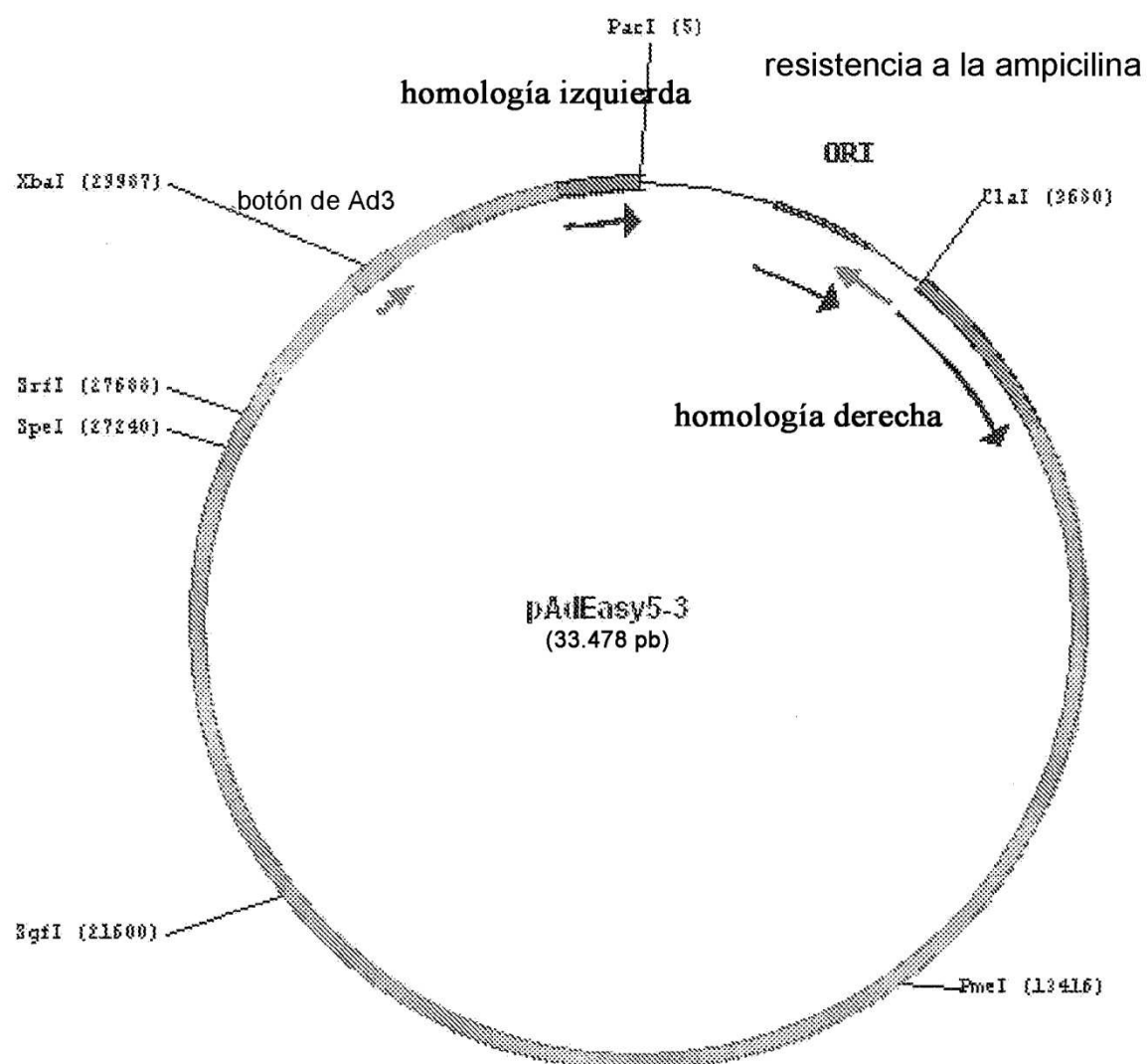


Figura 13e

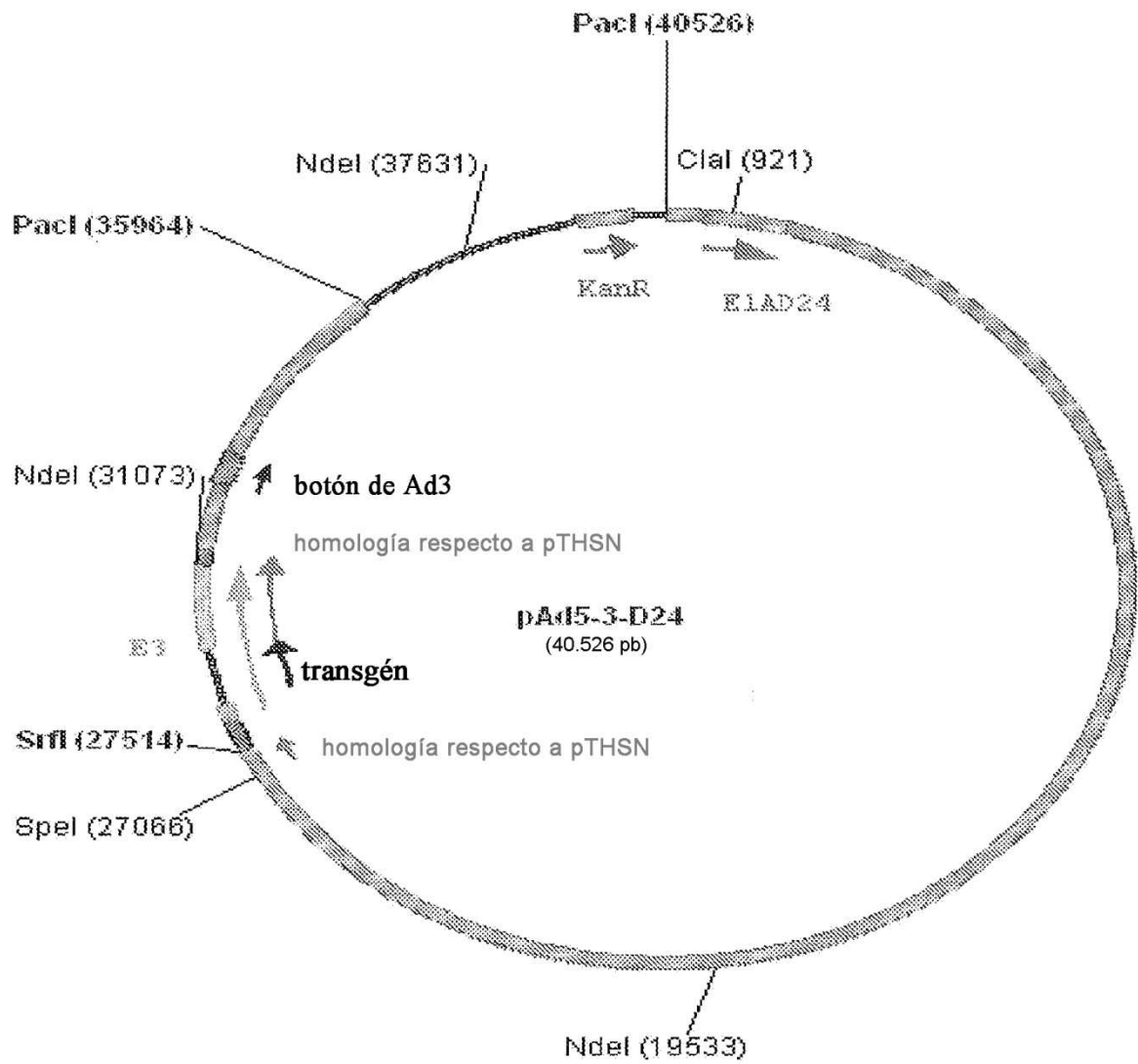


Figura 13f

Ad5-D24-GM-CSF

Recomb. homól.: pAd5/5-D24 linealizado con SrfI + pTHSN-GMCSF linealizado con FspI => pAd5/3-D24-GMCSF

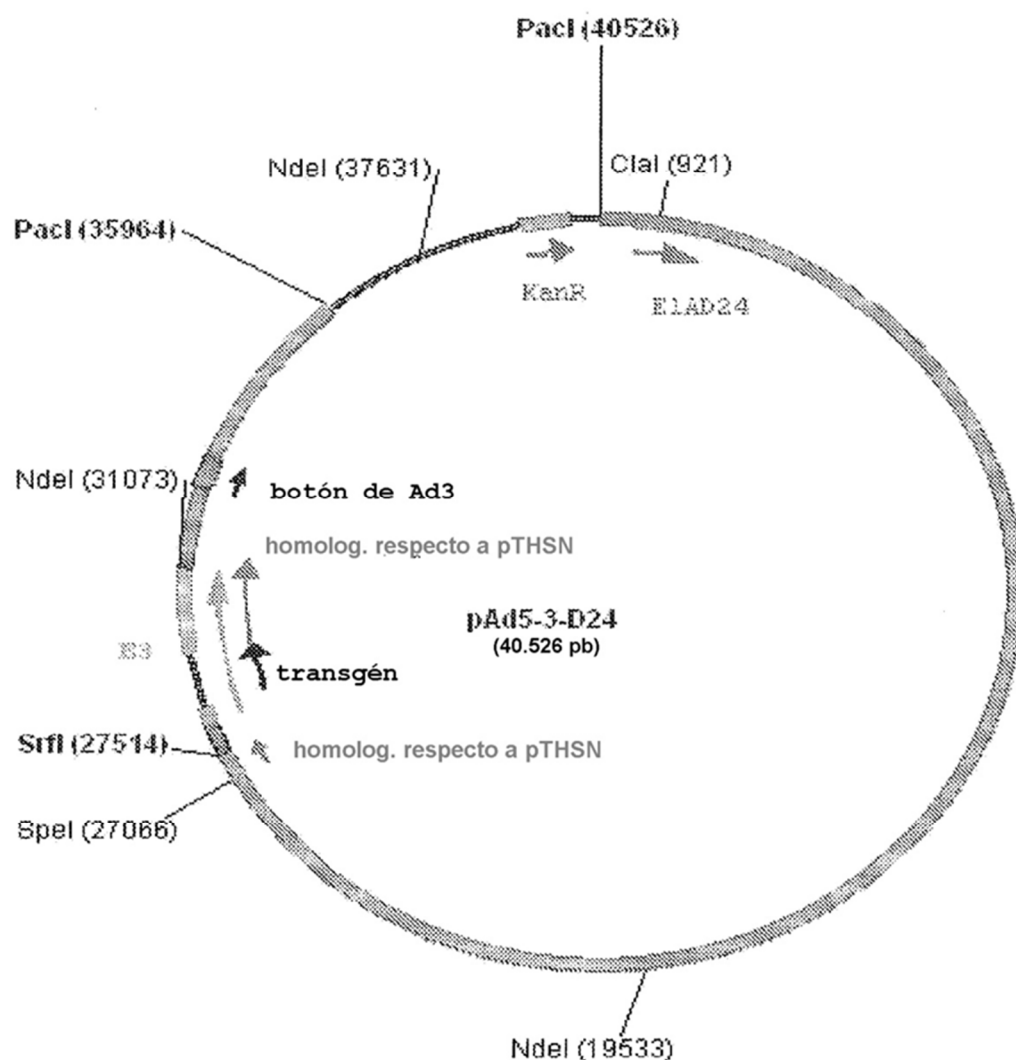
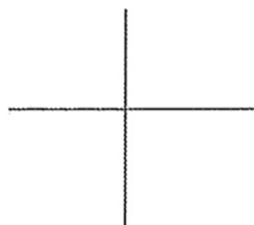


Figura 13g



**Recomb. homolog.:
pAd5/3-D24 linealizado
con SrfI + pTHSN-GMCSF
linealizado con FspI =>
pAd5/3-D24-GMCSF**

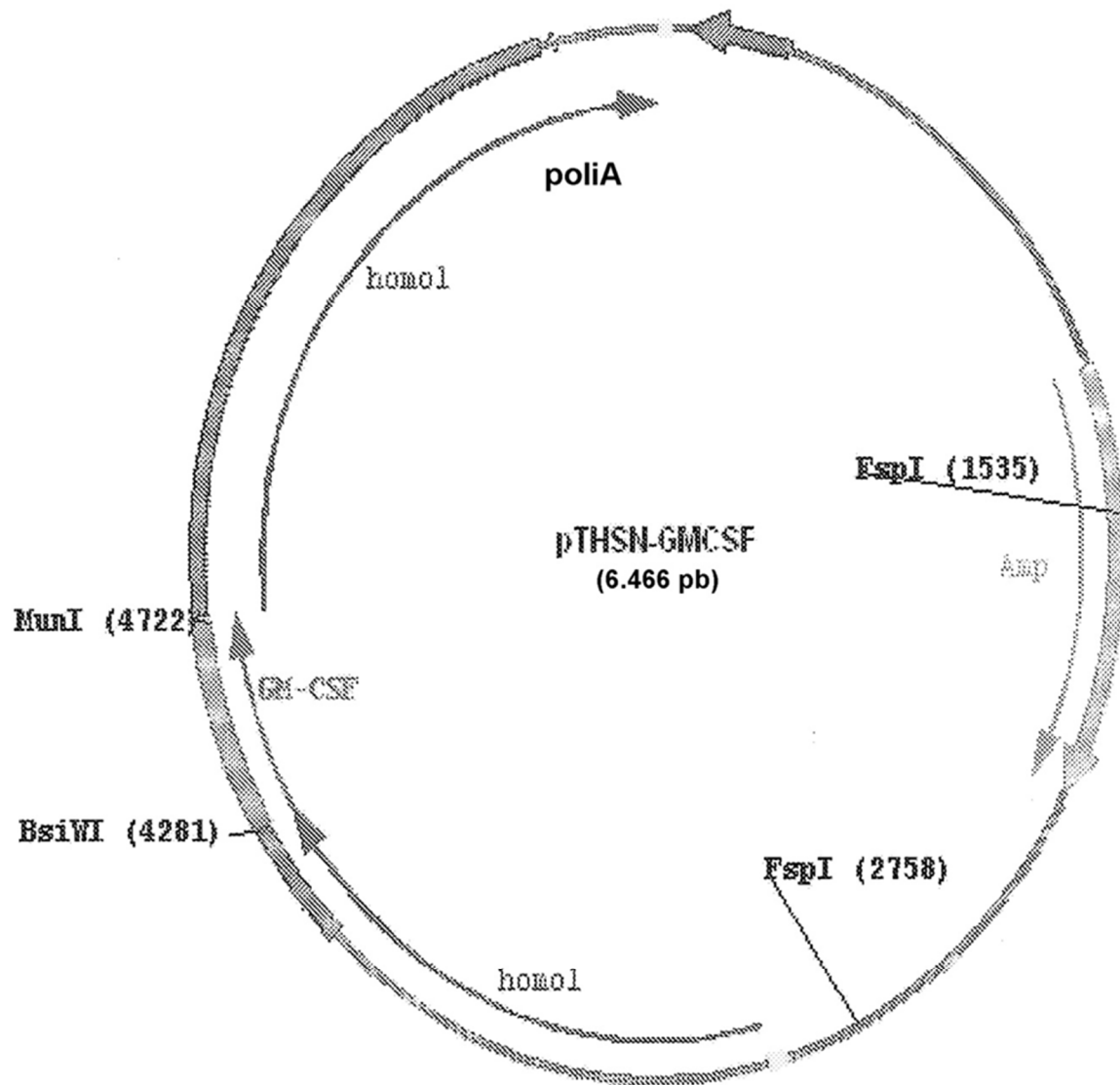


Figura 13h

Linealización con PacI y
transfección =>
Ad5/3-D24-GM-CSF

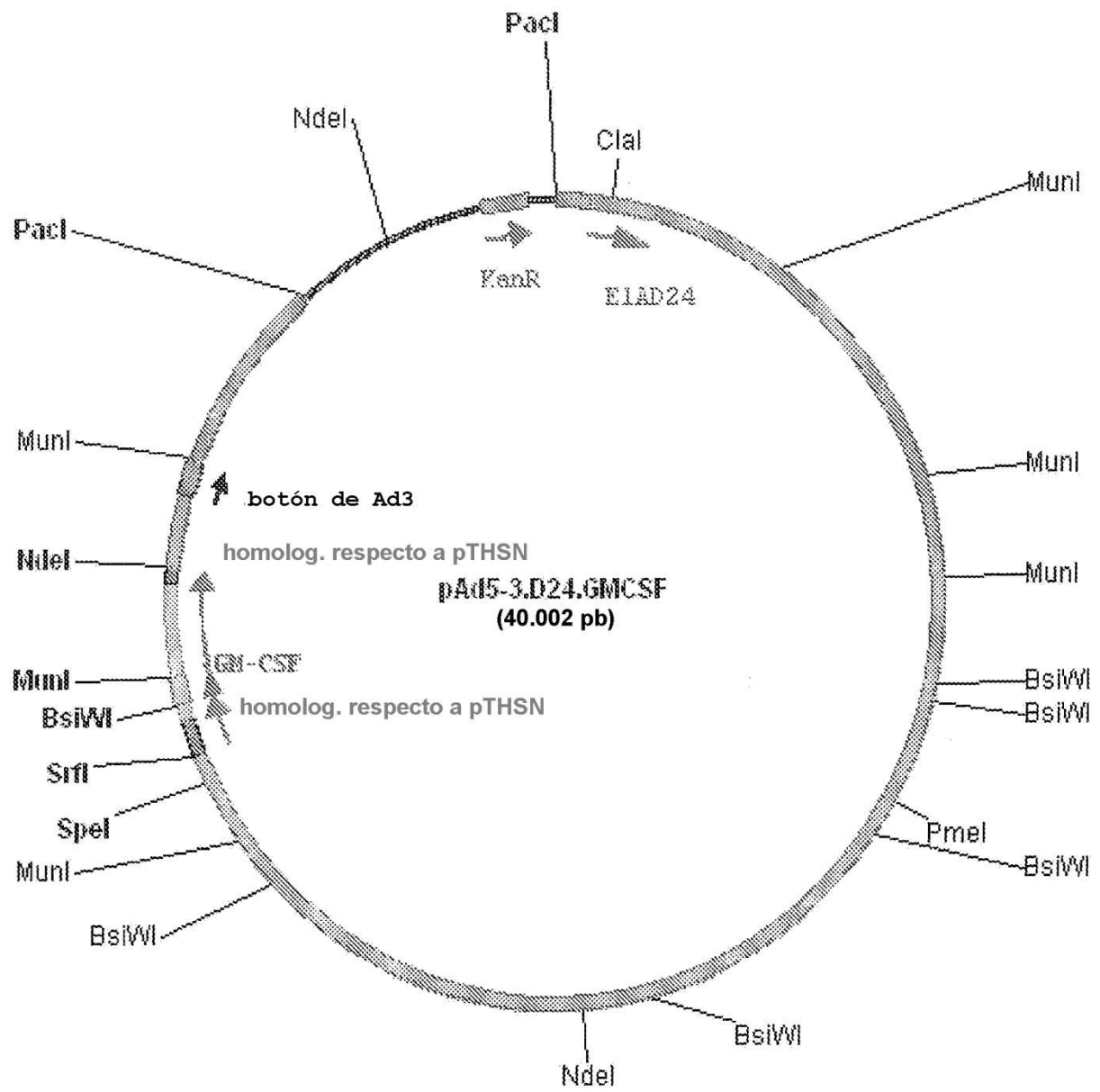


Figura 13i

En negrita: E1A con delección D24 (563-1.694)

Subrayado: GMCSF (28.380-28.814)

Cursiva: botón de Ad3 (31.701-32.272)

TAACATCATCAATTATACCTTCCATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTGTGACGTGGCGCGGGGCGTGGGA
ACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAAGCGACGGATGTGGCAAAGTG
ACGTTTTTGGTGTGCGCGCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTTAGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGA
GTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAACGTAATAAGAGGAAGTGAAATCTGAATAATTTGTGTACTCATAGCGCGTAATATTGT
CTAGGGCCCGGGGACTTTGACCGTTTACGTGGAGACTCGCCAGGTGTTTTCTCAGGTGTTTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTTGGCG
TTTTATTATTATAGTCAGCTGACGTGTAGTGTATTTATACCCGGTGAGTTCCTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTT
TCTCTCCGAGCCGCTCCGACACCGGGACTGAAAATGAGACATATTATCTGCCACGGAGGTGTTATTACCGAAGAAATGGCCGCC
AGTCTTTTGGACCGTGTATCGAAGAGGTACTGGGTGATAATCTTCCACCTCTAGCCATTITGAACCACTACCTTTCACGAA
CIGTAGATTAGACGTGACGGCCCGGAAGATCCCAACGAGGAGGCGGTTTCGCAGATTTTCCCGACTCTGTAATGTTGGC
GGTGACGAAGGGATTGACTTACTCACTTTTCCGCGCGCGCCGGTTCTCCGGAGCCGCTCACCTTTCCCGGCAGCCCGAG
CAGCCGGAGCAGAGAGCCTTGGGTCCGGTTTCTATGCCAAACCTTGTACCGGAGGTGATCGATCCACCCAGTGACGACGAGG
ATGAAGAGGGTGAGGAGTTTGTGTTAGATTATGTGGAGCACCCCGGGCACGGTTGCAGGTCTTGTCAATTATCACCGGAGGAA
TACGGGGGACCCAGATATTATGTGTTCTGCTATAGAGGACTTGTGGCATGTTGTCTACAGTAAGTGAATAATTATGGG
CAGTGGGTGATAGACTGGTGGGTTTGGTGTGGTAATTTTTTTTTTAATTTTTTACAGTTTGTGGTTTAAAGAATTTTGTATTGT
GATTTTTTTAAAGGTCCTGTGTCTGAACCTGAGCCTGAGCCGAGCCAGAACCAGGAGCCTGCAAGACCTACCCGCGCTCCTA
AAATGCTGTCATGGCGTGTGATGAGACGCCGACATCACTGTGTCTAGAGAATGCAATAGTAGTACGGATGCTGTACTCGGT
CCTTCTAACACACCTCTGAGATACACCCGGTGGTCCCGCTGTGCCCATTAACCAGTTGCCGTGAGAGTTGGTGGCGCTCG
CCAGGCTGTGGAATGTATCGAGGACTTGTCTAACGAGCCTGGGCAACCTTTGGACTTGAGCTGTAAACGCCCCAGGCCATAA
GGTGTAAACCTGTGATTGCGTGTGTGGTTAACGCCCTTGTGTTGCTGAATGAGTTGATGTAAGTTTAAAGGGTGAGATAAT
GTTTAACTTGTCATGGCGTGTAAATGGGGCGGGGCTTAAAGGGTATATAATGCGCCGTGGGCTAATCTTGGTTACATCTGACC
TCATGGAGGCTTGGGAGTGTGGAAGATTTTTCTGCTGTGGTAACCTTGTGGAACAGAGCTTAACAGTACCTCTGGTTTGGAG
GTTTCTGTGGGGCTCATCCAGGCAAGTTAGTCTGCAGAAATTAAGGAGGATTACAGTGGGAATTTGAAGAGCTTTGAAATCCTGT
GGTGAGCTGTTGATTCTTTGAATCTGGGTACACAGCGCTTTTCAAGAGAAGGTCAATCAAGACTTTGGATTTTTCCACACCGGGCG
CGCTGCGGCTGCTGTTGCTTTTTGAGTTTTATAAAGGATAAATGGAGCGAAGAAACCCATCTGAGCGGGGGGTACCTGCTGGATTTT
CTGGCCATGTCATCTGTGGAGAGCGGTTGTGAGACACAAGAATCGCCTGCTACTGTTGCTTCCGTCCGCCCGGGCGATAATACCGACGG
AGGAGCAGCAGCAGCAGCAGGAGGAAGCCAGGCGCGCGCGGCGAGGAGCAGAGCCCATGGAACCCGAGAGCCCGGCTGGACCTCG
GGAATGAATGTTGTACAGGTGGCTGAACCTGTATCCAGAAGTACAGCAGCTTTTGACAATTACAGAGGATGGGCAAGGGCTAAAGGGG
GTAAAGAGGGAGCGGGGGGCTGTGAGGCTACAGAGGAGGCTAGGAATCTAGCTTTAGCTTAATGACAGACACCGTCTGAGTGT
ATTACTTTTCAACAGATCAAGGATAATTCGCTAATGAGCTTGATCTGCTGGCGCAGAAGTATTCATAGAGCAGCTGACCACTTACT
GGCTGCAGCCAGGGATGATTTGAGGAGGCTATTAGGGTATATGCAAAAGGTGGCCTTACGGCAGATTGCAAGTACAAGATCAGCA
AACTTGTAAATATCAGGAATTTGTTGCTACATTCTGGGAACGGGCGGAGGTGGAGATAGATACGGAGGATAGGGTGGCCCTTAGAT
GTAGCATGATAAATATGTGGCCGGGGGTGCTTGGCATGAGACGGGGTGGTTATTATGAATGTAAGGTTTACTGGCCCCAATTTAGCGG
TACGGTTTTCTTGGCCAATACCAACCTTATCTACACGGTGTAAAGTCTTATGGGTTTAAACAATACCTGTGGAAGCCTGGACCGATG
TAAGGTTTCGGGGCTGTGCTTTTACTGCTGGAAGGGGGTGGTGTGTCGCCCAAAAGCAGGGCTTCAATTAAGAAATGCTCTT
TGAAAGGTGTACCTTGGGTATCTGTCTGAGGGTAACTCCAGGGTGGCCACAATGTGGCCTCCGACTGTGGTTGCTTCATGCTAGTG
AAAAGCGTGCTGTGATTAAGCATAACATGGTATGTGGCAACTGCGAGGACAGGGCCTCTCAGATGCTGACCTGCTCGGACCGCAAC
TGTCACCTGCTGAAGACCAATTACGTAGCCAGCCACTCTCGCAAGGCCTGGCCAGTGTGTTGAGCATAACATCAACCCGCTGTGCTT
GCATTTGGGTAAACAGGAGGGGGGTGTTCTACCTTACCAATGCAATTTGAGTCACACTAAGATATTGCTTGAGCCCGAGAGCATGTCC
AAGGTGAACCTGAACGGGGGTGTTTGACATGACCATGAAGATCTGGAAGGTGCTGAGGTACGATGAGACCCGACCAAGGTGCAGACCC
TGCGAGTGTGGCGGTAACATATTAGGAACCAAGCCTGTCTGGAACGCCGTGGAGACAGCCTGAGCCGAGGAGCTGAGCCGCTGGCC
TGCAACCCGCGCTGAGTTTGGCTCTAGCGATGAAGATACAGATTGAGGTACTGAAATGTGTGGGCGTGGCTTAAAGGTTGGGAAAGAAT
ATATAAGGTGGGGGTCTTATGTAGTTTTGTATCTGTTTTGCAAGCAGCCGCCGCCCATGAGCACCACCTCGTTTATGGAAGCATTTGT
GAGCTCATATTTGACAACCGCATGCCCCATGGGCGGGGTGCGTCAAGATGTGATGGGCTCCAGCATGTGTTGCGCCCGTCCGT
CCGCAAACTCTACCTTACCTGACCTACGAGACCGTGTCTGGAACGCCGTGGAGACAGCCTTCCGCGCGCTTACAGCCCTGCGAG
CCACCGCCCGCGGGATTGTGACTGACTTTGCTTTCCTGAGCCCGCTTGCAAGCAGTGCAGCTTCCCGTTCATCCGCCCGCATGACAA
GTGTACGGCTCTTTTGGCAACATTTGATTCTTTGACCGGGAACTTAATGTGCTTTCTCAGCAGCTGTTGGATCTGCGCCAGCAGGTTT
CTGCCCTGAAGGCTTCCCTCCCTCCCAATGGGTTTAAACATAAATAAACCAGACTCTGTTTGGATTGGATCAAGCAAGATGTC
TTGCTGTCTTTATTTAGGGGTTTTGCGCGCGCGGTAGGCCCGGGACAGCGGTCTCGGTGTTGAGGGTCTGTGATTTTTTCCAGGA
CGTGGTAAAGGTGACTCTGGATGTTAGATACATGGGCATAAGCCCGTCTCTGGGTGGAGGTAGCACCAGTGCAGAGCTTCATGCTG
CGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCTAGCAGGAGCGCTGGGCGTGGTGCCTAAATATGTCTTTAGTAGCAAGCTGATTGCCAGG
GGCAGGCCCTTGGTGAAGTGTTTACAAAGCGGTTAAGCTGGGATGGGTGCATACGTGGGGATAGAGATGCACTTTGGACTGTATTT
TTAGGTTGGCTATGTTCCAGCCATATCCCTCCGGGGATTATGTTGTGCAAGAACACAGCAGTGTATCCGGTGCAGTTGGGAAA
TTTGTATGTAGCTTAGAAGGAAATGCGTGGAAAGAACTTGGAGACCGCCCTGTGACCTCCAAGATTTTCCATGCACTTCCCTATAATG
ATGGCAATGGGCCACGGCGCGGCGCTGGGCGAAGATATTCTGGGATGCTACTGCTCCAGACGGGCCAGGGTCACTTTCCACGGGCGCA
GGGTCTCTGTCAGCGTAGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGTCCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTGGCTTGAAGCTGGTCTGCT
GGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTCGCCCTGCGCGTGGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCTCCGCGCGCTGG
CCCTTGGCGCGCAGCTTGCCTTGGAGGAGGCGCCGACGAGGGGAGTGCAGACTTTTGGGGCTAGAGCTTGGGCGGAGAAAT
ACCGATTCCGGGAGTAGTACCGCGCCGAGCCCGCAGGAGGCTTCCGATTCCACGAGCCAGGCTGAGCTTGGCGCTTGGGG
TCAAAAACAGGTTTCCCCATGCTTTTGTATGCGTTTCTTACCTCTGTTTTCATGAGCCGGTGTCCACGCTCGGTGACGAAAAGGCT
GTCCGTGTCCCGTATACAGACTNNNGTTTTGAGAGGCTGTCTCGAGCGGTTTCCGCGGTCTCTCGTATAGAACTCGGACCA
CTCTGAGACAAAGGCTCGCGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCTAAGTGGGAGGGTAGCGGTGCTTGTCCACTAGGGGCTCCACTG
CTCCAGGGTGTGAAGACACATGTCGCCCTCTTCCGCATCAAGGAAGGTGATTGGTTTGTAGGTGTAGGCCAGGTGACCGGGTGTCTCT
GAAGGGGGGCTATAAAGGGGGTGGGGCGCGTTCGTCTCACTCTTCCGCATGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTGGGGTGAGT

[illegible]

CCCAACTCGCGCCTGTTGCTGCTAATAAGCGCCCTTACGGACAGTGGCAGCGGTGCCCGGGACACATACCTAGGTCACTTGCTGA
 CACTGTACCGCGAGGCCATAGGTCAAGCGCATGTGGACAGGCACTTTCCAGGAGATTACAAGTGTACGCCGCGCGCTGGGGCAGG
 AGGACACGGGCGAGCCTGGAGGCAACCTAAACTACCTGCTGACCAACCGGGCGGAGAAGATCCCTCGTTGCACAGTTTAAACAGCG
 AGGAGGAGCGCATTTTGCCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTTAACTGATGCGCGACGGGGTAACGCCAGCGTGCGCCTGGACA
 TGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTATGCTCAAACCGCGCGTTTATCAACCGCCTAATGGACTACTTGATCGCGCGCGCGC
 CGTGAACCCCGAGTATTTACCAATGCCATCTTGAACCCGCACTGGCTACCGCCCCCTGGTTTCTACACCGGGGGATTTCAGGTGCCC
 GAGGGTAACGATGGATTCTCTGGGACGACATAGACGACAGCGTGTTTTCCCGCAACCGCAGACCTGCTAGAGTTGCAACAGCGC
 GAGCAGGACAGAGCGCGCTCGGAAAGGAAAGCTTCCGACGGGCAAGCAGCTTGTCCGATCTAGGCGCTGCGGCCCCGCGGTAGAT
 GCTAGTAGCCCATTTCCAAGCTTGATAGGGTCTCTTACCAGCACTCGCACCACCGCGCGCGCTGCTGGGCGAGGAGGAGTACCTAA
 ACAACTCGCTGCTGACGCGCGCAGCGCAAAAAAACCTGCTCCGCGCATTTCCCAACAACGGGATAGAGCGCTAGTGACAAAGATGA
 GTAGATGGAAGACGTACGCGCAGGAGCACAGGGACGTGCCAGGCGCGCGCGCCACCGCTCGTCAAAGGCACGACCGTCAGCGG
 GGTCTGGTGTGGAGGACGATGACTCGGCAGACGACAGCAGCGTCTGGATTGGGAGGGAGTGGCAACCCGTTTGCACACCTTCGC
 CCCAGGCTGGGGAGAATGTTTTAAAAAAGCATGATGCAAAAAAATAAAAACTCAACAGGCCATGGCAACCGGAGCTGGTTTT
 CTTGTATTCCCTTACTATGCGCGCGCGCGCGATGTATGAGGAAGTCTCTCCCTCTACGAGAGTGTGGTGAGCGCGCGCGCAGT
 GCGCGCGCGCGCTGGGTTCTCCCTTCGATGCTCCCTTGGACCGCGCGTTTGTCTCCGCGGTACTTGGCGCTACCGGGGGAGAAAC
 AGCATCCGTTACTCTGAGTTGGCACCCCTATTTCGACACCACCGGTGTGTACTTGGTGACAAAGTCAACGGATGTGGCATCCCTGA
 ACTACCAAGAACGACCAAGCAACTTTCTGACCACGGTCACTTAAACAAATGACTACAGCCCGGGGAGGCAAGCACAGCCACCTAA
 ATCTTGACGACCGGTGCGACTGGGGCGCGGACCTGAAAACCATCTGCAATACCAATGCAAAATGTGAACGAGTTTCATGTTTACCAA
 TAAGTTTAAAGGCGCGGTGATGGTGTGCGGCTTGCTACTAAGGACAATCAGGTGGAGCTGAAATACGAGTGGGTGGAGTTTACGCT
 GCGCGAGGGCACTACTCCGAGACCATGACCATAGACCTTATGAACAACCGGATCGTGGAGCACTACTGAAAGTGGGACAGAGAA
 CGGGGTTCTGGAAGCGACATCGGGGTAAGTTTGACACCGCAACTTCAGACTGGGTTTGACCCCGTCACTGGTCTTGTCTATGCT
 GGGGTATATACAAACGAAGCCTTCCATCCAGACATCATTTTGTGCGGAGATGCGGGGTGGACTTCAACCCAGCGCGCTGAGCAACT
 TGTGGGCTGCGCAAGCGCAACCTTCCAGGAGGGCTTTAGGATACCTACGATGATCTGGAGGGTGGTAACATCTCCGCACTGTT
 GGATGTGGACGCTACCAGGCGAGCTTGAAGATGACACCGAACAGGGCGGGGGTGGCGCAGGCGGCGAGCAACAGCAGTGGCAGCG
 GCGCGGAAGAGAATCCAAACGCGGCGAGCGCGGCAATGACAGCGGTGGAGGACATGAACGATCATGCCATTCCGCGGCGACCTTTG
 CACACGGGCTGAGGAGAAGCGCGCTGAGGCGGAAGCAGCGCGGCAAGCTTCCCGCGCGTGGCAACCCGAGGTGAGAAAGCT
 CAGAAGAAACGGGTGATCAAAACCTGACAGGACAGCAAGAAAGCAGTTTAAACCTAATAAGCAATGACAGCAGCTTACCCCA
 GTACCGCAGCTGGTACCTTGCATACAACCTACGCGGACCGCTCAGACCGGAATCCGCTCATGAGCCCTGCTTTGCACTCTGACGTAACC
 TCGCGCTCGGAGCAGGTCTACTGGTCTTGGCAGACATGATGCAAGACCCCGTGAACCTTCCGCTCCAGCGCCAGTACGCAACTTT
 CGGTGGTGGCGCGGAGCTTGGCGGTGCACTTCAAGAGTCTTACAACGACCGCGCTTACTTCCCAACTCATCCGCAAGCTTTAC
 CTCTCTGACCCAGCTGTTCAATCGCTTTCCCGAGAACCAGATTTTGGCGCGCGCGCAAGCCCCACCATCACCACCGTCACTGAAAAAC
 GTTCTGCTCTACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCATTAAGCGCCAGCAGCG
 CGCAGCTCCCTACTGTTTACAAGCCCTGGGCTATGCTCGCGCGCTACTTCGAGCGCGCACTTTGAGCGCGCACTTCCATCTCT
 TATATCGCCAGCAATAACACAGGCTGGGGCTGCGCTTCCCAAGCAAGATGTTTGGCGGGGCAAGAAGCGCTCCGACCAACACCC
 AGTGGCGGTGCGCGGCGCACTACCGCGCGCGCTGGGGCGCGCAACCAAGCGCGCACTGGCGCGCACCCCGTCAAGCGCAATCGA
 CGCGGTGGTGGAGAGCGCGCAACTACAGCGCCACCGCGCAAGCTTGTCCACAGTGAGACGCGCGCTTACAGGCTGGTGGCGCG
 AGCCCGCGCTATGCTAAAAATGAAGAGACGGCGGAGGCGCGTAGCAGCTCGCCACCGCGCGCGGACCCGCGCACTGCGCGCAACCGCG
 GCGCGCGCGCTGCTTAAACCGCGCAGCTCGCACCGCGCGCAGCGCGCGCATGCGGGCGCGCTCGAAGGCTGGCGCGGGTATTGTAC
 TGTGCCCCCGAGGTCAAGGCGACGAGCGCGCGCAGCGCGCGCATTAAGTGTATGACTCAGGGTGGCAGGGGCAAGGTGATGTA
 TTGGGTGGCGGAGCTCGGTTAGCGGCTGCGCGTGGCGTGGCGACCCGCGCGCAACTAGATTGCAAGAAAAAATACTTATAGAC
 TCGTACTGTTGTATGTATCCAGCGCGCGCGCGCAACGAAGCTATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTATC
 GCGCGGAGATCTATGGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTACAAGCCCCGAAAGCTAAAGCGGTCAAAAAGAAAAAGAAAG
 ATGATGATGATGAACCTGACGACGAGGTGGAACCTGCTGCAAGCTTACCGCGCGCGCGGACGGGTACAGTGGAAGAGGTGACCGGTAA
 AACGTGTTTGGCAGCCCGGCAACACCGTAGTCTTACGCGCGGTGAGCGCTCCACCGCGACCTACAAGCGCGTGTATGATGAGGTGTA
 CGCGCAGGAGGACCTGCTTGAGCAGGCAACGAGCGCTCGGGGAGTTTGCTACGGAAAGCGCGCATAGGACATGCTGGCGTTGCG
 GCTGAGAGGGAACCCCAACCTAGCTTAAAGCCGTAACACTGAGCGAGGTGCTGCGCGCGCTTGCACCGCGCTTGCACCGCGGAAAGCG
 CGGCTTAAAGCGCGAGTCTGCTGACTTGGCACCCACCGTGCAGCTGATGTTACCAAGCGCGAGCGACTGGAAGATGCTTTGAAAAA
 AATGACCGTGAACCTGGGCTGGAGCGCGAGGTCCGCGTGGCGGCAATCAAGCAGGTGGCGCGGGAGTGGGCGGTGACAGCGGTG
 AGCTTACAGTACCACTACAGTACAGTATTTGCCAACCGCGCAAGGGGATGGAGACACAAAGCTGCGCGGTGCGCGG
 TGGCGGATGCGCGGTGACAGGCGGTGCTGCGCGCGCTTCAAGACCTTACGGAGGTGCAAAACGAGCCGCTGGATGTTTCCGCTTTC
 AGCCCCCGCGCGCGCGGTTTCGAGGAAGTACGCGCGCGCGCAGCGCGCTACTGCGCGAATATGCCCTACATCTTCCATTGGCGCT
 ACCCGCGCTTACGTGGCTACACTACCGCGCGCAAGAGCGGCACTACCGGACGCGCAACCACTGCGCGCGCGCGCGCTGCGCGCT
 CGCGCTCGCGAGCCCGTGTGGCCCGGATTTCCGTGCGCAGGGTGGCTCGCGAAGGAGGCAAGACCTGGTGTGCAACAGCGCGC
 TACCACCCAGCATCTTAAAGCGCGCTTGTGTTGCTTGTGAGATATGGCCCTCACTGCGCGCTTCCGTTTCCCGGTGCGCGGAT
 CCGAGGAAGATGCACCGTAGGAGGGGCTGCGCGCGCGCGCTGACGGCGCGCATGCGTCTGCGCAGCACCACCGCGCGCGCGC
 CGTGCACCGCTGCGATGCGCGCGGATCTGCGCGCTTCTTATCCACTGATGCGCGCGCGGATTTGGCGCGTGGCGGAAATGATCC
 GTGGCCTTGCAGGCGCAGAGACACTGATTAATAAAGAGTTGATGTGAAAAATCAAATAAAAAAGTCTGGAAGTCTACAGCTCGCT
 GGTCTGTAACTATTTGTAGAATGGAAGACATCACTTTGCGTCTTGGCCCCGCGACACCGCTGCGCGCGCTTATGGGAAACTGG
 CAAGATATCGGCAACAGCAATATGAGCGGTGGCGCTTCAAGCTGGGCTGCTGTGGAGCGGCAATTAATAATTTGCGTTCACCGGTTA
 AGAAGTATGGCAGCAAGGCTGGAACAGCAGCACAGGCGAGATGCTGAGGGATAAGTTGAAAGAGCAAAATTTCCAACAAAGGTG
 GTAGATGGCCTGGCTTGGCAATAGCGGGGTGGTGGAGCTGGCCACACCGGAGTGCAAAATAAGATTAACAGTAAGCTTGATCCC
 CGCGCTCCCGTAGAGGAGCGCTCCACCGCGCGTGGAGACAGTGTCTCAGAGAGGGCGTGGCGAAAGCGTCCCGCGCGCGACAGGGAA
 GAAACTCTGGTGACGCAATAGACGAGCCTCCCTGTCAGGAGGAGCACTAAAGCAAGGCGTGGCCACACCGCTCCCATCGCGCGC
 ATGGCTACCGGAGGTGCTGGGCCAGCACACCGGTAAAGCTGGAGCTGCGCTCCCGCGCGCGGACACCGAGCAAACTGTGTGCCA
 GGCGCGAGCGCGCTGTTGTAACCGTCTAGCGCGCGCTTCTGCGCGCGCGCGCGCGTCCGCGTCCGCGATGTTTGGCGCGCTGCGCA
 GTGGCAACTGGCAAGCACACTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGGTGCAATCCCTGAAGCGCGGACGATGCTTCTGAATAGCTAACG
 TGTCTGATGTGTCTATGTATGCGTCCATGTGCGCGCGCAGAGGAGTGTGAGCGCGCGCGCGCGCTTCCAAGATGGCTACCCCT
 CGATGATGCGCGAGTGGTCTTACATGCACATCTCGGGCGAGGACGCTCGGAGTACCTGAGCGCGCGGCTGGTGGAGTTCAGCGCGC
 CACCGAGAGTACTTACGCTGAATAAACAAGTTTGAAGAACCCACCGTGGCGCGCTACGCAAGAGTGAACACAGACCGGTCCAGCG
 TTTGACGCTGCGGTTCATCCCTGTGGACCGTGAAGTACTGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCCTAGCTGTGGGTGATAACCGT
 GTGCTGGACATGGCTTCCAGTACTTTGACATCCCGCGCGTGTGGACAGGGGCGCTACTTTTAAAGCCCTACTCTGGCACTGCTTACA
 AGCCCTGGCTCCCAAGGGTGGCCCAAACTCTTGGCAATGGATGGATGAGTGTCTTGAATAAAGCTGAAGAGTGAAGAGGAGGAG
 ATGACAACGAAGACGAAGTAGACGAGCAAGCTGAGCAGCAAAAAACTCAGTATTTGGGAGGCGCGCTTATCTGGTATAAATATTA
 CAAAGGAGGGTATTCAAATAGGTGTGGAAGGTCAAAACCACTAAATATGCCGATAAAACATTTCAACCTGAACCTCAAAATAGGAGAAT
 CTAGTGGTGAACCTGAATAATTAATCATGAGCTGGGAGAGTCTTAAAAAGACTACCCCAATGAACCTGATTCAGTTTATGCTATG
 AAAACCCACAAATGAAAAATGGAGGGCAAGGCACTTCTGTAAAGCAACAAATGGAAGCTAGAAAGTCAAGTGAAGATGCAATTTT
 TCTCAACTACTGAGGCGACCGCAGGCAATGGTGATAACTTACTCTAAAGTGGTATTGTACAGTGAAGATGATAGATAGAAACCC
 AGACACTCATATTGCTTACATGCCCAATTAAGGAAGTAACTACAGAGAATAATGGGCCAACAACTATGCGCAACAGGCTTAAT
 TACATTGCTTTTAGGCAATTTTATGGTCTAATGTATTACAACAGCAGCGGTAATATGGGTGTTTGGCGGGCAAGCATGCGAGTT

GAATGCTGTTGTAGATTGCAAGACAGAAACACAGAGCTTTCATACCAGCTTTTGCTTGATTCCATTGGTGATAGAACCAGGTACTTTT
CTATGTGGGAATCAGGCTGTTGACAGCTATGATCCAGATGTTAGAATTATTGAAAAATCATGGAACCTGAAGATGAACCTTCCAAATTAATG
CTTTCCACTGGGAGGTGTGATTAATACAGAGACTCTTACCAAGGTAAAACCTAAAACAGGTCAGGAAAAATGGATGGGAAAAAGATGC
TACAGAAATTTTCAGATAAAAAATGAAATAAGAGTTGGAAAAATAATTTGGCCATGGAAATCAATCTAAATGCCAACCTGTGGAGAAATTTCT
CTGTACTCCAACATAGCGCTGTATTGCCCCGACAAGCTAAAGTACAGTCTTCCAACGTAAAAATTTCTGATAACCCAAACACCTACG
ACTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCTCCCGGGTTAGTGGAGTCTACATTAACCTTGGAGCAGCTGGTCCCTTGACTATATGGACAA
CGTCAACCCATTAAACCCACCACGCAATGCTGGCCGCGCTACCGCTCAATGTTGCTGGGCAATGGTCTGCTATGTGCCCTTCCACATCC
AGGTGCTCAGAAAGTTCTTTGCCATTA AAAACCTCCTTCTCCTGCCGGGCTCATACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTTAA
CATGGTTCTGCAGAGCTCCCTAGGAAATGACCTAAGGGTTGACGGAGCCAGCATTAAAGTTTGATAGCATTTGCTTTACGCCACCTTC
TTCCCATGGCCACAACACCGCTCCACGCTTGAGGCCATGCTTAGAAACGACACCAACGACCATCTTAAACGACTATCTCTCCG
CCGCCAACATGCTCTACCTATACCCGCCAACGCTACCAACGTGCCCATATATCCATCCCTCCGCAACTGGCGGCTTTCCGCGGCTG
GGCTTCACGCGCTTAAGACTAAGGAAACCCATCACTGGGCTCGGGCTACGACCTTATTACACCTACTCTGGCTCTATACCTTACC
TAGATGGAACCTTTTACCTCAACCCACCTTTAAGAAGGTGGCCATTACCTTTGACTCTTCTGTCAGCTGGCCTGGCAATGACCGCTG
CTTACCCCAACAGAGTTTGAATTAAGCGCTCAGTTGACGGGAGGGTTACAACGTTGCCAAGTGAACATGACCAAGACTGGTTCC
TGGTACAAATGCTAGCTAACTACAACATTGGCTACCAGGGCTTCTATATCCAGAGAGCTACAAGGACCGCATGTACTCTTCTTAG
AAACTTCCAGCCATGAGCGCTCAGGTGGTGGATGATACTAAATACAAGGACTACCAACAGGTGGGCATCTACACCAACACAACAA
CTCTGGATTTGTGGCTACCTTGCCTCCACCATGCGCGAAGGACAGGCTACCTGCTAACTTCCCTATCCGCTTATAGGCAAGACCG
CAGTTGACAGCATTACCCAGAAAAAGTTCTTTGCGATCGCACCTTTGGCGCATCCATTCTCCAGTAACCTTATGTCCATGGGCGCA
CTCACAGACCTGGGCCAAAAACCTTCTACGCCAACCTCGGCCACGCGCTAGACATGACTTTTGAAGTGGATCCCATGGACGAGGCCA
CCCTTCTTATGTTTGTGAAGTCTTTGACGTGGTCTCGCTGCTGACCGGCGACCGCGCGCTCATCGAAACCGGTGTAACCTGCGCACG
CCCTTCTCGGCGGCAACGCCACAACATAAAGAAGCAAGCAACATCAACAACAGCTGCCGCCATGGGCTCCAGTGAGCAGGAAGTGA
AAGCCATTGTCAAGATCTTGGTTGTGGGCCATATTTTTGGGACCTATGACAAGCGCTTTCAGGCTTTGTTCTCCACACAAGCTC
TACCTGCGCCATAGTCAATACGCGCGGTGCGGAGACTGGGGGCTACACTGGATGGCTTTGCTTGGAAACCGGCAAAAAACATGCT
GACCTCTTTAGCGCTTTGGCTTTTCTGACAGGACTCAAGCAGGTTTACCAGTTTGAAGTACGAGTCACTCTGCGCGCTAGCGCCAT
TGCTTCTTCCCGACCGCTGTATAACGCTGGAAAGTCCACCCAAAGCGTACAGGGGCCAACTCGCGCGCTGTGGACTATTTCTGC
TGCAATGTTTCTCCACGCTTTGGCAACTGGCCCCAACTCCCATGGATACAAACCCCACTGAACCTTATTACCGGGGTACCCAACTC
CATGCTCAACAGTCCCGAGTACAGCCACCTGCGTGCAGCAACGAAAGCAAGCTCTACAGCTTCTCGGAGCGGCACTGCGCCATCTC
CGCAGCCACAGTGCAGATTAGGAGCGCCACTTCTTTTGTCACTTGAAAAACATGTAAAAATAATGTACTAGAGACACTTTCATAA
AAGGCAAAATGCTTTTATTTGTACACTCTCGGGTGATTTATACCCGACCTTGGCGTCTGCGCGCTTAAAAATCAAAAGGGGTCTGCG
CGCGCATCGCTATGCGCACTGGCAGGGACAGCTTGCATACCTGGTGTGTTAGTGTCTCACTTAACTACAGGCAACCACTCCGCGCA
GCTCGGTGAAGTTTCACTCCACAGGCTGCGCACCATCAACACCGCTTATGACAGGTGCGGCGCGGATATCTTGAAGTGCAGTTGGG
GCCTCGCGCTGCGCGCGCGAGTTGCGATACACAGGTTGACGACTGGAAACATATCAGCGCGGGTGGTGCAGCTGGCGGCGAGC
GCTCTGTGCGGAGATCAGATCGCGCTCAGGTCTCCGCTGCTGCTACAGGCGAACGGAGTCAACTTGTGACGCTTCCCAAAAAG
GGCGCGTGGCCAGGCTTTGAGTTGCACTGCGACCGTGTGGCATCAAAAGGTGACCGTGGCGGCTTGGGCGTTAGGATACAGCGCT
GCATAAAAGCTTGATCTGCTTAAAGGCCACTGAGCTTTGCGCTTACAGAGAAGAACATGCGCGCAAGACTTGGCGGAAAACTGATT
GGCGGACAGCGCGCTGCTGCAAGCAGCAGCTTGGCTGGTGTGAGATCTGCAACCACTTTCGCGCCCAACCGGTTCTTACGATC
TTGGCTTGTGCTAGACTGCTCTTACGCGCGCTGCGCTTTTGGCTGCTGCTACATCCATTCAATCAGCTGCTCTTATTATCATAAATG
CTTCCGTGTAGACACTTAAGCTCGCTTCGATCTCAGCGCAAGCGGTGACGCCACAACGCGCAGCCGCTGGGCTGCTGATGCTGTAGG
TCACCTCTGCAACAGCATGCAAGGTACGCTGCGAGGAATCGCCCCATATCGTCAACAAAGGTCTTGTGCTGGTGAAGGTCAAGTGA
CCCGCGTGTCTCTGCTTACGCAAGGTCTTGCATACGCGCGCGCTGCTGCTTACCTTTCAGCTTGGTCAAGGCAAGTGTGAGTTGCTGCT
CGTTATCCACGTTGGTACTTGTCCATCAGCGCGCGCGCAGCTTCCATGCCCCCTTCCACGCGAGACAGATCGGCACACTCAGCGGTT
CATCACCGTAATTTCACTTTCCGCTTCTGCTGGGCTTCTCTTCTTCTGCTTCCGATACCAACGCGCCACTGGGTCGCTTCTATTACG
CGCGCGCTGTGCGCTTACCTCTTGGCATGCTTGAATAGCAACCGGTGCTGCTGAAACCCCACTTTGTAGCGCTTCTCTCTCT
TTTCTTCTGCTGCTTCCACGATTACCTCTGGTGTAGGCGGGCGCTGGGCTTGGGAGAAAGGGCGCTTCTTTTCTTCTTGGGCGCAATG
GCCAAATCCGCGCGCGAGGTGATGCGCGCGGCTGGGTGTGCGCGCGACCAAGCGCTTGTGATGAGTCTTCTCTGCTCTCGGCTCGGAT
CGATACGCGCGCTCATCCGCTTTTGGGGGCGCGCGGAGCGCGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
GAGCTGCGCGCGCTACCGCGCTCGCGCTCGGGGTGTTTGGCGCTGCTCTTCTCCGACTGGCCATTCTCTCTCTATAGGCAAGAAA
AAGATCATGGAGTCACTGAGAAGAAGGACAGCCTAACCGCCCCCTTGAAGTTCGCCACCACCGCTTCCACCGATGCGGCAACCGG
CCTACCACCTTCCCGCTCGAGGCAACCCCGCTTGAAGGAGGAGGATGATTATCGAGCAGGACCCAGGTGTTGTAAGCAAGACGAC
GAGGACCGCTCAGTACCAACAGAGGATAAAAAGCAAGACAGGACAGCAGAGGCAACAGGAGAACTTGGCGCGCGGCGGCGGCGGCGG
AAAGGCATGGCGACTACCTAGATGTGGGAGACGCTGCTGTTGAAGCACTTGCAGCGCCAGTGCGCCATTATCTGCGACGCGTTCG
AAGAGCGCAGCGATGTGCCCTCGCCATAGCGGATGTACGCTTGCCTACGAACGCCACCTATTCTACCGCGCGTACCCCCCAAAACG
CCAAGAAAACGGCACATCGGAGCCCCAACCGCGCGCTTAACTTCTACCCCTTATTGGCGTCCAGAGGTGCTTGGCCACTATCATCATC
TTTTTCCAAAACCTGCAAGATACCCCTATCTTCCGCTGCCAACCGCAGCGGAGCGGACAAAGCAGCTGGCTTGGGCGAGGCGCTGTCA
TACCTGATATCGCTTCCCTACGAAGTGCCAAAAATCTTTGAGGGTCTTGGACGCGACGAGAAGCGCGCGGCAACCGCTTGTCAAC
AGGAAAACAGCGAAATGAAAGTCACTCTGAGTGTGTTGGAAGTTCGAGGGTGACAACGCGCGCTAGCCCTGATTAAGCAAGCAGC
ATCGAGGTACCCACTTTTGCTTACCGGCACTTAACTTACCCCCAAGGTCAAGACAGTCAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGA
CGCAGCCCTGAGAGGGATGCAAAATTGCAAGAACAAACAGAGGAGGGCTACCCGAGTTGGCGACGAGCAGCTAGCGCGCTGG
CTTCAAAACGCGGAGCTTGGGAGTGGAGGACGACGCAAACTAATGATGCGCGCAGTGTCTGTTACCGTGGAGCTTGAAGTGAAGTGA
CAGCGGTTCTTGTGACCCGAGATGCAAGCGCAAGCTAAGGAAACTTGCACACTACCTTTGACAGAGGCTACGTACGCCAGGCGCT
GCAAGATCTCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCTCTACCTTGGAAATTTGACAGGAAAACCGCTTGGGCAAAACGTGCTTCACTC
CAGCTCAAGGGCGAGGCGCGCGGCTACGTCGCGGCTGCTTACTTATTTCTATGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGCGTT
TGGCAGCAGTCTTGGAGGAGTGCAACCTCAAGGAGTGCAGAAAGTCTAAAGCAAAACTTGAAGGACCTATGGACGGCTTGAAC
GAGCGCTCGTGGCGCGCACCTGGCGGACATCATTTTCCCGAACCGCTGCTTAAACCTGCAACAGGGTCTGCCAGACTTACCA
GTCAAAAGCATGTTGCAAGCTTTAGGAACCTTATCTAGAGCGCTCAGGAATCTTGGCGCCACCTGCTGTGACTTCTAGCGACTTT
GTGCCCATTAAGTACCGCAATGCCCTCCGCGCTTTGGGCGCACTGCTTCTGCAAGTACGCCAACTACTTGGCTTGGCTTGA
CATAATGGAAGACGTGAGCGGTGACGGTCTACTGGAGTGTCACTGTGCTGCAACCTATGCACCCCGCACCGCTTCTTGGTGTGCAAT
TCGACGTGCTTAAACGAAAGTCAATATCGGTACCTTTAGAGTGTGAGGGTCCCTGCGCTGACGAAAAGTCCGCGGCTCCGCGGTGGA
AACTCACTCGGGGCTGTGGAGTCTGGCTTACCTTGGCAATTTGACTTGAAGGACTACCACGCCACAGATTAAGTTCTGACGAAGA
CCAATCCCGCGCGCAAAATGCGGAGCTTACCGCTGCGTCAATACCCAGGGCCACATTCTTGGCAATTTGCAAGCCATCAACAAAGCC
CGCCAAGAGTTTCTGCTACGAAAGGACGGGGGTTTACTTGGACCCCAAGTCCGCGGAGGAGCTCAACCCAATCCCGCGCGCGCG
CAGCCATATCAGCAGCAGCGCGGGGCTTGTCTCCAGGATGGCACCCAAAAAGAGTGCAGCTGCCCGCGCCACCCACGGACGA
GGAGGAATCTGGGACAGTACGGCAGAGGAGGTTTGGACGAGGAGGAGGAGGACATGATGGAAGACTGGGAGAGCTTACGAGG
GAAGCTTCCGAGGTGCAAGAGGTGTACAGCAAAACACCGTCACTTGGTGTGCAATCCCTCGCGCGCGCGCCAGAAATCGGCAACC
GGTTCCAGCATGGCTACAACTCCGCTCTCAGGCGCGCGGCACTGCCGTTTCCCGACCCAAACCGTATAGTGGACACCACTGGAA
CCAGGCGGGAAGTCAAGCAGCGCGCGGTTAGCCCAAGGACCAACAGCGGCAAGGCTACCGCTATGCGCGCGGCGCACAAAG
AACGCCATAGTTGCTTGTGCAAGACTGTGGGGGCAACATCTCTTCCCGCGCGCTTCTTCTTCTACCATCAGCGCGTGGCTTCCC
CGTAACATCTGCAATTACTACGCTATCTCTACAGCCATCTGCAACGCGCGGAGCGGCGAGCGGCGAGCAACAGCAGCGCGCACAC
AGAAGCAAAAGCGACCGGATAGCAAGACTCTGACAAAGCCCAAGAAATCCACAGCGCGGCGGACGACGAGGAGGAGGAGCGCTGCT

CTGGCGCCCAACGAAACCCGTATCGACCCGCGAGCTTAGAAACAGGATTTTCCCCTCTGTATGCTATATTTTCAACAGAGCAGGGGCC
AAGAACAAGAGCTGAAATAAAAAACAGGCTTCTGCGATCCCTACCCGCGAGCTGCCGTGTATCAAAAAGCGGAAGTACCTTCCGCC
GCACCGTGGGAAGACGGGAGGCTCTCTCTAGTAATATCTGCGCGCTGACTCTTAAGGACTAGTTTTCGCCGCTTTCTCAAATTTAAGC
GCGAAAACCTACGTCATCTCCAGCGGCCACACCCGGCGCCAGCACCTGTCGTCAGCGCCATTATGAGCAAGGAAATTTCCACGCCCTAC
ATGTGGAGTTTACAGGCCACAAATGGGACTTGGCGGCTGGAGCTGCCAAGAGCTACTCAACCCGAATAAACTACATGAGCGCGGGACCC
CACATGATATCCCGGTCACAGGAATCCGCGCCACCGAACCGAATTTCTTTGGAACAGCGGCTATTACCAACACCTCGCTAATA
ACCTTAATCCCCGTAGTTGGCCGCTGCCCTGGTGTACAGGAAAGTCCCGCTCCCACTCTGTGATTTCCAGAGACGCCAAGC
CGAAGTTCCAGATGCTAGTAACCTAGGGGCGCAGCTTCCGGCGCGCTTCTGTCACAGGGTGGCGTCCGCCGGCGAGGGTATAAATCACT
GACATCAAGAGGGCGAGGTATTACGCTCAACGACAGCTGGTGAGCTCTCCCTTGGTCTCCGTCGGACGGGACATTTAGATCGCGC
GGCGCGCGCGCTCTTTCATTCACGCTCGTACGGCAATCTCACTTCGACAGCTCTGCTCTTGAGCCGCGCTCTGGAGGCTATGGAA
CTCTGCAATTTATTGAGGAGTTTGTGCCATCGGTCTACTTTAACCCCTTCTCCGGGACCTCCCGGCCACTTCGGATCAATTTATCTCTA
ACTTTGACGGGTAAGGAGCTCGGGGATGGCTACGACTGAATGTTAAGTGGAGAGGACGAGCACTGCGCTGAAACACCTGGCTCC
ACTGTGCCGCCCAAGTGTCTTGGCCGCGACTCCGGTGAATTTTGTACTTTGTAATTTGCCCGAGGATCATATCGAGGGCCCGCGCA
CGGCGTCCGGCTTACC GCCCAGGGAGAGCTTGGCCGTAGCTGATTCGGGAGTTTACCAGCGCCCCCTGCTAGTTGAGCGGGACAG
GGACCGTGTGTTCTACGTGATTTGCAACTGTCTAACCTGGATTACATAGAATCTTTGTGGCATCTCTGTGCTGATTAATAA
ATACAGAAATATAAATATATCTGGGCTCTATGCCATCTGTAAAGCCACCGCTTCCACCCGCCAAGCAACCAAGGCAACCTT
ACCTGGTACTTTTAACTCTCTCCCTCTGTGATTTACAACAGTTTCAACCCAGACGGAGTGAAGTCTACGAGAGAACCTCTCCGAGCTCA
GCTACTCCATAGAAAAAACACCCACCTCTTACCTGCCGGGACAGTAC²ATGTGGCTGCACAGAGCTGTCTGCTCTTGGGCACCTGTGGC
CTGACAGACTCTTGCACCCGCCCTTCCGCCAGCCCGACACGCGCCCTGGGACAGTGAATGCCATGCCAGGCGCGCGCTCTC
CTGAACCTGAGTAGAGACACTGCTGCTGAGATGAATGAAGACAGTAGAAGTCACTCAGAAATGTTTGACCTCAGGAGCCGACCTGC
CTACAGACCCGCTGGAGCTGTACAAGCAGGGCCTGCGGGCAGCCTACCAAGCTCAAGGGCCCTTACCATGATGGCCAGGCCAC
TACAAGCAGCACTGCCCTCCAACTCCGCGGAAATCTCTGTGCAACCCAGACTACCTTTGAAAGCTTTCAAAGAGAACTGAAGGCACT
TTCTGCTTTGTCATCCCTTTTGAAGCTCTGGGAGCCAGTTCAGGAGTGCAATGACTCATATGTGGGATATGCTCCAGCGCTCAACCTTG
AAGTCAGGCTTCTCGGATGTCAGCATCTGACTTTGGCCAGCACCTGTCCCGGATTTGTTCCAGTCCAACTACAGCGACCCACCTA
ACAGAGATGACCAACAAACACCGCGCGCGCTACCGGACTTACATCTACCAAAATACACCCAAAGTTTCTGCTTTGTCAATA
ACTGGGATATCTTGGCATGTGGTGGTTCCTATGAGCTATGTTGTATGCTTATTTATGTGGTCTATCTGCTGCCATAACGCG
AAACGCGCCCGACCCATCTATAGTCCCATCATTGTGCTACACCAACCAATGATGGAATCCATAGATTGGACGGACTGAAACAC
ATGTTCTTTTCTTCTACAGATGATTAATAGAGACATGATTCCTCGAGTTTATATTTACTGACCTTGTGTGCGCTTTTGTGCGTGCT
CACATTTGGCTGCGGTTTCTCATCGAAGTAGACTGCATTCAGCTTCCAGCTTACAGTCTATTTGCTTTACGGAATGTGACCCCTCACTCA
TCTGACGCTCATCAGTGTGGTCTGCTGCTTATCCAGTGCATTTGACTGGGTCTGTGTGCGCTTTGCATATCTAGACACCATCCCGAG
TACAGGACAGGACTATAGCTGAGCTTCTTAGAATCTTTAATTATGAAATTTACTGTGACTTTTCTGCTGATTATTTGCCATCTATCTG
CGTTTGTGTTCCCGCACTTCAAGCTTCAAGACTATATATCGACAGTTCATCTGTATATGGAATATTTCAAGTTGCTACAATGAAAA
AAGCGATCTTTCCGAAGCCTGGTTATATGCAATCATCTCTGTTATGGTGTCTGACAGTACCATTAGCCCTAGCTATATATCCCTACCT
TGACATTTGGCTGGAACGAATAGATGCCATGAACACCCAACTTTCCCGCGCGCTATGCTTCCACATGCAACAAGTTGTTGCCGGC
GGCTTTGTCGCGCAACTAGCTTCCGCCCTCTTCCACCCCTCAGTAAATCAGTACTTTAATCTAACAGGAGAGATGACTGAC
ACCTAGATCTAGAAATGGACGGAATTTATACAGAGCGAGCGCTGTAGAAAGACGACAGGGCAGCGCCGAGCAACAGCGCATGAA
TCAAGAGCTCCAAGACATGGTTAACTTGCACCAAGTGCAAAAGGGGTATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCACTACGACAGT
AATACACCGGACACCGCGTATAGCTACAAGTTGCCAAACAGCGTCAAGAAATGGTGGTCAATGGTGGGAGAAAGCCCATACCATTA
ACTCAGCACTCGGTAGAAACCGAAGCTGCATTCACCTACCTTGCACAGGACCTGAGGATCTGCAACCTTTAAAGACCTGTGCG
GTCTCAAAAGATCTTATCCCTTTAACTAATAAAAAAAATAATAAAGCATCACTTACTTAAATCAGTTAGCAAAATTTCTGTCCAGTTT
ATTCAGCAGACCTCTGCTTGGCCCTCTCCAGCTCTGGTATTGACAGCTTCTCTGGCTGCAAAATTTCTCCACAATCTAATAGGAATGT
CAGTTTCTCTCTGTTCTGCTTCCATCCGCAACCTACTTCTATGTTGTCAGATGAAGCGCGAAGACCGTCTGAAGATACCTTCAAC
CCCGTGTATCCATATGACACGAAACCGGCTCTCCAACTGTGCCCTTTCTTACTCTCCCTTTGATATCCCAATGGGTTCAAGAGAG
TCCCTCTGGGGTACTCTTTTGGCGCTATCCGAAACCTCTAGTTACCTCCAAATGGCTATGCTTGGCTCAAAATGGGCAACGGCTCTCTC
TGACGAGGGCGGCAACCTTACCTCCCAAAATGTAACCACTGTGAGCCCACTTCAAAAAACCAAGTCAAAACATAAACCTGGAA
TATCTGCACCCCTACAGTTACTCAGAAGCCCTAACTGTGGCTGCCCGCGACCTCTAATGTGTCGGGCGCAACACATCACTACATGCA
ATCACAGGCCCGCTAACCGTGCACGACTCCAACTTAGCATTGCCACCCAGGACCCCTCACAGTGTGAGAAGGAAAGCTAGCCCT
GCAAAATCAGAGCCCGCTCACCCACACCGATAGAGTACCTTACTATCCTGCTCAGCCCTCTAACTACTGCGCACTGGTATGCTGG
GCATGAGCTTGAAGAGCCCATTTATACAAAAATGGAAACCTAGGACTAAAGTACGGGGCTCTTTCATGATTAACAGACAGCACTAA
ACACTTTGACCGTAGCAACTGGTCCAGGTGTGACTATTAATAATACTTCTTGCAACTAAAGTTACTGGAGCCTTGGGTTTGTATTCA
CAAGGCAATATGCAACTTAATGTAGCAGGAGGACTAAGGATGATTTCTCAAAACAGACGCCCTTACTATGATGTGATTATCCGTTTG
ATGCTCAAAAACCACTAAATCTAAGACTAGGACAGGCGCTCTTTTATAAATCAGGCCCACTACTTGGATTAATCAACAAAGG
CCCTTACTTGTTTACAGCTTCAAAACATTTCAAAAAAGCTTGAGGTTAACTAAGCACTGCCAAGGGGTTGATGTTTACGCTACAGCC
ATAGCCATTAATGCAAGGATAGTGGCTTGAATTTGGTTCACTAATGTACACCAACCAAAATCCCTCAAAACAAAAATGGCCATGGCC
TAGAATTTGATTCAAAACAGGCTATGGTCTCTAACTAGGAACCTAGCCCTAGTTTGTAGCAGCAGAGGTGCCATTACAGTAGGAAACAA
AAATAATGATAAGCTAACCCTATGGACAGGTGCAAAACAGGAGCCATGTCATAATGTAATCGGGAACAACAAACCGAGATAGCAACTAAC
TTTAACTCTTGTAAAAAATGGAGGAATTGTAATGGATATGTAACGCTAATGGGAGCCTTACAGTACGTTACGTTATTTAAAAACAAGAAATGT
CTCTATTAATGTAGACTATATCTTTGATGCCAGTGTGCATATTTACAGACTATCTCTTAAAAACAGATCTAGAACTAAATAACAAAGCAACCC
GTGACTTTAGTGCAGAGGTTTATGCGCAAGTACTACAGCTATCCATTTGTCTCTTAATGGGGAAACACATAATGAAATTTATTTTGGT
CAATGCTACTACAAAGCAAGCGATGGTGGCCCTTTTCCGTTGGAAGTTACTGTTATGCTTAATAAACGCCCTGCCAGATAGTCGCACATCTTATGT
TATGACTTTTTTATGGTCTTGAATGTCTGGTCTAGCTCCAGAACTACTACGGCAACCTCATTAACCTTCCCTATTAACCTTCCCTATTTAGATA
AGATGACTAATAAATCTAAAGCAATCGTTTGTGTATGTTTCAACGTGTTATTTTCAATTCAGCAAAATTTCAAGTCAATTTTCACTTCA
GTAGTATAGCCCCACACCAACATAGCTTTATACAGATACCCGTACCTTAATCAAACTCACAGAACCTAGTATTCAACCTGCCACCTCC
CTCCAAACACACAGAGTACACAGTCTTTTCCCGCGCTGGCCTTAAAAAGCATCATATGTTGGTAACAGACATATCTTAAAGTGTT
ATATTCCACACCGGTTTCTCTGCGAGCCAAACGCTCATCAAGTGATATTAATAAATCCCGGCGAGCTCACTTAAGTTCTATGTCGCTGT
CCAGCTGCTGAGCCACAGGCTGCTGTCCAACCTTGGCGTTGCTTAACGGCGCGCAAGGAGAAGTCCACGCTACATGGGGGAGAGT
CATAATCTGTGATCAGGATAGGGCGGTGGTGTGTCAGCAGCGCGCGAATAAATGCTGCGCGCGCGCTCGCTCGCAGGAATACA
CAATGGCAGTGGTCTCTCAGCGATGATTCGCAACCGCGCGAGCAATAAGGCGCTTCTCTCGGCGCAGCAGCGCACCTGATCTCA
CTTAATACAGCAGCACTAGCTGACAGCAGGACACCAATATTTGTTCAAAATCCACAGTGAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCG
GGGACCACAGAACCACGTTGGCCATCATACCACAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGACATAAACATT
ACCTCTTTTGGCATGTGTAATTCACCACTCCCGGTACCATATAAACCTCTGATTAACATAGGCGCCATCCACACCATCTCAAAACCA
GCTGGCCAAACCTGCCCCCGGGNATACCTGACGGGAACCGGGACTTGGACATGCAAGTGGGAGAGCCCAAGGACTCGTAAC
CATGGATCATCATGCTCTGATGATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTCATACACTTCTCAGGATTACAAGCTCTCCCG
CGTTAGAACCATATCCCAAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCCACTGACAGGGAAGACCTCGACGTAACCTACGTTG
TGCAATGTGCAAAAGTGTACATTCGGGACGACGCGGATGATCCCTCAGTATGTTAGCGGGTTCTGTCTCAAAAGGAGGTAGACGAT
CCCTACTGTACGGAGTGGCGGACACACCGGATCTGTTTGGTCTAGTGTGATGCAATGCAAAATGGAACGCGGACGATGTCATATTTCC
TGAAGCAAAACAGGTTGCGGGCGGTGACAAACAGATCTGCGCTTCCGCTTCCGCGCTTAGATCGCTCTGTGTAGTATGTTAGTATAT
CCACTCTCTCAAAAGCATCCAGGCGGCCCTGGCTTGGGTTCTATGTAACCTCTTATGCGCGCTGCCCTGCTGATTAACATCCACACCG
CAGAATAGGCCACACCCAGCCAACTTACATCTGTTCTGCGAGTACACACGGGAGGAGCGGGAAGAGCTGGAAGAACCATGTTTT

TTTTJTATCCAAAAGATTATCCAAAACCTCAAAATGAAGATCTATTAAGTGAACGCGCTCCCCTCCGGTGGCGTGGTCAAACTCTAC
 AGCCAAAGAACAGATAATGGCATTGTGAAGATGTTGCACAATGGCTTCCAAAAGGCAACGGCCCTCACGTCCAAGTGGACGTAAG
 GCTAAACCTTCAGGGTGAATCTCTCTATAAACATTCCAGCACCTTCAACCATGCCAAATAATTCTCATCTCGCCACCTTCTCAATA
 TATCTCTAAGCAAAATCCCGAATATTTAAGTCCGGGCCATTGTAAAAAATTTGGCTCCAGAGCGCCCTCCACCTTCAGCCTCAAGCAGC
 GAATCATGATTGCAAAAATTCAGGTTCTCTACAGACCTGTATAAGATTCAAAAAGCGGAACATTAACAAAAATACCGCGATCCCGTAG
 GTCCCTTCGCAGGGCCAGCTGAACATAATCGTGCAGGTCTGCACGGACCAGCGCGGCCACTTCCCAGCCAGGAACCATGACAAAAGA
 ACCCAGCTGATTATGACACGCATACCTCGGAGCTATGCTAACCAGCGTAGCCCCGATGTAAGCTTGTTCATGGGCGGCGATATAAAA
 TGCAAGGTGCTGCTCAAAAAATCAGGC AAAAGCCTCGCGCAAAAAAGAAAGCACATCGTAGTCATGCTCATGCAGATAAAGGCAGGTA
 AGCTCCGGAACCAACACAGAAAAAGACACCATTTTTCTCTCAAACATGTCTGCGGGTTTCTGCATAAACACAAAAATAAATAACAAA
 AAAACATTAAACATTAGAAGCCTGTCTTACAACAGGAAAAACAAACCTTATAAGCATAAGACGGACTACGGCCATGCCGGCGTGAC
 CGTAAAAAACTGGTCACCGTGATTAAAAAGCACCACCGACAGCTCCTCGGTCAAGTCCGGAGTCATAATGTAAGACTCGGTAAACAC
 ATCAGGTGTGATTACATCGGTCAAGTGTAAAAAGCGACCGAAATAGCCNNGGGGAATACAATACCCGAGGCGTAGAGACAACATTA
 CAGCCCCCATAGGAGGTATAACAAAATTAATAGGAGAGAAAAACACATAAACACCTGAAAAACCTCCTGCTAGGCAAAATAGCA
 CCTCCCGCTCCAGAACACATACAGCGCTTCCACAGCGGCAGCCATAACAGTCAGCCTTACCAGTAAAAAAGAAAAACCTATTAAAA
 AAACACCACTCGACACGGCACCGCTCAATCAGTCACAGTGTAAAAAAGGGCCAAGTGCAGAGCGAGTATATATAGGACTAAAAAA
 TGACGGTAACGGTTAAAGTCCACAAAAAACCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCAGAAACGAAAGCAAAAAACCCACAA
 CTTCTCAAAATCGTCACTTCCGTTTTCCACGTTACGTCACTTCCCATTTTAAGAAAACACAATTCCCAACACATACAAGTTACTCCG
 CCTAAAACCTACGTCAACCGCCCGCTTCCCACGCCCGCGCCACGTCACAAACTCCACCCCTCATATCATATTGGCTTCAATCCAA
 AATAAGGTATATTATGATGATGTTAAT

Figura 14

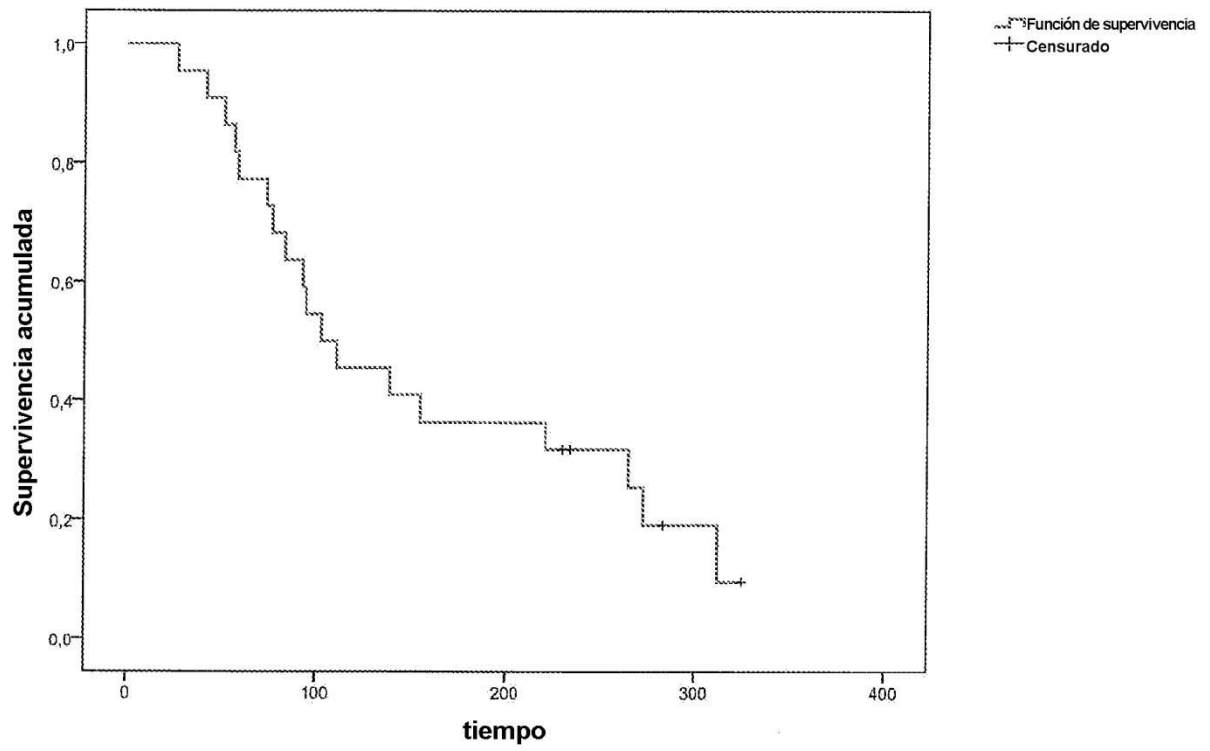


Figura 15