

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 808**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2011 PCT/EP2011/066524**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO2012155995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011 E 11776127 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2707497**

54 Título: **Detección de la mutación braquispina**

30 Prioridad:

**13.05.2011 US 201161485915 P**

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

**22.06.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ DE LIÈGE (50.0%)  
Avenue Pré-Aily, 4  
4031 Angleur, BE y  
UNIVERSITY OF COPENHAGEN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GEORGES, MICHEL;  
COPPIETERS, WOUTER;  
CHARLIER, CAROLE;  
AGERHOLM, JØRGEN STEEN;  
FREDHOLM, MERETE y  
KARLSKOV-MORTENSEN, PETER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 618 808 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

Detección de la mutación braquispina

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a métodos para la detección de un animal bovino que está afectado o es portador de braquispina, un defecto heredado con herencia autosómica recesiva. La presente invención proporciona métodos para determinar si un animal bovino está afectado o es portador de braquispina, analizando su ADN o su ARN genómico. Los métodos incluyen determinar el genotipo de una muestra de material que contiene ADN o ARN genómico obtenido a partir del animal bovino, para detectar la presencia de una delección de 3,3 Kb (posiciones de nucleótidos 20537017 hasta 20540346 en la construcción genómica bTau4.0) que elimina los exones 25, 26 y 27 del gen bovino *FANCI*, causando la mutación el síndrome de braquispina.

Dicha delección se corresponde a las posiciones de nucleótidos 51691 hasta 55020 de SEQ ID NO: 1.

**Descripción de la técnica anterior**

*Selección auxiliada con marcadores frente a defectos genéticos en el ganado.*

15 Una selección intensa en busca de características deseadas en el ganado, produce con frecuencia una endogamia incrementada que contribuye a la aparición de nuevos defectos recesivos. Ejemplos de tales estallidos en el ganado Holstein-Frisona incluyen la deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD) (1) y la malformación vertebral compleja (CVM) (2). La mortalidad de terneros, resultante de tales defectos ocasiona importantes pérdidas económicas y plantea cuestiones de bienestar.

20 La mayoría de los defectos hereditarios son autosómicos recesivos, y por lo general se deben a mutaciones de pérdida de función (símbolo "d") en genes esenciales. Los apareamientos entre animales que están sanos, pero son portadores de una copia de la mutación (genotipo "+/d", es decir, "portadores") producirán un 25% de animales mutantes homocigotos (genotipo "d/d") que se verán afectados. Una prueba de diagnóstico que permite la identificación de animales portadores +/d se puede utilizar, ya sea para sacrificar a los animales portadores, eliminando de esta manera la mutación y, por tanto, el defecto de la población, o para evitar apareamientos "de riesgo" entre sementales y hembras portadoras. El desarrollo reciente de herramientas genómicas altamente eficaces, permite ahora una rápida identificación de las mutaciones "d" causantes a nivel molecular (3). Una vez identificadas, se pueden desarrollar pruebas de diagnóstico eficaces utilizando una serie de tecnologías genéricas basadas en el ADN que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

*El síndrome y el locus de braquispina.*

30 Recientemente (4) se ha identificado un nuevo defecto genético, conocido como el síndrome de braquispina, en las vacas lecheras Holstein-Frisonas. Los animales afectados se caracterizan por una disminución drástica del peso, retraso del crecimiento, malformaciones vertebrales graves asociadas con una reducción significativa de la columna vertebral (braquispina) y extremidades largas y delgadas. Además, los animales afectados presentan braquignatismo inferior, así como malformación de los órganos internos, especialmente el corazón, los riñones y los testículos. Todos los casos descritos rastreados tanto desde el lado paterno como el materno hasta un ancestro común, sugieren una transmisión autosómica recesiva. Como se describe en el documento WO 2010/012690 A1, previamente se situó el locus de braquispina en un segmento genómico de 2,46 Mb en el cromosoma bovino 21 (5) empleando matrices de SNP de 50K desarrolladas recientemente y un enfoque estadístico denominado "cartografiado de autocigotidad" (3). Basándose en estos resultados, se desarrolló una prueba de diagnóstico "indirecta" basándose en un panel de marcadores de SNP que incluían el locus de braquispina. Una prueba indirecta de este tipo, denominada frecuentemente una prueba basada en el haplotipo, se puede emplear y ya ha sido utilizada para detectar animales portadores +/d. Sin embargo, debido a que la asociación entre la enfermedad causante del alelo "d" y los alelos SNP no es perfecta, tal prueba indirecta tiene falta de sensibilidad y especificidad. Algunos animales homocigotos ++ se pueden designar erróneamente portadores, mientras que se pueden pasar por alto algunos animales portadores +/d. Por tanto, son necesarias pruebas de diagnóstico mejoradas, idealmente basadas en la detección de la mutación causante que tengan, por consiguiente, una sensibilidad y especificidad casi perfectas.

La secuencia del ARNm de la anemia de Fanconi de *Bos taurus*, grupo de complementación I (FANCI), se puede recuperar a partir de la base de datos con nº de orden NM\_00191454 (BASE DE DATOS Geneseq 2010-07-18).

50 Además, la secuencia del genoma completo "shotgun" (fragmentado de forma aleatoria) de *Bos taurus* Ctg75.CH240-313J1 se puede recuperar a partir de la base de datos con nº de orden AAF03040853 (BASE DE DATOS Geneseq 2008-02-15).

*Efecto del síndrome de braquispina sobre la fertilidad.*

Como se describe en el documento WO 2010/012690 A1, se ha mencionado previamente (5) que vacas

inseminadas con espermatozoides de toros que son portadores de la mutación braquispina, muestran una disminución de la tasa de no retorno (el hecho de no volver a estar en celo como resultado de un embarazo exitoso), un aumento de la muerte fetal y un aumento de la tasa de sacrificio. Se cree que todas estas características son el resultado de una mortalidad embrionaria y fetal de ~4% de los productos de la concepción. Además de causar el síndrome de braquispina, la mutación o mutaciones braquispina tiene/tienen por ello un efecto importante sobre la fertilidad masculina y femenina, dos de los rasgos económicos más importantes en la cría de ganado lechero. El poder detectar la o las mutaciones braquispina a través de una prueba de diagnóstico adecuada, tendría por lo tanto un impacto importante en la mejora de la fertilidad en el ganado lechero Holstein-Frisona.

### Compendio de la invención

10 De cara a lo anterior, el problema técnico subyacente a la presente invención era proporcionar medios y métodos que permitieran un diagnóstico selectivo y conveniente de braquispina o del estado de portador de esta enfermedad en el ganado. La solución a dicho problema técnico se consigue mediante las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones. La presente invención proporciona por primera vez la identidad de la mutación que causa el síndrome de braquispina en el ganado.

15 Por tanto, la presente invención se refiere en una primera realización, a un método para detectar el síndrome de braquispina a partir de una muestra biológica bovina que comprende determinar el genotipo de un polinucleótido, ADN o ARN, en busca de una delección que causa la braquispina. En particular, la presente invención proporciona un método para determinar si un animal bovino está afectado o es un portador de braquispina (BS) mediante el análisis de su ADN genómico, comprendiendo el método las etapas de:

20 a) extraer el ADN a partir de una muestra de material biológico que contiene dicho ADN genómico obtenido a partir del animal bovino,

b) determinar el genotipo de dicho ADN en busca de una delección en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1, en donde la delección elimina los exones 25, 26 y 27 del gen *FANCI* bovino, y

25 c) determinar si dicho animal es portador de la mutación braquispina.

El intervalo entre las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1 se corresponde con el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 20537017 a 20540346 en el cromosoma bovino 21, bTau4.0.

30 La expresión "animal bovino" de acuerdo con la presente invención, incluye todo el ganado o razas de ganado procedentes de la especie *Bos taurus*. En una realización preferida de los métodos de la presente invención, el animal bovino se selecciona a partir del grupo que consiste en las razas Holstein, Frisona y cruces de Holstein-Frisona, Frisona británica y/o holandesa.

La expresión "portador de braquispina" se refiere a un animal bovino que es portador de la mutación que causa el defecto braquispina en uno de sus cromosomas (ya sea heredado del padre o de la madre), y de un alelo de tipo silvestre en el otro cromosoma.

35 El término "muestra" o "muestra biológica", de acuerdo con la presente invención, se refiere a cualquier material que contiene ADN nuclear de dicho animal bovino que se va a someter a ensayo. En una realización preferida, la muestra biológica que se va a utilizar en los métodos de la presente invención se selecciona a partir del grupo que consiste en sangre, espermatozoides, raíces de pelo, leche, así como fluidos corporales incluyendo células nucleadas. Aún más preferida como muestra biológica es un tejido o tejidos, que incluyen células nucleadas.

40 Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un método para determinar en una muestra biológica, si un animal bovino a) no está afectado, b) tiene braquispina o c) es un portador de la enfermedad.

45 Los métodos de extracción/aislamiento y purificación de ADN son bien conocidos en la técnica y se pueden aplicar en la presente invención. Los protocolos convencionales para el aislamiento de ADN genómico figuran, entre otros, en Sambrook, J., Russell, D.W., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, tercera edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York, 1.31-1.38, 2001 y Sharma, R.C., et al., *A rapid procedure for isolation of RNA-free genomic DNA from mammalian cells*, *BioTechniques*, 14, 176-178, 1993.

50 La expresión "mutación braquispina" o "delección braquispina" o "delección" de acuerdo con la presente invención, se refiere a una delección en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 20537017 a 20540346 (bTau4.0) en el cromosoma bovino 21. Por lo tanto, en un aspecto preferido, la delección incluye 3.329 pares de bases (también denominada en esta memoria la delección de 3,3 Kb) que incluye las posiciones de nucleótidos 20537017 a 20540346 en el cromosoma bovino 21 (bTau4.0) en el gen bovino *FANCI*. Las delecciones preferidas eliminan los exones 25, 26 y 27 del gen bovino *FANCI*. La mutación/delección braquispina está prevista que cause un desplazamiento del marco en la posición del aminoácido 877, sustituyendo los 451 aminoácidos carboxi terminales por un péptido incorrecto con 26 residuos de longitud. Por otra parte, se espera que el siguiente codón de parada en el exón 28 cause una degradación del ARN mediada por mutaciones terminadoras.

La expresión "determinar el genotipo de dicho ADN para la mutación braquispina" o "determinar el genotipo de dicho ADN para la delección braquispina" de acuerdo con la presente invención, se refiere a un método para determinar o identificar si una secuencia de nucleótidos particular está presente en una muestra de ADN. Existen diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo (6), para determinar si una secuencia de nucleótidos de este tipo está presente en una muestra de ADN. Estos incluyen la amplificación de un segmento de ADN que incluye la mutación, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cualquier otro método de amplificación, y examinar los amplicones mediante hibridación específica de alelo, o el ensayo de la exonucleasa 3' (ensayo de Taqman), o un ensayo de PCR basado en un colorante fluorescente y un agente de extinción, o el uso de enzimas de restricción específicas de un alelo (técnicas basadas en RFLP), o una secuenciación directa, o el ensayo de ligación de oligonucleótidos (OLA), o pirosecuenciación, o el ensayo invasor, o una minisequenciación, o técnicas basadas en DHPLC, o un polimorfismo de conformación de cadena simple (SSCP), o una PCR específica de alelo, o una electroforesis en gel con gradiente desnaturante (DGGE), una electroforesis en gel con gradiente de temperatura (TGGE), un corte químico por desapareamiento (CMC), un sistema basado en análisis heterodúplex, técnicas basadas en espectroscopia de masas, un ensayo de escisión invasiva, una secuenciación de relación de polimorfismos (PRS), micromatrices, un ensayo de extensión de círculo rodante, técnicas basadas en HPLC, ensayos basados en extensión, ARMS (sistema de mutación refractaria a amplificación), ALEX (extensión lineal de mutación refractaria a amplificación), SBCE (extensión de hebra de base única), un ensayo de baliza molecular, invasor (tecnologías de tercera vía), un ensayo de reacción en cadena de la ligasa, técnicas basadas en un ensayo con nucleasa 5', electroforesis en matriz capilar de hibridación (CAE), ensayo de truncamiento de proteínas (PTT), inmunoensayos e hibridación en fase sólida (transferencia de puntos, transferencia inversa de puntos, chips). Esta lista de métodos no pretende ser exclusiva, sino solo ilustrar la diversidad de los métodos disponibles. Algunos de estos métodos se pueden realizar de acuerdo con los métodos de la presente invención, en formato de micromatriz (microchips) o sobre perlas.

La invención se refiere también por tanto al uso de cebadores o parejas de cebadores, en donde los cebadores o las parejas de cebadores se hibridan en condiciones rigurosas con el ADN correspondiente a la delección braquispina (posiciones de nucleótidos 20537017 a 20540346 (bTau4.0) o la flanquean (es decir, por ejemplo, las posiciones de nucleótidos 20527017 a 20537017 y 20540346 hasta 20550346 (bTau4.0), o con la hebra complementaria de la misma.

Preferiblemente, los cebadores de la invención tienen una longitud de al menos 14 nucleótidos, tal como 17 o 21 nucleótidos.

En una realización de la prueba de diagnóstico, dos conjuntos de cebadores se utilizan simultáneamente para amplificar respectivamente el alelo de tipo silvestre y el alelo mutante. Los amplicones correspondientes se detectan respectivamente, usando un ensayo con exonucleasa 5', usando cebadores internos que reconocen respectivamente el alelo de tipo silvestre y el alelo mutante en condiciones de hibridación rigurosas. "Condiciones rigurosas o muy rigurosas" de hibridación son bien conocidas por un experto en la técnica o pueden ser establecidas por los mismos, de acuerdo con protocolos convencionales. Las condiciones rigurosas adecuadas para cada secuencia se pueden establecer basándose en parámetros bien conocidos tales como la temperatura, la composición de las moléculas de ácido nucleico, las condiciones de sales, etc.: véase, por ejemplo, Sambrook et al., "Molecular Cloning, A Laboratory Manual"; CSH Press, Cold Spring Harbor, 1989 o Higgins y Hames (compiladores), "Nucleic acid hybridization, a practical approach", IRL Press, Oxford 1985, véase en particular el capítulo "Hybridization Strategy" de Britten y Davidson, 3 a 15. Las condiciones típicas (muy rigurosas) comprenden una hibridación a 65°C en 0,5 x SSC y 0,1% de SDS o una hibridación a 42°C en 50% de formamida, 4 x SSC y 0,1% de SDS. La hibridación viene seguida generalmente por un lavado para eliminar las señales inespecíficas. Las condiciones de lavado incluyen condiciones tales como 65°C, 0,2 x SSC y 0,1% de SDS o 2 x SSC y 0,1% de SDS o 0,3 x SSC y 0,1% de SDS a 25°C - 65°C.

La expresión "posiciones de bases 20537017 a 20540346 en el cromosoma bovino 21" se refiere a la secuencia de referencia de *Bos taurus* (bTau4.0) que se puede obtener a partir de, por ejemplo, los navegadores genómicos UCSC, Ensembl y NCBI. Btau\_4.0 fue generada por el sistema de ensamblaje genómico Atlas en el centro Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center. La estrategia de secuenciación combinaba lecturas de fragmentos aleatorios de BAC con lecturas de fragmentos aleatorios del genoma completo procedentes de genotecas de insertos pequeños, así como secuencias terminales BAC. La secuencia de nucleótidos de referencia de la presente invención que incluye las posiciones de bases 20156961 a 22499122 del cromosoma bovino 21 (bTau\_4.0) como se hace referencia en el presente documento, está incluida dentro de la presente descripción.

Dicha secuencia de nucleótidos de referencia se muestra, por ejemplo, en SEQ ID NO: 1 del documento PCT/EP2009/058190.

La secuencia alélica de tipo silvestre del gen bovino *FANCI* se proporciona en la presente como SEQ ID NO: 1. Esta secuencia se encuentra en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 20.485.327 a 20.551.026 de la secuencia de referencia bTau4.0 en el cromosoma bovino 21.

Una secuencia alélica mutada preferida a modo de ejemplo y en particular, de la "mutación braquispina" o la "delección braquispina" bovina de acuerdo con la presente invención, en el gen *FANCI*, se proporciona en la presente

como SEQ ID NO: 2. Esta secuencia se encuentra en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 20.485.327 a 20.551.026 de la secuencia de referencia bTau4.0 en el cromosoma bovino 21.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un método para determinar si un animal bovino está afectado o es un portador de braquispina (BS) mediante el análisis de su ARN genómico, comprendiendo el método las etapas de:

- 5 a) extraer el ARN a partir de una muestra de material biológico que contiene dicho ARN genómico obtenido a partir del animal bovino,
- b) determinar el genotipo en busca de una deleción en el intervalo entre dichas posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1, en donde la deleción elimina los exones 25, 26 y 27 del gen *FANCI* bovino, y
- 10 c) determinar si dicho animal es portador de la mutación braquispina.

En un aspecto preferido, la deleción incluye 3.329 pares de bases que incluyen las posiciones de nucleótidos 20537017 a 20540346 sobre el cromosoma bovino 21 (bTau4.0) en el gen *FANCI* bovino.

De nuevo, en un aspecto preferido, la deleción incluye 3.329 pares de bases que incluyen las posiciones de nucleótidos 20537017 a 20540346 sobre el cromosoma bovino 21 (bTau4.0) en el gen *FANCI* bovino.

- 15 Dicha deleción se corresponde con la región que incluye las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1.

"ARN" tal y como se hace referencia en el presente documento, incluye todos los tipos de ARN. Se pueden emplear métodos bien conocidos en la técnica para el aislamiento de ARN total, ARN mitocondrial o ARN mensajero. La persona experta en la técnica puede seleccionar un método de extracción adecuado sin mayor dilación, dependiendo de la naturaleza de la muestra que se va a someter a ensayo.

- 20 Si una muestra que contiene ARN se va a utilizar de acuerdo con la presente invención como un molde para una reacción de amplificación, será necesario transcribir dicho ARN en ADNc antes de que la amplificación pueda llevarse a cabo. De nuevo, los métodos para realizarlo son bien conocidos por la persona experta en la técnica. A modo de ejemplo, el ARN se puede purificar con el mini kit RNeasy<sup>®</sup> (Qiagen). A continuación, el ARN se transcribe de forma inversa a ADNc utilizando, por ejemplo, el sistema de selección de SuperScript<sup>®</sup> (Invitrogen).
- 25

En otra realización de la presente invención se proporciona un método para determinar si un animal bovino está afectado o es un portador del síndrome de braquispina (BS) mediante el análisis de su ADN o ARN genómico, comprendiendo el método las etapas de:

- 30 a) extraer el ADN o ARN a partir de una muestra de material biológico que contiene dicho ADN o ARN genómico obtenido a partir del animal bovino,
- b) determinar el genotipo de dicho ADN o ARN en busca de una deleción en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1, en donde la deleción elimina los exones 25, 26 y 27 del gen *FANCI* bovino,
- que comprende adicionalmente marcadores genéticos que están ligados con el locus de la braquispina; y
- 35 c) determinar si dicho animal es portador de la mutación braquispina.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un método para determinar si un animal bovino está afectado por el síndrome de braquispina o es portador de braquispina, mediante el análisis de su ADN o ARN, comprendiendo el método las etapas de:

- 40 a. extraer el ADN o el ARN a partir de una muestra de material que contiene dicho ADN o ARN genómico obtenido a partir del animal bovino,
- b. determinar el genotipo de dicho ADN o ARN en busca de marcadores genéticos que están ligados con el locus de braquispina; y
- c. comprobar si dicho animal es portador de la mutación braquispina mediante un análisis de ligamiento.

- 45 Por lo tanto, en un aspecto preferido adicional de la presente invención, la etapa de determinar el genotipo del método reivindicado utiliza adicionalmente marcadores genéticos que están ligados con el locus de braquispina.

- 50 La expresión "locus de braquispina" tal como se define en la presente invención, significa una secuencia de polinucleótidos en el gen *FANCI* bovino sobre el cromosoma 21 que, cuando está mutada o delecionada, es causante de braquispina o conduce a un estado portador de braquispina. En una realización preferida, el "locus de braquispina" es la región que incluye 3.329 pares de bases que incluye las posiciones de nucleótidos 20537017 a 20540346 sobre el cromosoma bovino 21 (bTau4.0) en el gen *FANCI* bovino.

La expresión "marcadores genéticos ligados al locus de braquispina" se refiere a variantes de la secuencia de ADN, tales como marcadores microsatélites o marcadores de un solo nucleótido (SNPs) que se encuentran en los cromosomas bovinos 21 con menos de 50% de unidades de recombinación genética procedentes del locus de braquispina y que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. En el animal bovino, un 50% de unidades de recombinación genética se corresponde con aproximadamente 50 millones de pares de bases. Las moléculas preferidas de marcadores genéticos de la presente invención se seleccionan a partir del grupo que consiste en marcadores de SNP ubicados a 1 millón de pares de bases del gen FANCI.

El término "comprobar" o "determinar" si dicho animal es portador de la mutación braquispina mediante un análisis de ligamiento, o "comprobar" o "determinar" si dicho animal es portador de la delección braquispina mediante análisis de ligamiento, se refiere a la determinación de qué alelo, si es que hay alguno, de los marcadores genéticos ligados al locus de braquispina está asociado con la mutación braquispina en un progenitor conocido que es portador (que puede ser o bien el padre, la madre o ambos), y determinar si tal alelo marcador ligado se transmite al individuo examinado, utilizando procedimientos de análisis de ligamiento convencionales que son bien conocidos por los expertos en la técnica. A los procedimientos de análisis de ligamiento convencionales se hace referencia en (7), entre otros.

También se proporciona un método para determinar si un animal bovino está afectado o es portador del síndrome de braquispina (BS) mediante el análisis de su ADN o ARN genómico, comprendiendo el método las etapas de:

a) extraer el ADN o ARN a partir de una muestra de material biológico que contiene dicho ADN o ARN genómico obtenido a partir del animal bovino,

b) determinar el genotipo de dicho ADN o ARN en busca de una delección en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1, en donde la delección elimina los exones 25, 26 y 27 del gen FANCI bovino,

que comprende adicionalmente marcadores genéticos que están en desequilibrio de ligamiento con el locus de braquispina; y

c) determinar si dicho animal es portador de la mutación braquispina, que comprende un análisis de ligamiento o un análisis de asociación.

Por lo tanto, en un aspecto preferido adicional de la presente invención, la etapa de determinación del método reivindicado comprende además un análisis de ligamiento o un análisis de asociación.

La expresión "marcadores genéticos que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el locus de braquispina" se refiere a variantes de la secuencia de ADN, tales como marcadores microsatélites o marcadores de un solo nucleótido (SNPs) que están en desequilibrio de ligamiento con el locus de braquispina en las poblaciones de ganado. El desequilibrio de ligamiento, también denominado asociación gamética o asociación, se refiere a la distribución no aleatoria de alelos en distintos loci genéticos en la población general. En el presente caso, son variantes de la secuencia de ADN en las que un alelo se asocia más frecuentemente con la mutación braquispina en la población general que lo esperado al azar. En el animal bovino estas incluyen marcadores genéticos, ya sea microsatélites o SNPs, que se encuentran entre las posiciones de nucleótidos de 20 millones y 22,5 millones en el cromosoma bovino 21 (bTau4.0).

La expresión "comprobar si dicho animal es portador de la mutación braquispina mediante análisis de asociación" o "comprobar si dicho animal es portador de la delección braquispina mediante análisis de asociación" indica que se quiere determinar si dicho animal es portador de la mutación braquispina a partir del análisis de su genotipo en variantes de la secuencia de ADN que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con la mutación braquispina. El análisis de asociación se puede realizar mediante la extracción de información del desequilibrio de ligamiento a partir de variantes de la secuencia de ADN consideradas individualmente ("análisis de un solo punto"), o bien considerando las variantes de la secuencia de ADN de forma conjunta ("análisis de múltiples puntos" que incluye "análisis basados en el haplotipo"). Los principios de los estudios de asociación son conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en (8).

Por otra parte, la posibilidad de detectar animales que son portadores de la mutación braquispina se puede utilizar para una selección auxiliada por marcadores para mejorar la fertilidad. De hecho, hemos demostrado que el estado de portador para braquispina está fuertemente correlacionado con la fertilidad, uno de los rasgos económicos más importantes en el ganado. Hemos demostrado en esta invención que la mutación braquispina está presente en ~7,5% de los animales Holstein-Frisona, que es más común de lo que podría esperarse a partir de la incidencia aparentemente baja de la enfermedad. Por lo tanto, la braquispina es una cuestión mucho más importante en el ganado que lo que se refleja por la incidencia de terneros que nacen afectados. Por lo tanto, la detección de portadores de braquispina se puede utilizar para una selección auxiliada con marcadores, para mejorar la fertilidad.

Como resultado de esta invención, ahora es posible detectar animales portadores de braquispina por medio de pruebas genéticas simples, realizadas con un ácido nucleico extraído de muestras biológicas procedentes de dichos animales y emplear la información obtenida por los métodos de la presente invención para una selección auxiliada

con marcadores, para aumentar la fertilidad.

La expresión "selección auxiliada con marcadores para aumentar la fertilidad" de acuerdo con la presente invención, se refiere al uso de la información de la variante de la secuencia de ADN, correspondiente a la detección directa de la mutación braquispina, o a su detección indirecta por medio de variantes de la secuencia de ADN que, o bien están ligadas o en desequilibrio de ligamiento con el locus de braquispina, para identificar animales que son portadores de braquispina, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, y de este modo obtener información acerca de su valor de cría para fenotipos relacionados con la fertilidad masculina o femenina. Es de destacar que se ha introducido recientemente una nueva forma de selección auxiliada por marcadores, denominada "selección genómica" (véase, por ejemplo, la referencia 9). Una información sobre la presencia o ausencia de la mutación braquispina se puede utilizar si el procedimiento de selección genómica se va a aplicar para las características relacionadas con la fertilidad masculina y femenina. La selección genómica para tales características utilizará entonces una información que se da a conocer en la presente invención.

Por lo tanto, en una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de los métodos de la presente para llevar a cabo una selección auxiliada por marcadores o una selección genómica para una mayor fertilidad en dicho animal bovino.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para incrementar la fertilidad en un animal bovino o una población bovina que comprende

- a) extraer el ADN a partir de una muestra de material que contiene ADN genómico obtenido a partir del animal bovino,
- b) determinar el genotipo en busca de una deleción que causa braquispina como se ha descrito anteriormente;
- c) identificar un animal bovino que es portador de braquispina.

Otro aspecto de la presente invención se centra en un método para la detección de la mutación/deleción braquispina identificada anteriormente que comprende amplificar mediante métodos bien establecidos en la técnica y comprendidos dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el ADN aislado obtenido a partir del animal bovino, con cebadores específicos para dicha mutación. A modo de ejemplo no limitante, las secuencias de nucleótidos tal y como se establecen en SEQ ID NOs: 5 y 6 se pueden aplicar como una pareja de cebadores mutantes en la PCR para la detección de braquispina. De acuerdo con la presente invención, las secuencias de nucleótidos tal y como se proporcionan en SEQ ID NOs: 3 y 4 se pueden utilizar como una pareja de cebadores de control de tipo silvestre en la PCR. Preferiblemente, la etapa de determinación del genotipo se realiza simultáneamente para detectar el alelo mutante y el alelo de tipo silvestre. Se contempla el diseño de cebadores o parejas de cebadores específicos adicionales para la detección de braquispina. Por lo tanto, los cebadores están dentro del alcance de la presente invención, los cuales se dirigen a las secuencias específicas adyacentes o que flanquean la mutación definida anteriormente. Preferiblemente, se incluyen los cebadores que se unen específicamente a una región dentro de 1 a 500 nucleótidos, preferiblemente de 1 a 100 nucleótidos o incluso más preferiblemente de 1 a 50 nucleótidos que rodean la mutación como se ha descrito en esta memoria.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un método para la detección de la mutación braquispina descrita que comprende amplificar el ADN aislado, obtenido a partir del animal bovino, por ejemplo, mediante PCR y emplear adicionalmente sondas específicas dirigidas al locus de braquispina como se hace referencia en el presente documento. A modo de ejemplo no limitante, sondas del tipo 5'HEX-AGT CCC AGT GTG GCT AAG GAG TGA-3'IABkFQ (de tipo silvestre) (SEQ ID NO: 7) y 5'FAM-CCA TTC CAC/ZEN/CTT TCT ATC CGT GTC CT-3'IABkFQ (mutante) (SEQ ID NO: 8) se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. De nuevo, en una realización adicional de la presente invención, se prevé diseñar sondas más específicas dirigidas a secuencias de nucleótidos que flanquean la mutación definida anteriormente. Preferiblemente, las sondas se incluyen de modo que se unen específicamente a una región dentro de 1 a 1000 nucleótidos, preferiblemente de 1 a 500 nucleótidos, más preferiblemente de 1 a 100 nucleótidos o incluso más preferiblemente de 1 a 50 nucleótidos que rodean la mutación como se ha descrito en esta memoria.

En un aspecto adicional de la presente invención, la sonda se marca con un fluoróforo. Los fluoróforos son bien conocidos en la técnica. Preferiblemente, los que se aplican en los métodos y usos de la presente invención son: 6-carboxifluoresceína (FAM), hexaclorofluoresceína (HEX) o isotiocianato de fluoresceína (FITC). También se prevé en la presente invención que la sonda o sondas aplicadas en métodos y usos proporcionados en este documento, comprenden además una molécula inhibidora de la fluorescencia. Aún más preferida es una molécula inhibidora de la fluorescencia interna, que tiene una distancia entre el fluoróforo y el inhibidor de 20 a 30 bases. La molécula inhibidora de la fluorescencia más preferida es ZEN<sup>®</sup> que disminuye la longitud en solo aproximadamente 9 bases.

#### Descripción detallada de la invención

*El cartografiado de la autocigosidad sitúa el locus de braquispina en un intervalo de 2,5 Mb de BTA21.*

Entre enero de 2008 y diciembre de 2009, se obtuvo material biológico de seis terneros Holstein-Frisones con diagnóstico de braquispina. Al igual que en los casos descritos previamente (f.i. 4), los seis animales afectados se remontaban, por el lado paterno y materno, a Sweet Haven Tradition, un toro Holstein-Frisón popular para la inseminación artificial (IA). Se extrajo el ADN genómico usando procedimientos convencionales y se determinó el genotipo utilizando una matriz bovina de SNP de 50K, descrita previamente (3). Suponiendo que la braquispina se hereda en efecto como un defecto autosómico recesivo y genéticamente homogéneo en la raza Holstein-Frisona (como se sugiere a partir del análisis del pedigrí), se prevé que los seis casos sean homocigotos para un haplotipo común que incluye la mutación causante. Se realizó un cartografiado de la autocigosidad utilizando el programa ASSIST (3) y 15 toros Holstein-Frisones sanos como controles, y se identificó un único pico significativo en todo el genoma ( $p < 0,001$ ) en el cromosoma 21 (BTA21). El haplotipo compartido incluye 2,46 Mb (bTau4.0: 20.132.767 - 22.588.403) que incluye 56 genes anotados (Fig. 1).

*Una resecuenciación dirigida y de todo el genoma identifica la delección de 3,3, Kb causante de braquispina en el gen FANCI.*

Se conoce que varios de los 56 genes en el intervalo causan letalidad embrionaria cuando se desactivan en el ratón. Amplificamos los correspondientes marcos de lectura abierta (ORF) a partir de ADN genómico de casos y controles, pero no encontramos ninguna variante perjudicial de la secuencia de ADN que fuera evidente (DSV). A continuación, se realizó una secuenciación dirigida de todo el intervalo de 2,46 Mb. Se diseñó una matriz de captura de secuencia personalizada (Roche Nimblegen) basándose en la construcción bovina bTau4.0, y se utilizó para enriquecer las secuencias correspondientes a partir del ADN genómico total de dos individuos afectados, antes de una secuenciación de extremos emparejados (2x36 pb) en un aparato Illumina GAIIx. Los cromatogramas de secuencias resultantes se cartografiaron en la construcción bTau4.0 usando Mosaik (<http://bioinformatics.bc.edu/marthlab>). En la región diana, la profundidad de cobertura de bases no repetitivas promediaban 90,45 (intervalo: 0-336) para la primera muestra, y 61,28 (intervalo: 0-189) para la segunda, para ser comparada con 0,01 (intervalo: 0-24) para la primera muestra y 0,01 (intervalo: 0-104) para la segunda muestra fuera de la región diana. La proporción de bases no repetitivas diana con una profundidad de cobertura  $< 10$  era de 0,12 para ambas muestras. Se utilizó el programa informático GigaBayes (Gabor T. Marth, Boston College, <http://bioinformatics.bc.edu/marthlab>) para identificar DSV y se detectaron 2.368 SNPs y 572 indeles (pequeñas inserciones y delecciones) para un total de 2.940 DSVs. Mil treinta y dos de las mismas se correspondían a DSVs descritas anteriormente en razas distintas a la Holstein-Frisona, y por lo tanto se eliminaron como mutaciones causantes candidatas. De las 1.908 DSVs restantes, solo una estaba codificada, causando una sustitución de serina a glicina en el gen LOC516866 que codificaba una proteína semejante a la cinasa de cadena ligera de la miosina. Esta DSV no se consideró que fuera una mutación candidata creíble, portadora de braquispina.

A continuación, generamos genotecas de parejas complementarias a partir de fragmentos autoligantes de 4,8 Kb ( $\pm$  0,35 Kb) de un caso de braquispina y tres controles sanos, no relacionados y generamos  $< 3,7$  Gb de secuencia en un aparato Illumina GAIIx para cada animal. Los cromatogramas resultantes se cartografiaron en la construcción bTau4.0 utilizando el alineador Burrows-Wheeler (BWA) (10), y las alineaciones se visualizaron con el visor de Integrative Genomics (IGV) (11). El análisis de las lecturas cartografiadas en el intervalo de 2,46 Mb reveló fácilmente una delección de 3,3 Kb que eliminaba los exones 25-27 de los 37 que componen el gen *FANCI* (del inglés, "Fanconi anemia complementation-group I). La delección era evidente a partir de un conjunto de 27 parejas complementarias que se cartografiaban alejadas  $\sim 8$  Kb en la construcción bTau4.0, y a partir de la ausencia completa de lecturas que se cartografiaban en el segmento deleccionado para el caso de braquispina, en contraposición con los tres controles que mostraban una profundidad de cobertura normal y uniforme de la región. Un análisis retrospectivo de los cromatogramas de secuencias capturadas a partir de individuos afectados, confirmó la caída abrupta de la profundidad de cobertura en la misma ubicación exacta. Se diseñó una pareja de cebadores que incluía la presunta delección, lo que permitía una amplificación productiva de un producto de 409 pb a partir de ADN genómico de animales afectados y portadores, pero no de los controles sanos no relacionados de la misma raza o de otras razas. La secuenciación de este amplicón definía los puntos de ruptura de la delección, lo que confirmó la delección de 3.329 pb (Fig. 2A). Un análisis retrospectivo de los cromatogramas de secuencias capturadas a partir de individuos afectados, identificaba varias lecturas que puenteaban y confirmaban el punto de ruptura. Por el contrario, parejas de cebadores diseñadas dentro de la delección no produjeron ninguna amplificación a partir de ADN de individuos afectados en comparación con los sanos.

Suponiendo que la delección de los exones 25 a 27 diera como resultado la yuxtaposición de los exones 24 y 28 en el ARNm, se prevé que la delección de 3,3 Kb causará un desplazamiento del marco en la posición del aminoácido 877, sustituyendo los 451 aminoácidos carboxi terminales con un péptido incorrecto con una longitud de 26 residuos. Por otra parte, se espera que el siguiente codón de parada en el exón 28 cause una degradación del ARN mensajero mediada por mutación terminadora (Fig. 2B).

Con su homóloga *FANCD2*, la proteína *FANCI* forma el complejo ID que localiza los focos de cromatina inducidos por lesión. *FANCI* es esencial para reparar la reticulación de ADN intercatenario. Al igual que *FANCD2*, *FANCI* está monoubicada por el complejo nuclear FA y ligasa de ubiquitina, y fosforilada por la cinasa ATM/ATR (f.i. 12). Variantes de cambio de sentido, sin sentido y de sitio de corte y empalme en el gen *FANCI* subyacen un  $\sim 2\%$  de los casos de anemia de Fanconi (FA) en humanos (12,13). Los pacientes con FA presentan síntomas heterogéneos, incluyendo retraso del crecimiento, anomalías esqueléticas, malformaciones renales, cardíacas, gastrointestinales y

reproductivas (que recuerdan a la braquispina bovina), así como insuficiencia de la médula ósea, aparición temprana de cáncer y mortalidad a una edad temprana.

*El desarrollo de una prueba de diagnóstico examina directamente la delección de 3,3 Kb FANCI y confirma su causalidad.*

5 Se desarrolló un ensayo de determinación del genotipo con exonucleasa 5' que examinaba simultáneamente el alelo mutante y de tipo silvestre. El ensayo utilizaba 5'-TGT TAG CCC AGC AGA GGA-3' (SEQ ID NO: 3) y 5'-ATT CTG AAT CCA CTA GAT GTC-3' (SEQ ID NO: 4) como pareja de cebadores de tipo silvestre para la PCR combinada con 5'-GCA CAC ACC TAT CTT ACG GTA C-3' (SEQ ID NO: 5) y 5'-GGG AGA AGA ACT GAA CAG ATG G-3' (SEQ ID NO: 6) como pareja de cebadores mutante para la PCR, y 5'-HEX-AGT AGT CCC GTG GCT AAG GAG TGA-3'IABkFQ (tipo silvestre) (SEQ ID NO: 7) y 5'-FAM-CCA TTC CAC/ZEN/CTT TCT ATC CGT GTC CT-3'IABkFQ (mutante) (SEQ ID NO: 8) como sondas (Integrated DNA Technologies, Leuven, Bélgica). Las reacciones de discriminación alélica se llevaron a cabo en un aparato ABI900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA) durante 40 ciclos en 2,5 µl de volumen, con una concentración final de 250 nM para cada sonda, 500 nM para los cebadores de tipo silvestre, 350 nM para los cebadores mutantes, mezcla Taqman Universal PCR Master Mix 1X (Applied Biosystems, Foster City, CA) y 10 ng de ADN genómico. Los resultados típicos se ilustran en la Fig. 3.

10 Como era de esperar, todos los casos de braquispina disponibles mostraron con estas pruebas que eran homocigotos para la delección. La delección resultó estar ausente en una muestra de 131 toros sanos que representaban diez razas que no eran Holstein. A continuación, se examinó el genotipo de una muestra aleatoria de 3.038 animales Holstein-Frisones sanos. Los portadores de las delecciones representaban el 7,4% de la muestra, ya que no se encontró ningún animal que fuera homocigoto. Suponiendo un equilibrio de Hardy-Weinberg, la ausencia de animales homocigotos en una muestra de 3.038 individuos tiene una probabilidad <5%. Esto indica decididamente que la homocigosis de la mutación no es compatible con una salud normal, es decir, que la delección de 3,3 Kb *FANCI* es causal.

#### Breve descripción de las figuras

25 Figura 1: Representación esquemática del locus de braquispina. Se muestran: (A) los resultados del cartografiado de autocigosidad que sitúa el locus de braquispina en el cromosoma bovino 21; (B) los genotipos de seis casos de braquispina y tres controles sanos para 1.269 marcadores de SNPs en el cromosoma 21, que muestran la región de autocigosidad de 2,46 Mb en blanco y negro; (C) el contenido génico de la región de 2,46 Mb; (D) la estructura del gen *FANCI* con indicación de la posición de la delección braquispina de 3,3 Kb.

30 Figura 2: Representación esquemática de la mutación braquispina. (A) Vista detallada de la delección braquispina de 3,3 Kb que elimina los exones 25, 26 y 27 del gen *FANCI* bovino. Se proporcionan las secuencias que flanquean los puntos de ruptura de la delección. (B) Efecto previsto de la delección braquispina de 3,3 Kb sobre la estructura de la proteína bovina *FANCI*.

35 Figura 3: Ejemplo de los resultados obtenidos con la prueba de exonucleasa 5' de braquispina. Cada animal está representado por un punto y las tres agrupaciones corresponden a animales +/+, +/d y d/d, respectivamente; los controles que no son moldes (NTC) se visualizan como x.

#### Referencias

1. Shuster DE, Kehrl ME Jr, Ackermann MR, Gilbert RO. (1992) Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89:9225-9229.
- 40 2. Thomsen B, Horn P, Panitz F, Bendixen E, Petersen AH, Holm LE, Nielsen VH, Agerholm JS, Arnbjerg J, Bendixen C. (2006) A missense mutation in the bovine *SLC35A3* gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res*. 16:97-105. Epub 2005 Dec 12.
3. Charlier C, Coppieters W, Rollin F, Desmecht D, Agerholm JS, Cambisano N, Carta E, Dardano S, Dive M, Fasquelle C, Frennet JC, Hanset R, Hubin X, Jorgensen C, Karim L, Kent M, Harvey K, Pearce BR, Simon P, Tama N, Nie H, Vandeputte S, Lien S, Longeri M, Fredholm M, Harvey RJ, Georges M. (2008) Highly effective SNP-based association mapping and management of recessive defects in livestock. *Nat Genet*. 40:449-54. Epub 2008 Mar 16.
4. Agerholm J.S. y Peperkamp K. (2007) Familial occurrence of Danish and Dutch cases of the bovine brachyspina syndrome. *BMC Vet Res*. 3:8.
5. Charlier C, Agerholm JS, Coppieters W, Georges M, Fredholm M. (2010). A genetic test for brachyspina and fertility in cattle. Documento WO/2010/012690
6. Syvanen, A.C. (2001) Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nature Reviews Genetics* 2: 930-942.
7. Ott J. (1999). *Analysis of Human Genetic Linkage*. Tercera edición. Johns Hopkins University Press.

8. Georges M (2007) Mapping, fine mapping, and molecular dissection of quantitative trait Loci in domestic animals. (Annu Rev Genomics Hum Genet. 8:131-162.
9. Meuwissen TH, Hayes BJ, Goddard ME. (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. Genetics. 2001 Apr; 157(4):1819-29.
- 5 10. Li H., Durbin R. (2009) Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler Transform. Bioinformatics, 25:1754-60.
11. Robinson J.T., Thorvaldsdóttir H., Winckler W., Guttman M., Lander E.S., Getz G., Mesirov J.P. (2011) Integrative Genomics Viewer. Nature Biotechnology 29: 24-26.
- 10 12. Smogorzewska, A., Matsuoka, S., Vinciguerra, P., McDonald, E. R., III, Hurov, K. E., Luo, J., Ballif, B. A., Gygi, S. P., Hofmann, K., D'Andrea, A. D., Elledge, S. J. (2007) Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralogue required for DNA repair. Cell 129: 289-301.
13. Dorsman, J. C., Levitus, M., Rockx, D., Rooimans, M. A., Oostra, A. B., Haitjema, A., Bakker, S. T., Steltenpool, J., Schuler, D., Mohan, S., Schindler, D., Arwert, F., Pals, G., Mathew, C. G., Waisfisz, Q., de Winter, J. P., Joenje, H. (2007) Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. Cell. Oncol. 29: 211-218.

15 **Listado de secuencias**

- <110> Université de Liège  
University of Copenhagen
- 20 <120> Detección de la mutación braquispina
- <130> T1874 PCT S3
- <150> US61/485.915  
25 <151> 13-05-2011
- <160> 8
- <170> BiSSAP 1.0
- 30 <210> 1  
<211> 65700  
<212> ADN  
<213> Bos taurus
- 35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..65700  
<223> /tipo\_mol="ADN" /organismo="Bos taurus"
- 40 <400> 1

ES 2 618 808 T3

tcgctaaata gtgaccaact ctttgcaacc ccatgaactg cagtacatca ggcttccctg	60
tctttcaata tcttttgag tttgctcaaa ctcatgtcca ttgagtcaga gatgccatcc	120
aaccatctca tcctctgtta cccacttctt ctcttgccct caatctttcc cagcatcagg	180
gtcttttcca atgaatcggg tctttgcaac aggtggccaa agtattggag cttcagtatc	240
agtccttoca atgaatgcag gaatctaggt tcatttaaatt tttccttag atttgcattt	300
tcactatcta aggatcggta cattcaaaac acagaacggt tcctgttttc cttcaggca	360
cactgagacc ggagactgca gggctacgga cttgattcct gaagtacagg aattgcacgc	420
aacatthatt tttctttac aggggcaact ggcacctctt acggcacaag ggagtaagga	480
gacttctctt gccttccagg catttcccat gcaacaaagc attactttga ttcattggct	540
ctctcactga ccctttccc aattgtacat aggaaaggcc ttaactgggt caggacatcg	600
tggtgactat gcccgggaca cacttcccct gctcattctg aggtcccga ttagcgtcag	660
agaatgtgtg ccccccccc cactttgaga tgggaacggt cgagagaatc gctccaagca	720
cgagctcccg ggtaacggaa ataagccgca gggggcggga ccggttgcctc agggtaacgg	780
aaggacggaa acggcagggt gcgcggggtt tttggaattc agtggctgcg ttgaagtgga	840
agtgaccggc tagaggagct tcgcgcgtcg caggggagga gggactcagc tcccgggagg	900
taaggggtct gggaggacag gacggcgccc cttccgaatg gcgttctggc ttttctctg	960
gcccgaaga gtctgtgcc tggcgtctcc cgttgtggcc tttagcgttt cctgctcctc	1020
ggcggccta cacccttggc cctctcgta aattcttctt ctocatcagc gttcagctcc	1080

ES 2 618 808 T3

tacgtctgag	acatttctct	aaaccctgtt	cgctttgta	gctcggtcac	agcgattatc	1140
cccagctgcc	ttgttttata	gtttctctgt	gtttacttct	cgctctccga	gaagcccggg	1200
tgctaaacct	gcggcgtctc	cctttcgtgg	tgccctacta	acctcagggc	ctttggacaa	1260
ggagtctgct	atccgcacag	ggacttaaca	gccacctatc	tgtgtgctac	tcaattctgg	1320
ttttaggact	aatttagcaa	atgtacctgc	tgaaatagaa	ggagttcagc	atcttccctt	1380
tagggctgga	cgtttctttg	gttgatatcc	cttttctgaa	tctctacca	ttcagcccct	1440
aatagagggg	ctaactgtag	gtaagagtcc	ccagtagtac	gtaaaagcat	gggttttggg	1500
gtctggaatt	ggacagactt	aggtttcagt	tctactctcg	caacttacta	gccttctaac	1560
ctttggggga	cgttccttaa	tttctctgaa	tctcaaatga	tcttcatctg	aattgggagt	1620
aatagcacca	acctcagagg	actggtgtga	ggatcaatgt	cattttcccc	acaatatatt	1680
attgggcacc	tattacgagc	ttactgtgct	aagtcttggg	gattcagtga	taaaaccaga	1740
ggtgggcccc	tgccctcttg	gagtttgtaa	tggagtgagg	gatgtaattc	ttaatctaata	1800
aataagtgtg	atgttaaaag	tgtggtgatg	gtgagagatt	acagttgcct	tgaaagaatg	1860
taatagggga	gtgttttagac	tgagcttgta	aaggagtgtg	ggattgagct	gagacctgaa	1920
ggatttttag	gaattaacaa	taaaaagatc	ggtgggcagg	ggatgaaaga	aggggtattt	1980
atTTTTatat	aagttccaga	cagaaaatca	tgtggaattg	actgtggcag	gaggaacttg	2040
ggggtttgaa	ggactgagca	gttcagtgtg	gctggaatat	agagtgatga	aaaggaatta	2100
acatggacca	gccatgaaat	taaaagacgc	ttagtccttg	gaaggaaagt	tatgtccaac	2160
ctagatagca	tattcaaaac	cagagacatt	actttgccaa	caaaggtctg	tctagtcaac	2220
gctatggttt	ttcctgtggt	catgtatgga	tgtgagagtt	ggactgtgaa	gaaggctgag	2280
cgccgaagaa	ttgatgcttt	tgaactgtgg	tgttgagaaa	gactcttttt	cttttttttg	2340
gactatgaat	atgctttatt	ggagaagcaa	agaatagaca	cgctaattgc	tcatggggtc	2400
aagatcacag	tgacagataca	gacacacaga	tggcaaagag	agatcaagcg	atgatcctgc	2460
tgctcttcca	acaacgtggt	gtcagcttca	ggaagcaagc	cttttctctg	ccagctgtca	2520
gtccaggagg	gagattaagg	aagatacaat	ccatcaccat	ggccaaaggg	aggacaatgg	2580
gagagcctgg	atcttgtttc	ttggtccaga	tgaaatctgg	tgctgttact	tccacttggg	2640
tggacacttc	tgctcgcgatg	gtgggcgatg	tggcccagga	gggcatttct	tctggcttag	2700
tggaggtggg	catggatgag	gtgggcaaga	ctcatggcac	ttgggtgggc	acacttttgg	2760
aggtggatgg	cagggctcct	tgcaactgatg	gtgatgctga	tgctgatgtt	gatgcggatg	2820
cggatgggga	tgccgatggt	cagacatctt	cctgggtctc	aaggaatcaa	atccaagctt	2880
gttccacttg	ctgcagtgaa	tctgagatga	ggtgtctaga	gtaggctgca	ggcgtccttc	2940

ES 2 618 808 T3

cgttctcccc aaggagagga gacctggaga agactcttga gagtcccttg gactgcaagg 3000  
 agatccaacc agtccattct gaaggagatc agccctagga tttctttgga aggaatgatg 3060  
 ctaaagctga aattccagta ctttggtctac ctcatgggaa gagttgactc attggaaaag 3120  
 actctgatgc tgggaggggt tgggggcagg aggaaaaggg gatgacagag gatgagatgg 3180  
 gctggatggc atcactgact cgatggacat gagtctgaat gaactccggg agttggtgat 3240  
 ggacagggag gcctggcgtg ctgcgattca tggggtcgca aagagtcggg acacgactga 3300  
 gcgactgaac caaaccttta tatcctgacg tcagggattt tggactaata atggaaagcc 3360  
 accgagtagt ttttaagatg aggatgaatc acaaatctgg tttgtgttc aaagacattt 3420  
 tagctgctgg gtggggaatg agttaggaag ctgtgtagta gtttaggtga gagatgatgg 3480  
 tgactttgga ataatgtggc agtagtgaat ctcagaagta gacttgagag atgtttgggg 3540  
 acacaggact tggtagtgga tgtgaaggat gaagggtgaag tggttaagaa tgttgcccag 3600  
 gtttctgtt tcagcagctg ggtggatgat ggtataattt agggagattg aaagcagcag 3660  
 gaaatacag aggaggtttt ctttccacca gtctgcattg ccctcttctc gtaatactcc 3720  
 catagctact cactgctcac taaatcctat ctgcctaata tgcttccatt tcacccttc 3780  
 ctttgcagtc tccagagtca ggcccccaaca ccagcctttg tcaactaccac taaaatagct 3840  
 cccagtagac tcttagcctc tgctcttctt ccttattccc tccctacttt aatctgcgca 3900  
 ttgatgacat atttagtttc ctcaaacact gtttcagtct tgtcagattc tcttttactc 3960  
 cagaactttt tgtcactatt acttacagaa taaggcctaa cttccttaat tcgacatttg 4020  
 agatcttgca cagcttagcc cctccctttt actagccttc cttctcactg ctcccctagt 4080  
 tgaactctct acctcaggct acgtactcat tttcccggag taagtttttc acattctctt 4140  
 atgaatgcct ttgttgacag taccttctc cccagtaatg tacaccatgt ggttctggtg 4200  
 actatctaca tttaatcttt aaattccagt tcaaggtttc ctttgctagg aagcctgctt 4260  
 gatgtttgag cacactttta tttcttagcc ttgttaactt ctcatattt tttgtaccgt 4320  
 ttaattggta taaatgtgtt tacagtgcta ttgctttatt catttattgt gtatgtgtag 4380  
 ataatagtat atatttgcaa tactgttaaa tgacagcttt gttctaggta gcataatggg 4440  
 tagatactta aaaaaaaaaa aagaaaatgt gaacaattga attatgagac gacttaattt 4500  
 gactacagct ttctaataag gaaattccag gggattctcc agattctttg gtttggttaa 4560  
 gaatcaccta ctctacagct tggtagtctt tagcctggtg agtattcatt gtgtacataa 4620  
 catatttgaa atactcagtt aacaagtaga gaagggaaaa aatcaaactt gtttactttt 4680  
 gggagtttta tccagctctt gacatttttc cttttcagtt ccttgtttgt gcaacaatgg 4740  
 accagaaaat tttatctcta gcagcagaaa aaacagcaga tggcctacag gaatttcttc 4800  
 aaatcctgaa agaagatgat gtgagtattg ggaagcaagt tctgcaaaa gtagatgcca 4860

ES 2 618 808 T3

ggcatgatga gagatgtaag ggacatgtta gaattaattc tgccgcttca tctatcccc 4920  
 actcacctta ggagacaagg gtttatttga taacaactca tagatgtaac agaggaggca 4980  
 atggcacccc actccagtac ttttgccctgg aaaatcccat ggacggagga gtctggtagg 5040  
 ctgcagtcca tggggctgct agagttggac acgactgac gacttcactt tcactttcct 5100  
 gcattggaga aggaaatggc aacccactcc agtgttcttc cctggagaat cccagggaca 5160  
 gggaaagcctg gtgggctgct gtctctgggg tcgcacagag tcggacacga ctgaagtgac 5220  
 ttaggagcag cagcagcagc acagatgtaa agaaatgggg gagaggaaga gatatggact 5280  
 acttaagggc atttggagaa ggcaatggca cccactcca gtactcttgc ctggaaaatt 5340  
 ccatggatgg aggagcctgg tgggctgcag tccatggggc cgctaagagt cggagacaac 5400  
 tgagtgactt cactttcact tttcactttc ctgcagtgaa gaaggaaatg gcaaccact 5460  
 ccgctattct tgccctggaga atcccaggga cggcggagcc tgggggctg ctgtctatgg 5520  
 ggtcgcacag agtcggacat gactgaagtg gcttagcagt aagggcattt gtgtacattt 5580  
 atacaactat aatttcttgg gaacatacag tttaatgaaa tcaaccaat ttgagatgga 5640  
 gtgcttaaac agatcaattt tcataaaaga aaaaaagtta gcagttatac ttcaacaaaa 5700  
 ataccaggcc cagatagttt ttcaggaggc ttctacaaa cctttagaaa tcagaggtaa 5760  
 gatctagata gtcccagtgc tacacaagtt gttttagagc acacatatta cgtaatgtat 5820  
 gtatatacat aaggaaagct tcctgataaa gacagcttga aggggcttcc attggtgaaa 5880  
 tgtgaacatc aaaataatca agttcagtta tgaattataa accactgaaa tataaagaaa 5940  
 tctgtgagtc catattgata aaaaaaaaaat aaatggtggg aaagggttctt gcttaccata 6000  
 aagttagaaa atcgtcattt ggcaacagtc atgatcaaga ttggatcagg cagaagcagc 6060  
 agtggatgct aaatccaggg agcagttttt tgaactttt attttgaatt gattttagat 6120  
 ttacagaaaa gttgtaaaaa tagtagagtt tctgtatagt tctctcccca gtgttaacat 6180  
 cttacgtaat aatttcagta aaattttaca agccagggaag ttaatatttg tacagtacct 6240  
 ttagtgagac taaagagtat ttgaacccta cctggtagtt ttttactga taccgtttt 6300  
 ttttttatgt tccagaatcc cactcaggat cctacactgc acttaattgt tattttcccc 6360  
 tgattttctg caatcagcaa ctgctcctca gtctttctct gtcttttgag aacactgaag 6420  
 agttttgatc cattattttg ctgactgtct gatgtgtctc atgattggac tcaggacatg 6480  
 catccttagc aaaagacca cagaaatggc tccatgcctt ttcactgtgt gttatatcac 6540  
 tgggcttgat atgtgccata cctggtgatg ctgactttga gaacctgata ttagagggtg 6600  
 ctgctgggct ttttcattat acaagagaaa gtgagatgag gaacacaata cttgcatggt 6660  
 cttaaagtta ctccacaaa ctgcatactg gttgcaaagg gaggggaaaa aataattata 6720

ES 2 618 808 T3

aagtgggaaa atcaggcaac acatttgact gggtgatcag actcatacta ccagtgaagg 6780  
acagatggta tcacatgcct ccaggtgtaa tactccaaga aggacacagt atcacttgta 6840  
ttctggccaa gaatgcgtaa actcaagtct actcacgagg aagcatcaga caacagaaaa 6900  
tgaggaatgt cctgtcttat aaaaatctat tttcacggtg ccattaactt ggtagttcca 6960  
gtctgtccac taaaagaaaa aatgttaagc cttccaatat agcaaggata cttaatctta 7020  
cttggggctt ttctggtggc tcagatggta aagaatctgc ctgcaatgca ggagacctgg 7080  
gttcagtctc tgggtgggga agatcccctg gagatgggaa tggctaacco actctagtat 7140  
tcttgccaa gggaaatccc tggacagaag agcctggcgg gctacagtcc atggggtcac 7200  
agagtcggaa atgactgagt gactaacaca cacttggttt acttttgcct tttaaaatgc 7260  
agtaaaaagg taactgaata aggtcaaaaa ctaagactgc agatcatgta actagagggga 7320  
ggaggacgaa acaggaatag aggacaggag gaatgggaga gagccagcat ttgtttggaa 7380  
cctgctgtgc actagaactg cacagggctc tctctgcctg tcatctaag taacccttct 7440  
agcagtgcct tgaggcaggg actagacacg cataacaggt tagataactt gaggtttaa 7500  
agctaataa tggcaaagcg aggattcata tctgggtcct ctgattctgg ggccagtttt 7560  
tttccogtat gccatggtgc cttctcttaa aactgaattt tttcaagaag agtcagggtt 7620  
tctcagcctt ggcactgtgt atattttaga gtggataatt ccttattgag ggaggttgc 7680  
ctaagcattg taggatgttt aatagcatcc ctggcctaca cccattaggt gacagcacc 7740  
ttccagttat aacaactaaa aatgtctcca gacattgcc tgtataccct gcctggggtg 7800  
gaggaaggg ggtaatccct gggtgggaa ctctctcta ataagggtta tgtcaagggc 7860  
tattggaggt tccaggcggga gcagtcagct acttcttat taagtattta agaagggaga 7920  
gagaaactcc agtcagaaag accaggcaca tgtagaaggc ttctgtgta gtcctttgtc 7980  
tggatattat caacctcctc ttctcagttt tttctggctg ctgctgctta atcactgaat 8040  
gtttgtgctt tttttatctt tacattttct ccctggatga tottacatgt tcccattgac 8100  
ctctttctc tctgagctct actttggcat atccagttat caacttgaca tctcacttg 8160  
gatattctag aaatagtagt tctgagcccc acatcagatg tgctaaatca gaaactgcaa 8220  
gtgagggctc ctgttttaac aagccctctg gaagatttag atgcttgctt aatcccaat 8280  
tttaccatg tcagtaaatg gtgtcaccat ctagecagtt agttgcttaa gccagaaatt 8340  
tgagttctcc ttaattttct tttttcttt atcaccacag ccatttcaact tetaaacat 8400  
gaggaaatct gtctttgtct tagtccattc aggctgctat aacaaaatac agtagactgg 8460  
gtgacttata acaacaatta tttctcatag ttctggagac caaaagtcct ggatgatgg 8520  
tccaatatgg tcaagtaagc gctctctctt ggatttcagg cttcacattg taccttcata 8580  
tggtagaaag agcctgggag ctctgtggga tctctcataa gagctctaat cccatttgtg 8640

ES 2 618 808 T3

ggatttccgt ccttatacct attcacctgg caaagtctcc acctccaaat accattacaa	8700
tgggtctgaa gagtccaaca catgaatfff ggaggacata aacattcaga cccgagtaaa	8760
gtcctcctga tcaagctctc aaatatactc tcagtgtact gatfffcaaa ttaagtgagg	8820
gttatatccc aataaaccca tfftaagttg aaaatataca ttgaaaaata tcgtaaactcg	8880
aaaatgcatt taatacacct accaaacatc gtagcctaac cttaccttaa atgtgccaag	8940
aatactffaa tattagtcctt cagttgggta aatcatcca acagcctggt tfftaataaa	9000
gtcctgaaata tctcatgtaa tttattgaat actgttctga aagtgaata ctgaatggtt	9060
gcctgggtgc agaatggttt aagtgtattg gtgggtttatc cttgtgatcc caaagctgat	9120
cactagccca ggaaagggca aaaatttgaa atacagtatc tactgaaagt gtatcacttc	9180
tgcaccactg taaagttgaa aatcaaagt gtaccaatgt tffaagttgg ggaccacctg	9240
tacttcatct taaaaagtac ttcaaaactac agtagctatt tttacagttc tgaggactag	9300
aagtcacgga tcacagtgtc ggcgttggtg gttcctacta aggctgtgac tatccgtttc	9360
acgcctcttg cctagcttct cgtcagattgc tgacaactct tgagattcct ggccttgcat	9420
caccacccg tggtttctgc cttcatcttc acatagcgtt cttgctttgt atgtgtttct	9480
gtcccaagtt toccattctt ctaaggacat tagtcatatt ggattagggc ctaccatgt	9540
gacctcacct taactaatta cacctacaat gaccctgttt ccaaataaaa tgacattctg	9600
agggtctggg gattagaact taagcatgaa ttttgacagg gaacacagtt cagctcatga	9660
cttctctgat gaogtcagtg taggccatta tctctctatt gatcactgta gcaatctcct	9720
agcgtatttc tagttcattc ttaaacctt ctatagtga gtttctgcca taggaggaag	9780
actgatttat tffftaaaca tctgtcatgt cctctcctc tffftctffft agttactct	9840
gttgcatttc gacaaaaatc tgaacttctt accatggcct acaagattct tatcatctgg	9900
ttctctogaa attcatcttg tgccactctt ccttactact tttcatcaa attggtctffft	9960
aaaatffftffft ttcaggccat ccaacttgcc aaacgccttg ctcttcagg acctffftgct	10020
gtaacaatgc cttcatctga agtgtcttcc tffftccccct ttgcataacc agctffftct	10080
catcctocaa ttctctatat ggaaatgtcc tccacctcag agaagctffft tcctgacta	10140
ctctagcgga agttgcctcc ctttctcaa ttactatctg tttcagctt ttcaaccatt	10200
tctffftctg atffftffftct ctgttatcct tffftgcttct gtcttactgt aaactgagtc	10260
agactgtgtc tgtcttgffc attcttgtat acctaatgct gaggaagagg aacatattca	10320
gagtatttgt tgaatgaatg tataatccca agaacatagc tcaataccta gtgctgatta	10380
aatacttaat aaatgffftgt agaatgaacg tatgaataaa tttcatcttg accacctagt	10440
atcatcttat gatccacct ctataatgtg aacacatatc ttatfffttga tgcctggagt	10500

ES 2 618 808 T3

ttctgaaaga tatgattctg acagatgagc gtttttcata ttgggagttt aggtcattca 10560  
 aatagggaaa ttgttgccag acttgtaacct tttccttccg ttctttgtag ctgactgacc 10620  
 tccttcagaa tcagggcgtg agaggaaaaa ctgctggagc actgctgaaa gccatcttca 10680  
 aaggaataa taatgcctct tctctctctg ggttcaactgg tatgtttgtt tacttttggc 10740  
 tcctattgct actctttgta ttgcttgaag ccccgctgaa acttttctgt ttgggggatt 10800  
 ttacagaatc aatagcacta tcttgtggac ttaaataatt tttctaaggc aggtagaagt 10860  
 ggctatctga gattgtattg ctagttttag aacctgtaaa ggttgtactt cataaaatac 10920  
 ggtttggttt acttgtgctt ttaagcttgt ggagaacggc aatgtttaat acttaatctg 10980  
 tgtttaacaa gaggctaggg agctctgagt taaagaaatg gaatacotta gttgacttat 11040  
 ttagagatgc ttaattccca gtggggaata tttgtttctg tatcttgaac aagggccagt 11100  
 tttatattgt ggcagattgt aactcacaat cattttataa attgtagtag aataaaattc 11160  
 tataagcaca aattaaaagt ggctttagac tcttaggagg ttattttaac ttggtttatt 11220  
 tttcttacc cctcaagtaa ttgggtcttg ccttgcaagg gttcaaaaac acatatttaa 11280  
 aatttggaaa ctttttaaat gactgttctg tagaaatctg tgagaccagg aagtaacaga 11340  
 gaatcaggag ctgctgccta tgtatactaa gtgaaagtaa taagagtaa actgggaaca 11400  
 gattatcatg gctcccactt gtgtaactaa ccttattttt acctattta aaatcataga 11460  
 tttggaaatc tgagtttcaa attagcatga attatcgaat atttatggaa actgcctcat 11520  
 aactatttta atcctgttaa atcagtgctg tgaaggacca atagttagct aatgatacgt 11580  
 tttataaat tgagatataa tccatgtact aaaaaattca cctttttaa gtatatatta 11640  
 ttttattgag atgtaattga catcataaaa ttcaccact taaaatatca attcatggc 11700  
 ttttaataa ttcaccaaga tgcacgcctg tcaaaatttt cgagtatttg tattatccct 11760  
 gaaagaaacc ttacattcct tagctgtcac ctccataatt cctgatccac tccagcceta 11820  
 agaaaccact tatctgcttt ctgtctatag atttgcctat tctggatatt tcataaaagt 11880  
 ggaatcatac tgtatgtgtc ctttgtgact ggctgctttt acttctgta aggttactaa 11940  
 gattcgtcca tgttgaacc tgtatcagta tttcatttat ctgttgaata atattccatt 12000  
 atctgaatag atcatacttt tccattcatg aatgggtgga catttaggtt atctacactt 12060  
 tttagcaatt atgaatectg ctacaaattt ttgtgtaaaa cattttcatt tctgtttggt 12120  
 aaatatttaa gagtagaatt gctaggtcat attggacaca agcgaagcgc cttagtagca 12180  
 gtggcagcat ggtgactctg tgtctaagtg tttgaggact gatgagctgt tttccaaagc 12240  
 tgctgcatcc tgtttccatc actattgaat aagaattccc aatgccaca tcctttgtca 12300  
 acacttgta ttgtcttttt cattctagcc actctggtga gtgtgaaggg gtatctaatt 12360  
 gtgggtttga tttgcatttt gctgatggct aatgatattg aatatctatt cttgtgctta 12420

ES 2 618 808 T3

ctgaccattt gtatgtcttt ggagaaatgt gtgttcaaat tatttgacct tttaaaaatt	12480
gattgtcttt ttattactga gttgtaatat ttaaattgtc tagatatagg tcccttatta	12540
gatgtatgaa tcacaaagtt tttttccatt ttaggttctt ttcatttttt taatggatc	12600
ttttgatgca tgaagtttta aattttgatt ttttttttta attaaaaaa attaattttt	12660
tgtagcttgc acttttggtt tttatctaaa agatcattgc ttaatccaaa gttacaaaga	12720
tttatacctt ttcaagattt cttgaaaaga tttcttgtgt tttcttttca agattataat	12780
cttagctttt acatgtaaaa cttttatcca tttttgagtt aatttttgta tatgatgtga	12840
ggtaggagtc cagcttcatt tttcccccatt tttttcttct ttttaaaaaa tatttatttt	12900
atctggctgt gctatgtctt agttgcagca tgtgggatct agttccataa ccagggattg	12960
aacctaggcc gcctgcattg ggagcacagt cttagccact gaaccacat agtaccttta	13020
ttgagaatca attgccata gatgcgaggg tttatttctg gactcagagt tgtattccct	13080
tgatcgagat gtgtctcttt gtgtcagcac cacactgtct tgattagaat agctttgtgg	13140
taagctttaa aattgcgaag tgtaagtcct ccactgtttt cttttttaga attagtttgg	13200
atattctggg tctcatgagt tctcatatga attttaagat tagcttgtca atttctgcaa	13260
aaacggaaac tgagtttttg gtagggatta tgttgaatct atctatggaa agtattgcta	13320
tctttatatg tcttccatta ataaacatga catatcttc catttactta ggttcttttt	13380
catttctttc aacaatattt tgttcttttc agagtacaag tgttgcacta cttttattaa	13440
atatttctg aagtattctt tgagtgtgat tgtaaatgag attcttttct taatcttctc	13500
attgttcagt gctagtgtat agaaacacag tagatgagta tattgatctc atatcttgca	13560
accttctgt acttgctgat tagttctagt agtttctttt ttgtggagcc cttataaaca	13620
aaattatgtc atcttcaaat agatgtaact ttacctctt ctcaatctag atgcctttta	13680
tttttctaac ctagttacct cagttggaac ctccagtaca gtattgaata gaaatgctga	13740
gagtgaacat ccttgttttt ttccctgatt tcagggggaa atctttcagt tttttattag	13800
caagtatgat gtttaagttag ttaagtctct cacttagtca tgtccgacct ctttgcgacc	13860
ctgtggactg tagccacca ggctcctccg tccatgggat tctccaggca agaatactgg	13920
agtgggttgc catttcttc tccaggggat cttcccagacc cagggatcga acccaggcct	13980
cccacattgt gggcagacac tttaacctct gtggtttttt catggatgcc ctttatcagg	14040
ttaaggagtt ttccttctat tcctagtttg ttgagtgtt tttttttttt aatcatgaaa	14100
cagtaactgaa attttcaaat gctttctctg tatctgctga ggtgatcatg tgacttctat	14160
cctttattct atttatgtgg tatatgaaat tgattttcat acattgaacc agtattgggt	14220
tactgggtta aatccagttt ggtagagag tacagtctt gttttatggt ggtgaattta	14280

ES 2 618 808 T3

gtttgctaat attttgttga ggatttttgc atctgtagtc acaaggaata tcattcatag 14340  
 ttttcttaga atgtctttgt ctgctactgc tgctaagtca cttcagtcgt gtccaactct 14400  
 gtgcgacccc atagacggca gccaccagg ctccccgctc cctgggattc tccaggcaag 14460  
 aacactggag tgggttgcca tttccttctc cagggcatga aagtgaaaag tgaaagtgaa 14520  
 gttgctcagt cgtgtccaac tcttcgagac cccgtggact gcagcccacc aggtcctcc 14580  
 gcccatggga ttttcgaagc aagagtactg gagtggggtg ccattgcctt ctccggcttt 14640  
 tgtctggttt aggtataaag gtaatactga cctcatagac tcagtttggga aatgttacct 14700  
 tctcttctgt ttttttggaa gagttgctgt taattcttta aatgtttggg gaattcaccg 14760  
 gtaaaagccat ttggttctgg acttttcttt gtagaagagg ttttattgct aattcagtct 14820  
 ctatttataa gtctgttctg gttttctatt atctttttta gtcaattttg ataactttgt 14880  
 gtctttacag caatttattc atttcatatg ttgtttattg tattacttta ttttattttt 14940  
 ttttaatttc tgcaagatta gtagtaatgc cactctcatt cctgatttta gtaatttgat 15000  
 tcttctctct tttttctctg gtcagctctga agatttttca actttgttta tcttttcaaa 15060  
 gaaaaagatt tggtttcctt gatttttatt attctattct ttcatttatg tctgatttta 15120  
 tttttatatt cttttcactt ggtttgactt tagtttcatc tctttataat tccttatggg 15180  
 agaagcttgg gttattgatt tgagatcttt tttaatgtag gtatttacia ctgtagggtt 15240  
 cgttttaagc tctactttag ctgtattcaa taacttttgg aatgtgtttt tttcttccca 15300  
 ttcacctcaa ggtatttttc tctcttttcc tgctgacttc actcagtgat gatgttttga 15360  
 agtaaagtat gttacttaat ttgggttatt ggatcccgaa aagctttaag aaatattaga 15420  
 aggtgttctt tcttctgcac tataaaaatta ttttaaaaat taatggcatg gatggaagtg 15480  
 tacagaaaaa ctggattttc agttttctgt ctaaattaaa aaactttttc aaagctccta 15540  
 aatattggct gttctaagta ccatagtaag tattttgata attctgtttc tgtattcaac 15600  
 tgcaaagctg tttgttattc ctgtttgccc ttcaaccttg tcagacttct tccttttttc 15660  
 tttctttgtt tctgtgctac ctgttgaaaa tgataagggt taccctgttc tgaggaagct 15720  
 ggagctctta agagacttaa gatatacagt tgttgtatcc agttgttggga atcaggggat 15780  
 ttacagaaag aagtagcatc tgaaatcaca ggattgctaa tgctggaggt gagatggaaa 15840  
 acaaaaactgt tttggttttg gttgaatttg gageggggtt ggttatatgt tgagggaggg 15900  
 aaaatgtaa cgtctcagac ccaccatagt tctacttac aagtaagaac taccgttcta 15960  
 aaacaaaata gccgatgaat gagccataaa ccacctagat gtttatgta cgtttccagt 16020  
 atcatggaca tgtgtctctt tcaagagctg gaatatttaa gaacatcagg gaactaatgg 16080  
 aagatcctga ctttttghaa tcttttacca gagcagaatg attcctgaa tcacttttag 16140  
 aaccogtttt gggcttcaat gccagttctg tcaactcagc aaaagactga tttttgghaa 16200

ES 2 618 808 T3

gaggatcaaa acatctagat atctgctgaa tgttttttaa tcccatgaac tttaggttca 16260  
ccgttttccg ggacagctat tggttgaatt agccaatgag tttgttagtg ctatcaatga 16320  
aggcaagctc acaaacggaa aatctttgga gctgttgccc gtcattctca ctgcccttgg 16380  
taccaaaaag gaaaatctga cttatggaaa aggtaatfff tcttccaatt tcagtggcctt 16440  
gttctttcct cacttaatcg gatttattct tcagtgtatt ttgcatttct aggtgaacta 16500  
agtggggaag aatgtaagaa gcagttgatt aacaccctct gttctggcag gtaagtcctt 16560  
aataatatga agaatttttc tcaggactat aagtcaccaa aaaaaggaat accattatff 16620  
tgggaattta tatcactgaa gttttagtcc atttttttgt ttatgattta ccaactataaa 16680  
accatttagt ctgtgatgag tttttgagag aggttatttg ctgtattcct tattctaaca 16740  
ttatacatat agtctctact tacttaactg tcatcctaac acagcaatff agccctatag 16800  
tattatttgg agtcccaggg tcttcaaggc tagaaagtca ccttgccact atcttttatt 16860  
ttggggcggg ggggatatat aagtgatatt tttatcatta agcctgatat ttgtatctff 16920  
aaacctgaaa tacaagtgtc tatgctaagg aaaaactgca ttgtataaga aagtcttcat 16980  
acatgaacat ttcaatacag aaatttgtga ctagcttaag gacacaataa tagagatatg 17040  
taagtgtggg tatgtaagct ataaaagagc cactccatgc aatttatacc cattaanaat 17100  
gaaatatata aagacatata gcgaagatga aagatctttg tgtatatatg tatatatata 17160  
gtaaatoctt aatacgtgtt tttatatata tagcctgaaa tgaatagaat actaagttac 17220  
ataaactgtg gattatactt caatatgttg aaaggaacta gattatccaa accagagata 17280  
actgctttca tggttcataa ggtctcttac agaaataaatt ttaagcatgt atcagctcag 17340  
gtatgtttat ccatttatfc ttaattacac aanaatattat tcattctaca ttgtaatgta 17400  
ccttgcaattt ttcatttaac acatatgttc atgtcagcat ataactactff acatcattct 17460  
ttttaatagt tccatagtat tctaatafff ggctaactctc taattgttag attatttagt 17520  
ttttgccagt aaataatatt ggctatttgg gtttttgcta ttataaaaga tgttgcaagt 17580  
aacattctff tatkgtctggg tgacctttta taagcatgta catgggatat attcctaata 17640  
gtaagctggg tggctctttg gttatgtgca tgtttaaagt cggtaaatag tattgccaac 17700  
ttgtcttccc agaaggatta tatcagtgta tgttccacaa aatagtatgt gaagtgtttg 17760  
ttcaccaaaa tctcaccagc actgaatgtc atcaggtctt gattgtgcca gtccagtagg 17820  
ttaaaagctg ttatttcatt gttttaaatg tcatttctff gatgttattt cccagtagca 17880  
gcaaatcaaa cttgaaatgg ccctaattct tttcttcctt gctaatttta taaagtaaca 17940  
tgtaaaatag ttaaaacaac ataaactfff ctttttcatt tttaatcaga tgggatcctc 18000  
agtatgtaat ccaactcacc tctatgttca agtaagtatc atcattccct tcttttttaa 18060

ES 2 618 808 T3

tctgctgtg agaacttacc tgctagaaat tgaaatgtag taagctcaa taccactggt 18120  
 cctgagtaag agtattgata cctctgtttt ctgttacaag atttcccccc accctttttt 18180  
 gctttaattt cttattttaa gtatatgatg ttttatttcc aagataactt tgctgaggaa 18240  
 agattattgg tttcctttta ggttctccat tagagaaaaa tcaaaagacg caattaacaa 18300  
 cattctgata tctcccaaat tggctctctaa cctttagaat ctttgatcca cagggctgtc 18360  
 cctctgacta cagaagaggt ggaatttgtg gtggaaaaag tgttgaaggt gttctccaaa 18420  
 ttgaatcttc aagaaatacc acccttggtc tatcaacttc tggttctctc ctcaaagta 18480  
 taaataaaat atttttttaa actctgggtg aatgaccaat tattaccatt cagtttattc 18540  
 atactcttta ttttatgtac taggacatag aaactttcat ttcacatag acaatttggf 18600  
 ctactaaaaa tgtcatgggc ctccagagtga atgtgtgta tctctggtct cgtgtgtgtg 18660  
 gtaggaaagag ggatgaagag ctctgaaagg gtggattgta ggcccttag agtctgatat 18720  
 taagatgat ttcaaaactct gtttcaaaaa gtgtttttat gaaagtgttc tataaattct 18780  
 tagtgtgagt ctagcttata atttatttaa attcatactt gaaaattctt taagttgaaa 18840  
 agtagtttaa cttgccctta tttattttgt tttattcttt ttcagggag ccggaagagg 18900  
 gtcttggtag gaatcatagc tttcttcaac aagctagatc agcaacacaa tgaggaacaa 18960  
 agtggtagt agtgagtcaa agagtataga aataaaatca tttttccaaa ttcacatct 19020  
 cattatctaa ctcttcagtc cctaccctcc cctcagctgc tcagtaataa agttaaaaaa 19080  
 tagttagtc tcctcaactc ttattttaat ctttctgga aaacagcaat aatgactctg 19140  
 tagttataga cttcaaaggc atttattaag tgtttactct gtgccagaag ctattggacc 19200  
 tgggacagtg atgaaccagt caaagtctct gctctcatgg agaaatttta atgagaaaag 19260  
 aaaagaaatg acaagaaaag tattagagt gaaagggcta tgcatacgtt tcaagtggat 19320  
 gacgtgacag tgacagcatg gctacgttag gttgaggggt cagggaaacc tctgagaatg 19380  
 tgctgtgta cctgaagcct gaaggataag agccataata tgtagctcaa ggaaaaaac 19440  
 attctcagtg gaagagttag tccaaaggca ggacacagca cggtatggct ggaaaagagt 19500  
 ttttgaagca aatatttgta gaatgcttgc tgtgtgcaa gtactgtttt ttagcacttt 19560  
 aaacttcaca gcaactccat tttgtctctc ttttatacat ggagaaacca aggcacagag 19620  
 aaattaaggg atttctggg gttatatagc cataaattgg tggagctgtg atttgaatgc 19680  
 aagcaatttg tctgcagcat ttgtgctttt aatcctatct caatctacta acctggaata 19740  
 acaattttta gttgttgtag ttgagcagtt gatgagaagt tgttcttgta tactgagtca 19800  
 ggaaagactg acagaacaag caggtttaga ggagaagaag ctcagttttt accatggaag 19860  
 tttgagatat gtattagtat cttatatgaa ggtgctgagc aggcagtctg gagtttcagg 19920  
 gagaggttgg gaccagagat acagattgga agggactgaa gcctgcaggc tctttagggf 19980

ES 2 618 808 T3

ccctggggaa gttgtgaaaa gagaaaagga acccaagatt gaactctcag aggcattcca 20040  
 ccacttgaag gatgagccag cacaaataat ttgaggccag tgacagtgcc ccaggagcta 20100  
 agagaagaac atgtttccag aaagaaaggg attaactgtg tcagatctac tgaggcttta 20160  
 attagggatga gacttgagta ttgattttga caatgtagag gtcattttga gcccttgcaa 20220  
 ggataatcaa atagcattgg aaggagggtt agggagggca cagaagctta attgagttgg 20280  
 atttaactgg ggagaggtaa acaagtggaa ataatgacca tagacagttc attcaggaag 20340  
 tttcatgaaa aggagcaaa aataagtaga ttttgtactt tctgocctgcc tccagtgatc 20400  
 ctgttagttc agcctgagtt tttctattcg ttcatatgag caaatgcact gttgtctctt 20460  
 ggtcaagcta tagctcaaac ctttctgttg aatcttttag gtacttggat cttattactg 20520  
 taccattgga tgaacttcgt cacgtggaag gcaccattat tctacatatt gtgtttgcc 20580  
 tcaagttgga ttttgagcta ggcagagaac tcctgagaca cttgaaggta gtaaccagac 20640  
 tcttaagggtg atccaggatc tctatgaaac aaggacgttt gaactcaagc ctctttttat 20700  
 gccgtttaat gactggaaac caatacatag aaatactata gaaagaccct gggcttagag 20760  
 ggtctctttt ttaactttga aagtggaaga tacatgatac cactacattt ttaagcaagt 20820  
 ccctttttaa aaccagacct taagtgttct agtgtttttc tgtttgtttg tttgtttaaa 20880  
 gatgaagact gttctgtagg aaattcaaaa tttagcctta gctccattat tatatgaact 20940  
 tcactcttga cttgtttcct tatttgcaaa ttggggaaat tgtctctttc tcatagtaaa 21000  
 tcatggagtt ttgtgaagct aagtcattgt taaatatttg tgaagtagta agataaaaat 21060  
 tagaaatggt ttgaactcct aagtattttg ctacatttac cttatctcac ctctctcaag 21120  
 tatatttttt ctgaaccatt taaaagaaga aatattgaca cttcagtgcc tgaatatgtc 21180  
 cacatgtgtc tcataagaat aaggattaat acctttttat tgaatttttt taagaatcct 21240  
 gccaggtttt cttgtgtctc atattgtcag atttgtctta ttgtctccc atgattagat 21300  
 tcaagttaaa catttttggg gagaatatgt ctcaagtgtc gttgtgtttt ttctcttgtt 21360  
 ggagtcagca aactttctct gaaggaccag ataaactatt tcaggctttg cggatgacat 21420  
 ggcctctgtc accactacac tactcttgta gcaagaaggc agctggagac aacacatgaa 21480  
 tgaatgagtg tggctgtggg ccagtgaaac tatatgggca ctgagtttta attttattta 21540  
 attttcatgt gttatggaat actattactc ctttgacttt tctcccctca acaattaa 21600  
 atgtgaaaag cagtcttagc tcatgggctg tacaaaaaaa ggtggtgagc tagatttgtc 21660  
 ccagaggctt taattctatt gcacacatc aaaaggctca tagtatcagg cagtcttagc 21720  
 caaatcattt tattaagaca aggaccagca gttttcttca cttgcaaaga tatatgtttc 21780  
 cctttgtaat tagaaattaa tccatggggg cataatttga gacatgtgaa aatcctttcc 21840

ES 2 618 808 T3

ttagcaatct tccacacagt ggattttggt ttcccatcta ttaatgattc ttgtcctaaa 21900  
 tcagtaatta tactgggagt tgcaaaatgg tagaattaaa atcagaagtt tttattggtc 21960  
 attccttcta gttggttttc tgtgaaaaga gccccacacc tccctctttt ttttttttga 22020  
 atattgttat gcaaccatga accttttaaa attccatgta ctcataaaca gtaccagaa 22080  
 tgatccatat ttggccattt ggatccctga ggttggctta tgtgtcctc taacatggcc 22140  
 atgttagtct ttgagcactt catggcgtaa gctatccaaa acacacctgt gctttcctta 22200  
 ttgcatctga tttctccaag gagcctcagg tcccttttgt aggagaagat atttaaagac 22260  
 caaatgtgaa aagtagcctt taaagctcct ttatcttctc tgtgtctata tactcttttt 22320  
 ttatttaggt ttctagtaac tgttcttttc aaagaacaag ctttgtattt gtttactgtt 22380  
 ttatttttgt tttttggttt tctcttttat tcatcttga tttatttttt tcttttgttg 22440  
 tctgccattt cttttagggc tcaaaaacct attttttaac tttattgagt tacaatttat 22500  
 gtaatataga atacactcat tttaaagtat aattcagtga tttttcttaa gtttaccag 22560  
 ttgtgcaaca accatcatca taattcagtt gtggaacatt ttcacacact tgtaagatcc 22620  
 ttcatgcctg tttctataga tttacccttc ccagacattt catatgaatg aaatcactta 22680  
 atatataatc ttttgtgtat agcttctttc attgagcata atttttcaag gtttttatcc 22740  
 atgtttagc atttaccagt atttcattct tgtttgttgt tgaatggtct tccactgtgt 22800  
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtcc gttgattaga tgtccaccag ttgatggaca 22860  
 ctgcagttgt ttttactttt tggctattag gactaatgct gctgtgaaca tccaaatgca 22920  
 tgtctttgtg tagagacata tgttttcatt totcttgata gatacctacc agtagaattt 22980  
 ctgggttttg taatacattc atgtttatat tttaaagaaa ctaccaaact gtccctctaaa 23040  
 gtggctacaa cattttacat agccaccagc actgtatgag gactcctttt tttccacat 23100  
 cctggccaac atttgttact gtctgttttt ttatacctat totgatagct ataaaacagc 23160  
 ttattggcca ttctaataatc tttggtattg cagagtcaga catgacttaa cagctgaaca 23220  
 gcaacatcaa caatctttga tgaaatgtct attcaaatct tttcccatc ttttgattgc 23280  
 atggcttaca cagttttaag atttctttgt atattatggg tacaagtccct ttatcgtgta 23340  
 tgtgattagc aaatattttt ttcagtctgt ggcttgtttc ttaatggtgt ttcttttgaa 23400  
 gcaccagagt tttgattttt aatgaggccc agtttatcag ttttttactt acataaatta 23460  
 tatttttggc attgtatctg agaaatcttt aatccgaact ctggaagatt ttctgctgtg 23520  
 tttcctttta ttttttttc ttgtttccag ttctttatat ataaacaaat tctatcctc 23580  
 caaatgtaag ctatacatta cttcccccaa gtttattcaa ttcacatgtg aaaaaattat 23640  
 gatttaaaat accaagctgt gtttctttt aaaagtttt gtaggetttt ttttttttg 23700  
 gtcatactgt gttatatggg atcttagttc cccaaccagg aattgaacct gcactccctg 23760

ES 2 618 808 T3

aattggaaac acagagttaa ctgctggact gccagcgaag tccc aaaagt tttatagttt 23820  
tagctcttag gtttaggttt ctgatccact taaggacctg ttattaagta gaatatgttg 23880  
tatttttcaa atgtaagtta tgacttcttt ttggtttgtc tgttcttaggc aacacagcaa 23940  
ggagatttca gcagtatttg tcctttcagc atcgccctct tgctctctgt aacaagaata 24000  
caaagatttg aggaacaggt atttatgagt gacttttggg ttcttctctgt agttgataag 24060  
gagtgtgaaga gcctgtttat cctttcctaa ataatttcac tcccatcctg ccagcagcaa 24120  
attccctgt aagaatgtag gccacactc ttctctggga gctgcttgaa gacttcttca 24180  
gatacttgat ttatacttct gtttcaaact atgtggcaag ccagaggctg agatgggaat 24240  
agcagtggga acatcacaca gtccaggtag caagaatggc aagttagct gggatttcat 24300  
agcagtcgta ttatgttgta gctttctaag aatatttctt tgaccaagtt gaaattaatg 24360  
agaataggtt tcaacttggg caaggaatat ttcttagaaa tattatttgc aagaatgaaa 24420  
atataaaatc ctttaccctt ttttctcata cgtgtttccc tgggtgtggg taatattgat 24480  
ttttagccat ttttctctca agtcaggcat gtcttcagct ccttttaagt tctcactgaa 24540  
agttataatt tttgcgtcat gctcatctag tgaaacagtt atagggatat gagtgtgtgg 24600  
cagcaagtag gaacagttac agggtaaga ttctctagta tgggctatac atttttgctt 24660  
cattttccta tttctttcat tatgttaggt gtttgacttt ttaaagtctt cagttataaa 24720  
aaactttaag gatcttcagc ttctccaagg ctcaaaatat attcagagtc tatttcctaa 24780  
tgaatgttgt atttcaacca tgatcttggg agtggtaaat aataggtgaa tttatgaacc 24840  
ataaggttta agctattttag tgctagaaaa tgcagtgagg taccatactt atggcccac 24900  
agagaaaact gttgactata gttgttgact tcacatatca aggtttaaat cccttaaaat 24960  
tgatcaagca gacttcccct gtatcaacag attctaaaa cccaaggctt gatttcttgg 25020  
ccacctgtt agcaagaata cgaaactgaa gtcggctcct ttagtactat tactgctctg 25080  
ttggtctaag tcttcattgg ctttttaggt aaataaaaaa cagatTTTTT tactgtaact 25140  
gttgagttt gggaatgatg gatggaattg aattagtagt ttagacaac tgacgagcag 25200  
ttttaggcaa atctatcttt aacc aaatat agaagtaaaa atagaaaaa tagaaaaaa 25260  
actggttacc atcctggttg ttattttcat ggttaatgtt gtatttcatt gtatacatgt 25320  
atacatcagc cgttataata ttctttactg agtcatgctt tttttgtggg tttggtttgc 25380  
tgtatttagc tctgttgaca atttctgtgc ttacctgagc ataactgaa ggtgcaaac 25440  
attaatgtac taggaaaaaa atcaactatga accaatacaa cttctagggt gtacttactc 25500  
ccatctgtac caatcacata tgaactctt cacattacag ataagacatt ttgtagcaaa 25560  
atggattgta actgcctctt ctctccaaa tgagaacttt agggcacaat ttctccactt 25620

ES 2 618 808 T3

cttctttggt cagcattatt actaacaagc aatacttact tagacttcat ttttttactg 25680  
 gtttctttgt ttgcatttat cttttgaatc tcatactttg gcccatctga tttctgcttg 25740  
 gtgtttaatg tacccttcca ctataaggat tcatgtatct cctcttgaaa tgtttttctt 25800  
 cttttttttt gagtactctc tcctttttct cttggaatat cttgctctgt atactatgtc 25860  
 tcaatttttc tttcatactt tatgtatctt tgtctttttg tgtcaagttc tacaaaaatt 25920  
 cctgggactt tgctcatggt ccagtggtca aaactccatg ctcccaatgc aggagccctg 25980  
 ggtttgattc ctaatcagag aactagatcc tgcattgccac aactaacacc tggcacagcc 26040  
 aaaataaaat aaaaattcct gagctcattc tttagttact tcttcagttc tgtgcatttt 26100  
 attcttaggc catctgctga ggttttctct ctatccatca tgttttttat ttccaaaatt 26160  
 tccacttggg tgttttttca taacagttta ttttttgttt cttgcaatag tctttcttct 26220  
 ctgagaatat tcattagact tttaaaatct tctatttggg ccattaatct tttcccatag 26280  
 gattggttct ctttgttgag tttggtgctt ctctttcctg gtcgtattat tttcttgtat 26340  
 ttggtgatta cttatttctt tattatcata tttgacgttc cccattagtt tgtctgagag 26400  
 tgctgtatct atttaacaca ctctacctca gggatacagag ggtagcagta ggatgtacca 26460  
 ggggctgacg ttctaggtat ggtgtctccc tcatccttca gcatgttgtc atcctctcag 26520  
 agtgctgctc tgcctctcag gccccagatg cagtgaggtc ttggagaaaa aggtggagaa 26580  
 ggttgatgtg tactgaactt catccagggg taccctagcc agtcaccaca aaagttgccc 26640  
 cagggttctt tccagttccc agcataccta cccttgcat cgccttttgg aggcaccctt 26700  
 tcagtctgca taatctctc tatgatttct ttttctctc tattacttct attttttaag 26760  
 gattcttcat aattctctga cagtcaaagc acctcttatt tttccacgtt atcatggatt 26820  
 gtatgcatgc accacatata gacattcaca cacagttata tctatctttt ctgtcatttg 26880  
 taagtattca ggttgggaaa aatggagcat gtactcattt tattatcttg atcccagatc 26940  
 cccagagtgt gactgttggt aaaatctgct agaatgttat gagaatctat tcacaactct 27000  
 ttcattcttt aatctctcat tataatttgt tgcctgttag caggtagatg taatgatata 27060  
 aaggttatta taaacatgat ttccactata gtgggtaaca ttaagtggta taaaatcacc 27120  
 agggattctc ttgctttcca aaggttggtt gtagttttat ttcattgctt tgaaatccag 27180  
 tcattcatca gaccaattcc tactataaat atgaatatga aataaatatg aatataaatg 27240  
 ttctatttat aaatatttac cgagtacctt ctatatgcca gaatttctgc taggctctat 27300  
 gagcaaaaat atgactacag tgtgctctcc accatagaga atctcaatct agagaggaag 27360  
 acaaaacttg aagcatatgt atatgtgttg ttattgcat gaggggaata gtagaagcag 27420  
 aaattaaaat gtagtcatga aatcttgagt ggcaatctct aatgatctgt aactgaaat 27480  
 attccagttt cttccatag ttgcttcatg ttccatagtt tctggatttt catgggtgac 27540

ES 2 618 808 T3

tgtcggtaga gattgcttgc ctaccaattc cccattactg ttcctccaaa aattcagaat	27600
tttgccagat taagggtaca tgaaaaggaa agactcatgt ggggtgttgg ttatacaggt	27660
caggtttggg aaatgtgtaa catggcaaag agtgtagagg taagggtgtt tattaagttt	27720
ttcttcttaa ctaaactttg ttttctgca gtgttcatag ttgggatcat gttactcagg	27780
gcttggtaga atttggcttc attttaatgg attcctatgg gccaaagaag attcctgatg	27840
gaaaaactgc tgaaaccagc tcaggtcttt ctagaatgcc aaaccagcat gcttctaagc	27900
tgggagctaa tatcctattg gaaactttca aggtgagact cgagttcagc aaccattccc	27960
tcattttgtt gtattatact acaaatagga cattcacctg ggagtttggg ggactgggca	28020
atltgagtat gtagcagttt ctgagaacag aaactgggat aatagttgaa acattaatag	28080
atgcagttt atgaatactt tctcagtctt tatctgagtt tttcatctat tctaatttct	28140
gttctttctg accatttctt agaagtttga atataggtta gcttccttat gatttcctct	28200
tcttctcca gcagtaaatc atttctgaat tttttttat acccttatac aaaaaataat	28260
cttttaggtc gctgtagaac atcaaatgtg aagaatcatg cctattgggt tattgttttt	28320
gaagaacccc aaatgggaaa ttcatttctt ttaattcat taccatatta cgattgttat	28380
ctcaatctaa ataagatcat atctgaggct aaacaaattt gctttgctag tgatttctct	28440
aagtcactct gacatccatt cttcagtgtg tctacatacc aaaagtatct gctaacagtg	28500
ttatttggag gtcaatttaa atgtaaactc gatgttctga tccagaagta aagtgaatac	28560
catataatag tcottgaggg ttgtatgtta gatacacatg actctttaac agtaatctga	28620
ttttaaaaca ttottagaat aagagactta atattttttg ttttaaaatt agtctttttt	28680
ttaaatcaag gttctacttg gttcacacag ttgttggcct tgtcacggta tctgtagaac	28740
atagaattta ctaataatca aattattaat ccagagtctg aaagaaatca gtctctaccg	28800
aaagtaatca agttcaggta tgaaatttag ctaaagttca agtaaaaatt caaacaggt	28860
cctttttaag gcaactactc tgcttctaga aactgaggac aggtttattg aagattttct	28920
agattttcag ggttttttta tgggctttta aattttaata tgaaagttgt gcatactgtc	28980
agaaatatgg acgttgacct aatagtagat acctaggtag aattattcct gtttgctgct	29040
ggaccttaca tgtagcagta ctttcatatg atctctctat aaggctaata aaagtttgcc	29100
tggttaatga atcatttgag tacaggatga taattcaatg attctttcca gatgattcgc	29160
ataatgtttg tctttgaaat aagcagtcca gttttacca tattcaaact tttctttatt	29220
ctgcctaata ggtattaata caattgtaag ctgaagttca ccaaggaata ttttattgat	29280
tcttctgctc cttttagatc catgagatga tcagacaaga aattctggag caggtcctca	29340
acagggttgt taccagagca tctccccca tcaatcattt cttaggtatt gaactttgaa	29400

ES 2 618 808 T3

aggggtggaaa aagttgtcag gaatatTTTT atttaaatgt cataatgctt tggatcctgg 29460  
 gaaaaaacct gaatgatata gtagattaat gcaagatcct tgattatgat gccagtaaaa 29520  
 ataaattcct ttatatgtc tatggttgtc aagaaggaaa ggagcatatg agtgaaactt 29580  
 ctactttgca tcagctttct ctcttttttg ttttaataat tgtcaagtga gtccctgtcct 29640  
 tctgtctct acttattgac ctcccactct cttaacctt gacattctga cttcattggg 29700  
 cagagtgacc agtggtcatt tggtgacctc tttggctctt ttggtgacct ctgaattttt 29760  
 tgtttttttc gtacatattt cctaagcct aaatccactc atcttaataca tcaacttctc 29820  
 taatttcctt ttcattctac actatttata actctcctga agttctctga taactgtaat 29880  
 agtttgcac ttttactctg cctttgatca gtttttcttt cttcttagag attggttttc 29940  
 tttcttctat ccttaaatgt caaggttctc caaagttcta tacttgacat ttcattctac 30000  
 tttttcttct tttacattca gctttactga aatacaatga ggtacagtaa tgtacacata 30060  
 tttacagtat aacagtttga cttttgggtg gtgtgtacac ccgtgaaatg gagaccatca 30120  
 ccacagtcaa gatgaacata tctgtgtggg cgctaagttt tcagtcatgt ccaacccttt 30180  
 gcaacctcct ggactatagc ctgccagagt cctctgtcca tgggatttcc ctggcaagaa 30240  
 tactggagtg gtttgccatg ccctcctcta ggggatcttc ccaacctggg tattgaacct 30300  
 ttatctcctg cattgcaagc agattcttca cctgctgagc cactggggaa gaccatgaac 30360  
 ctatctatca ccgagaaatg tttcctgggtg cctttttctg atgtattctt gcactctctc 30420  
 tttccttccc tgacctatct agtctggctc gctttctgtc actataaatt ttaaataatt 30480  
 tgtgtaaag gaactctaca atatgtacct tttttttct ttttcctttt ggtttagttt 30540  
 tttcagcata attttgaat ttttccaaat cctttgtcag atacaggttt tgcaaatatt 30600  
 ttctcctggg ctgtggtttg acttttaatt tttgtaacaa tgtcatttga agagcaaata 30660  
 tttttgtcag ttcatcaatt tctttgtata gttgctgctt tttgtgtcat gtatttaaaa 30720  
 aatttttttg ccaaatccaa ggtccctaag gtttctccta tattttctac tagaagtttt 30780  
 atattttcat ctgttgtact taaatatatg atccagtttt gttaaattct gtgtatggta 30840  
 taatataaca gtttgttttt ttgcttatag ctatccaatt gttccagcac agttttttga 30900  
 aaagattatc tttccttcat tgaattacta tggcttcttt attgaaatca actaactata 30960  
 taatgtgtgg atctatttta ggaatcttct attccagtga gctatgttat gtcttgattg 31020  
 ctatagcttc atattgagtc ttagaatcaa tagtgttaagt cctttaactt tgttcttttt 31080  
 caaaataatt ttggctattc taggtccttt atatttccaa gtaaatttac taatcagttt 31140  
 gtcaagtttt ataaaaagtc tgctcaagtt ttgatggaga ttgcctcaaa tctatggatt 31200  
 aatgtggaag agaattggca tcttaacct attgagtctg ctaactcatg aatacagtat 31260  
 atctctccat ttatttaggt cttcaatttc tttcaacact gttctatatt tttagtgtgt 31320

ES 2 618 808 T3

gtatcttgta tcttttgta gttgatccct atttcatttt ttgacactg ttgtaaatag 31380  
tatttaaaaa tttttcaatt tgtagattgc taactgttgt catgtagaaa tagttgcttt 31440  
tttaatgctg accttatccc ctgcagccat gctaaaccca tttattagtt ctagtagctt 31500  
ttcagcaatt cttcaagatt ttctacatag aatcacgtc atctgcaaac tcaggcattc 31560  
ttgatatcag tgatttgtct ttttttcttt atcaatctgg cttagaaact tgcagactta 31620  
cagcctttca aagaatggga ttttagtttg aattttctct attgggtttt tattttcaat 31680  
ttcaccaaat tttgcttttt attatttctt tctctctgct tgcattgggt tcattttgct 31740  
tttttaaagt gggtgaaaa aatcaataga agaataattc tgatacatga aaattttaga 31800  
tttcagagtc cataaaatat agtattattg gaatactgtg tttaccagca agaggtttog 31860  
gagaaggcaa tggcacccca ctccagtact cttgcctgga aaagcccatg gatggaggag 31920  
cctggtaggc tgcagtccat ggggtcgcga agagtcggac acgactgagc gacttcactt 31980  
ttacttttca ctttgctgca ttggagaagg aaatggcacc ccaactccagt gttcttgctt 32040  
ggagaatccc agggacgggg gagcctgggt ggctgccgtc tatgggggtt cacagagttg 32100  
gatacgactg aagtgactta gcagcagcag caagagttt atcaatttta ttgatttttt 32160  
tctaagacc tgcttttcat ttcattgagt ttctctgttg tttttctggt tttagttttt 32220  
attgatttgt gtgctttttt gggctccttc cacttcttac cttgggttta gtctgtgcta 32280  
cctttggtta aatgcatgtg tcatatattt gaggtctttc tctttttttt caatacaggc 32340  
gttacactgt aaatttccat ctaaacattg ctttagctgc atcctataaa ttttgttttt 32400  
tattttcatt ccgttccaca tactttttca tttctctgtg gatttgttct ttaatgcatg 32460  
ggttatttag aagtgtgta ttttagtttg gtctactaat tctatcattg tgttgtttct 32520  
gatatgtttt tgttgattta tgcctcttc atcatgagtt gtgttttctt gcttctttgc 32580  
atcathtaata agttttgatc agatggcaga ctttatgagt ttcacattgt tgatttgctg 32640  
gatttttttt tcttcaaat attcttgagc ttttaagttc ctggtgactc agatggtaaa 32700  
gcgtctgccc gcaatgtggg agacctgggt ttgatccctg agttggaaag atcccctgga 32760  
aaaggaaatg gcaaaccact ccagtactct tgcctagaaa attccataga tagaggagcc 32820  
tgggtgggcta tagtccatgg ggtcaciaaag agtcagacac aactgagcga cttcactttc 32880  
acttgtttct tggaaagtat ttaatcctt tgatgattat ttctgtgttg tgtaatgaaa 32940  
gaccattcag cttttaatct agggctaact tgatgctgca attaaggcaa tgttccttgt 33000  
atattatgag gtgtgtacag tgtgggtgtt gtgaatgtga actatttctt gccctttatg 33060  
acctcagaga atggatttgc ctactccttg ccagtaactt ttagcttcac tcaggttgtt 33120  
ttttcacata catatgctga ggagcactca gctcacatgc aaggagagcc ccctgcacat 33180

ES 2 618 808 T3

ctccaggggtg ctttcaactgc agccctttcc tttctagtgc tagctgcctt ggctttcctg 33240  
aattctcaac tctgtctcta actcaggaag accactggct tctgagtttt tctctgtgtt 33300  
cctgtctaga agctctccag gcagtaacat gggacaatta taagcctctc ctcatgtatt 33360  
tcctctctc agggatcatt ttgtgtactg cttattatct agtgtttgaa aattgttgtt 33420  
ttatgtaatt tggcttgttt tgtttaggtt gtttaaagtg aagataactg gttagtgtta 33480  
ctccatcgtg gtggaagtg tctcttctc tttttataca ttctcttact tgtagatata 33540  
atcacctctg ttctcagat ttcagttttg ttttggtttt tttttgtggg ggggagcttt 33600  
tgtgggcatg gctcccaaat ctttatgtca ggactatttg cttagttcag tgctgagtg 33660  
ccttcattcc tgctagctgt ttccatttag cttttttttt ttttctttta tttcaaatgt 33720  
aatactgttt ccttcgaaca acctctttct ttgtccctat ttctgttagc tgaaacatgg 33780  
atgtctgagt cccagaggct agaatttctt ttagtcttct ggaatacatt tggtaacctaa 33840  
gttctctcat tctttccctc atggttttta tcttcttttt tataacctcc ctgccacaca 33900  
cagacatcaa tttgtctaata tcccaacttt atataacctt ccatttaggc tactgcagca 33960  
gcttcctaac tggcttcctt gctttctttt ctctctgcag caattcacc tgcaaattgc 34020  
taccagaaca gtattcccaa aacatctgtc tgtcaccag aatcaccag taccttgttt 34080  
cataaattac caggtcttta tectcttact tcaagttctt gatggagcac cctggctgtc 34140  
cgggtggttag gacttgggtc tttcaactgat gtgagcctgg gttcatccct ggtttcgaaa 34200  
cttaagatcc tagatgccac atggcatggc caaaaaaaaa caaaaaagtc cctgacaatt 34260  
tgattgaatc tcactttcca gcattaactt ccattattta cttttctgaa tccttcaccc 34320  
cacctccaca gagttcccca ccactcttg aatattgtct acacttacct tctgtactt 34380  
ttacttggac ttttccctgt ttctttgtgc attctttaga atataactta aatttccttt 34440  
tcctctttgc tcacctaaag cataccatcc cataatgatc actttcttta cactcctatt 34500  
taaattctct actgtttcat agacagtga cagtgtttgg aattattaga tacttgatat 34560  
gattttgtta cttctttcat tcttttaaaa tatttttttc ttggaagatg ggagggaggt 34620  
ttcagagggg ggggaatataa gtatacctgt ggctgattca tgttgatgta tggcagaaac 34680  
cagcacaata ttgtaagta attatcatcc aattaaaaat aaaattaaaa aaaatttttt 34740  
ttcttgattt tcatctaaat tatcattctt gaaggaagag agaccgtgtt ttgtgtttct 34800  
gtatattcct tgtaggacca tataattatg cttgtttata ataaaaatc ataaatattt 34860  
attgatttat ttcagcttg aaatatgaag acaatgtgtg ctggttgttc aggcactata 34920  
atgagtttct tccttcttt tagacataaa attttttaaa agtatctggt taccattgac 34980  
cttacagtat ataggatcag cagaaatgta tattacttgc cttatttgag aaaggagcag 35040  
aaaacttttt tatcatttct ttttctatat ttatgctcct tttatttaaa acctctttag 35100

ES 2 618 808 T3

ttatttgagg	caactgatca	tagcttccat	ttttcagacc	tactttcaga	tatcatcaag	35160
tattcaccat	tagttcttca	aagttgttca	tctaaagtta	cagaaacttt	tgactatttg	35220
tcctttctac	cogttcaaac	cgtacaagga	ctgctgaagg	cagtgcaggt	aagtcttttg	35280
actcctaagc	agctcatgaa	caaggttgca	gtggaagtct	gatgtatttc	ttcataatta	35340
cgtatgtata	agaaatcctg	tttcccttga	ttctaagaca	gaaccttcta	ttaaaagagc	35400
agaagcactg	agctaggggt	tattttccaa	gtttatcccc	tcttcatagt	actattctct	35460
ctcctttgat	tctgtttcaa	gtcagtgaag	taattgaaag	gctcttagga	aattattaat	35520
tgaagacaat	agatataaag	gtattcacia	ctagtttcaa	tttagcatta	gtattaactc	35580
ttcttattac	taagtgcaat	aaacattgca	gcgtgtttat	aaaatggaac	caagctttct	35640
taagccaaat	ggtgacagta	ttgaatagaa	atgtgctaag	gctaataaac	aaattgctgt	35700
ttttaacact	gattcttctc	ctttcagccc	cttctcaaag	tcagcatgtc	aataagagac	35760
tccttgatac	ttgtccttcg	gaaagccatg	tttgccaggt	atgtagcatc	ccctgagatc	35820
ctaggaaatg	acgctctcta	atgttaccta	aagtcctctc	tgcaagtcacc	tctagtacag	35880
cagtcatgca	aatttctaaa	gcacgatcga	gatgacagta	ccatctccta	aagggattat	35940
gagatgagta	ctgtggaaag	aatttgctac	tttaaggata	aaataccaaa	ttattgtcac	36000
attgtccata	ttatagtaca	ctcatgggta	ttcagaggag	caactagtaa	gcagccaaat	36060
gctgtttctc	catgttttag	agcggacagt	ttttgttagt	cctttcccag	aagcgtgtgt	36120
gataggccag	cattgtatgt	tgtagtctca	gtgagatgaa	tggtttctct	ggatggaggg	36180
tttacaaggt	gccaaagcact	gcactcctct	aagtagaagg	gaagtctcct	ttagactcag	36240
aaaatcaaca	atttcctttg	ttgttttagta	cttatgtttg	acttatcaac	tcattgtgca	36300
gcctctcagg	actcttgttc	tcactgccc	caaaggett	tcagcaggat	agagaagagt	36360
agagatgggt	tcattgaggtt	aagtagataa	aaacttcagc	tgaattcctg	tccttcctaa	36420
ttgatgtgaa	cagctatgcc	ttgttttagta	tgtttatttt	gctctgttct	tcattgttaa	36480
tacacattct	ttttctgtat	aaaactaact	ggatttttct	gacacaaaag	cttattcctg	36540
tgaaatcagt	actgtttgg	aacttcttct	ctgtctatc	ctgagctagc	cagcttgatg	36600
cccgaaaatc	tgcaagttgct	gggtttttac	tgctattgaa	gaacttcaaa	gttttaggca	36660
gcttgctgct	ttctcagtg	agccagtcta	ttggtgttag	ccaggtaagg	acttttttct	36720
acaccagctt	atcatgtgtg	tactgatgca	gtagttgatg	atgtaaagat	ttttttactc	36780
gggttctgg	tgtacagatg	atcctgaaac	tgaggatctg	atgatgataa	tatcagccat	36840
cacttactga	tggcaaat	gctgtatgg	agcctctagc	ttcaagttgg	ctcttgaact	36900
gtatgttgat	tgaaatgtgg	ctagttcaaa	ttgagttgtg	ctgtatata	aaaacaacac	36960

ES 2 618 808 T3

actggatfff gaagacttag tgtgagataa aagtgtaaaa tatatcataa ttttttattt 37020  
 tgattatgtg ttgagataat attttggtg tgttggtgta agtaaaatgt taaaattaat 37080  
 ttcaccaatt tctttttact cttttgattt ggctattaga aaacttaata ttatatatac 37140  
 agcttgcatf tgtaatttgt attgtgtttc taatggacaa cactgtgcta gacactgttc 37200  
 tgagtgtctt acatttattt tetcatftaa ccttcacagc agttctctag gtaaatactg 37260  
 ttactgtcct cagttttaat agtttattta tttgcacacc tgataaaaacc tgtaatctaa 37320  
 gaaaaaaaag cttttttaca taatatgata atctaggctt tgcagcagta aaattgtcat 37380  
 ttaaattcag tactaatatg atttgtaaat aagagacatc tgtatagcag tttcttttagg 37440  
 aatcctttat tgctgttaca acagctcacc acttttgttt ataacttatg ccatagatta 37500  
 aatattagga acaactggata tcatttatga atggctaata tccctatfff aaatataaga 37560  
 aaactgagac agagagaggt taataatttg ccctaagtga tatagccagt aaagtgtaga 37620  
 actaggattt gacctcagaa ggaaatggca acccactcca gtgttcttgc ctggagaatc 37680  
 ccagggatgg gggagctggf gggctgccgt ctatggggtc acacagagtc ggacacgact 37740  
 gaagtgactt agcagcagca gcagcagtat taactacctc actaagatgc ctgaaataag 37800  
 gattagggtt cttggtctat aattgctgaa attattatgt aaatcaaaca ggcagtatta 37860  
 ttctttgtca tgtccatata taaacaaaac tacctgcctc taaacctctc aggagtcat 37920  
 ggaacctca gaagagctca attctcagcc ttttaagtaa aattaagttt attatgacta 37980  
 ctaaattcta gtggcatgaa ataatctgtg tgccttcta agtaggtgac ttaggaatat 38040  
 tgtaccacat tgccaaggaa aatcttaagg aatgagtaag ttaatffff ttaagtgtt 38100  
 gaaaaattctt attccaaaat agaataagat acttatcatg gcttgataat gattatagtg 38160  
 tctgcctcag ccctgggttt tgccatatgg ggaagctaa atgtaaggtt ctttaaccaa 38220  
 aaataccagc tcattttact ccttaatgga actattaata ctactcagg taagatcttc 38280  
 atgaactgac ctctcttctt ttcaggtcca tgtggatata catagccgtt acaattctgt 38340  
 tgccaatgag accttttgcc ttgagatcat ggatagttt aagagatgct taggtcagca 38400  
 ggcagatgtt cgactcatgc tttatgaggt aaatcaatag ggtgaaagag atgtagtact 38460  
 ccactcccca actccactga tccttttaat ttttaataat tttcttacca gagtacagta 38520  
 gatatgctct tatttagtgc agtgaggact agtagttatt gatgcttggc caaaaattca 38580  
 ttgaaggatga ggaagcataa agaatagttg aaacatgta aatgttttca tttgaaatat 38640  
 ttaaagtac tgttaattta ccagcctttt gttttaagga aaagtctttt tgcttttgag 38700  
 tatgaaaaat actccagatt agtcttagta gagaaatctt ctaaattgtg ttagtttttt 38760  
 ctgtttttag aattgtctta cccctcccc aatccatcag aaatcagttt tacagattta 38820  
 cttttattaa atatttccaa aatattcaac ttagttttca taaaaacaac ttcttgggt 38880

ES 2 618 808 T3

tttttgttg	tgtttttagt	gggttttggg	tttttttggc	catgcttgca	tgcttctggg	38940
gatcttagtt	ccctgaccag	ggattgaaca	cacacactca	ggaatgaaag	agcagagttc	39000
taaccgctga	actgctaggg	aattccccca	gacagcttgt	catttttgctc	ttggtttcca	39060
acagtttaca	gaatgtcttg	agtagattac	gtaatgacag	tacaattagc	aaaaaatgaa	39120
tggaacaaat	attactactg	acttgtaatt	aggatataat	tcagccagtg	gaacaaaagt	39180
ctgcagtcac	gggagactgc	agtacaatth	ctagcattta	gtatgctttg	tgcttcagca	39240
cacatatttt	ataggatgga	gaacattagg	taatctagca	ggtagattaa	gtgcaagtca	39300
tttcagagca	cagctatact	ttcatttggc	atthtttaaa	tagcattttat	tgagctactg	39360
tagttgcaa	gcaccacacc	tgacattgga	tttttcaggt	ttattgtaa	aaatatagaa	39420
agtatagaaa	aaatthtttt	ttattattac	tagtcctacc	actcatatgc	atacttacac	39480
aaaattggaa	tcatagattt	ctctagcttt	ttatctctta	atattatgct	gtaagcattt	39540
cctatthttat	taaatgttct	ttgccacata	atthttgaatg	ctaaaaagtg	ctctthttgt	39600
atacagtaat	ttatthtaact	ttthttttatt	ttgggggcat	ttttgtggct	tccagthttt	39660
cactatgaa	attgtttgac	cacattgact	gtttgacagt	aatgtaccac	tgtgaaatgac	39720
cacattggcg	ggtaaagat	acaacattht	caggtctata	gcatatgctg	tcaagcagtg	39780
aatthttttt	tttaatgatt	aagaatacct	ttgtthtaac	atthgtgatg	aaaaatcgca	39840
gatactcttt	gcaaatgagg	attagagggg	aaatthctca	atthtaataaa	aggggtctat	39900
gaatcctaca	tctaatttaa	atagtgagag	aacttaatgc	gtttctctct	tggtcaggaa	39960
caggatattt	gttcacaaaa	cttctgttct	acattgaaat	gaaggtctga	tccaatgcag	40020
caaggcaaga	aaaagaaata	aaggcttata	gatttgaaag	tatgaagtaa	agctgtcttg	40080
attcacatag	tgtacataga	ccataccaaa	gagtcctaca	aaaatgatat	agtaaggttg	40140
tagaatacaa	gatcagtaac	catgtaatag	tcacttatag	ttctgcttac	tagcaacaaa	40200
cagttcaaaa	ttgaaagtag	tatttatagt	agatgaaaaa	tacttaagga	gaggttccac	40260
aaagtatatg	caggatatgt	acactgaaga	cctcaaaata	tcactgagag	aaattaaaga	40320
agagttaagt	aattggaaag	atacgcagtg	ttcacagaat	agaataatca	atattgtcaa	40380
tatthtttaag	tatcagaaaag	atctgtaaat	tgagtgaaat	cccaggcttt	tttggtagaa	40440
attaagaagt	tgattctaca	agttatatgg	catgtaagca	cctctaagat	gaacagcaca	40500
attgaaaagt	ataaagttgg	tcagtagagt	tttgacaaaag	atcccaaggt	aattcaatag	40560
aaagaggata	gtctthttcaa	caaacaatgc	tggaacaatt	gtactggcgg	gggggtcccc	40620
aaagccacct	ctatthtaaaa	atthctthtag	gagtcataaa	acagaatgta	tttgthtctca	40680
tggctaagat	tatagtttaag	aatacaaaagc	aaaaaatagc	acaagcaaga	ggctcataga	40740

ES 2 618 808 T3

ggaaagtccct caggaacca gattcctcct taagaacata aactatattg tttatacagt 40800  
 ttaggcacag taagcttctc attgttttgg gagttttata tcagtataag aaactgttga 40860  
 tcagccagat tcacagccac cagccaaagg gctaaccttt ccatggaagc ggaccttacc 40920  
 aaggatagca gtctcagact actaagttaa ctcttctcca cagtcactctg tattaaaaag 40980  
 aagaaatcct caaccttat ttagctccca atttaaaaaa ttactttgta atgtctcgta 41040  
 gtcctaaatc tgttaggata ttggatttca tttattcctc aaagacttaa gttagtactt 41100  
 ttgatttga aaaaactcta cgtattatta acataaatac cttttgtcat acttgttgta 41160  
 agtacaggcc agattgccat ttgctttttt ttttttaatg ataactcatt tagagctaga 41220  
 aatttagatt ttacagtttg gttgtaactc tcaccttga gatacctact gtctcttttg 41280  
 tgtggagtcc atactcttcc agtgaatatt tactagcatt ttcttttatt ttttttaatg 41340  
 cttttgttta actaaattct tctgcagttt ttatattaat atataaagc ccaactctc 41400  
 cgagattagc catttctttt ttcaggtata atatattgcc tctttcatgt gtactgagtc 41460  
 tttctgtttg tatgctatgc ctttattttt ctgtaatttt tgtgccagga acacagttgt 41520  
 ctttttatta ccattatact tttataaaat atcctaatac ttattagggc tgatcatcct 41580  
 ttgtttttta aaaaaaaaaat ggggggggggt ggtcaattct cattttctgt ttctcactgg 41640  
 tagactgtat aacctctgtc tcaggttcca aaaagaaaag cgtccccagg attttaatct 41700  
 gagcagtttt aaactaagac tgggaaattt tggatgggaa gaaatgtcat agtcattcac 41760  
 attaggggtc ttaggtccag gaggcacttt tgaatcactg gagagtaggg gaggcccta 41820  
 aaaaggaagc ctgctaattg atgataagag gaaaaaatga ggtctgggaa agggaaaagt 41880  
 accccaaagc cagacgagac ctgatgtcta acagttgtga ggattatggt cagtttataa 41940  
 tccagttctc attgtcagag atctcacatt agcgtaggcc aataacctaa actttctgaa 42000  
 ttgtttctcc ctctagcata tacggcctcc atctttttt cagagagctg agaataggta 42060  
 aagaaacaca aagtattttt aaagttaaga ttgtgcaaat cactagtgc tctgatagag 42120  
 agcttatttg tcctctgatt ctttttaggg gttctatgat gtccttcgaa ggaattctca 42180  
 gctggctaac tcagtcatgc aaactctgct ctcacaggta aattatattt tcatggatat 42240  
 aagggaacag gtaccaaggc attaagtaat tgacattttt aataatttc aaaatataaa 42300  
 ataattccta agtagtcac tggtagcttg taaacatgcc tagggtacat gatgctattt 42360  
 catgttgttt tattttaatc actgtttatc tgtctaccat attgccattg tctgacaatt 42420  
 aaccttctca gttaacatcc taagtcagaa gggcattttg tagaaccatt tatacaaagg 42480  
 ccatcagtag tagtatctgt tatgtttatt tctgataaag aagagtgatt tggagaaaac 42540  
 agtaaaatat tgacatttct caaatctgag tgacatatc atgagtgtct cttaggttat 42600  
 tttctatatt tctcagcttt tttaaaaagc tgcaaattat gaaatatttc aaaggacat 42660

ES 2 618 808 T3

caagatgaga	agaatttagc	tgaagagttt	ctaattgtgaa	taagaccttt	ttactctcag	42720
catttattat	taagcattta	tttgaattag	tgaattcaca	aagtgcaacc	atcaccagtc	42780
aattgagaac	gttttatcct	ctcataaaaa	accacaccgt	ttagctaccc	ccccctttaa	42840
ttttcccatc	cttcctcaaa	ccttctaccc	ctaagcaatc	atcagctcta	ttttctctc	42900
tatagatttg	cctattctgg	acatttcata	taatagagtc	aaacaatgtg	tggtctttta	42960
tgactgactt	ctttcactta	acatgatggt	ttcaggggtc	atccatattg	tagggtgcat	43020
cagctcttat	tcctttttat	ggctaaataa	tatttcattg	tatgatatat	atatattttt	43080
tttttaatat	atgttgagag	agttcaagag	actattatgt	actaatagta	ataacaacag	43140
tacttaatgt	ttagcactta	cagaggggca	agcaatttat	gaatgggata	tggtggatga	43200
tctcatttag	tcctcacaaa	accctgtgaa	ataactgctt	agttccattt	tacagatgta	43260
tgttttaagg	ctccaagagg	ttaagtaatt	taatttgccc	aaggtctcac	agttaataag	43320
tgatggagct	agaatttgaa	ctcagatctg	gctcaagagc	tgaagcatgt	gtttctccta	43380
tttgaggttg	attaagctat	ttgaatcttt	taagttgatg	cttgtcacca	aatttgagaa	43440
atgtccattc	attatttcat	cagattatth	tttctatcc	cctctttctc	tccttttctt	43500
ctggggcttc	agtggtatgt	atattggaat	gcctgatact	gttccacaga	tcttggttca	43560
ttttctctca	atatttttac	actgttttct	tcagatttta	tattttctca	taatctgtct	43620
tcaagtttac	tttcttctgc	catttcagtt	ctgttgtttt	actcttgaat	gcatgttaaa	43680
ttttatcaga	tgtttttctg	tatctattga	gatgaccata	tgatttttct	cctttaatct	43740
gttaccgtga	tgaattatat	tatttgatct	tttaaaaaaa	cattgcattc	ctagaataaa	43800
ctcaaattga	ttatattacc	ttttttatac	actactgggt	ttgatttcca	tttaggacat	43860
acatacatct	gtacaagaag	gaatggccta	taattttcat	tttccatact	gaatttcttt	43920
ggtttagtat	gagcttagta	aatgattgg	ggatgttccc	tctttttctg	gtttttgtaa	43980
aatttgaaat	ttcctttatt	ccatttcccc	ccttacttgt	ttcaaagtta	aacctttct	44040
ttaaactttc	agctatattg	tctaattgatt	tggacagtct	taactctaaa	ataaccctat	44100
atthgaagtc	atgtgaattc	tagcctcagc	taactaactt	atggttagaa	agtcctctgag	44160
aagacttttc	ccccttcacc	tgaagtcaga	ggtaggtagg	taagtacata	tcccctcact	44220
atcttctctc	atgtgggtga	tttatttttt	aggttcatcc	actaaggata	tctgcttttg	44280
agaattocag	ctttctgtga	aggtctctga	tacaactctca	gatacaatct	ctgatacaat	44340
ctagatataa	tctctgatac	aaccccatgc	ggaccctagg	ctctgtcttt	aatttcatga	44400
tttcttttac	tttcttttta	tcttagctat	ctatttaata	aatgtatcta	tataaaaatt	44460
ttaatgcagt	gttttttatt	ctttactgcg	agggtttctc	taaaccctag	cccaccattt	44520

ES 2 618 808 T3

tgctataaat ggtacttctc gtccctctc gctcttctc cttttttatg ccgttgcttt	44580
gtgctaattc tgctaagaa gctccatttg gaagtggaga aatgattgga aggtcttaca	44640
ctatcaaaag tttttcagtg gaccttggac ctgatcttat ataaaattta tatcttgta	44700
tattttatct ttcaaaactaa tgatcagtc atctacattt gcacattaac atggcaagtt	44760
atgactgaaa gcatagagca gtgcttccca actcaggtta gtatgtggac caataaaatt	44820
atatagactc caaaagttaa aaagaggaaa atggcaatta acattttttt ttatgaaagt	44880
atagttgatt tgcagtgat ttgtttctgg tatacagcaa agttattcag ttacatatat	44940
attctttttc attatgagtt attacagtat attcaatata attcctgtg ctatacactg	45000
ggatcttatt tatctatttt atatataata gtttgttct gctaatacaa aagtccta	45060
ttatcctttc cccacccctc ttcccttttg ataaccataa gtttgttttc tgggtctgtg	45120
aatctatttc tattttgtaa ataagtttta tttgtatcat tttaaagatt ccacataa	45180
gtgatatcat atagtatttg tctttctcag ttgactcac ttagtatggt catctccagg	45240
tccatctatt ttgctgtaa tggcatcatt tgattctttt ttatggctga gttaactaac	45300
tttttttgag ctctgttatg tgctaaatag tatttgaagc tccttacatg tgttagcaca	45360
tttaatcgta tacaatggt tatgcttata ttaataatat cctcattca cagatgagga	45420
accaagacat ctacctttct tgaattaata agtagtggta ctgggatttt agattcagtc	45480
agtctgactc tggagcctct attcttatta accaagctgt actgaaagtg cttgatagcc	45540
tatacaaatt aaggaaactgg tgtgagagag catgggtgtt tataggagag gtgatgaagt	45600
ggactaggaa aggtgtcagt cagtgcactg cctgatgcaa gggcaaagga aggacaggg	45660
tgagccaaag caacagattt tectgcagtg ttctttggac agttgggaaa caatgtctta	45720
gaaagcatta aacattaaag ttgccattag cttgaccagt taaaaaagtg aaaagcattc	45780
atgaaccgtg atgtcttttt ctttcccata cacagttgaa acagttctat gagccagaac	45840
ctgatgtact gcctcctctg aaattagaag cttgtattct gaccaagga gatcaggtct	45900
ttctacagga accactgggtg agccattctt tctcctccc ataaccatta tttttactct	45960
taagtaaac taccagccct attgatatgg ttgagcttca gaaagagatg acttctctgt	46020
gaaacacctg gtactcccag tgaattttta ctcttgactc ttccctgacc catcaccacc	46080
ttggttctgg tggtagata tctgcatatc aaccttgac taataatcaa ggcattctatc	46140
acttctccca aggagcattt tacctcccat taatggtctt ttgattgcaa gtactaaaca	46200
gatatacttt agaattggaa gaaggagggt acccagaagc aggtgaacc aggcgatctg	46260
cttcattagt ctggagtgta tgatttaggc tgagctagaa ctggcattct gttgaacctt	46320
cagagaaact gggacagttg gttttctatt ctcatctagc gggaaagaaag aaactgaaac	46380
tcctgagtga cttacaacag atgtcctcag cctagagaga agctatggtg gtctcccaa	46440

ES 2 618 808 T3

gattccotta acctaaatcc atatgtttgg aatagccttt gggactcaaa ggtgctgctg 46500  
ctgctgagtc acttcagtcg tgtctgactc tgcctgaccc catagacagt agcccaccag 46560  
gctcccttgt ccctgggatt ctccaggcaa gaacactgga gtgggctgcc atttccttca 46620  
ccagtgtgtg aaagtgaaag tgaagttgct cagtcctgcc cgactcagtg accccatgga 46680  
ctgcagccta ccaggctcct ccatccatgg gattttccag gcaaaggctc tggagaggat 46740  
ttaatttcac aacctggctc cttgggtattt gtaccagatc agagatagca catttgatgt 46800  
tacattotta ggtgtcagct acttgtgaaa cactgtctt tgggaaaggc cagaaaacaa 46860  
tgcctctgtt agttccatc tttttttctg ttttgttttg tttttaactc cagattgact 46920  
taatttgtga tgctaatgaa taactttatt tagccttata gataaggatt atttgtcagt 46980  
tatcaacagt ttgataggtt atcctttaac aagaatattc agttattatc ttttcttcta 47040  
caggattatc tgctatgttg tattcaacac tgtttggcct ggtataagag cagagtggta 47100  
ccattacagc aagaagaaga ggaggaggaa gaggggttct accaataactt agatgatatg 47160  
ttggagtcga ttacgaatag aatgattaag agtgaactag aggacttcca actggttaatt 47220  
gctaagtcta agctgtgttg agtaatggag gtttttagta gcttactaat ttttatcttg 47280  
tgtcttttag gacaaatcag cagacttttc tcagagcact ggtattggca tcaaaaataa 47340  
tatctgogct tctcttgta tgggaatttg tgaggttcta atagaatata atttcttcat 47400  
aagtaatttc aggtagggtt tactctaact ctactgttag ttcattttgt gtgtgggagt 47460  
gtgttttctt aacactaaca ataggctagg tatgaacaga ctacagcgca tgacactctt 47520  
agatggacct ctagcctaag accaaactat gttctttcta ccagggaaca tccaagcaca 47580  
tgccaaacag gctcgtgaat tttgtctctc catcaggctt tactttactg aacattcccc 47640  
agacctgaa cataacaacc cctgatttta atagagaaat tttgattggt ggtagtattg 47700  
aactttcatt ctctgcaatg actgatacaa ataaaggggg aaaagaaatg acccagttgg 47760  
gtattaccta ggagtactgt gttaatagtg aagatcgatt catttgtaat attgggtcta 47820  
aagtatgaca tctaagaag tattgtgatt tccttattac tgtcttgaaa gtaaaccata 47880  
atattctgat gcctgtcctt ggtggactct ttccttttat acagtaagac taagtttgaa 47940  
acaattctga gcttatttat gtgttacaag aagctctccg acatccttaa tgaaaaatct 48000  
ggtaaaggca aaacaaaaat ggccaaccga ccaaccgata gttttttgtc catgaaattt 48060  
gtgtctgac ttctcacagc tcttttcagg taaggttcta acacagggct taaagacagc 48120  
cttaagggtg gggttaaaaa cacctactga gggctactga tattacctag tttggattca 48180  
caattcttag catatataca gtaaaaagta agtcaacggg gttgtaattt tottgaaagc 48240  
agaacacata ggcatttaaa gagatgcttt gaattactaa agggaacatc agaaacagtg 48300

ES 2 618 808 T3

aactagtgga tgaaaagata ggatagattc caagaaatca acctaagtag catgaaaaga 48360  
agggaaagaa aagcttgaat ttaaaaaaaa aggtgggggt gacaacaaaa aaaacattac 48420  
agaaaagtaa ctaagactga cctttaaatt tcatcaaagt taaaggattg agggaagggg 48480  
gagaaagggg ggtaacgctg agaataatat ttgtagaaag acagccttgg cagtgactct 48540  
tgggtggggc tgcctggagt ctgtctttta gaactggctg ggtgctattg tgaactgtcc 48600  
ctagaaaacg taatttcaag tcccagtagc aggggaatct ttctgtctct tttttcctgt 48660  
ctagggacag taccagagt catgaagaga gcctgtctgt tctgaggtcc agcaatgagt 48720  
tcatgcgcta cgcagtgaat gtggctctga tgaaggcca gcagctaaag gaaacagggc 48780  
atgtgagtgg ccctgatggc caaaaccag agaaggtctt tcagaacctc tgtgacataa 48840  
ctcggtaagc cccacacacc cttagagacc tgttccactt gctgtggcat ctccaagaga 48900  
ggaaatcgac gacgggggtg gggagagaaa ggtggttga agttgggtag ggagaaaggt 48960  
ggtttgaagt tcggcatacc caaagtgga agtgacgtca ctcaactatg tggggttttt 49020  
tcctagtctc gttttggtgt ggattgttg ccacatataa aatgttaatc taataccagg 49080  
aataaaaagg gatattacat aatgactaaa taattcatca agcagacaga acagttttaa 49140  
atgtatatgt acttaatagc acctaataac agcttcagaa tacttaaggc aaaaatggta 49200  
atactgaggg agaaatacac aaataataat ctacctctct cagtaatcag tagaattaga 49260  
tagaaaatca gaaaggatgt agaagactcg aacaacacta tcatccagct tgactttaat 49320  
caatatttat agaacattaa ataagtattt aagatagtga gttattgcca gaatcagtgg 49380  
aacagatggt tcagaactga tctacacaag tatggtcttg acttttgaca aaggtgcca 49440  
ggcaatggaa tgggaaaaga aaagtctttt caaacaggtg tttctggaac aattgtacag 49500  
gaatatgtga aaaaatgaaa ttaaaagaca ctgtttggaa gaaaagctat gcccaacct 49560  
gacagcatat taaaaagcag agacatgact atgccataa aagtctgtct agtcaaagct 49620  
acggtttttc tagtagtcat gtatggatgt gagagctgag ctataaagaa agctgagtgc 49680  
caaagaattg atgcttttga atcagttggg gtgttgaaga agactcttga gagtcccttg 49740  
gactgcaaga tcaaaccagt cgcctctaaa ggaaaccagt cctgaatata cattggaagg 49800  
actgatgctg aagctgaaac tccaatactt tggccatctg atgtgaagaa ctgactcatt 49860  
tgaaaagacc ctgatactgg gaaagattga aggcaggaag agaaggggaa gacaggatgt 49920  
gatgtttgga tggcatcacc gacttgatgg atatgagttt gtgcaagctc tgggagttgg 49980  
tgatggacag ggaagcctag catgctgcaa tctatggggg cacaaagagt cagacacgac 50040  
tgagcgactg atgtgaaaaa aaattgaact ttgatccatt tctcatgtta taaccaaata 50100  
ttgaaatgaa tcagaggtcat aagtataaaa ccaaatattg taaaacatct agaagacaga 50160  
aaaaacctta caaccttgtt ttaggtaaaa aatttcctag gtataatacc agaagcacia 50220

ES 2 618 808 T3

tcaatatttt	ttttaaat	aactctgttc	cttgaaaaac	attcctaagg	aaatttaaag	50280
acaagccaca	aattaacagg	aaatatttgc	aaaacacgtg	tctgatgatg	gactggtaac	50340
cagagtatat	aaagaactca	aacttgtaa	gaaaacaatc	aaattgagaa	aatggataaa	50400
gtgttttaac	agacacttta	ccaaataaga	tatatagatg	gcaaataaga	acatgaaagg	50460
gtgatcaaca	taattagtca	ctaggttagt	gcaaattaaa	atcacaatga	gatataccta	50520
aacaccta	ttttttctt	ttaaaattt	acttatttgt	tttaattgga	ggctaattac	50580
tttacaatat	tgtggtggtt	tgccatacat	tcacatgaat	cagccatgag	tgtacatgtg	50640
ttccccatcc	tgaaccgccc	cccccccc	tatccccatcc	ctcaagggtca	tcccagtgca	50700
ccagccctga	gcaccctgtc	tcatgcatcg	aacctggact	ggcgatctat	ttcacatatg	50760
ataatacaca	tgattcaatg	ctgttctctc	aaatcatccc	acccttgcct	ttccccacag	50820
agttcaaaag	tctgttcttt	atatctgtat	cttttttgc	gtctcacata	tagggctact	50880
gttaccatct	ttctaaatc	catatatatg	cgtaaata	ctggattggt	gtttttcttt	50940
ctgacttact	tcactctata	ataggctcca	gtttcatcca	cctcattaga	actgattcaa	51000
atgcattctt	tttaatagct	gaataatatt	ccattgtata	tatgtaccac	agctttctta	51060
tccatttgtc	tgccgatgga	catctagggt	gtttcttgt	cctggctatt	gtaaacagtg	51120
ctgcgatgaa	cattggggta	cacgtgtctc	tttcaattct	ggtttctca	atgtaaacac	51180
ctataaaat	gcctaaaagt	ttagattgac	tataccaaag	tgttgtcatg	gatgtggaag	51240
aatttaaact	ctttgttttt	tggtttttaa	tgtttattta	tgtatttatt	tttggctacc	51300
ctgggtcttc	ttgctgtgcg	ggcttttctc	tagttgagtg	agagggggct	actctagttg	51360
aggtagacgg	gcttctcgtt	gccgtggctt	ctcatgttgt	agaggacggg	ctcttgagca	51420
cacagcttc	agtagttgca	gctccgggct	ctagagcaca	ggctcaagta	gttagttgct	51480
ccactgtatg	tagaatcttc	taagatcagg	gatcaaacc	aggtctcctg	attggtaggt	51540
ggattcttta	ccactaagcc	tccagggatg	cccagaattt	aaactctgat	acactgttga	51600
cataaatgta	aaatgggtgca	gccactttgg	aaaataattt	gtcagtttct	taaaaagtta	51660
agcacacacc	tatcttacgg	tacaccatt	ccactcttag	gtatttacct	aaaagaaatg	51720
aaagcagatg	ttttataaaa	agtttgata	tagtagttt	acctgtaata	gcaaaatctg	51780
gaaacaacct	aaagatgata	aatcggtgac	tatgcaatct	gtggcgtatt	cataccctgg	51840
aatactgctc	agcagtgaaa	tgcgacaggc	tgccagtacg	tgcaacaaca	gacgtgaacc	51900
tcagagctac	atgctgttag	caaagccgga	cttcaaaagc	tacagaatga	atgataccat	51960
tcttatatga	tagtttgtga	attgtaaaac	cgctgggaca	ggaacagat	cggtggttgc	52020
ctgggaaatc	aaagagaaag	aactgactgc	aaaggagcac	atgagaactt	ttggggtgat	52080

ES 2 618 808 T3

ggaaatacct agattgaggg ggatgagtac acaactgtgg aagtgagtca gcagagccat 52140  
 acagttacag gatgggaatt ttactgtatg taaattgtat ctcaagtgaac ttgactttaa 52200  
 aatcacttt tccccagggc cttgctttgg agatacactt caatccctac ctcaagtggaa 52260  
 gagtctgggaa agagagagaa aggaaagaac atctcctctg tgtgcttggg ggcatacag 52320  
 aagatactca gtgccgtgca gcagttctac cagcccaagt gtcacagtt tctcaaggct 52380  
 ctgggtgggc atttcagttt tgataacttg gctcagctg agtttctctt tctcaaccaa 52440  
 acctctcaat tccagttggt agcccagcag aggacacctg cgaagagtcc cagtgtggct 52500  
 aaggagtgac atctagtggg ttcagaatcg gcacttactg gattccattt aaccacagat 52560  
 gggactggga aactgaatat agccttaaga agctgctgaa tgttaggaat ataattaaag 52620  
 ctgcctccag gcttttttgg cctcctaaaa ttttagcttg gcaaaaaaaaa ataaccaagc 52680  
 ccttttcaaa gcagatagcg ttcttttctt tttcctagat gccacagata aggaggaaga 52740  
 agaggaggaa gtcagtgtca gtgagagagc agctttccag atccgtcagt ttcaggtgag 52800  
 acacctagga gactgctgtg agggctctca gaaagggact gttaccaggc cagctgggaa 52860  
 caggcagacc gtccacaagt aggacagcag ttttctctgg gtcacattc aggcaactg 52920  
 acagctctga gaatgaaagg taatgcattt aaaagcatca ttcaaggaag gatgtgtgtc 52980  
 aagccacccc aatctacagc actcattgcc tctaagaatc actgagctga tattatacaa 53040  
 agagctggcc aggagccac tcgtgcaggg agtgtaactt ggctttgtct gtcagatggt 53100  
 tctaaccact agctgtcagc tatcaggatc ttttatccca gaggatttct ttaatgttcg 53160  
 tatcatgtgc caggaactgt tcaggtgctg aagttctagc aagaaataag agacaaaacc 53220  
 ctaccctcac atagettaca tagtgggaag agactgacgg accaaagaca gtgttttggg 53280  
 tggtagaga ggaacaaaga aaaaggaat ggacagtgtg tagggaatgc cagtgtctggg 53340  
 gtatggtcta gccctcaggt cagtgaatgg gcctcaggaa gttgtgaacc acccaggcga 53400  
 tcagtgggtg ggacacagca ctttcattgg gccctgttc tgtccctgt tagggaacta 53460  
 agatcccaca agctgtgtgg tgcagcctaa aataaaciaa actgggtgca cagttcattc 53520  
 ctaatgtaca tgtggcaggg gtttgaggag tccatagcgc tcaagagaac actcagacgt 53580  
 ctgatcacia aagggtagga gactacctgc tcaatccagg tcttatttcc agattttacc 53640  
 ctcttgatt tttggtattt ttgagtcatt tctgtcccag ccttaggaat ctctggetgg 53700  
 atgtctcttc tctttgctag tatcatgtct gctaagtgtt ctgtgtgtcc tttctcagag 53760  
 gtcctgttg aatttactta gcagccaaga ggaagacttt aagagcaaag aagccctgct 53820  
 tctggccact gttctcacca gcttgcctaa gctgctgaag cccatctctg ctgaggtatg 53880  
 agcaccaate agtcccactc tgcaccccc agaaggccag aatactacat ettacagtgt 53940  
 acaactaaat gtcctcttga aatctggctt atttaaaatc atgtatccag ttatgctcct 54000

ES 2 618 808 T3

gaattaatat aagatctgta agatgtacct ccaccacccc ctgccccgta catagtgttt 54060  
 ctaccatgac gtagttaact gcttttgttt atttggccac tgtcaagggt aaacaataag 54120  
 cactgtaaaa aaaaaaaaaa gtcttgttta tctgtggggc cttcaacctt cttgtgtttc 54180  
 cctacccccct tctaagatga aagtatgtta attatcaagg tagctgacat tcagcagtta 54240  
 accttctcat caaaattagc tgattctgag tttgggggat attcaacaaa aggtgataag 54300  
 tcagaaagca taattatagt cctaaaagag aatctgttct acccagatag attttaggta 54360  
 tatgtgcttg ggtttgcaca tgtacacgaa gaatatatgt acccacaatga gcattcacac 54420  
 atgtgcaata agagaagcca tattctgtgg gtttgttcca ttcaggagta atttcctaa 54480  
 aggatgataa agagagttct tgagactagg gctgtgtggt cctcccacat ctatttcctg 54540  
 acctgtgggg agacaagttg agagtgtgta ggtgcaggcc tccttgtgta agcccttgct 54600  
 ttttaggaaga gctagccaga ctatagcctg gaatgttacg acatttgagc actgaaaaag 54660  
 caaacttcat tttcttgttg tcttagttcc aggtagccca aagaaaatcc ccattgctac 54720  
 ttatttcatc ctagatcggg acaacgcac cccactttac tttcagcttc attccttcat 54780  
 attgctactt ttgctgcaag gagcccaaga ctaggaaaga aacacagga attggaacat 54840  
 ggggacagtt gaagggaaat agatttgaa aggctaatat aaagaagaaa tttttaaatt 54900  
 tttaccaccc cctcataatt tcgggtagtg tgtctaaaat ttttaattt aactttgaat 54960  
 gggtaataaa gttcaatgat ttgaaaacca gacattataa aaaaatttgc aggaaatggt 55020  
 cacctttcta tcogtgcct ccatctgttc agttcttctc ccccagtagc taaatatctt 55080  
 ttagtgcctt gtgtaaagaa ttcttttatt cctgtacagc aatatgaata tagcttctta 55140  
 tgctcaaccc taccctcttc acacaaaagc tttttcagca tcctgcttta tttatttatt 55200  
 acatttaaca ctgtattctg gacatctgta ttctacagta atcaactgtat tctgggaaat 55260  
 atttttatat cagttcacag agaattttca tttagcctct gaagtttttt ttcctgaca 55320  
 gatcaaaacc tgaattctta ctggtcattt tacctttaa catcaactgca tttcagtgtc 55380  
 ttggtggcta gaagcctatc ccaaataact gctgaagcag aaagctgagt gtgtgtctag 55440  
 tgaaacatga cctactagtc caaggcctta agcttcccca actcttttct tttgccctt 55500  
 ttctttttt tcccctgct cccttttaac ctctgtggc ctcttggttc ctaaaggcta 55560  
 atttgactgt cactgtggcc aggatcttat tctcctatgc ctctattagc ttagtattct 55620  
 taaagatgtc tcagatgcag agagtgtg gcatgggaag aggaagaagg gcactttagc 55680  
 cccaaactgt ggtgggagg gccaggaag ctcaaataac agcccagacc ccaggacctt 55740  
 tggcccttaa tgagggcatt tgagaattga atcataggct atatttaaga aaagaatcag 55800  
 taattcagct cgtaactttg gacttacttt tatgctgttt ttcagtagag taccacttta 55860

ES 2 618 808 T3

gatccaggca tatgttttag taggtgattt gtttagactt gcaaaggcct agagctctct 55920  
tagtctgata gcacctaggt ctgtcttttg aatgtttcta taatatccta atgatctcca 55980  
gtttgtgcag atgttatcct ggacatctaa gatttgcacg gaaaacagtt gcggttaagtt 56040  
tcctgccata tttccttttt caggtttata taaaatcacc agcaccaaac aacatttaga 56100  
aaattacaca ttcaccggag tatccaaaac ttcaaataca caaaaccagc cccaagggtt 56160  
ggtaagaata cagtgcagtt gaacctctca ttcactgctg ctggagggtg cagttggtat 56220  
aacctctg ggaaattatt tagcaatact taactactaa aattaaacat aggcttacga 56280  
tcaagcagtt ccactcccag cataagcagg tgggaaaatt ctcacagcag tactgtteta 56340  
ataggcaaaa ccaaaccag acgtctgtca gcagtcaaat gggtcgaggg gttgcaactgt 56400  
gcgcgcagtg ggacactgga cggcgggtgg agtgaacaga ctccactgac acgtgacatg 56460  
gaggagtccg gcgcacacga cactcagcag atggcagaca cagacagagg acttactgca 56520  
tggtgctact tagatcgagt tcaaaatcag acaaaactcg atatgaggtt acaaggcaga 56580  
atgacagttt ccttggtgag gaggggagtg tctggggtg ctgatatttc ttgaccogta 56640  
tgctagttaa atgttgacag tgactaataa atgggaaca tccccctcat ttgcacctgt 56700  
gggtogaagt gtacctttgt ggaccogctg cctgggttgg agtgtgtgca gcatggggat 56760  
gtttgcctg aaacatgaca ggctagcatt ccagccaggc cacccccacc cgctacagga 56820  
ctgacttggg ttataactga gttttctttc ctccactc ctagaggatg cctccttttg 56880  
caagggcatg ctgagtttgc tcttcaacct ccatgttctg tgtaagagtc ctgttggtct 56940  
gctgcgtgac ttgtcccagg atatccatgg acttcttggg gacatagacg aggtactgta 57000  
gtgagccttc agtatggagc cctgagttgg gagtagaggc caggggaaca gccttactgt 57060  
cattacatct cacctctctt tccgttccca ggatgtggaa gtggagaaaa caaacaactt 57120  
tgcatgggtg aatttgaaaa cagctgcccc tactgtctgt gtaagtgtg atccctggca 57180  
cttgggaaat agccttgtca tcccttccat tttattccct gtgaggagtg aattacagtg 57240  
gctaaagtcc tgaggcctct aaccgcccc ctgggtggcg tggctatcat gttacaccag 57300  
cagctgtgtg cagtgagcca tgccaggcgt tttttcttt cacagctgct tgttctgagt 57360  
aaagctgaga aggtcctaga agaagtggac tggctgatca ccaagcttaa gggacaagca 57420  
aatcaaaaa tcataaccag taacatgggt tgagggaggg gttccaggaa ttgtgatcaa 57480  
agcaaagcca actaaaacct gaactggaag agacataaag gcagagcccc tgagctctgt 57540  
ctgtttgttt gtgctagact tcctaagtaa tgaaagtaga agatataatt attaagtat 57600  
tctgcatcca gacttctag ttaatgatgt ttagttggtt tctaaatctc tttgacttga 57660  
actagaaaat aaggtcagtt gggtttgaat gtgctaatta acttcatttc etttcagaag 57720  
aggcctcttc tcaggcagcc ctaacaaacc atcccatgga gaaaaccacc atcatacagt 57780

ES 2 618 808 T3

tggaactct gctcacattt ttccacgagc tgggtgcagac agccctgccca tcaggcagct	57840
gtgtggacac cttgttaaag gaccttggca aaatgtacac cactcttaca gcacttgtca	57900
aatatgtgag tatcggagag tcagtcacca ccatcattct gccccaccca gccaggacac	57960
tgcccctggt gctgaacacc ccagggcaga acccatgtct acatctctgc aagtcacagt	58020
ttgaccagta gatggcaggt gactccacag gcctggaat aacagttgag gcataattct	58080
aaatctgttt ttagagctcc atatttcttt agcatatgag catgttgctc atatgattga	58140
gtataatgaa tgtaaagcc tcttaattga gtataattga gtataaatgc cttttcaaac	58200
accttctaag actcagctca aactttagct atagaattta atctgattcc aattacacaa	58260
aaagttagac aatttcagac cagtctggac accgaaaggg tatttgcctt ttaacaagta	58320
ggtgttaaat gcctcacagc tcaggtagac gagtagggaa taagtttatt ttttgaaaat	58380
acaaggtata cttgccctga gtttaagtta atgcttctta gtatccgta acaagaaact	58440
ttttttgat ttgcagattt ttgattctca gcagacattc aagagtgcta ggaactacgt	58500
aatttagatc cgattctagc aatgaccac attacttagg aaggcacgga caaccaaaga	58560
aagatggtgg accgcctcac accatgtacc caaacagcag cgctgccatt tctgagaagg	58620
tgccgctctg gctatagtgt gtggctaact agcttctgtg gtagaaatac ggagaacctc	58680
tataatcttt attggctttt tctaaaagaa aacagcaaa gtcattggct ttctagattc	58740
agggactatc accctgaagg atttttaag caataaatgg aacaagtcag aaacttaaat	58800
ctttcattgc ctctgtctg ggaagctttg gagcttaggg gagggaaaaa aggaagcctg	58860
gagtottaag attctgcacg aatctgggta gcttattttc ttttctctc tccagccaga	58920
gcaatagtca tacacatgt gctcactgag tcactacctg tagtttcatg ggacatctgt	58980
gtaggaatag cattctaaat ctggattccc aggtggetca gtgataaaga atctgcctgc	59040
caatgcagga aacgtacgag atgcaggttc aatccctggg ttggaaagta tccccaggg	59100
taggtaatgg caaccctctc cagtattctt gcctgggaaa tcccatggat ggaggagcct	59160
ggtgggcgac agtccatagg gtcacagagt tggacatgac tgagtatgca tgcattgtaag	59220
attccaacgc tttccctag aactttatga aacctttgag agaagtgggt gtcctgcat	59280
tgcctaatac tgaatcttgg aatcttttgt tagtatctcc aggtgtatca gccctccaca	59340
ggaattocga aaaatatgga aaaactggtg agttgagaat gcctttccta ggaatgggga	59400
aagcatotta ttectacagt tactgaattc tttctcctt gctgcagggt aagctgtctg	59460
gttcacatct gaccctctca tgetattcgt ttatttctta tgtacaggta agtgattgtc	59520
tgtatcacag tgtatcttca agtgagaaag gactcctgt attcccaggg gactgatcac	59580
taagtttgat ttagagagaa aaagtgtttg gtatgcttgc acttgagca gaggagaaac	59640

ES 2 618 808 T3

atgcatcctt aggcctcagtg acttggctcta tttctgggtg attccaaacc cactcctttg 59700  
 ggaatgtgag tgaagtagta gcaggcatgg tgaggctaaa tgaggtaact tgtggaaagt 59760  
 gcttaacaca acaccaggca ggtgttctct aaatatttgc tgttccaata aaatgaacat 59820  
 gaccttagag catcatttcc caagctgtca gacataaggc caaaaacaga aaggttaaga 59880  
 ttccgagctt ctgatatagg gggcgtgggt ttgatcactg gttggggaac taacatccca 59940  
 cgtgctgtgt ggtacggcca gaaaaagggg caaagctgag gttcgaactg ggttctttga 60000  
 ctccgtgaca gtggtctgca aactttctgc aaagggccag atggtaaagt ctctgggttt 60060  
 tgcaggccat agagtcactg tcacaactca actctgccgt tgtggaataa aagcaccat 60120  
 agtcaatata caatgaagga gcttggctgt gttcagtga acttctgaaa aacaagcagg 60180  
 agctggattt ggcctcttgg ttgtagttag ccagcccctg ctctggaagc atacttgaca 60240  
 ctactgact tgtaaaatgc tgggagggtt ggggttttgt gtttgaccca ttctcaagct 60300  
 tttcttctgc ttatcactag gcaccttcca gactatcttt ttttctacat tacacaaaaa 60360  
 ctggtttatg tattcttctt tggatatttc tcccctctc aatctgtgtt tgacttaaag 60420  
 ccttatttga caaatcagct gatccacagg cactttttgt ctttgtgaga tgtgcttaat 60480  
 gagtcaagag cccaaggttc cattaactct ctccaacttt tatctagaaa tctggattgc 60540  
 atttgcaca tctttcaaag agctgcttat tctcttttag ctctttttt cccatagcct 60600  
 tggatctcag tgagaagaaa gcagtgaaa ccattgctcc aaaaccgta gcttagcatc 60660  
 ctgctcagga ctgtatacct ttaaaagata ctctctctcc cactacagtt ttagtcctgc 60720  
 ctgaatcagc agaaacaggc catagctggg attgatttag ggagtttcaa caaggtccca 60780  
 tctggggtac aacttttagg aagatggctc acttcccatt tggtcacatg agttctacta 60840  
 cctgtgctgc ttctctgccc ctcccctaca aagtattcac cctctaccct gccttccagg 60900  
 gccaaaaata agtttcttca caccagcctc tctgggatcc ctacattttc ttattttcca 60960  
 gaacatgcc tgtgaaccaa gcctctctc tctcacatgg ctgtagtagt gtgatttctc 61020  
 tctgtttgca ggcctctgtt tttaaactgtt agttgtccca tgggcccgtg tctgtcattc 61080  
 ctagagggca cagaactccc ctccaagtaa aaggttcctg tttgtgtgcc tcacacttgg 61140  
 gtggtctctg cctcacgtgt cccttctctc ctgccttacc agaatcctgt acttccctgt 61200  
 ccccttctt attgttctt tctccaggag ccctttatct tgattatctg caacataggg 61260  
 aaacaaagt tttctatgac ctttaaacgg tccctggagcc tgaaccact tgtcatgtga 61320  
 gacacatggc tctgagaaca acctctccag ctctctatct tttctctagc ccttttagcg 61380  
 aatatccag tagtgaacac ctagtcttac tcccccttg acagttcttt gtagctcatg 61440  
 agtcccttgg ctgcccaggt gtttaataacg gtgggtctca acctcacttc cctgtgatag 61500  
 accatccaa gagcaagact gtaaactctc caacaacaaa aagcgggaaa atatctgagg 61560

ES 2 618 808 T3

attatgaagt	gtcccagaat	gtttccatt	gccagcatc	tgcttcagga	gaatctcttc	61620
accagactt	ggccccctaa	gagttctccc	gttatcgcta	taatcatcgt	attagaaaat	61680
taccactagc	ctggtagctc	tacagaaaaa	ccttcaggaa	tgagagaact	tgtttccttt	61740
tctttagaac	aagcacagta	ggagcctaaa	atgtaccgga	gaaaaggaga	aaaccgctgc	61800
cggccccaca	gccatcgtaa	gttgctgaca	gtgaccaaga	cgtggccact	gggaattccc	61860
tggtgggtcca	gtggttgga	ctctgcgctt	ccactgcagg	ggggcaccag	tttgatccct	61920
ggtcaaggaa	ctaggatcct	gcatgccgtg	cagtacaaca	aaaaaaaaa	ggttgctaata	61980
gaacottgaa	aatacgttaa	gtaaaagaag	ccagtcggac	aaagactagg	tgttatatga	62040
atccatttat	ataaaatgcc	cagaaaaggc	aaatctaaaa	agattagtgg	ttgcctagaa	62100
ctggggagca	ggagtggta	gggggatggt	agagaaactg	ggaagggtgcc	tgctaaaatg	62160
ggtataggat	ttcttgtgca	ggtgggttgt	gtgaaaatgc	tgtaaaatta	tggtgatggt	62220
tatacaactc	tgtgaatgca	caaagaaaca	cacacaaaaa	agcatgcaat	ataatgggta	62280
aatggctggt	atgtgaatta	catctcagta	aagctgggga	aaatgtgctt	atgtgtgtat	62340
ggctgcttct	caactcatgg	actttgttca	aatggaacat	cttttctctc	tgtatatgct	62400
ctattcagga	agtaccagga	aatcttgaac	tcttcaaaaa	tagaaatagc	ttaggataac	62460
cactgggaag	gagctgattt	taggaaaagt	tagtgagtgc	aaaagggtgcc	ccttaaagga	62520
tgtgaaagat	tggtgccgga	aagtggattc	tccagggtac	tgctggcaaa	gtaagaattg	62580
agtcctctct	caaggggaac	atthagcaat	aactgttcac	atgcaccagt	ctttaatgca	62640
gcaattctac	ttgtagaata	tctctattgt	caaggcctgt	gtatattcag	tcctagtaat	62700
gttgtaagta	aaagtgaaat	actgggaaaa	ctaagatgcc	cacaatagag	ggctggcttt	62760
tacagtatat	ttatactgta	gaacaaacta	tgagacatg	aaaaaataca	aagctaaatg	62820
ttcagataca	gaattctaag	ataatgttaa	agaaaaaaaa	gatgtaaagt	gtcttcattt	62880
gtagttaaaa	aaatataaaa	acatgtctat	atgcataaga	aacatatgga	aggatctaca	62940
agctacaatt	caagttgagg	ggagagagaa	tcgcagctat	gaaaacgcat	ctgtagacta	63000
gagcgggaagc	agagccagtg	cagaggggct	catcatcaca	agaatcccaa	gtcagagagg	63060
cagccagaca	cccacaccac	ggcccttccc	tcagccagcc	tctagaaaac	acaggtttag	63120
gaattacaag	tagaaaggat	taattgccat	ctccattagc	atthaggtcc	tttgatgaaa	63180
ctgaactgtc	aaaaaaaaat	cttaatgact	ggtgtataag	taaaactgca	tttcattgga	63240
agttagactc	tctttccctc	aaagccacaa	gcagttctgc	tataggcagt	ttcagagcac	63300
tttaccacc	ctgaacccca	aatttaggtc	ttctctctct	tgccctgtag	gccagagctc	63360
ttcgggaaac	caagccaatt	cctaactctca	tctttgccat	tgaacagtat	gaaaaatttc	63420

ES 2 618 808 T3

tcatccacct ttctaagagg tcaaaggtaa gcatattctg taatTTTTct actgatttcc 63480  
 acttagcctg tgaggggacc tggcaaacctg aagcaacaca actgcactgg ggggaggcga 63540  
 ctgcgtttct tttgtttctt tgctatttct gatctgatgg cctgaagcca aacattgaca 63600  
 caggggacct gatgtgaagt ctagtgggtg tgtacttgct tctctaggaa ctgaagggtt 63660  
 tatccgggat ggcttaggca gtcctgggca ggttttattg gtggcaaac gtgcctgtgt 63720  
 ttacaatcct gtcccagggtg aacctgatga agcatataaa gctcagcacc tcacgagact 63780  
 tcaagatcaa gggaaacatc ctggacgtgg ttcttcggca ggaggaggat gaaaatgaag 63840  
 aggtcagtgc ctgctcagac tagagtgcag gaggtctcag ctgccctcct ggctggctgt 63900  
 cagtgcctg tcagggagca gccacagaga aagagccaaa aggtggtcaa agacgaaact 63960  
 aagcattctc aagagaaagg ttgtaaacgg tgaaccatcc ccgaagtcc ccaggcttgt 64020  
 atacctttag ggtggacatt tccagaaagg gaatgtttaa aacaaggtct tactgtgggt 64080  
 cttctcccca taacctttta aaccttggga aaattatgag cctaagcact ctggctcaga 64140  
 aaccagtttt tccctcttct accatgctgt cattcaaagt agggccacta ctctgaatga 64200  
 gggtcagcac atttcttagc ctcctttccc ctctgctgag actaaaggga gaggaacagc 64260  
 acgctatgag ccctacagca tctctgaagc agaaccaggt gtttccttac ctctggtgcc 64320  
 cagaatttct atcaccttac atatatccaa gataaacctgg aagttgacat caaccacct 64380  
 ggatttctag cttctcaaaa aatcctgaat ctacattctt ccatttacca cactctaagc 64440  
 cataatacac ctggccctgt ccactgcctc tgccctccctg gcatttgagt tcaggggagt 64500  
 tctgcagcat cttgatgcc cttctctgtc accgtgttcc ctgctcatt acagaagtcc 64560  
 aaaggaagg agtcagcacc accttgcctc gctgcagagc ttgccccat ctccaacagt 64620  
 tacctcccgt gagtgggacg ggggagaaaag catgaccaac acaggctttg atgagaagat 64680  
 aaaggatttc tgtttttatt tccactgcct ctgaacaggc ttctcatgtt acagcgttac 64740  
 ttctctcccc ttctagggca ctgcatcaga gcatgagggg cagaacaaaag aaccagccaa 64800  
 gaagaaaagg aaaaaggaaa tgaaatgcct gagttaatgt gaactttggg gcttctgctt 64860  
 tctttttacc caacaagcaa caatgcccc ttgtcctgct gcctgcacca cattggcatc 64920  
 ttggttctga actcaattgc accttcagtt tagaggcaat cattcttggc aggctctgct 64980  
 actgaaaaat ggctggcctc aggccagccc ttttgcaaaa agcagagctg aaagcctgag 65040  
 ttttaggagc ctgcactgcc ccaatgaagc tccatgggag caaatacaga gcctccaggc 65100  
 agggctatag tccaggctgg cttcatttct ccagggagcc tttgggtgagt tcaattatct 65160  
 ggtaaatatc cagcgttca cctgaaaaat agtgcaattc gttaggatgc ccctcacga 65220  
 agcagtcaga agtgagaaac gcttaatgtt aaggtaaaaa aggattgcca agaattgtag 65280  
 ggtcatattt ggggaggatc tgttttcttt atttataaaa tgtttgtctt agatacattt 65340  
 taaatagact ttaagctttc taatttgttt ggcattcaga gcataatttt gtcacctaag 65400  
 aaccactgt gacttttaaaa taaatctcgt ttaaactctt tgtgtgtgtg tgtgtggtta 65460  
 aagaagaaag aaaccggagt caaacacttc gtttactagg aacatcttct tagaaacaca 65520  
 tgcctttgtg atctgaacat tatgctcact ttggactcag ggcccgttat aaaccgaacc 65580  
 agcccagtac atagcccaag ataggggtta cctccagtc cccaagcctc tgttgtctga 65640  
 gaccacttcc tagtccacct cccgtcccat gtgtaataag gaaggaagggt gttgtgctca 65700

ES 2 618 808 T3

<210> 2  
 <211> 62371  
 <212> ADN  
 5 <213> Bos taurus  
  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..62371  
 10 <223> /tipo\_mol="ADN" /organismo="Bos taurus"  
  
 <400> 2  
  
 tcgctaaata gtgaccaact ctttgcaacc ccatgaactg cagtacatca ggcttccctg 60  
 tctttcaata tcttttgag tttgctcaaa ctcatgtcca ttgagtcaga gatgccatcc 120  
 aaccatctca tcctctgtta cccacttctt ctcttgccct caatctttcc cagcatcagg 180  
 gtcttttcca atgaatcggg tctttgcaac aggtggccaa agtattggag cttcagtacc 240  
 agtccttcca atgaatgcag gaatctaggt tcatttaaatt tttccttag attgcattt 300  
 tcactatcta aggatcggta cattcaaaac acagaacggt tcctgttttc ccttcaggca 360  
 cactgagacc ggagactgca gggctacgga cttgattcct gaagtacagg aattgcacgc 420  
 aacatttatt tttcctttac aggggcaact ggcacctctt acggcacaag ggagtaagga 480  
 gacttctctc gccttccagg catttcccat gcaacaaagc attactttga ttcattggct 540  
 ctctcactga ccctttcccc aattgtacat aggaaaggcc ttaactgggt caggacatcg 600  
 tgggtactat gcccgggaca cacttcccct gctcattctg aggtcccga ttagcgtcag 660  
 agaatgtgtg ccccccccc cactttgaga tgggaacggt cgagagaatc gctccaagca 720  
 cgagctcccg ggtaacggaa ataagccgca gggggcggga cccgttgctc agggtaacgg 780  
 aaggacggaa acggcagggt gcgcgggttt tttggaattc agtggctgcg ttgaagtgga 840  
 agtgaccggc tagaggagct tcgctgctcg caggggagga gggactcagc tcccgggagg 900  
 taaggggtct gggaggacag gacggcgccc cttccgaatg gcgttctggc tttttccttg 960  
 gcccgaaga gtctgtgcc tggcgtctcc cgttgtggcc tttagcgtt cctgctctc 1020  
 gggcggccta cacccttggc cctctcgta aattcttctc ctocatcagc gttcagctcc 1080  
 tacgtctgag acatttctct aaaccggtt cgcctttgta gctcggtcac agcgattatc 1140

15

ES 2 618 808 T3

cccagctgcc ttgttttata gtttctctgt gtttacttct cgctctccga gaagcccggg 1200  
 tgctaaaccc gcggcgtctc cctttcgtgg tgcctcacta acctcagggc ctttggacaa 1260  
 ggagctcgtc atccgcacag ggacttaaca gccacctatc tgtgtgctac tcaattctgg 1320  
 ttttaggact aatttagcaa atgtacctgc tgaatataga ggagttcagc atcttccctt 1380  
 tagggctgga cgtttctttg gttgatatcc cttttctgaa tcctctacca ttcagcccct 1440  
 aatagagggg ctaatcgtag gtaagagtcc ccagtagtac gtaaaagcat gggttttggg 1500  
 gtctggaatt ggacagactt aggtttcagt tctacttctg caacttacta gccttctaac 1560  
 ctttggggga cgttccttaa tttctctgaa tctcaaatga tcttcatctg aattgggagt 1620  
 aatagcacca acctcagagg actggtgtga ggatcaatgt ctttttccc acaaatattt 1680  
 attgggcacc tattacgagc ttactgtgct aagtcttggg gattcagtga taaaaccaga 1740  
 ggtggcccc tgccctcttg gagtttghaa tggagtggga gatgtaattc ttaatctaata 1800  
 aataagtgha atgttaaaag tgtggtgatg gtgagagatt acagttgcct tgaaagaatg 1860  
 taatagggga gtgttttagac tgagcttgta aaggagtgtg ggattgagct gagacctgaa 1920  
 ggatttttag gaattaacaa taaaagatc ggtgggcagg ggatgaaaga aggggtattt 1980  
 atttttatat aagttccaga cagaaaatca tgtggaattg actgtggcag gaggaacttg 2040  
 ggggtttgaa ggactgagca gttcagtgha gctggaatat agagtghatg aaaggaatta 2100  
 acatggacca gccatgaaat taaaagacgc ttagtccttg gaaggaaagt tatgtccaac 2160  
 ctagatagca tattcaaaac cagagacatt actttgcca caaaggtctg tctagtcaac 2220  
 gctatggttt ttctctgtgt catgtatgga tgtgagagtt ggactgtgha gaaggctgag 2280  
 cgccgaagaa ttgatgcttt tgaactgtgg tgttgagaa gactctttt ctttttttg 2340  
 gactatghat atgctttatt ggagaagcaa agaatagaca cgtaattgc tcatggggtc 2400  
 aagatcacag tgcagataca gacacacaga tggcaaagag agatcaagcg atgatcctgc 2460  
 tgctcttcca acaacgtggt gtcagcttca ggaagcaagc cttttctctg ccagctgha 2520  
 gtccaggagg gagattaagg aagatacaat ccatcacat gcccaaagg aggacaatgg 2580  
 gagagcctgg atcttgtttc ttggtcaga tgaatctgg tctgttact tccacttggg 2640  
 tggacacttc tgctcgcag gtggcagtg tggcccagga ggcatttct tctggcttag 2700  
 tggaggtggg catggatgag gtggcaaga ctcatggcac ttgggtggg acacttttg 2760  
 aggtggatgg cagggctcct tgcactgatg gtgatghat tctgatggt gatgcggatg 2820  
 cggatgggga tgggatggt cagacatctt cctgggtctc aaggaatcaa atccaagctt 2880  
 gttccacttg ctgcagtgaa tctgagatga ggtgtctaga gtaggctgha ggcgtcctc 2940  
 cgttctccc aaggagagga gacctgha agactctgha ggtcccttg gactghaagg 3000

ES 2 618 808 T3

agatccaacc agtccattct gaaggagatc agccctagga tttctttgga aggaatgatg 3060  
 ctaaagctga aattccagta ctttggtac ctcattggaa gagttgactc attggaaaag 3120  
 actctgatgc tgggaggggt tgggggcagg aggaaaaggg gatgacagag gatgagatgg 3180  
 gctggatggc atcactgact cgatggacat gagtctgaat gaactccggg agttggtgat 3240  
 ggacagggag gcctggcgtg ctgcgattca tggggtcgca aagagtcggg acacgactga 3300  
 gcgactgaac caaaccttta taccctgacg tcagggattt tggactaata atggaaagcc 3360  
 accgagtagt ttttaagatg aggatgaatc acaaatctgg tttgtgttc aaagacattt 3420  
 tagctgctgg gtggggaatg agttaggaag ctgtgtagta gtttaggtga gagatgatgg 3480  
 tgactttgga ataatgtggc agtagtgaat ctcagaagta gacttgagag atgtttgggg 3540  
 acacaggact tggtagtgga tgtgaaggat gaaggtaag tggtaagaa tgttgcccag 3600  
 gttctctgtt tcagcagctg ggtggatgat ggtataattt agggagattg aaagcagcag 3660  
 gaaatacagg aggaggtttt cttccacca gtctgcattg ccctcttctc gtaatactcc 3720  
 catagctact cactgctcac taaatcctat ctgcctaag tgcttccatt tcacccttc 3780  
 cttgacgac tccagagtca ggcccccaaca ccagccttg tcaactaccac taaaatagct 3840  
 cccagtagac tcttagcctc tgctcttctt ccttattccc tccctacttt aatctgogca 3900  
 ttgatgacat atttagtttc ctcaaacact gtttcagtct tgtcagattc tcttttactc 3960  
 cagaactttt tgtcactatt acttacagaa taaggcctaa cttccttaat tcgacatttg 4020  
 agatcttgca cagcttagcc cctccctttt actagccttc cttctcactg ctcccctagt 4080  
 tgaactctct acctcaggct acgtactcat tttcccggag taagtttttc acattctctt 4140  
 atgaatgcct ttgttgacag taccttctc cccagtaatg tacaccatgt ggttctggtg 4200  
 actatctaca tttaatcttt aaattccagt tcaaggtttc ctttgctagg aagcctgctt 4260  
 gatgtttgag cacactttta tttcttagcc ttgttaactt ctcatattt tttgtaccgt 4320  
 ttaattggta taaatgtggt tacagtgcta ttgctttatt catttattgt gtatgtgtag 4380  
 ataatagtat atatttgcaa tactgttaa tgacagcttt gttctaggtg gcataatggg 4440  
 tagatactta aaaaaaaaaa aagaaaatgt gaacaattga attatgagac gacttaattt 4500  
 gactacagct ttctaataag gaaattccag gggattctcc agattctttg gtttggttaa 4560  
 gaatcaccta ctctacagt tggtagtctc tagcctgttg agtattcatt gtgtacataa 4620  
 catatttgaa atactcagtt aacaagtaga gaagggaaaa aatcaaaactt gtttactttt 4680  
 gggagtttta tccagctctt gacatttttc cttttcagtt ccttgtttgt gcaacaatgg 4740  
 accagaaaat tttatctcta gcagcagaaa aaacagcaga tggcctacag gaatttcttc 4800  
 aaatcctgaa agaagatgat gtgagtattg ggaagcaagt tctgcaaaa gtagatgcca 4860  
 ggcattgatga gagatgtaag ggacatgtta gaattaattc tgccgcttca tctatcccc 4920

ES 2 618 808 T3

actcacctta ggagacaagg gtttatttga taacaactca tagatgtaac agaggaggca 4980  
atggcacccc actccagtac ttttgccctgg aaaatcccat ggacggagga gtctggtagg 5040  
ctgcagtcga tggggctcgt agagtggac acgactgac gacttcactt tcactttcct 5100  
gcatgggaga aggaaatggc aaccactcc agtgttcttc cctggagaat ccaggggaca 5160  
gggaagcctg gtgggctgct gtctctgggg tcgcacagag tcggacacga ctgaagtgac 5220  
ttaggagcag cagcagcagc acagatgtaa agaaatgggg gagaggaaga gatatggact 5280  
acttaagggc atttggagaa ggcaatggca cccactcca gtactcttgc ctggaaaatt 5340  
ccatggatgg aggagcctgg tgggctgcag tccatggggc cgctaagagt cggagacaac 5400  
tgagtgactt cactttcact tttcactttc ctgcagtga gaaggaaatg gcaaccact 5460  
ccgtattct tgcctggaga atcccaggga cggcggagcc tggggggctg ctgtctatgg 5520  
ggtcgcacag agtcggacat gactgaagtg gcttagcagt aagggcattt gtgtacattt 5580  
atacaactat aatttcttgg gaacatacag tttaatgaaa tcaaccaat ttgagatgga 5640  
gtgcttaaac agatcaattt tcataaaaaga aaaaaagtta gcagttatac ttcaacaaaa 5700  
ataccaggcc cagatagttt ttcaggaggc ttctacaaa cctttagaaa tcagaggtaa 5760  
gatctagata gtcccagtgc tacacaagtt gtttttagagc acacatatta cgtaatgtat 5820  
gtatatacat aaggaaagct tcctgataaa gacagcttga aggggcttcc attggtgaaa 5880  
tgtgaacatc aaaataatca agttcagtta tgaattataa accactgaaa tataaagaaa 5940  
tctgtgagtc catattgata aaaaaaaaaat aaatggtggg aaaggttctt gcttaccata 6000  
aagttagaaa atogtcattt ggcaacagtc atgatcaaga ttggatcagg cagaagcagc 6060  
agtggatgct aaatccaggg agcagttttt tgaactttt attttgaatt gattttagat 6120  
ttacagaaaa gttgtaaaaa tagtagagtt tctgtatagt tctctccca gtgttaacat 6180  
cttacgtaat aatttcagta aaattttaca agccaggaaag ttaatatttg tacagtacct 6240  
ttagtgagac taaagagtat ttgaacccta cctggtagtt ttttactga taccgtttt 6300  
ttttttatgt tccagaatcc cactcaggat cctacactgc acttaattgt tattttcccc 6360  
tgattttctg caatcagcaa ctgctcctca gtctttctct gtcttttgag aacactgaag 6420  
agttttgatc cattattttg ctgactgtct gatgtgtctc atgattggac tcaggacatg 6480  
catccttagc aaaagacca cagaaatggc tccatgcctt ttcactgtgt gttatatcac 6540  
tgggcttgct atgtgccata cctggatgat ctgactttga gaacctgata ttagaggttg 6600  
ctgctgggct ttttcattat acaagagaaa gtgagatgag gaacacaata cttgcatggt 6660  
cttaaagtta cttccacaaa ctgcatactg gttgcaaagg gaggggaaaa aataattata 6720  
aagtgggaaa atcaggcaac acatttgact gggatgatcag actcactata ccagtgaagg 6780

ES 2 618 808 T3

acagatggta tcacatgcct ccaggtgtaa tactccaaga aggacacagt atcacttgta 6840  
 ttctggccaa gaatgcgtaa actcaagtct actcacagg aagcatcaga caacagaaaa 6900  
 tgaggaatgt cctgtcttat aaaaatctat ttccacggtg ccattaactt ggtagttcca 6960  
 gtctgtccac taaaagaaaa aatgttaage cttccaatat agcaaggata cttaatetta 7020  
 cttggggcct ttctggggc tcagatggta aagaatctgc ctgcaatgca ggagacctgg 7080  
 gttcagtctc tgggtgggga agatcccctg gagatgggaa tggctaacct actctagtat 7140  
 tcttgccaa gggaaatccc tggacagaag agcctggcgg gctacagtcc atgggggtcac 7200  
 agagtggaa atgactgagt gactaacaca cacttggttt acttttgcct tttaaaatgc 7260  
 agtaaaaagg taactgaata aggtcaaaaa ctaagactgc agatcatgta actagaggga 7320  
 ggaggacgaa acaggaatag aggacaggag gaatgggaga gagccagcat ttgtttggaa 7380  
 cctgtgtgc actagaactg cacagggctc tctctgctg tcatctaag taaccctct 7440  
 agcagtgctt tgaggcaggg actagacacg cataacagg tagataactt gaggtttaa 7500  
 agctaataa tggcaaagcg aggattcata tctgggtcct ctgattctgg ggccagtttt 7560  
 tttcccgat gccatgttgc cttctctaa aactgaattt tttcaagaag agtcagggtt 7620  
 tctcagcctt ggcactgtgt atattttaga gtggataatt ccttattgag ggaggttgtc 7680  
 ctaagcattg taggatgttt aatagcatcc ctggcctaca ccattaggt gacagcacc 7740  
 ttccagttat aacaactaaa aatgtctcca gacattgcc tgtataacct gcctggggtg 7800  
 gaggtaaggg ggtaatccct ggttggaac ctctcctca ataagggtta tgtcaagggc 7860  
 tattggaggt tccaggcggg gcagtcagct acttccttat taagtattta agaagggaga 7920  
 gagaaactcc agtcagaaag accaggcaca tgtagaaggc ttctgtgta gtcctttgtc 7980  
 tggatattat caacctcctc ttctcagttt tttctggctg ctgctgctta atcactgaat 8040  
 gtttgtgctt tttttatctt tacattttct ccctggatga tottacatgt tcccattgac 8100  
 ctctttcctc tctgagctct actttggcat atccagttat caacttgaca tctccacttg 8160  
 gatattctag aaatagtagt tetgagcccc acatcagatg tgctaaatca gaaactgcaa 8220  
 gtgagggtct ctgttttaac aagccctctg gaagatttag atgcttgctt aatcccaat 8280  
 tttcaccatg tcagtaaatg gtgtcaccat ctagccagtt agttgcttaa gccagaaatt 8340  
 tgagttctcc ttaattttct tttttcctt atcaccacag ccatttccact tetaaacat 8400  
 gaggaaatct gtctttgtct tagtccatc aggctgctat aacaaaatac agtagactgg 8460  
 gtgacttata acaacaatta tttctcatag ttctggagac caaaagtcct ggatgatggt 8520  
 tccaatatgg tcaagtaagc gctctcttct ggatttcagg cttcacattg taccttcata 8580  
 tggtagaaag agcctgggag ctctgtggga tctctcataa gagctetaat cccatttgtg 8640  
 ggatttccgt ccttatacct attcacctgg caaagtctcc acctccaaat accattacaa 8700

ES 2 618 808 T3

tgggtctgaa	gagtccaaca	catgaatfff	ggaggacata	aacattcaga	cccgagtaaa	8760
gtcctcctga	tcaagctctc	aaatatactc	tcagtgactc	gattttcaaa	ttaaggtggg	8820
gttatatccc	aataaaccca	ttttaagttg	aaaatataca	ttgaaaaata	tcgtaaactc	8880
aaaatgcatt	taatacacct	accaaaccac	gtagcctaac	cttaccttaa	atgtgccaag	8940
aatactttaa	tattagtctt	cagttgggta	aaatcatcca	acagcctggt	ttttaataaa	9000
gtcctgaata	tctcatgtaa	tttattgaat	actgttctga	aagtgaaata	ctgaatgggt	9060
gcatgggtgc	agaatggttt	aagtgtattg	gtggtttata	cttgtgatcc	caaagctgat	9120
cactagocca	ggaagggca	aaaatttgaa	atacagtata	tactgaaagt	gtatcacttc	9180
tgcaccactg	taaagttgaa	aatcaaagtt	gatccaatgt	tttaagttgg	ggaccacctg	9240
tacttcatct	tacaaagtac	ttcaaacctc	agtagctatt	tttacagttc	tgaggactag	9300
aagtccagga	tcacagtgtc	ggcgttggtg	gttcctacta	aggctgtgac	tatccgtttc	9360
acgcctcttg	cctagcttct	cgctcattgc	tgacaactct	tgagattcct	ggccttgcac	9420
caccaccccg	tggtttctgc	cttcatcttc	acatagcgtt	cttgctttgt	atgtgtttct	9480
gtcccaagtt	tcccattctt	ctaaggacat	tagtcatatt	ggattagggc	ctacccatgt	9540
gacctcacct	taactaatta	cacctacaat	gaccctgttt	ccaaataaaa	tgacattctg	9600
aggtgctggg	gattagaact	taagcatgaa	ttttgcaggg	gaacacagtt	cagctcatga	9660
cttctctgat	gaogtcagtg	taggccatta	tctctctatt	gatcactgta	gcaatctcct	9720
agcgtatttc	tagttcattc	ttaaaccctt	ctatagtgta	gtttctgcca	taggaggaag	9780
actgatttat	tttttaaaaca	tctgtcatgt	ccctctcctc	ttttctcttt	agttacttct	9840
gttgcatttc	gacaaaaatc	tgaacttcct	accatggcct	acaagattct	tatcatctgg	9900
ttctctcgaa	attcatcttg	tgccactctt	ccttactact	tttcatccaa	attggtcttt	9960
aaaatftttt	ttcaggccat	ccaacttgcc	aaacgccttg	ctccttcagg	acctttgcgt	10020
gtaacaatgc	cttcatctga	agtgctctcc	ttttccccct	ttgcataacc	agctttttct	10080
catcctocaa	ttctctatat	ggaatgtcc	tccacctcag	agaagctttc	tccctgacta	10140
ctctagogga	agttgcctcc	ctttcctcaa	ttactatctg	tttcagtctt	ttcaaccatt	10200
tctttttctg	atfttttttc	ctgttatcct	ttttgcttct	gtcttactgt	aaactgagtc	10260
agactgtgtc	tgtcttgttc	attcttgtat	acctaatgct	gaggaagagg	aacatattca	10320
gagtattttg	tgaatgaatg	tatatcccca	agaacatagc	tcaataccta	gtgctgatta	10380
aatacttaat	aaatgtttgt	agaatgaacg	tatgaataaa	tttcatcttg	accaccctag	10440
atcatcttat	gatccaccct	ctataatgtg	aacacatata	ttatftttga	tgcttgaggt	10500
ttctgaaaga	tatgattctg	acagatgagc	gtttttcata	ttgggagttt	aggtcattca	10560

ES 2 618 808 T3

aatagggaaa ttgttgccag acttgtaacct ttctctccg ttctttgtag ctgactgacc 10620  
tccttcagaa tcaggcgggtg agaggaaaaa ctgctggagc actgctgaaa gccatcttca 10680  
aaggtataa taatgcctct tctctctctg ggttcactgg tatgtttgtt tacttttggc 10740  
tcctattgct actctttgta ttgcttgaag ccccgctgaa acttttctgt tttggggatt 10800  
ttacagaatc aatagcacta tcttgtggac ttaataaatt tttctaaggc aggtagaagt 10860  
ggctatctga gattgtattg ctagttttag aacctgtaaa ggttgtactt cataaaatac 10920  
ggtttggttt acttgtgctt ttaagcttgt ggagaacggc aatgtttaat acttaactctg 10980  
tgtttaacaa gaggctaggg agctctgagt taaagaaatg gaatacetta gttgacttat 11040  
ttagagatgc ttaattccca gtgggaata tttgtttctg tatcttgaac aagggccagt 11100  
tttatattgt ggcagattgt aactcacaat cattttataa attgtagtag aataaaattc 11160  
tataagcaca aattaaagt ggctttagac tcttagagg ttattttaac ttggtttatt 11220  
tttcttacc cctcaagtaa ttgggtcttg ccttgcaagg gttcaaaaac acatatttaa 11280  
aatttgaaa ctttttaaat gactgttctg tagaaatc tgagaccagg aagtaacaga 11340  
gaatcaggag ctgctgccta tgtatactaa gtgaaagtaa taagagtaaa actgggaaca 11400  
gattatcatg gctcccactt gtgtaactaa cottattttt acctattta aaatcataga 11460  
tttgaaaac tgagtttcaa attagcatga attatcgaat atttatggaa actgcctcat 11520  
aactatttta atcctgttaa atcagtctg tgaaggacca atagttagct aatgatacgt 11580  
tttataaat tgagatataa tccatgtact aaaaaattca cctttttaa gtatatatta 11640  
ttttattgag atgtaattga catcataaaa ttcaccact taaaatatca attcacggc 11700  
ttttaatata ttcaccaaga tgcacgctg tcaaaatfff cgagtatttg tattatcct 11760  
gaaagaaacc ttacattcct tagctgtcac ctctaaatt cctgatccac tccagccta 11820  
agaaaccact tatctgcttt ctgtctatag atttgcctat tctggatatt tcataaaagt 11880  
ggaatcatac tgtatgtgtc ctttgtgact ggctgctttt acttctgta aggttactaa 11940  
gattcgtcca tgttgaacc tgtatcagta tttcatttat ctgttgaata atattccatt 12000  
atctgaatag atcactttt tccattcatg aatgggtgga catttaggtt atctacactt 12060  
tttagcaatt atgaatcctg ctacaaatff ttgtgtaaaa cattttcatt tctgtttggt 12120  
aaatatttaa gagtagaatt gctaggtcat attggacaca agcgaagcgc cttagtagca 12180  
gtggcagcat ggtgactctg tgtetaagt tttgaggact gatgagctgt tttccaaagc 12240  
tgctgcatcc tgtttccatc actattgaat aagaattccc aatgccaca tcctttgtca 12300  
acactgtta ttgtcttttt cattctagcc actctggtga gtgtgaaggg gtatctaatt 12360  
gtgggtttga tttgcatttt gctgatggct aatgatattg aatatactatt ettgtgetta 12420  
ctgaccattt gtatgtcttt ggagaaatgt gtgttcaaat tatttgacct tttaaaaatt 12480

ES 2 618 808 T3

gattgtcttt ttattactga gttgtaatat ttaaagtgtc tagatatagg tcccttatta 12540  
gatgtatgaa tcacaaagtt tttttccatt ttaggttctt ttcatttttt taatggtatc 12600  
ttttgatgca tgaagtttta aattttgatt ttttttttta attaaaaaaa attaatTTTT 12660  
tgtagcttgc acttttgggt tttatctaaa agatcattgc ttaatccaaa gttacaaaga 12720  
tttatacctt ttcaagatTT cttgaaaaga tttcttTgtt tttcttttca agattataat 12780  
cttagctttt acatgtaaaa cttttatcca tttttgagtt aatttttTga tatgatgtga 12840  
ggtaggagtc cagcttcatt tttccocatt tttttcttct ttttaaaaaa tatttatTTT 12900  
atctggctgt gctatgtctt agttgcagca tgtgggatct agttccataa ccagggattg 12960  
aacctaggcc gcctgcattg ggagcacagt cttagccact gaaccacat agtaccttta 13020  
ttgagaatca attgccata gatgcgaggg tttatttctg gactcagagt tgtattccct 13080  
tgatcgagat gtgtctcttt gtgtcagcac cacactgtct tgattagaat agctttgtgg 13140  
taagctttaa aattgcgaag tgtaagtctt ccactgtttt cttttttaga attagtttgg 13200  
atattctggg tctcatgagt tctcatatga attttaagat tagcttTtca atttctgcaa 13260  
aaacggaaac tgagtttttg gtagggatta tgttgaatct atctatggaa agtattgcta 13320  
tctttatatg tcttccatta ataaacatga catatctttc catttactta ggttctTTTT 13380  
catttctttc aacaatattt tgttcttttc agagtacaag tgttgcacta cttttattaa 13440  
atatttctg aagtattctt tgagtgtgat tgtaaagag attcttttct taatcttctc 13500  
attgttcagt gctagtgtat agaaacacag tagatgagta tattgatctc atatcttgca 13560  
accttctgt acttgctgat tagttctagt agtttctttt ttgtggagcc cttataaaca 13620  
aaattatgtc atcttcaaat agatgtaact ttacctctt ctcaatctag atgcctttta 13680  
ttttctaac ctagttacct cagttggaac ctccagtaca gtattgaata gaaatgetga 13740  
gagtgaacat ccttgTTTT tccctgatt tcaggggaa atctttcagt tttttattag 13800  
caagtatgat gttaagttag ttaagtctct cacttagtca tgtccgacct ctttgcgacc 13860  
ctgtggactg tagccacca ggctcctccg tccatgggat tctccaggca agaatactgg 13920  
agtgggttgc catttcttct tccaggggat cttcccgacc cagggatcga acccaggcct 13980  
cccacattgt gggcagacac tttaacctct gtggTTTTT catggatgcc ctttatcagg 14040  
ttaaggagtt ttcttctat tctagtTTT ttgagtgtt ttttttttt aatcatgaaa 14100  
cagtaactgaa attttcaaat gctttctctg tatctgtgga ggtgatcatg tgacttctat 14160  
cctttattct atttatgtgg tatatgaaat tgattttcat acattgaacc agtattgggt 14220  
tactgggTta aatccagttt ggtagagag tacagtctt gttttatgtt ggtgaattta 14280  
gtttgctaat atttgttga ggatttttgc atctgtagtc acaaggaata tcattcatag 14340

ES 2 618 808 T3

ttttcttaga atgtctttgt ctgctactgc tgctaagtca cttcagtcgt gtccaactct	14400
gtgcgacccc atagacggca gccaccagg ctccccgtc cctgggattc tccaggcaag	14460
aacctggag tgggttgcca tttccttctc cagggcatga aagtgaaaag tgaagtgaa	14520
gttgctcagt cgtgtccaac tcttcgagac cccgtggact gcageccacc aggetcctcc	14580
gcccatggga ttttcgaagc aagagtactg gagtggggtg ccattgcctt ctccggcttt	14640
tgtctggttt aggtataaag gtaatactga cctcatagac tcagtttggg aatgttacct	14700
tctctctctg ttttttgaa gagttgctgt taattcttta aatgtttggt gaattcacgg	14760
gtaaagccat ttggttctgg acttttcttt gtagaagagg ttttattgct aattcagtct	14820
ctatttataa gtctgttctg gttttctatt atctttttta gtcaattttg ataactttgt	14880
gtctttacag caatttattc atttcatatg ttgtttattg tattacttta ttttattttt	14940
ttttaatttc tgcaagatta gtagtaatgc cactctcatt cctgatttta gtaatttgat	15000
tcttctctct tttttcttg gtcagtctga agatttttca actttgttta tcttttcaa	15060
gaaaaagatt tggtttctt gatttttatt attctattct ttcatttatg tctgatttta	15120
tttttatatt cttttcactt ggtttgactt tagtttcatc tctttataat tccttatggt	15180
agaagcttg gttattgatt tgagatcttt tttaatgtag gtatttacia ctgtaggttt	15240
cgttttaagc tctactttag ctgtattcaa taacttttgg aatgtgtttt tttcttcca	15300
ttcacctcaa ggtatttttc tctcttttcc tgctgacttc actcagtgat gatgttttga	15360
agtaaagtat gttacttaat ttgggttatt ggatcccga aagctttaag aaatattaga	15420
agggttctct tcttctgcac tataaaatta ttttaaaaat taatggcatg gatggaagtg	15480
tacagaaaaa ctggtatttc agttttctgt ctaaattaaa aaacttttcc aaagctccta	15540
aatattggct gttctaagta ccatagtaag tattttgata attctgtttc tgtattcaac	15600
tgcaaagctg tttgttattc ctgtttgccc ttcaaccttg tcagacttct tccttttttc	15660
tttctttggt tctgtgctac ctggtgaaaa tgataagggt taccctgttc tgaggaagct	15720
ggagctctta agagacttaa gatatacagt tgttgtatcc agttgttggg atcaggggat	15780
ttacagaaag aagtagcatc tgaaatcaca ggattgctaa tgctggaggt gagatggaaa	15840
acaaaactgt tttggttttg gttgaatttg gagcggggtt ggttatatgt tgagggaggg	15900
aaaatgtaa cgtctcagac ccaccatagt tctacttac aagtaagaac taccgttcta	15960
aaacaaaata gccgatgaat gagccataaa ccacctagat gtttatgtta cgtttccagt	16020
atcatggaca tgtgtctctt tcaagagctg gaatatttaa gaacatcagg gaactaatgg	16080
aagatcctga ccttttgaaa tctttacca gagcagaatg attcctgaa tcacttttag	16140
aaccctgttt gggcttcaat gccagttctg tcaactcagc aaaagactga tttttgaaa	16200
gaggtatcaa acatctagat atctgctgaa tgttttttta toccatgaac tttaggttca	16260

ES 2 618 808 T3

ccgttttccg ggacagctat tggttgaatt agccaatgag tttgtagtg ctatcaatga 16320  
 aggcaagctc acaaacggaa aatctttgga gctggtgcc gtcattctca ctgcccttgg 16380  
 taccaaaaag gaaaatctga cttatggaaa aggtaatfff tcttccaatt tcagtggctt 16440  
 gttctttctt cacttaatcg gatttattct tcagtgtatt ttgcatttct aggtgaacta 16500  
 agtggggaag aatgtaagaa gcagttgatt aacaccctct gttctggcag gtaagtcctt 16560  
 aataatatga agaatttttc tcaggactat aagtcaccaa aaaaaggaat accattatft 16620  
 tgggaattta tatcactgaa gttttagtcc atftttttgt ttatgattta ccactataaa 16680  
 accatttagt ctgtgatgag tttttgagag aggttatttg ctgtattctt tattctaaca 16740  
 ttatacatat agtctctact tacttaactg tcatcctaac acagcaattt agccctatag 16800  
 tattatttgg agtcccaggg tcttcaaggc tagaaagtca ccttgccact atcttttatt 16860  
 ttggggcggg ggggatatat aagtgatatt tttatcatta agcctgatat ttgtatcttt 16920  
 aaacctgaaa tacaagtgtc tatgctaagg aaaaactgca ttgtataaga aagtcttcat 16980  
 acatgaacat ttcaatacag aaatttgtga ctagcttaag gacacaataa tagagatatg 17040  
 taagttgtgg tatgtaagct ataaaagagc cactccatgc aatttatacc cattaanaat 17100  
 gaaatatata aagacatata gcgaagatga aagatctttg tgtatatatg tatatatata 17160  
 gtaaatcctt aatacgtgtt tttatatata tagcctgaaa tgaatagaat actaagttac 17220  
 ataatactgt gattatactt caatatgttg aaaggaacta gattatccaa accagagata 17280  
 actgctttca tggttcataa ggtctcttac agaaataatt ttaagcatgt atcagctcag 17340  
 gtatgtttat ccattttatc ttaattacac aaaatattat tcattctaca ttgtaatgta 17400  
 ccttgcaatt ttcaattaac acatatgttc atgtcagcat ataactacttt acatcattct 17460  
 ttttaatagt tccatagtat tctaataatt ggctaactct taattgttag attatttagt 17520  
 ttttgccagt aaataatatt ggctatttgg gtttttgcta ttataanaaga tgttgcaagt 17580  
 aacattcttt tatgtctggg tgacctttta taagcatgta catgggatat attcctaata 17640  
 gtaagctggg tggctccttg gttatgtgca tgtttaaagt cggtaaatag tattgccaac 17700  
 ttgtcttccc agaaggatta tatcagtgta tgttccacaa aatagtatgt gaagtgtttg 17760  
 ttcaccaaaa tctcaccagc actgaatgtc atcaggcttt gattgtgcca gtccagtagg 17820  
 ttaanaagctg ttatttcatt gttttaaatg tcatttcttt gatgttattt ccagtagca 17880  
 gcaaatcaaa cttgaaatgg ccctaattct tttcttctt gctaatttta taaagtaaca 17940  
 tgtaanaaag ttaanaacaac ataaaacttt ctttttcatt ttaaatcaga tgggatcatc 18000  
 agtatgtaat ccaactcacc tctatgttca agtaagtatc atcattccct tcttttttaa 18060  
 tcctgctgtg agaacttacc tgctagaat tgaaatgtag taagctcaaa taccactgtt 18120

ES 2 618 808 T3

cctgagtaag agtattgata cctctgtttt ctgttacaag atttcccccc accctttttt 18180  
 gctttaattt cttattttaa gtatatgatg ttttatttcc aagataactt tgctgaggaa 18240  
 agattattgg tttcctttta gggtctccat tagagaaaaa tcaaaagacg caattaacaa 18300  
 cattctgata tctcccaaat tggctctctaa cctttagaat ctttgatcca cagggctgtc 18360  
 cctctgacta cagaagaggt ggaatttgtg gtggaaaaag tgttgaaggt gttctccaaa 18420  
 ttgaatcttc aagaaatacc acccttggtc tatcaacttc tggttctctc ctcaaaggt 18480  
 taaataaaat atttttttta actctgggtg aatgaccaat tattaccatt cagtttattc 18540  
 atactcttta ttttatgtac taggacatag aaactttcat ttcacatag acaatttgg 18600  
 ctactaaaaa tgtcatggtc ctgagagtga atgtgtgta tctctggtct cgtgtgtgtg 18660  
 gttagaagag ggatgaagag ctctgaaagg gtggattgta ggccccttag agtctgatat 18720  
 taagatgtat ttcaaacctc gtttcaaaa gtgtttttat gaaagtgttc tataaattct 18780  
 tagtgtgagt ctagcttata atttatttaa attcatactt gaaaattctt taagttgaaa 18840  
 agtagttta cttgccotta tttattttgt tttattcttt ttcagggaa cgggaagagg 18900  
 gtcttggtag gaatcatagc tttcttcaac aagctagatc agcaacacaa tgaggaacaa 18960  
 agtggatgat agtgagtcaa agagtataga aataaaatca tttttccaaa ttcacatct 19020  
 cattatctaa ctcttcagtc cctaccttcc cctcagctgc tcagtaataa agttaaaaaa 19080  
 tagtgtagtc tcctcaactc ttattttaat ctttctgga aaacagcaat aatgactctg 19140  
 tagttataga cttcaaaggc atttattaag tgtttactct gtgccagaag ctattggacc 19200  
 tgggacagtg atgaaccagt caaagtctc gctctcatgg agaaatttta atgagaaaag 19260  
 aaaagaaatg acaagaaaag tattagagtg gaaagggcta tgcatacgtt tcaagtggat 19320  
 gacgtgacag tgacagcatg gctacgttag gttgaggggt cagggaaacc tctgagaatg 19380  
 tgctgtgta cctgaagcct gaaggataag agccataata tgtagctcaa ggaaaaaac 19440  
 attctcagtg gaagagttag tccaaaggca ggacacagca cggtatggct ggaaaagagt 19500  
 ttttgaagca aatatttgta gaatgcttgc tgtgtgcaa gtactgtttt ttagcacttt 19560  
 aaacttcaca gcaactccat tttgtctctc ttttatacat ggagaaacca aggcacagag 19620  
 aaattaaggg atttcctggg gttatatagc cataaattgg tggagctgtg atttgaatgc 19680  
 aagcaatttg tctgcagcat ttgtgctttt aatcctatct caatctacta acctggaata 19740  
 acaattttta gttgttgtac ttgagcagtt gatgagaagt tgttcttcta tactgagtca 19800  
 ggaaagactg acagaacaag caggtttaga ggagaagaag ctgagttttt accatggaag 19860  
 tttgagatat gtattagat cttatatgaa ggtgctgagc aggcagtctg gagtttcagg 19920  
 gagaggttg gaccagagat acagattgga agggactgaa gcctgcaggc tctttagggt 19980  
 ccctggggaa gttgtgaaaa gagaaaagga acccaagatt gaactctcag aggcattcca 20040

ES 2 618 808 T3

ccacttgaag gatgagccag cacaaataat ttgaggccag tgacagtgcc ccaggagcta 20100  
 agagaagaac atgtttccag aaagaaaggg attaactgtg tcagatctac tgaggcttta 20160  
 attaggggta gacttgagta ttgattttga caatgtagag gtcatttgta gcccttgcaa 20220  
 ggataatcaa atagcattgg aaggagggtt agggagggca cagaagctta attgagttgg 20280  
 atttaactgg ggagaggtaa acaagtggaa ataatgacca tagacagttc attcaggaag 20340  
 tttcatgaaa aggagcaaag aataagtaga ttttgtactt tctgcctgcc tccagtgatc 20400  
 ctgtagttc agcctgagtt tttctattcg ttcatatgag caaatgcact gttgtctctt 20460  
 ggtcaagcta tagctcaaac ctttctgttg aatcttttag gtacttggat cttattactg 20520  
 taccattgga tgaacttcgt cacgtggaag gcaccattat tctacatatt gtgtttgcca 20580  
 tcaagttgga ttttgagcta ggcagagaac tcctgagaca cttgaaggta gtaaccagac 20640  
 tcttaagggtg atccaggatc tctatgaaac aaggacgttt gaactcaagc ctctttttat 20700  
 gccgtttaat gactggaaac caatacatag aaatactata gaaagaccct gggcttagag 20760  
 ggtctctttt ttaactttga aagtggaaga tacatgatac cactacattt ttaagcaagt 20820  
 ccctttttaa aaccagacct taagtgttct agtggttttc tgtttgtttg tttgtttaa 20880  
 gatgaagact gttctgtagg aaattcaaaa tttagcctta gctccattat tatatgaact 20940  
 tcactcttga cttgtttcct tatttgcaaa ttggggaaat tgtctcttcc tcatagtaaa 21000  
 tcatggagtt ttgtgaagct aagtcattgt taaatatttg tgaagtagta agataaaaat 21060  
 tagaaatggt ttgaactcct aagtattttg ctacatttac cttatctcac ctctctcaag 21120  
 tatatttttt ctgaaccatt taaaagaaga aatattgaca cttcagtgcc tgaatatgtc 21180  
 cacatgtgtc tcataagaat aaggattaat acctttttat tgaatttttt taagaatcct 21240  
 gcccagtttt cttgtgtctc atattgtcag atttgtctta ttgtctcccc atgattagat 21300  
 tcaagttaaa catttttggg gagaatatgt ctcaagtgtc gttgtgtttt ttctctgtt 21360  
 ggagtcagca aactttctct gaaggaccag ataaactatt tcaggctttg cggatgacat 21420  
 ggctctgtc accactacac tactcttgta gcaagaaggc agctggagac aacacatgaa 21480  
 tgaatgagtg tggctgtggg ccagtgaaac tatatgggca ctgagtttta atttattta 21540  
 atttcatgt gttatggaat actattactc ctttgacttt tctcccctca acaattaaa 21600  
 atgtgaaaag cagtcttagc tcatgggctg tacaaaaaa ggtggtgagc tagatttgtc 21660  
 ccagaggctt taattctatt gcatcacatc aaaaggctca tagtatcagg cagtcttagc 21720  
 caaatcattt tattaagaca aggaccagca gttttcttca cttgcaaaga tatatgtttc 21780  
 cctttgtaat tagaaattaa tccatggggg cataatttga gacatgtgaa aatcctttcc 21840  
 ttagcaatct tccacacagt ggattttggg ttcccatcta ttaatgattc ttgtcctaaa 21900

ES 2 618 808 T3

tcagtaatta tactgggagt tgcaaaatgg tagaattaaa atcagaagtt tttattggtc 21960  
 attccttcta gttggttttc tgtgaaaaga gccccacacc tccctctttt ttttttttga 22020  
 atattgttat gcaaccatga accttttaaa attccatgta ctcataaaca gtaccagaa 22080  
 tgatccatat ttggccattt ggatccctga ggttggetta tgtgtccttc taacatggcc 22140  
 atgttagtct ttgagcactt catggcgtaa gctatccaaa acacacctgt gctttcctta 22200  
 ttgcatctga tttctccaag gagcctcagg tcccttttgt aggagaagat atttaaagac 22260  
 caaatgtgaa aagtagcctt taaagctcct ttatctcttc tgtgtctata tactcttttt 22320  
 ttatttaggt ttctagtaac tgttcttttc aaagaacaag ctttgtattt gtttactgtt 22380  
 ttatttttgt tttttggttt tctcttttat tcatctttga tttatttttt tcttttgttg 22440  
 tctgccattt cttttagggc tcaaaaacct attttttaac tttattgagt tacaatttat 22500  
 gtaatataga atacactcat tttaaagtat aattcagtga tttttcttaa gtttaccag 22560  
 ttgtgcaaca accatcatca taattcagtt gtggaacatt ttcacacct tgtaagatcc 22620  
 ttcatgcctg tttctataga tttaccttc ccagacattt catatgaatg aaactactta 22680  
 atatataatc ttttgtgat agcttctttc attgagcata atttttcaag gtttttatcc 22740  
 atgtttagc atttaccagt atttcattct tgtttgttgt tgaatggtct tccactgtgt 22800  
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtcc gttgattaga tgtccaccag ttgatggaca 22860  
 ctgcagttgt ttttactttt tggctattag gactaatgct gctgtgaaca tccaaatgca 22920  
 tgtctttgtg tagagacata tgttttcatt tctcttgata gatacctacc agtagaattt 22980  
 ctgggttttg taatacatc atgtttatat tttaaagaaa ctaccaaact gtccctctaaa 23040  
 gtggctacaa cattttacat agccaccagc actgtatgag gactcctttt tttccacat 23100  
 cctggccaac atttgttact gtctgttttt ttatacctat tctgatagct ataaaacagc 23160  
 ttattggcca ttctaatac tttggtattg cagagtcaga catgacttaa cagctgaaca 23220  
 gcaacatcaa caatctttga tgaaatgtct attcaaatct tttcccatc ttttgattgc 23280  
 atggcttaca cagttttaag atttctttgt atattatggg tacaagtctt ttatcgtgta 23340  
 tgtgattagc aaatatTTTT ttcagtctgt ggcttgtttc ttaatggtgt ttcttttgaa 23400  
 gcaccagagt tttgattttt aatgaggccc agtttatcag ttttttactt acataaatta 23460  
 tatttttggc attgtatctg agaaatcttt aatccgaact ctggaagatt ttctgctgtg 23520  
 tttcctttta tttttttttc ttgtttccag ttctttatat ataaacaaat tctatccttc 23580  
 caaatgtaag ctatacatta cttcccccaa gtttattcaa ttcacatgtg aaaaaattat 23640  
 gatttaaaat accaagctgt gtttcctttt aaaagttttt gtaggctttt tttttttttg 23700  
 gtcatactgt gttatatggg atcttagttc cccaaccagg aattgaacct gcactcctg 23760  
 aattggaaac acagagttaa ctgctggact gccagcgaag tcccaaaagt tttatagttt 23820

ES 2 618 808 T3

tagctcttag	gtttaggttt	ctgatccact	taaggacctg	ttattaagta	gaatatgttg	23880
tatttttcaa	atgtaagtta	tgacttcttt	ttggtttgc	tgttctaggc	aacacagcaa	23940
ggagatttca	gcagtatttg	tcctttcagc	atcgccctct	tgctctctgt	aacaagaata	24000
caaagatttg	aggaacaggt	atztatgagt	gacttttgg	ttccttctgt	agttgataag	24060
gagtgtgaaga	gcctgtttat	cctttcctaa	ataatttcac	tcccatcctg	ccagcagcaa	24120
attccctgt	agaatgtag	gccacactc	ttctctggga	gctgcttgaa	gacttcttca	24180
gatacttgat	ttatacttct	gttccaaact	atgtggcaag	ccagaggctg	agatgggaat	24240
agcagtggga	acatcacaca	gtccaggtag	caagaatggc	aagtttagct	gggtattcat	24300
agcagtcgta	ttatgttgta	gctttctaag	aaatattcct	tgaccaagtt	gaaattaatg	24360
agaatagggt	tcaacttgg	caaggaatat	ttcttagaaa	tattatttgc	aagaatgaaa	24420
atataaaatc	ctttaccctt	ttttctcata	cgtgtttccc	tgggtgtggg	taatattgat	24480
ttttagccat	ttttctctca	agtcaggcat	gtcttcagct	ccttttaagt	tctcactgaa	24540
agttataatt	tttgcgtcat	gctcatctag	tgaaacagtt	atagggatat	gagtgtgtgg	24600
cagcaagtag	gaacagttac	agggttaaga	ttctctagta	tgggctatac	atttttgctt	24660
cattttccta	tttctttcat	tatgttaggt	gtttgacttt	ttaaagtctt	cagttataaa	24720
aaactttaag	gatcttcagc	ttctccaagg	ctcaaaatat	attcagagtc	tatttcctaa	24780
tgaatgttgt	atttcaacca	tgatcttgg	agtggtaaat	aataggtaag	tttatgaacc	24840
ataaggttta	agctatttag	tgctagaaaa	tgcagtgcgg	taccatactt	atggcccatc	24900
agagaaaact	gttgactata	gttgttgact	tcacatatca	aggtttaaat	cccttaaaat	24960
tgatcaagca	gacttcccct	gtatcaacag	attctaaaa	cccaaggctt	gatttcttgg	25020
ccacctgtgt	agcaagaata	cgaaactgaa	gtcggctcct	ttagtactat	tactgctctg	25080
ttggtctaag	tcttcattgg	ctttttaggt	aaataaaaa	cagatTTTTT	tactgtaact	25140
gttgaggttt	gggaatgatg	gatggaattg	aattagtagt	tttagacaac	tgacgagcag	25200
ttttaggcaa	atctatcttt	aaccaaatat	agaagtaaaa	atagaaaaaa	tagaaaaaa	25260
actggttacc	atcctggttg	ttattttcat	ggttaatggt	gtatttcatt	gtatacatgt	25320
atacatcagc	cgttataata	ttctttactg	agtcatgctt	tttttgtgg	tttggtttgc	25380
tgtatttagc	tctgttgaca	atctctgtgc	ttacctgcag	ataatctgaa	ggtgcaaac	25440
attaatgtac	taggaaaaaa	atcactatga	accaatacaa	cttctaggtt	gtacttactc	25500
ccatctgtac	caatcacata	tgaactcttt	cacattacag	ataagacatt	ttgtagcaaa	25560
atggattgta	actgcctctt	ctctccaaaa	tgagaacttt	agggcacaat	ttctccactt	25620
ccttctgtgt	cagcattatt	actaacaagc	aatacttact	tagacttcat	tattttactg	25680

ES 2 618 808 T3

gttctcttgt ttgcatttat cttttgaatc tcatactttg gcccatctga tttctgcttg 25740  
 gtgtttaatg tacccttcca ctataaggat tcatgtatct cctcttgaaa tgtttttctt 25800  
 catttttttt gagtactctc tcctttttct cttggaatat cttgctctgt atactatgtc 25860  
 tcaatttttc tttcatactt tatgtatctt tgtctttttg tgtcaagttc tacaaaaatt 25920  
 cctgggactt tgctcatggg ccagtggtta aaactccatg ctoccaatgc aggagcctg 25980  
 ggtttgattc ctaatcagag aactagatcc tgcattgccac aactaacacc tggcacagcc 26040  
 aaaataaaat aaaaattcct gagctcattc tttagttact tcttcagttc tgtgcatttt 26100  
 attcttaggc catctgctga ggttttcact ctatccatca tgttttttat ttccaaaatt 26160  
 tccacttggg tgttttttca taacagttta ttttttggtt cttgcaatag tctttctctc 26220  
 ctgagaatat tcattagact tttaaaatct tctatttggg ccattaatct tttcccatag 26280  
 gattggttct ctttgttggg tttgggtgct ctctttctct gtcgtattat tttcttgtat 26340  
 ttggtgatta cttatttcct tattatcata ttgacggtc cccattagtt tgtctgagag 26400  
 tgctgtatct atttaacaca ctctacctca gggatacgag ggtagcagta ggatgtacca 26460  
 ggggctgac ttctaggtat ggtgtctccc tcctcttca gcatgttgc atcctctcag 26520  
 agtctctctc tgcctctcag gcccagatg cagtgggtc ttggagaaaa aggtggagaa 26580  
 ggttgatgtg tactgaactt catccagggg tatcctagcc agtcaccaca aaagttgcc 26640  
 cagggttcct tccagttccc agcataccta cccttggcat ccgcttttgg aggcaccctt 26700  
 tcagtctgca taatgctgtc tatgatttct ttttctctc tattacttcc attttttaag 26760  
 gattcttcat aatttctaga cagtcaaagc acctcttatt tttccagtt atcatggatt 26820  
 gtatgcatgc accacatata gacattcaca cacagttata tctatctttt ctgtcatttg 26880  
 taagtattca ggttgggaaa aatggagcat gtactcattt tattatcttg atccagatc 26940  
 cccagagtgt gactgttggg aaaatctgtc agaatgttat gagaatctat tcacaactct 27000  
 ttcattcttt aatgctgcat tataatttgt tgctgtttag caggtagatg taatgatata 27060  
 aaggttatta taaacatgat ttccactata gtgggtaaca ttaagtggta taaaatcacc 27120  
 agggattctc ttgctttcca aaggttgggt gtagttttat ttcattgctt tgaatccag 27180  
 tcattcatca gaccaattcc tactataaat atgaatatga aataaatatg aatataaatg 27240  
 ttctattat aaatatttac cgagtacctt ctatatgcca gaatttgtgc taggctctat 27300  
 gagcaaaaat atgactacag tgtgctctcc accatagaga atctcaatct agagaggaag 27360  
 acaaaacttg aagcatatgt atatgtgtg ttattggcat gaggggaata gtagaagcag 27420  
 aaattaaaat gtagtcatga aatcttgagt ggcaatctct aatgatctgt aactgaaat 27480  
 attccagttt ctccatagtg ttgcttcatg ttccatagtt tctggatttt catgggtgatc 27540  
 tgtcggtaga gattgcttgc ctaccaatcc cccattactg ttcctccaaa aattcagaat 27600

ES 2 618 808 T3

ttgcccagat taaggggtaca tgaaaaggaa agactcatgt ggggtggttg ttatacaggt 27660  
 caggtttggg aaatgtgtaa catggcaaag agtgtagagg taaggtgttt tattaagttt 27720  
 ttcttcttaa ctaaactttg ttttctgca gtgttcatag ttgggatcat gttactcagg 27780  
 gcttggtaga atttggcttc attttaatgg attcctatgg gccaaagaag attcctgatg 27840  
 gaaaaactgc tgaaaccagc tcaggtcttt ctagaatgcc aaaccagcat gcttgtaagc 27900  
 tgggagctaa tatcctattg gaaactttca aggtgagact cgagttcagc aaccattccc 27960  
 tcattttggt gtattatact acaaatagga cattcacctg ggagtttggg ggactgggca 28020  
 atttgagtat gtagcagttt ctgagaacag aaactgggat aatagttgaa acattaatag 28080  
 atgcagtttg atgaatactt tctcagtctt tatctgagtt tttcatctat tctaatttct 28140  
 gttctttctg accatttctt agaagtttga atataggtta gcttccttat gatttcctct 28200  
 tcttctcca gcagtaaadc atttctgaat tttttttat acccttatac aaaaaataat 28260  
 ctttaggtc gctgtagaac atcaaatgtg aagaatcatg cctattggtt tattgttttt 28320  
 gaagaacccc aaatgggaaa ttcatattct ttaattcat taccatatta cgattgttat 28380  
 ctcaatctaa ataagatcat atctgaggct aaacaaattt gctttgctag tgatttctct 28440  
 aagtcactct gacatccatt ctccagtgtg tctacatacc aaaagtatct gctaacagtg 28500  
 ttatttggag gtcaatttaa atgtaaactc gatgttctga tccagaagta aagtgaatac 28560  
 catataatag tccttgaggg ttgtatgtta gatacacatg actctttaac agtaatctga 28620  
 ttttaaaaca ttcttagaat aagagactta atattttttg ttttaaaatt agtctttttt 28680  
 ttaaatacaag gttctacttg gttcacacag ttgttgacct tgtcacggta tctgtagaac 28740  
 atagaattta ctaataatca aattattaat ccagagtctg aaagaaatca gtctctaccg 28800  
 aaagtaatca agttcaggtg tgaaatttag ctaaagttca agtaaaaatt caaacaggt 28860  
 cctttttaag gcaactactc tgcttctaga aactgaggac aggttattg aagattttct 28920  
 agattttcag ggttttttta tgggctttta aattttaata tgaaagttgt gcatactgtc 28980  
 agaaatatgg acgttgacct aatagtagat acctaggtag aattattcct gtttgctgct 29040  
 ggaccttaca tgtagcagta ctttcatatg atctctctat aaggtaata aaagtttgcc 29100  
 tggtaaatga atcatttgag tacaggatga taattcaatg attctttcca gatgattcgc 29160  
 ataatgttg tctttgaaat aagcagttca gttttacca tattcaact tttctttatt 29220  
 ctgcctaata ggtattaata caattgtaag ctgaagttca ccaaggaata ttttattgat 29280  
 tcttctgctc cttttagatc catgagatga tcagacaaga aattctggag caggtcctca 29340  
 acagggttg taccagagca tctctcccca tcaatcattt cttaggtatt gaactttgaa 29400  
 aggttggaag aagttgtcag gaatattttt atttaaatgt cataatgctt tggatcctgg 29460

ES 2 618 808 T3

gaaaaaacct gaatgatata gtagattaat gcaagatcct tgattatgat gccagtaaaa 29520  
 ataaattcct ttatattgtc tatggttgtc aagaaggaaa ggagcatatg agtgaaactt 29580  
 ctactttgca tcagctttct ctcttttttg ttttaataat tgtcaagtga gtccctgtcct 29640  
 tetgctgtct acttattgac ctcccactct cttaaccctt gacattctga ettcattggt 29700  
 cagagtgacc agtggtcatt tgggtgacct tttggtctct tgggtgacct ctgaattttt 29760  
 tgttttttcc gtacatattt cctaatgcct aaatccactc atcttaatca tcaacttcct 29820  
 taatttcctt ttcattctac actatttata actctcctga agttctctga taactgtaat 29880  
 agtttgcatc ttttaccctg cctttgatca gtttttcttt ctctcttagag attggttttc 29940  
 tttctctcat ccttaaatgt caaggttctc caaagttcta tacttgacat ttcattctac 30000  
 ttttctttc tttacattca gctttactga aatacaatga ggtacagtaa tgtacacata 30060  
 tttacagtat aacagtttga cttttggtgt gtgtgtacac ccgtgaaatg gagaccatca 30120  
 ccacagtcaa gatgaacata tctgtgtggg cgctaagttt tcagtcatgt ccaacccttt 30180  
 gcaacctcct ggactatagc ctgccagagt cctctgtcca tgggatttcc ctggcaagaa 30240  
 tactggagtg gtttgccatg ccctcctcta ggggatcttc ccaacctggg tattgaacct 30300  
 ttatctcctg cattgcaagc agattcttca cctgctgagc cactggggaa gaccatgaac 30360  
 ctatctatca cccagaaatg tttcctggtg cctttttctg atgtattcct gcatctctct 30420  
 tttccttccc tgacctatct agtctggtct gctttctgtc actataaatt ttaaatattt 30480  
 tgtgtaaatg gaatcctaca atatgtacct tttttttct ttttcctttt ggtttagttt 30540  
 tttcagcata attttgaaat ttttccaaat cctttgtcag atacaggttt tgcaaatatt 30600  
 ttctcctggt ctgtggtttg acttttaatt tttgtaacaa tgtcatttga agagcaaata 30660  
 tttttgtcag ttcacaaatt tctttgtata gttgctgctt tttgtgtcat gtatttaaaa 30720  
 aatttttttg ccaaatccaa ggtccctaag gtttctccta tattttctac tagaagtttt 30780  
 atattttcat ctgttgact taaatatatg atccagtttt gttaaattct gtgtatggta 30840  
 taatataaca gtttgttttt ttgcttatag ctatccaatt gttccagcac agttttttga 30900  
 aaagattatc tttccttcat tgaattacta tggcttcttt attgaaatca actaactata 30960  
 taatgtgtgg atctatttta ggaatcttct attccagtga gctatgttat gtcttgattg 31020  
 ctatagcttc atattgagtc ttagaatcaa tagtgttaagt cctttaactt tgttcttttt 31080  
 caaaaataatt ttggetattc taggtccttt atatttccaa gtaaatttac taatcagttt 31140  
 gtcaagtttt ataaaaagtc tgctcaagtt ttgatggaga ttgcctcaaa tctatggatt 31200  
 aatgtggaag agaattggca tcttaacctt attgagtcgt ctaactcatg aatacagtat 31260  
 atctctccat ttatttaggt ctccaatttc tttcaacct gttctatatt tttagtgtgt 31320  
 gtatcttcta tcttttgtca gttgatccct atttcatttt tttgacactg ttgtaaatag 31380

ES 2 618 808 T3

tatttaaaaa	tttttcaatt	tgtagattgc	taactgttgt	catgtagaaa	tagttgettt	31440
tttaaatgctg	accttatccc	ctgcagccat	gctaaaccca	tttattagtt	ctagtagctt	31500
ttcagcaatt	cttcaagatt	ttctacatag	aaatcacgtc	atctgcaaac	tcaggcattc	31560
ttgatatcag	tgatttgtct	ttttttcttt	atcaatctgg	cttagaaaact	tgtcagctta	31620
cagcctttca	aagaatggga	ttttagtttg	aattttctct	attggttttt	tattttcaat	31680
ttcaccaaat	tttgcttttt	attatttcct	tcctcttgct	tgcatgggtt	tcattttgct	31740
tttttaaagt	gggtgaaaaa	aatcaataga	agaatatttc	tgatacatga	aaattttaga	31800
tttcagagtc	cataaaatat	agtattattg	gaatactgtg	tttaccagca	agaggtttctg	31860
gagaaggcaa	tggcacccca	ctccagtact	cttgccctgga	aaagcccatg	gatggaggag	31920
cctggtaggc	tgcagtccat	ggggtcgcga	agagtcggac	acgactgagc	gacttcactt	31980
ttacttttca	ctttgctgca	ttggagaag	aaatggcacc	ccactccagt	gttcttgccct	32040
ggagaatccc	agggacgggg	gagcctgggtg	ggctgccgtc	tatggggttg	cacagagttg	32100
gatacagactg	aagtgactta	gcagcagcag	caagaggttt	atcaatttta	ttgatttttt	32160
tctaagacc	tgettttcat	ttcattgagt	ttctctgttg	ttttctggtt	tttagttttt	32220
attgatttgt	gtgctttttt	gggtcccttc	cacttcttac	cttgggttta	gtctgtgcta	32280
cctttggtta	aatgcatgtg	tcattaattt	gaggtctttc	tctttttttt	caatacaggc	32340
gttacactgt	aaatttccat	ctaaacattg	ctttagctgc	atcctataaa	ttttgttttt	32400
tattttcatt	ccgttccaca	tactttttca	tttctctgtg	gatttgttct	ttaatgcatg	32460
ggttattttag	aagtgtgtta	tttaggtttg	gtctactaat	tctatcattg	tgttgtttct	32520
gatatgtttt	tgttgattta	tgtcgtcttc	atcatgagtt	gtgttttcct	gcttctttgc	32580
atcattaata	agttttgatc	agatggcaga	ctttatgagt	ttcacattgt	tgatttgctg	32640
gatttttttt	tccttcaaat	attcttgagc	tttaagttcc	ctggtgactc	agatggtaaa	32700
gcgtctgccc	gcaatgtggg	agacctgggt	ttgatccctg	agttggaaag	atcccctgga	32760
aaaggaaatg	gcaaaccact	ccagtactct	tccttagaaa	attccataga	tagaggagcc	32820
tggtgggcta	tagtccatgg	ggtcacaaa	agtcagacac	aactgagcga	cttcactttc	32880
acttgtttct	tggaaagtat	ttaatccttt	tgatgattat	ttctgtgttg	tgtaatgaaa	32940
gaccattcag	cttttaactc	agggctaact	tgatgctgca	attaaggcaa	tgttccttgt	33000
atattatgag	gtgtgtacag	tgtgggtgtt	gtgaatgtga	actatttcct	gccctttatg	33060
acctcagaga	atggatttgc	ctactccttg	ccagtaactt	ttagcttcac	tcaggttgtt	33120
ttttcacata	catatgctga	ggagcaactc	gctcacatgc	aaggagagcc	ccctgcacat	33180
ctccaggggtg	ctttcactgc	agccctttcc	tttctagtgc	tagctgcctt	ggctttcctg	33240

ES 2 618 808 T3

aattctcaac tctgtctcta actcaggaag accactggct tctgagtttt tctctgtgtt 33300  
cctgtctaga agctctccag gcagtaacat gggacaatta taagcctctc ctcatgtatt 33360  
tccctctctc agggatcatt ttgtgtactg cttattatct agtggttgaa aattggtgtt 33420  
ttatgtaatt tggcttgttt tgttgtaggt gtttaaagtg aagataactg gttagtgta 33480  
ctccatcgtg gtggaagtg tctctctc tttttatata ttctcttact tgtagatata 33540  
atcacctctg ttctcagat ttcagttttg ttttggtttt tttttgtggg ggggagcttt 33600  
tgtgggcatg gctcccaaat ctttatgtca ggactatttg cttagttcag tgctgagtg 33660  
ccttcattcc tgctagctgt ttccatttag cttttttttt ttttctttta tttcaaatgt 33720  
aatactgttt ccttgaaca acctctttct ttgtccctat ttctgttagc tgaaacatgg 33780  
atgtctgagt cccagaggct agaatttctt ttagtcttct ggaatacatt tggtaacctaa 33840  
gttctctcat tctttccctc atggttttta tcttcttttt tataacctcc ctgccacaca 33900  
cagacatcaa tttgtctaata tcccaacttt atataacctt ccatttaggc tactgcagca 33960  
gcttccctaac tggcttccct gctttctttt ctctctgcag caattcaccg tgcaaattgc 34020  
taccagaaca gtattcccaa aacatctgtc tgtcaccagc aaatcaccag taccttgttt 34080  
cataaattac caggtcttta tctcttact tcaagttctt gatggagcac cctggctgtc 34140  
cggtggttag gacttggtgc tttcactgat gtgagcctgg gttcatccct ggtttcgaaa 34200  
cttaagatcc tagatgccac atggcatggc caaaaaaaaa caaaaaagtc cctgacaatt 34260  
tgattgaatc tcactttcca gcattaactt ccattattta cttttctgaa tccttcaccg 34320  
cacctccaca gagttcccca ccctctttg aatatgtctt acaactacct tctgtactt 34380  
ttacttgga ctttccctgt ttctttgtgc attctttaga atataactta aatttccttt 34440  
tcctctttgc tcacctaaag cataccatcc cataatgac actttcttta cactcctatt 34500  
taaattctct actgtttcat agacagtga cagtgtttgg aattattaga tacttgatat 34560  
gattttgta cttctttcat tcttttaaaa tatttttttc ttggaagatg ggagggaggt 34620  
ttcagagga gggaaatata gtatacctgt ggctgattca tgttgatgta tggcagaaac 34680  
cagcacaata ttgtaaagta attatcatcc aattaaat aaaattaaa aaaattttt 34740  
ttcttgattt tcatctaaat tatcattctt gaaggaagag agaccgtgtt ttgtgtttct 34800  
gtatattcct tgtaggacca tataattatg cttgtttata ataaaaatc ataaatattt 34860  
attgatttat ttcagcttg aaatatgaag acaatgtgtg ctggttggtc aggcactata 34920  
atgagtttct tccttcttt tagacataaa attttttaa agtatctggt taccattgac 34980  
cttacagtat ataggatcag cagaaatgta tattacttgc cttatttgag aaaggagcag 35040  
aaaacttttt tatcatttct tttctatata ttatgtctct tttatttaa acctctttag 35100  
ttatttgagg caactgatca tagcttccat ttttcagacc tactttcaga tatcatcaag 35160

ES 2 618 808 T3

tattcaccat tagttcttca aagttgttca tctaaagtta cagaaacttt tgactatttg	35220
tcctttctac cagttcaaac cgtacaagga ctgctgaagg cagtgcaggt aagtcttttg	35280
actcctaagc agctcatgaa caaggttgca gtggaagtct gatgtatttc ttcataatta	35340
cgtatgtata agaaatcctg tttcccttga ttctaagaca gaaccttcta ttaaaagagc	35400
agaagcactg agctaggggt tattttccaa gtttatcccc tcttcatagt actattctct	35460
ctcctttgat tctgtttcaa gtcagtgaag taattgaaag gctcttagga aattattaat	35520
tgaagacaat agatataaag gtattcacia ctagtttcaa tttagcatta gtattaactc	35580
ttcttattac taagtgcaat aaacattgca gcgtgtttat aaaatggaac caagctttct	35640
taagccaaat ggtgacagta ttgaatagaa atgtgctaag gctaataaac aaattgctgt	35700
ttttaacact gattcttctc ctttcagccc cttctcaaag tcagcatgtc aataagagac	35760
tccttgatac ttgtccttcg gaaagccatg tttgccaggt atgtagcatc ccctgagatc	35820
ctaggaaatg acgctctcta atgttaccta aagtcctctc tgcagtacc tctagtacag	35880
cagtcatgca aatttctaaa gcacgatcga gatgacagta ccatctccta aagggattat	35940
gagatgagta ctgtggaag aatttgctac ttttaaggata aaataccaaa ttattgtcac	36000
attgtccata ttatagtaca ctcatgggta ttcagaggag caactagtaa gcagccaaat	36060
gctgtttctc catgtttag agcggacagt ttttgttagt cctttcccag aagcgtgtgt	36120
gataggccag cattgtatgt tgtagtctca gtgagatgaa tggtttctct ggatggaggg	36180
tttacaaggt gccaaagcact gcactcctct aagtagaagg gaagtctcct ttagactcag	36240
aaaatcaaca atttcccttg ttgtttagta cttatgtttg acttatcaac tcattgtgca	36300
gcctctcagg actcctgttc tcaactgcca caaaggcttg tcagcaggat agagaagagt	36360
agagatgggt tcatgaggtt aagtagataa aaacttcagc tgaattcctg tccttcctaa	36420
ttgatgtgaa cagctatgcc ttgtttagta tgtttatfff gctctgttct tcattgttaa	36480
tacacattct ttttctgtat aaaactaact ggatttttct gacacaaaag cttattcctg	36540
tgaaatcagt actgtttggt aacttcttct ctgtctattc ctgagctagc cagcttgatg	36600
cccgaaaatc tgcagttgct gggtttttac tgctattgaa gaacttcaa gttttaggca	36660
gcttgctgct ttctcagtc agccagtcta ttgggttag ccaggtaagg actttttttc	36720
acaccagctt atcatgtgtg tactgatgca gtagttgatg atgtaaagat tttttactc	36780
gggttctggt tgtacagatg atcctgaaac tgaggatctg atgatgataa tatcagccat	36840
cacttactga tggcaaattt gctgtatggt agcctctagc ttcaagttgg ctcttgaact	36900
gtatgttgat tgaaatgtgg ctagttcaaa ttgagttgtg ctgtatatat aaaacaacac	36960
actggatfff gaagacttag tgtgagataa aagtgtaaaa tatatcataa ttttttattt	37020

ES 2 618 808 T3

tgattatgtg ttgagataat attttggctg tghtgggcta agtaaaatgt taaaattaat	37080
ttaccaatt tcttttact cttttgattt ggctattaga aaacttaata ttatatatac	37140
agcttgcat tghtaatttgt attgtgtttc taatggacaa cactgtgcta gacactgttc	37200
tgagtgtctt acatttattt tetcatthaa ccttcacagc agttctctag gtaaatactg	37260
ttactgtcct cagttttaat agtttattta tttgcacacc tgataaaaacc tgtaatctaa	37320
gaaaacaaag ctttttacia taatatgata atctaggctt tgcagcagta aaattgtcat	37380
ttaaattcag tactaatatg atttgtaaaat aagagacatc tgtatagcag tttcttttagg	37440
aatcctttat tgctgttaca acagctcacc acttttgttt ataacttatg ccatagatta	37500
aatattagga acactggata tcatttatga atggctaata tccctattht aaatataaga	37560
aaactgagac agagagaggt taataatttg ccctaagtga tatagccagt aaagtgtaga	37620
actaggattt gacctcagaa ggaaatggca acccactcca gtgttcttgc ctggagaatc	37680
ccagggatgg gggagctggg gggctgccgt ctatggggtc acacagagtc ggacacgact	37740
gaagtgactt agcagcagca gcagcagtat taactacctc actaagatgc ctgaaataag	37800
gattaggggt cttggtctat aattgctgaa attattatgt aaatcaaaca ggcagtatta	37860
ttctttgtca tgtccatata taaacaaaac tacctgcctc taaacctctc aggagtcat	37920
ggaacctca gaagagctca attctcagcc ttttaagtaa aattaagttt attatgacta	37980
ctaaattcta gtggcatgaa ataactctgtg tgccttcta agtaggtgac ttaggaatat	38040
tgtaccacat tgccaaggaa aatcttaagg aatgagtaag ttaatttttt ttaagtgtct	38100
gaaaattctt attccaaaat agaataagat acttatcatg gcttgataat gattatagtg	38160
tctgcctcag ccctgggttt tgccatattg ggaaagctaa atgtaagggt ctthaaccaa	38220
aaataccagc tcattttact ccttaatgga actattaata ctactcagg taagatcttc	38280
atgaaactgac ctctcttctt ttcaggtcca tgtggatata catagccgtt acaattctgt	38340
tgccaatgag accttttgcc ttgagatcat ggatagtthg aagagatgct taggtcagca	38400
ggcagatgtt cgactcatgc tttatgaggt aaatcaatag ggtgaaagag atgtagtact	38460
ccactccca actccactga tccttttaat ttttaataatt tttcttacca gagtacagta	38520
gatatgtctt tatttagtgc agtgaggact agtagttatt gatgcttggc caaaaattca	38580
ttgaaggatg ggaagcataa agaatagttg aaacatgtta aatgttttca tttgaaatat	38640
ttaaatgtac tghtaattta ccagcctttt gttttaagga aaagtctctt tgccttttag	38700
tatgaaaaat actccagatt agtcttagta gagaaatctt ctaaatgtgt ttagtttttt	38760
ctgttttttag aattgtctta cccctccccc aatccatcag aaatcagttt tacagattta	38820
cttttattaa atatttccaa aatattcaac ttagttttca taaaaacaac tttttggggg	38880
tttttgttg tghttttagt gggttttggg tttttttggc catgcttgca tgccttgtgg	38940

ES 2 618 808 T3

gatcttagtt	ccctgaccag	ggattgaaca	cacacactca	ggaatgaaag	agcagagttc	39000
taaccgctga	actgctaggg	aattccccca	gacagcttgt	cattttgctc	ttggttcca	39060
acagtttaca	gaatgtcttg	agtagattac	glaatgacag	tacaattagc	aaaaaatgaa	39120
tggaacaaat	attactactg	acttgtaatt	aggatataat	tcagccagtg	gaacaaaagt	39180
ctgcagtcac	gggagactgc	agtacaattt	ctagcattta	gtatgctttg	tgcttcagca	39240
cacatatttt	ataggatgga	gaacattagg	taatctagca	ggtagattaa	gtgcaagtca	39300
tttcagagca	cagctatact	ttcatttggc	atTTTTTaaa	tagcatttat	tgagctactg	39360
tagttgccaa	gcaccacacc	tgacattgga	tttttcaggt	ttattgtaaa	aaatatagaa	39420
agtatagaaa	aaatTTTTTT	ttattattac	tagtcctacc	actcatatgc	atacttacac	39480
aaaattggaa	tcatagattt	ctctagcttt	ttatctctta	atattatgct	gtaagcattt	39540
cctatTTTTat	taaagtTtct	ttgccacata	atTTTgaatg	ctaaaaagtg	ctctTTTTgt	39600
atacagtaat	ttatTTaact	TTTTTTtatt	ttgggggcat	TTTTgtggct	tccagTTTTt	39660
cactatgaat	attgTgttac	cacattgact	gTttgacagt	aatgtaccac	tgtgaatgac	39720
cacattggcg	ggttaaagat	acaacatttt	caggtctata	gcatatgctg	tcaagcagtg	39780
aatTTTTTTT	TTtaatgatt	agaatacct	ttgTTTTaac	attTgtgatg	aaaaatcgca	39840
gatactcttt	gcaaatgagg	attagagggg	aaatttctca	atttaataaa	aggggtctat	39900
gaatcctaca	tctaatttaa	atagtgagag	aacttaatgc	gttctctctc	tggtcaggaa	39960
caggatattt	gttcacaaaa	cttctgttct	acattgaagt	gaaggtctga	tccaatgcag	40020
caaggcaaga	aaaagaaata	aaggcttata	gatttgaag	tatgaagtaa	agctgtcttg	40080
attcacatag	tgtacataga	ccataccaaa	gagtctacaa	aaaatgatat	agtaaggttg	40140
tagaatacaa	gatcagtaac	catgtaatag	tcacttatag	ttctgcttac	tagcaacaaa	40200
cagttcaaaa	ttgaaagtag	tatttatagt	agatgaaaaa	tacttaagga	gaggttccac	40260
aaagtatatg	caggatatgt	acactgaaga	cctcaaaata	tcactgagag	aaattaaaga	40320
agagttaagt	aattggaaaag	atacgcagtg	ttcacagaat	agaataatca	atattgtcaa	40380
tattTTtaag	tatcagaaaag	atctgtaaat	tgagtgaaat	cccaggcttt	tttggtagaa	40440
attaagaagt	tgattctaca	agttatatgg	catgtaagca	cctctaagat	gaacagcaca	40500
attgaaaagt	ataaagttg	tcagtagagt	tttgacaaag	atcccaaggt	aattcaatag	40560
aaagaggata	gtctTTTcaa	caaacaatgc	tggaacaatt	gtactggcgg	gggggtcccc	40620
aaagccacct	ctatTTTaaa	atTctTTtag	gagtcataaa	acagaatgta	tttgttctca	40680
tggttaagat	tatagTTaag	aatacaaaagc	aaaaaatagc	acaagcaaga	ggctcataga	40740
ggaaagtctc	caggaaacca	gattcctctt	taagaacata	aactatattg	tttatacagt	40800

ES 2 618 808 T3

ttaggcacag taagcttctc attgttttgg gagttttata tcagtataag aaactgttga 40860  
 tcagccagat tcacagccac cagccaaagg gctaaccttt ccatggaagc ggaccttacc 40920  
 aaggatagca gtctcagact actaagttaa ctctctccca cagtcactctg tattaaaaag 40980  
 aagaaatcct caaccttat ttagctccca atttaaaaaa ttactttgta atgtctcgta 41040  
 gtcctaaatc tgttaggata ttggatttca tttattcattc aaagacttaa gttagtactt 41100  
 ttgatttcta aaaaaactc cgtattatta acataaatac cttttgtcat acttgttgta 41160  
 agtacaggcc agattgccat ttgctttttt ttttttaatg ataatcattt tagagctaga 41220  
 aatttagatt ttacagtttg gttgtaatct tcaccttga gatacctact gtctcttttg 41280  
 tgtggagtcc atatccttcc agtgaatatt tactagcatt ttcttttatt ttttttaatg 41340  
 cttttgttta actaaattct tctgcagttt ttatattaat atataaagac ccaactcctc 41400  
 cgagattagc catttctttt ttcaggtata atatattgcc tctttcatgt gtactgagtc 41460  
 tttctgtttg tatgctatgc ctttattttt ctgtaatttt tgtgccagga acacagttgt 41520  
 ctttttatta ccattatact tttataaaat atcctaatac ttattagggc tgatcatcct 41580  
 ttgtttttta aaaaaaaaaat ggggggggggt ggtcaattct cattttctgt ttctcactgg 41640  
 tagactgtat aacctctgtc tcaggttcca aaaagaaaag cgtcccagc attttaatct 41700  
 gagcagtttt aaactaagac tgggaaatth ttgatgggaa gaaatgtcat agtcattcac 41760  
 attaggggtc ttaggtccag gaggcacttt tgaatcactg gagagttagg gagtgcccta 41820  
 aaaaggaagg ctgctaattgt atgataagag gaaaaaatga ggtctgggaa agggaaaagt 41880  
 accccaaagc cagacgagac ctgatgtcta acagttgtga ggattatggt cagtttataa 41940  
 tccagttctc attgtcagag atctcacatt agcgtaggcc aataacctaa actttctgaa 42000  
 ttgtttctcc ctctagcata tacggcctcc atcttttttt cagagagctg agaataggta 42060  
 aagaaacaca aagttatttt aaagttaaga ttgtgcaaat cactagtgc tctgatagag 42120  
 agcttatttg tcctctgatt ccttttaggg gttctatgat gtccttcgaa ggaattctca 42180  
 gctggctaac tcagtcatgc aaactctgct ctcacaggta aattatattt tcatggatat 42240  
 aaggaacag gtaccaaggc attaagtaat tgacattttt aataattttc aaaatataaa 42300  
 ataattccta agtagtcac ttgtagcttg taacatgcc tagggtagat gatgctattt 42360  
 catgtgtttt tattttaate actgtttatc tgtctaccat attgccattg tctgacaatt 42420  
 aaccttctca gttaacatcc taagtcagaa gggcattttg tagaaccatt tatacaaagg 42480  
 ccatcagtag tagtatctgt tatgtttatt tctgataaag aagagtgatt tggagaaaac 42540  
 agtaaaaat tgacatttct caaatctgag tgacatattc atgagtgtct cttaggttat 42600  
 tttctatatt tctcagcttt tttaaaaagc tgcaaattat gaaatatttc aaaggacct 42660  
 caagatgaga agaatttagc tgaagagttt ctaatgtgaa taagacctt ttactctcag 42720

ES 2 618 808 T3

catttattat taagcattta tttgaattag tgaattcaca aagtgaacc atcaccagtc 42780  
aattgagaac gttttatctt ctcataaaaa accacaccgt ttagctaccc ccccctttaa 42840  
ttttcccatc ctctctcaaa ccttctaccc ctaagcaatc atcagcttta tttttctctc 42900  
tatagatttg cctattctgg acatttcata taatagagtc aaacaatgtg tggcttttta 42960  
tgactgactt ctttcactta acatgatggt ttcaggggtc atccatattg tagggtgcat 43020  
cagcttttat tcctttttat ggctaaataa tatttcattg tatgatatat atatattttt 43080  
tttttaatat atgttgagag agttcaagag actattatgt actaatagta ataacaacag 43140  
tacttaatgt ttagcactta cagaggggca agcaatttat gaatggtata tgggtgatga 43200  
tctcatttag tcctcacaaa accctgtgaa ataactgctt agttccattt tacagatgta 43260  
tgttttaagg ctccaagagg ttaagtaatt taatttgccc aaggctctac agttaataag 43320  
tgatggagct agaatttgaa ctcagatctg gctcaagagc tgaagcatgt gtttctccta 43380  
tttgagttg attaagctat ttgaatcttt taagttgatg cttgtcacca aatttgagaa 43440  
atgtccattc attatttcat cagattattt tttcctatcc cctctttctc tccttttctt 43500  
ctggggcttc agtgggatgt atattggaat gcctgatact gttccacaga tcttggttca 43560  
ttttctccta atatttttac actgttttct tcagatttta tattttctca taatctgtct 43620  
tcaagtttac tttcttctgc catttcagtt ctggtgtttt actcttgaat gcatgttaaa 43680  
ttttatcaga tgtttttctg tatctattga gatgaccata tgatttttct ctttaatct 43740  
gttaccgtga tgaattatat tatttgatct tttaaaaaaaa cattgcattc ctagaataaa 43800  
ctcaaattga ttatattacc ttttttatac actactgggt ttgatttcca tttaggacat 43860  
acatacatct gtacaagaag gaatggccta taattttcat tttcatact gaatttcttt 43920  
ggtttagtat gagcttagta aatgattgg ggatgttccc tctttttctg gtttttgtaa 43980  
aattgaaat tccttttatt ccatttcccc ccttacttgt ttcaaagtta aacactttct 44040  
ttaaactttc agctatattg tctaattgatt tggacagtct taactctaaa ataaccctat 44100  
atttgaagtc atgtgaattc tagcctcagc taactaactt atggttagaa agtccctgag 44160  
aagacttttc ccccttcacc tgaagtcaga ggtaggtagg taagtacata tcccctcact 44220  
atcttctcc atgtgggtgga tttatttttt aggttcatcc actaaggata tctgcttttg 44280  
agaattocag ctttctgtga aggtctctga tacaatctca gatacaatct ctgatacaat 44340  
ctagatataa tctctgatac aaccccatgc ggaccctagg ctctgtcttt aatttcatga 44400  
tttcttttac tttcctttta tcttagctat ctatttaata aatgtatcta tataaaaatt 44460  
ttaatgcagt gttttttatt ctttactgag agggtttctc taaaccctag cccaccattt 44520  
tgctataaat ggtacttctc gtcccctctc gctcttctc cttttttatg ccgttgcttt 44580

ES 2 618 808 T3

gtgctaattc tgctaagaa gctccatttg gaagtggaga aatgattgga aggtcttaca 44640  
 ctatcaaaag ttttccagtg gaccttggac ctgatcttat ataaaattta tatcttgta 44700  
 tattttatct ttcaaactaa tgatcagtc atctacatct gcacattaac atggcaagtt 44760  
 atgactgaaa gcatagagca gtgcttccca actcaggtta gtatgtggac caataaaatt 44820  
 atatagactc caaaagttaa aaagaggaaa atggcaatta acattttttt ttatgaaagt 44880  
 atagttgatt tgcagtgat ttgtttctgg tatacagcaa agttattcag ttacatata 44940  
 attctttttc attatgagtt attacagtat attcaatata attccctgtg ctatacactg 45000  
 ggatcttatt tatctatctt atatataata gtttgtttct gctaatacaa aagtcctaat 45060  
 ttatcctttc cccacccctc tcccttttg ataaccataa gtttgttttc tgggtctgtg 45120  
 aatctatttc tattttgtaa ataagtttta tttgtatcat tttaaagatt ccacatata 45180  
 gtgatatcat atagtatctg tctttctcag ttgacttca ttagtatggt catctccagg 45240  
 tccatctatt ttgctgtaa tggcatcatt tgattctttt ttatggctga gttaactaac 45300  
 ttttttgag ctctgttatg tgctaaatag tatttgaagc tccttacctg tgttagcaca 45360  
 tttaatcgta tacaatggt tatgcttata ttaataatat cctcattca cagatgagga 45420  
 accaagacat ctacctttct tgaattaata agtagtggta ctgggatttt agattcagtc 45480  
 agtctgactc tggagcctct attcttatta accaagctgt actgaaagtg cttgatagcc 45540  
 tatacaaat aaggaactgg tgtgagagag catggtgttt tataggagag gtgatgaagt 45600  
 ggactaggaa aggtgtcagt cagtgcactg cctgatgcaa gggcaaagga aggacagggt 45660  
 tgagccaaag caacagattt tctctcagtg ttctttggac agttgggaaa caatgtctta 45720  
 gaaagcatta aacattaag ttgccattag cttgaccagt taaaaagtg aaaagcattc 45780  
 atgaaccgtg atgtcttttt ctttccata cacagttgaa acagttctat gagccagaac 45840  
 ctgatgtact gcctcctctg aaattagaag cttgtattct gacccaagga gatcaggtct 45900  
 ttctacagga accactgggt agccattctt tctctctccc ataaccatta tttttactct 45960  
 taagtaaac taccagccct attgatatgg ttgagcttca gaaagagatg acttctctgt 46020  
 gaaacacctg gtactccag tgaattttta ctcttgactc ttccctgacc catcaccacc 46080  
 ttggttctgg tggtagata tctgcatatc aacacttgac taataatcaa ggcattctatc 46140  
 acttctccca aggagcattt tacctccat taatggtctt ttgattgcaa gtactaaaca 46200  
 gatatacttt agaattggaa gaaggaggtt acccagaagc aggtgaacc aggcgatctg 46260  
 cttcattagt ctggagtgtg tgatttaggc tgagctagaa ctggcattct gttgaacctt 46320  
 cagagaaact gggacagttg gttttctatt ctcatctagc gggagaagaa aactgaaac 46380  
 tctgagtga cttacaacag atgtctcag cctagagaga agctatggtg gtctcccaaa 46440  
 gattccctta acctaaatcc atatgtttgg aatagccttt gggactcaaa ggtgctgctg 46500

ES 2 618 808 T3

ctgctgagtc acttcagtcg tgtctgactc tgcattgacc catagacagt agcccaccag 46560  
gctcccttgt ccctgggatt ctccaggcaa gaacactgga gtgggctgcc atttccttca 46620  
ccagtgltgtg aaagtgaaag tgaagttgct cagtcattgcc cgactcagtg accccatgga 46680  
ctgcagccta ccaggctcct ccatccatgg gatcttccag gcaaagggtc tggagaggat 46740  
ttaatttcac aacctggctc cttgggtatt gtaccagatc agagatagca catttgatgt 46800  
tacattctta ggtgtcagct acttgtgaaa ccactgtctt tgggaaaggc cagaaaacaa 46860  
tgcctctgtt agttccattc tttttttctg ttttgttttg tttttaactc cagattgact 46920  
taatttgtga tgctaataaa taactttatt tagccttata gataaggatt atttgtcagt 46980  
tatcaacagt ttgataggtt atcctttaac aagaatattc agttattatc ttttcttcta 47040  
caggattatc tgctatgttg tattcaacac tgtttggcct ggtataagag cagagtggta 47100  
ccattacagc aagaagaaga ggaggaggaa gagggttctt accaatactt agatgatatg 47160  
ttggagtcga ttacgaatag aatgattaag agtgaactag aggacttcga actggttaatt 47220  
gctaagtcta agctgtgttg agtaatggag gtttttagta gcttactaat ttttatcttg 47280  
tgtcttttag gacaaatcag cagacttttc tcagagcact ggtattggca tcaaaaataa 47340  
tatctgcgct tctctgttta tgggaatttg tgaggttcta atagaatata atttcttcat 47400  
aagtaatttc aggtagggtt tactctaact ctactttagt ttcattttgt gtgtgggagt 47460  
gtgttttctt aacactaaca ataggctagg tatgaacaga ctacagcgca tgacactctt 47520  
agatggacct ctagcctaag accaaactat gttctttcta ccagggaaca tccaagcaca 47580  
tgccaaacag gctcgtgaat tttgtctctc catcaggctt tactttactg aacattcccc 47640  
agaccttgaa cataacaacc cctgatttta atagagaaat tttgattggt ggtagtattg 47700  
aactttcatt ctctgcaatg actgatacaa ataaagggg aaaagaaatg acccagttgg 47760  
gtattaccta ggagtactgt gttaatagtg aagatcgatt catttgtaat attgggtcta 47820  
aagtatgaca tctaaagaag tattgtgatt tccttattac tgtcttgaaa gtaaaccata 47880  
atattctgat gcctgtcctt ggtggactct ttccttttat acagtaagac taagtttgaa 47940  
acaattctga gcttatttat gtgttacaag aagctctccg acatccttaa tgaaaaatct 48000  
ggtaaaggca aaacaaaaat ggccaaccga ccaaccgata gttttttgtc catgaaattt 48060  
gtgtctgac ttctcacagc tcttttcagg taaggttcta acacagggtc taaagacagc 48120  
cttaagggtg ggggttaaaaa cacctactga gggctactga tattacctag tttggattca 48180  
caattcttag catatataca gtaaaaagta agtcaacggg gttgtaattt tcttgaaagc 48240  
agaacacata ggcatttaaa gagatgcttt gaattactaa agggaacatc agaaacagtg 48300  
aactagtgga tgaaaagata ggatagattc caagaaatca acctaagtag catgaaaaga 48360

ES 2 618 808 T3

agggaaagaa aagcttgaat ttaaaaaaaaa aggtgggggt gacaacaaaa aaacattac 48420  
 agaaaagttaa ctaagactga cctttaaatt tcatcaaagt taaaggattg agggaagggg 48480  
 gagaagggga ggtaacgctg agaataatat ttgtagaaag acagccttgg cagtgactct 48540  
 tgggtggggc tgctgggagt ctgtctttta gaactggctg ggtgctattg tgaactgtcc 48600  
 ctagaaaacg taatttcaag tcccagtagc aggggaatct ttctgtctct ttttctctgt 48660  
 ctagggacag taccagaggt catgaagaga gcctgtctgt tctgaggacc agcaatgagt 48720  
 tcatgogcta cgcagtgaat gtggctctga tgaaggtcca gcagctaaag gaaacagggc 48780  
 atgtgagtgg ccctgatggc caaaaccag agaaggtctt tcagaacctc tgtgacataa 48840  
 ctcgtaagc cccacacacc cttagagacc tgttccactt gctgtggcat ctccaagaga 48900  
 ggaaatcgac gacgggggtg gggagagaaa ggtggttga agttgggtag ggagaaaggt 48960  
 ggtttgaagt tcggcatacc caaaggtgga agtgcagtca ctactatgt tggggttttt 49020  
 tcctagtctt gttttggtgt ggattgttgg ccacatataa aatgttaatc taataccagg 49080  
 aataaaaag gatattacat aatgactaaa taattcatca agcagacaga acagttttaa 49140  
 atgtatatgt acttaatagc acctaataac agcttcagaa tacttaaggc aaaaatgta 49200  
 atactgaggg agaaatacac aaataataat ctacctctct cagtaatcag tagaattaga 49260  
 tagaaaatca gaaaggatgt agaagactcg aacaacacta tcatccagct tgactttaat 49320  
 caatatttat agaacattaa ataagtattt aagatagtga gttattgcca gaatcagtgg 49380  
 aacagatggt tcagaactga tctacacaag tatggtcttg acttttgaca aaggtgcaa 49440  
 ggcaatggaa tgggaaaga aaagtctttt caaacaggtg tttctggaac aattgtacag 49500  
 gaatatgtga aaaaatgaaa ttaaaagaca ctgtttgaa gaaaagctat gcccaaceta 49560  
 gacagcatat taaaagcag agacatgact atgccataa aagtctgtct agtcaaagct 49620  
 acggtttttc tagtagtcat gtatggatgt gagagctgag ctataaagaa agctgagtgc 49680  
 caaagaattg atgcttttga atcagttggt gtggtgaaga agactcttga gagtccctg 49740  
 gactgcaaga tcaaaccagt ccgtcctaaa ggaaaccagt cctgaatata cattggaagg 49800  
 actgatgctg aagctgaaac tccaatactt tggccatctg atgtgaagaa ctgactcatt 49860  
 tgaaaagacc ctgatactgg gaaagattga aggcaggaag agaaggggaa gacaggatgt 49920  
 gatgtttgga tggcatcacc gacttgatgg atatgagttt gtgcaagctc tgggagtgg 49980  
 tgatggacag ggaagcctag catgtgcaa tctatggggt caciaagagt cagacacgac 50040  
 tgagcgactg attgaaaaa aaattgaact ttgatccatt tctcatgta taacaaata 50100  
 ttgaaatgaa tcagaggcat aagtataaaa ccaaatattg taaaacatct agaagacaga 50160  
 aaaaacctta caacctgtt ttaggtaaaa aatttcttag gtataatacc agaagcacia 50220  
 tcaatatttt ttttaattt aactctgttc cttgaaaaac attcctaagg aaatttaag 50280

ES 2 618 808 T3

acaagccaca aattaacagg aaatatttgc aaaacacgtg tctgatgatg gactggtaac 50340  
cagagtatat aaagaactca aacttggtta gaaaacaatc aaattgagaa aatggataaa 50400  
gtgttttaac agacacttta ccaaataaga tatatagatg gcaaataaga acatgaaagg 50460  
gtgatcaaca taattagtca ctaggttagt gcaaattaa atcacaatga gatatcacta 50520  
aacacctaat tttttttctt ttaaaaattt acttatttgt ttaattgga ggctaattac 50580  
tttacaatat tgtgggtggt tgcacatcat tcacatgaat cagccatgag tgtacatgtg 50640  
ttccccatcc tgaaccgccc cccctcccc tatcccatcc ctcaagggtca tcccagtga 50700  
ccagccctga gcaccctgtc tcatgcatcg aacctggact ggcgatctat ttcacatag 50760  
ataatacaca tgattcaatg ctgttctctc aaatcatccc acccttgcct tttcccacag 50820  
agttcaaaag tctgttcttt atatctgtat cttttttgct gtctcacata tagggctact 50880  
gttaccatct ttctaaattc catatatatg cgtaataata ctggattggt gtttttcttt 50940  
ctgacttact tcaactctata ataggctcca gtttcatcca cctcattaga actgattcaa 51000  
atgcattctt ttaaatagct gaataatatt ccattgtata tatgtaccac agctttctta 51060  
tccatttgtc tgccgatgga catctagggt gtttctttgt cctggctatt gtaaacagtg 51120  
ctgcgatgaa cattggggta cacgtgtctc tttcaattct ggtttcctca atgtaaacac 51180  
ctattaaaat gcctaaaagt ttagattgac tataccaaag tgtgtcatg gatgtggaag 51240  
aatttaaact ctttgTTTT tggTTTTta tgtttattta tgtatttatt tttggctacc 51300  
ctgggtcttc ttgctgtgcg ggcttttctc tagttgagtg agagggggct actctagttg 51360  
aggtacacgg gcttctcggt gccgtggctt ctcatgttgt agaggacggg ctcttgagca 51420  
cacaggcttc agtagttgca gctccgggct ctagagcaca ggctcaagta gttagttgct 51480  
ccactgatg tagaatcttc taagatcagg gatcaaaacc aggtctcctg attggtaggt 51540  
ggattcttta ccaactaagcc tccagggatg cccagaattt aaactctgat acactgttga 51600  
cataaatgta aaatgggtgca gccactttgg aaaataattt gtcagtttct taaaaagtta 51660  
agcacacacc tatcttacgg tacaccatt ccaccttct atccgtgtcc tccatctggt 51720  
cagttcttct ccccagtag ctaaatact tttagtgtct tgtgtaaaga attcttttat 51780  
tcctgtacag caatatgaat atagcttctt atgctcaacc ctaccctctt cacacaaaag 51840  
cttttccagc atoctgcttt atttatttat tacatttaac actgtattct ggacatctgt 51900  
attctacagt aatcactgta ttctgggaaa tttttttata tcagttcaca gagaattttc 51960  
athtagctc tgaagttttt tttccctgac agatcaaaac ctgaattctt actggtcatt 52020  
ttacctttaa acatcactgc attcagtggt cttgggtggct agaagcctat cccaaataac 52080  
tgctgaagca gaaagctgag tgtgtgtcta gtgaaacatg acctactagt ccaaggcctt 52140

ES 2 618 808 T3

aagcttcccc aactcttttc ttttgcacct tttctttttt ttccccctgc tcccttttaa 52200  
cctcctgtgg cctcttgggt cctaaaggct aatttgactg tcaactgtggc caggatctta 52260  
ttctcctatg cctctattag cttagtattc ttaaagatgt ctcaagatgca gagagtgtctg 52320  
ggcatgggaa gaggaagaag ggcactttag ccccaactg tgggtgggagg ggcagggaa 52380  
gctcaataa cagcccagac ccaggaacct ttggccctta atgagggcat ttgagaattg 52440  
aatcataggc tatatttaag aaaagaatca gtaattcagc tcgtaacttt ggacttactt 52500  
ttatgctgtt tttcagtaga gtaccacttt agatccaggc atatgtttta gtaggtgatt 52560  
tgtttagact tgcaaggcc tagagetctc ttagtctgat agcacctagg tctgtctttt 52620  
gaatgtttct ataatacct aatgatctcc agtttgtgca gatgttatcc tggacatcta 52680  
agatttgac ggaaaacagt tgcgtaagt ttccctgcat atttcctttt tcaggtttat 52740  
ataaatcat cagcaccaaa caacatttag aaaattacac attcaccgga gtatccaaaa 52800  
cttcaatac acaaaaccag cccaagggt tggtaagaat acagtgcagt tgaacctctc 52860  
attcactgct gctggagggt tcagttggtg taaccactct gggaaattat ttagcaatac 52920  
ttaactacta aaattaaaca taggcttacg atcaagcagt tccactccca gcataagcag 52980  
gtgggaaaat tctcacagca gtactgttct aataggcaaa accaaaccca gacgtctgtc 53040  
agcagtcaa tgggtcgagg ggttgactg tgcgcgcagt gggacactgg acggcgggtgg 53100  
gagtgaacag actccactga cacgtgacat ggaggagtcc ggcgcacacg aactcagca 53160  
gatggcagac acagacagag gacttactgc atggtgctac ttagatcgag ttcaaatca 53220  
gacaaaactc gatatgaggt tacaaggcag aatgacagtt tccttgggtg ggaggggagt 53280  
gtcctgggggt gctgatattt cttgaccogt atgctagtta tatgttgaca gtgactaata 53340  
aatgggaaac atccccctca tttgcacctg tgggtcgaag tgtaccttg tggaccogct 53400  
gcctggggtg gagtgtgtgc agcatgggga tgttgtgcct gaaacatgac aggctagcat 53460  
tccagccagc ccacccccac ccgctacagg actgacttgg gttataactg agttttcttt 53520  
ccttctact cctagaggat gcctcctttt gcaaggcat gctgagtttg ctcttcaacc 53580  
tccatgtttc gtgtaagagt cctgttggtc tgctgcgtga cttgtcccag gatatccatg 53640  
gacttcttgg agacatagac gaggtactgt agtgagcctt cagtatggag ccctgagttg 53700  
ggagtagagg ccaggggaaac agccttactg tcattacatc tcacctctct ttccgttccc 53760  
aggatgtgga agtgagaaa acaacaact ttgcattggt gaatttgaaa acagctgccc 53820  
ctactgtctg tgtaagtgtt gatccctggc acttgggaaa tagccttgtc atcccttcca 53880  
ttttattccc tgtgaggagt gaattacagt ggctaaagtc ctgaggcctc taacccgccc 53940  
actggtggcc gtggetatca tgttacacca gcagctgtgt gcagtgagcc atgccaggcg 54000  
ttttttctt tcacagctgc ttgttctgag taaagctgag aaggtcctag aagaagtgga 54060

ES 2 618 808 T3

ctggctgac accaagctta agggacaagc aaatcaaaaa atcataccag gtaacatggg 54120  
 ttgagggagg ggttccagga attgtgatca aagcaaagcc aactaaaacc tgaactggaa 54180  
 gagacataaa ggcagagccc ctgagctctg tctgtttggt tgtgctagac ttcctaagta 54240  
 atgaaagtag aagatataat tattaatgta ttctgcatcc agacttccta gttaatgatg 54300  
 tttagttggt ttctaaatct ctttgacttg aactagaaaa taaggtcagt tgggtttgaa 54360  
 tgtgctaatt aacttcattt cctttcagaa gaggcctctt ctcaggcagc cctaacaaac 54420  
 catcccatgg agaaaaccac catcatacag ttgggaactc tgctcacatt tttccacgag 54480  
 ctggtgcaga cagccctgcc atcaggcagc tgtgtggaca ccttgtaaa ggaccttggc 54540  
 aaaatgtaca ccaactctac agcacttgtc aaatatgtga gtatcggaga gtcagtcacc 54600  
 accatcattc tgccccaccc agccaggaca ctgcccctgg tgctgaacac ccagggcag 54660  
 aaccatgtc tacatctctg caagtcacag tttgaccagt agatggcagg tgactccaca 54720  
 ggcctggaaa taacagttga ggcataattc taaatctggt tttagagctc catatttctt 54780  
 tagcatatga gcatgttgct catatgattg agtataatga atgtaaagtc ctcttaattg 54840  
 agtataattg agtataaatg ccttttcaaa caccttctaa gactcagtct aaactttagc 54900  
 tatagaatth aatctgattc caattacaca aaaagttaga caatttcaga ccagtctgga 54960  
 caccgaaagg gtatttgtcc ttttaacaagt aggtgttaaa tgcctcacag gtcaggtaca 55020  
 cgagttagga ataagtttat tttttgaaaa tacaaggtat acttgccttg agtttaagtt 55080  
 aatgcttctt agtatccgtt aacaagaaac tttttttgta tttgcagtat tttgattctc 55140  
 agcagacatt caagagtgtc aggaactacg taatttagat ccgattctag caatgacca 55200  
 cattaactag gaagggcacgg acaaccaaaag aaagatggtg gaccgcctca caccatgtac 55260  
 ccaaacagca gcgctgccat ttctgagaag gtgcccctct ggctatagtg tgtggctaac 55320  
 tagcttctgt ggtagaaata cggagaacct ctataatctt tattggcttt ttctaaaaga 55380  
 aaaacagcaa agtcattggc tttctagatt cagggactat caccctgaag gatttttaaa 55440  
 gcaataaatg gaacaagtca gaaacttaaa tctttcattg cctcctgtct gggaagcttt 55500  
 ggagcttagg ggagggaaaa aaggaagcct ggagtcttaa gattctgcac gaatctgggt 55560  
 agcttatttt cttttcctct ctccagccag agcaatagtc atacaccatg tgctcactga 55620  
 gtcactacct gtagtttcat gggacatctg tgtaggaata gcattctaaa tctggattcc 55680  
 caggtggctc agtgataaag aatctgcctg ccaatgcagg aaacgtacga gatgcaggtt 55740  
 caatccctgg gttggaaagt atccccagc gtaggtaatg gcaaccact ccagtttct 55800  
 tgctgggaa atcccatgga tggaggagcc tgggtggcga cagtcctatg ggtcacagag 55860  
 ttggacatga ctgagtatgc atgcatgtaa gattccaacg ctttccccta gaactttatg 55920

ES 2 618 808 T3

aaacctttga gagaagtggg tgtcctgcca ttgcctaata ctgaatcttg gaatcttttg 55980  
 ttagtatctc cagggtgatc agccctccac aggaattccg aaaaatatgg aaaaactggt 56040  
 gagttgagaa tgcctttcct aggaatgggg aaagcatctt attcctacag ttactgaatt 56100  
 cttctcctt tgetgcagggt gaagctgtct ggttcacatc tgaccctct atgctattcg 56160  
 tttatttctt atgtacagggt aagtgattgt ctgtatcaca gtgtatcttc aagtgagaaa 56220  
 ggactccttg tattcccagg ggactgatca ctaagtttga tttagagaga aaaagtgttt 56280  
 ggtatgcttg cacttggagc agaggagaaa catgcatcct taggctcagt gacttggctc 56340  
 atttctgggt gattccaaac ccactccttt gggaatgtga gtgaagtagt agcaggcatg 56400  
 gtgaggctaa atgaggtaac ttgtgaaaag tgcttaacac aacaccaggc aggtgttctc 56460  
 taaatatttg ctgttccaat aaaatgaaca tgacctaga gcatcatttc ccaagctgtc 56520  
 agacataagg ccaaaaacag aaaggtaag attccgagct tctgatatag ggggcgtggg 56580  
 tttgatcact ggttggggaa ctaacatccc acgtgctgtg tggtagcgcc agaaaaggg 56640  
 gcaaagctga ggttcgaact gggttctttg actccgtgac agtggctctgc aaactttctg 56700  
 caaagggcc a gatgtaaat gctctgggtt ttgcaggcca tagagtcact gtcacaactc 56760  
 aactctgcc ttgtggaata aaagcacc a tagtcaatat acaatgaagg agcttggctg 56820  
 tgttcagtga aacttctgaa aaacaagcag gagctggatt tggcctcttg gttgtagtgt 56880  
 gccagccct gctctggaag catactgac actcactgac ttgtaaaatg ctgggaggtt 56940  
 tggggttttg tgtttgacc attctcaagc ttttctctg cttatcacta ggcaccttc 57000  
 agactatctt tttttctaca ttacacaaaa actggtttat gtattcttc ttggatattt 57060  
 ctcccctct caatctgtgt ttgacttaa gccttattt acaaatcagc tgatccacag 57120  
 gcactttttg tctttgtgag atgtgcttaa tgagtcaaga gcccaagggt ccattaactc 57180  
 tctccaactt ttatctagaa atctggattg catttgccac atctttcaa gagctgctta 57240  
 ttctctttta gctcctttt tcccatagcc ttggatctca gtgagaagaa agcagtgaaa 57300  
 gccattgctc caaaaccct agcttagcat cctgctcagg actgtatacc tttaaaagat 57360  
 acttctcttc ccactacagt tttagtctg cctgaatcag cagaaacagg ccatagctgg 57420  
 gattgattta gggagtttca acaaggtccc atctggggt acaacttttag gaagatggct 57480  
 cacttccat ttggtcacat gagttctact acctgtctg cttctctgcc cctcccctac 57540  
 aaagtattca ccctctacc tgccttcag ggccaaaaat aagtttcttc acaccagcat 57600  
 ctctgggatc cctacatttt cttattttcc agaacatgcc atgtgaacca agcctcctct 57660  
 ctctcacatg gctgtagtag tgtgatttct ctctgtttgc aggcctctgt ttttaactgt 57720  
 tagttgtccc atgggcccgt gtctgtcatt cctagagggc acagaactcc ccttcaagta 57780  
 aaaggttctt gtttgtgtgc ctcacacttg ggtggtctct gcctcacgtg tccctctct 57840

ES 2 618 808 T3

cctgccttat cagaatcctg tacttcctgg tccccttctt gattgttcct ttctccagga 57900  
 gccctttatt ttgattatct gcaacatagg gaaacaaagt gtttctatga cctttaaacc 57960  
 gtcctggagc ctgtaaccac ttgtcatgtg agacacatgg ctctgagaac aacctctcca 58020  
 gcttcctatc ttttctctag cccttttagc gaatatccca gtagtgaaca cctagtccca 58080  
 ctccccctt gacagttctt tgtagctcat gagtcccttg gctgccctag tgtaataaac 58140  
 ggtgggtcct aacctcactt ccctgtgata gacccatcca agagcaagac tgtaaatctc 58200  
 ccaacaacaa aaagcgggaa aatatctgag gattatgaag tgtcccagaa tgtttcccat 58260  
 tgcccagcat ctgcttcagg agaattctct caccagact tggcccccta agagttctcc 58320  
 cgttatcgct ataatcatcg tattagaaaa ttaccactag cctggtagct ctacagaaaa 58380  
 accttcagga atgagagaac ttgtttcctt ttcttttagaa caagcacagt aggagcctaa 58440  
 aatgtaccgg agaaaaggag aaaaccgctg ccggccccac agccatcgta agttgctgac 58500  
 agtgaccaag acgtggccac tgggaattcc ctgggtgtcc agtgggtggg actctgcgct 58560  
 tccactgcag gggggcacca gtttgatccc tggccaagga actaggatcc tgcctgacct 58620  
 gcagtacaac aaaaaaaaa aggttgctaa tgaaccttga aaatacgta agtaaaagaa 58680  
 gccagtcgga caaagactag gtgttatatg aatccattta tataaatgc ccagaaaagg 58740  
 caaatctaaa aagattagtg gttgcctaga actggggagc aggagtgggt aggggatgt 58800  
 tagagaaact ggaaggtgc ctgctaaaat gggatatagga tttcttgtgc aggtgggttg 58860  
 tgtgaaaatg ctgtaaaatt atggtgatgg ttatacaact ctgtgaatgc acaaagaac 58920  
 acacacaaaa aagcatgcaa tataatgggt aaatggctgg tatgtgaatt acatctcagt 58980  
 aaagctgggg aaaatgtgct tatttgtgta tggctgcttc tcaactcatg gactttgttc 59040  
 aatggaaca tcttttctct ctgtatatgc tctattcagg aagaccagc aaatctttaa 59100  
 ctctcaaaa atagaaatag cttaggataa ccactgggaa ggagctgatt ttaggaaaag 59160  
 ttagtgagtg caaaaggtgc cccttaaagg atgtgaaaga ttggtgccgg aaagtggatt 59220  
 ctccagggtg ctgctggcaa agtaagaatt gagtccctctc tcaaggggaa catttagcaa 59280  
 taactgttca catgcaccag tctttaatgc agcaattcta cttgtagaat atctctattg 59340  
 tcaaggcctg tgtatattca gtccatgtaa tgttgtaagt aaaagtgaac tactgggaaa 59400  
 actaagatgc ccacaataga gggctggctt ttacagtata tttatactgt agaacaact 59460  
 atgcagacat gaaaaaac aaagctaaat gttcagatac agaattctaa gataatgta 59520  
 aagaaaaaaa agatgtaaaag tgtcttcatt tgtagtttaa aaaatataaa aacatgtcta 59580  
 tatgcataag aaacatatgg aaggatctac aagctacaat tcaagttgag gggagagaga 59640  
 atgcagccta tgaaaacgca tctgtagact agagcgggag cagagccagt gcagaggggc 59700

ES 2 618 808 T3

tcatcatcac	aagaatccca	agtcagagag	gcagccagac	accacacca	cgccctcc	59760
ctcagccagc	ctctagaaaa	cacagttta	ggaattaca	gtagaaagga	ttaattgcca	59820
tctccattag	catttaggtc	ctttgatgaa	actgaactgt	caaaaaaaaa	tcttaatgac	59880
tggtgtataa	gtaaaactgc	atttcattgg	aagttagact	ctcttccct	caaagccaca	59940
agcagttctg	ctataggcag	tttcagagca	ctttaccacc	cctgaacccc	aaatttaggt	60000
cttctcttct	ttgccctgta	ggccagagct	cttcgggaaa	ccaagccaat	tcctaattct	60060
atctttgcc	ttgaacagta	tgaaaaattt	ctcatccacc	tttctaagag	gtcaaagta	60120
agcatattct	gtaatttttc	tactgatttc	cacttagcct	gtgaggggac	ctggcaaact	60180
gaagcaacac	aactgcactg	gggggaggcg	actgcgtttc	ttttgtttct	ttgctatttc	60240
tgatctgatg	gcctgaagcc	aaacattgac	acaggggacc	tgatgtgaag	tctagtgggt	60300
gtgtacttgc	ttctctagga	actgaaggg	ttatccggga	tggttaggc	agtcctgggc	60360
aggttttatt	ggtggcaaac	tgtgcctgtg	tttacaatcc	tgtcccaggt	gaacctgatg	60420
aagcatataa	agctcagcac	ctcacgagac	ttcaagatca	agggaaacat	cctggacgtg	60480
gttcttcggc	aggaggagga	tgaaaatgaa	gaggtcagtg	cctgctcaga	ctagagtgca	60540
ggaggcttca	gctgccctcc	tggtggctg	tcagtagcct	gtcagggagc	agccacagag	60600
aaagagccaa	aagtggttca	aagacgaaac	taagcattct	caagagaaag	gttgtaaacg	60660
gtgaaccatc	cccgaagttt	cccagccttg	tataccttta	gggtggacat	ttccagaaag	60720
ggaatgttga	aaacaaggtc	ttactgtggg	tcttctcccc	ataacctttt	aaaccattgg	60780
aaaattatga	gcctaagcac	tctggctcag	aaaccagttt	ttccctcttc	taccatgctg	60840
tcattcaaa	tagggccact	actctgaatg	agggctcagca	catttcttag	cctcctttcc	60900
cctctgctga	gactaaaggg	agaggaacag	cacgctatga	gccctacagc	atctctgaag	60960
cagaaccocag	tgtttccctta	cctctggtgc	ccagaatttc	tatcacctta	catatatcca	61020
agataaaactg	gaagttgaca	tcaaccaccc	tggtattcta	gcttctcaaa	aaatcctgaa	61080
tctacattct	tccatttacc	acactetaag	ccataataca	cctggccctg	tccactgct	61140
ctgcctccct	ggcatttgag	ttcaggggag	ttctgcagca	tcttgatgcc	ccttctctgt	61200
caccgtgttc	cctgcgtcat	tacagaagtc	caaaggaag	gagtcagcac	caccttgctc	61260
tgctgcagag	cttgccccc	tctccaacag	ttacctccg	tgagtgggac	gggggagaaa	61320
gcatgaccaa	cacaggcttt	gatgagaaga	taaaggattt	ctgtttttat	ttccactgcc	61380
tctgaacag	cttctcatgt	tacagcgtta	cttctctccc	cttctagggc	actgcatcag	61440
agcatgaggg	gcagaacaaa	gaaccagcca	agaagaaaag	gaaaaaggaa	atgaaatgcc	61500
tgagttaatg	tgaactttgg	ggcttctgct	ttctttttac	ccaacaagca	acaatgcccc	61560
cttgcctgc	tgccctgcacc	acattggcat	cttggttctg	aactcaattg	caccttcagt	61620

ES 2 618 808 T3

ttagaggcaa tcattcttgg caggctctgc tactgaaaaa tggtggcct caggccagcc 61680  
 cttttgcaaa aagcagagct gaaagcctga gttttaggag cctgcactgc cccaatgaag 61740  
 ctccatggga gaaatacag agcctccagg cagggtata gtccaggctg gcttcatttc 61800  
 tccagggagc ctttggtgag ttcaattatc tggtaaatac ccagcgcttc acctgaaaaa 61860  
 tagtgcaatt cgttaggatg cccctccagc aagcagtcag aagtgagaaa cgcttaatgt 61920  
 taaggtcaaa aaggattgcc aagaatggta gggatcatatt tggggaggat ctgttttctt 61980  
 tatttataaa atgtttgtct tagatacatt ttaaatagac ttaagcttt ctaatttgtt 62040  
 tggcattcag agcataatct tgtcacctaa gaaccactg tgactttaa ataaatctcg 62100  
 tttaaatctt ttgtgtgtgt gtgtgtgggt aaagaagaaa gaaaccggag tcaaacactt 62160  
 cgtttactag gaacatcttt ctagaaacac atgcctttgt gatctgaaca ttatgctcac 62220  
 tttggactca gggcccgta taaaccgaac cagcccagta catagcccaa gataggggtt 62280  
 acctccagc cccaagcct ctgttctctg agaccacttt ctagtccacc tcccgtccca 62340  
 tgtgtaataa ggaaggaag tgttctgctc a 62371

5 <210> 3  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> secuencias artificiales

10 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..18  
 <223> /tipo\_mol="ADN"  
 /nota="Cebador"  
 /organismo="secuencias artificiales"

15 <400> 3  
 tgtagccca gcagagga 18

20 <210> 4  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> secuencias artificiales

25 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..21  
 <223> /tipo\_mol="ADN"  
 /nota="Cebador"  
 /organismo="secuencias artificiales"

30 <400> 4  
 attctgaatc cactagatgt c 21

35 <210> 5  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> secuencias artificiales

40 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..22  
 <223> /tipo\_mol="ADN"  
 /nota="Cebador"

```

/organismo="secuencias artificiales"
<400> 5
5 gcacacacct atcttacggt ac 22
<210> 6
<211> 22
<212> ADN
10 <213> secuencias artificiales
<220>
<221> fuente
<222> 1..22
15 <223> /tipo_mol="ADN"
/nota="Cebador"
/organismo="secuencias artificiales"
<400> 6
20 gggagaagaa ctgaacagat gg 22
<210> 7
<211> 24
25 <212> ADN
<213> secuencias artificiales
<220>
<221> fuente
30 <222> 1..24
<223> /tipo_mol="ADN"
/nota="Cebador"
/organismo="secuencias artificiales"
35 <400> 7
agtcccagtg tggctaagga gtga 24
<210> 8
40 <211> 27
<212> ADN
<213> secuencias artificiales
<220>
45 <221> fuente
<222> 1..27
<223> /tipo_mol="ADN"
/nota="Cebador"
/organismo="secuencias artificiales"
50 <220>
<221> variación
<222> 10
55 <223> /reemplazar="n=ZEN\231 – inhibidor interno"
<400> 8
60 ccattccacn cttctatcc ggtgct 27

```

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para determinar si un animal bovino está afectado o es un portador del síndrome de braquispina (BS) mediante el análisis de su ADN genómico, comprendiendo el método las etapas de:
  - 5 a) extraer el ADN a partir de una muestra de material biológico que contiene dicho ADN genómico obtenido a partir del animal bovino,
  - b) determinar el genotipo de dicho ADN para una deleción en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1, en donde la deleción elimina los exones 25, 26 y 27 del gen FANCI bovino, y
  - c) determinar si dicho animal es portador de la mutación braquispina.
2. Un método para determinar si un animal bovino está afectado o es un portador del síndrome de braquispina (BS) mediante el análisis de su ARN genómico, comprendiendo el método las etapas de:
  - 10 a) extraer el ARN a partir de una muestra de material biológico que contiene dicho ARN genómico obtenido a partir del animal bovino,
  - b) determinar el genotipo de dicho ARN para una deleción en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1, en donde la deleción elimina los exones 25, 26 y 27 del gen FANCI bovino, y
  - 15 c) determinar si dicho animal es portador de la mutación braquispina.
3. El método según las reivindicaciones 1 o 2, que comprende adicionalmente, determinar si el animal bovino: a) no está afectado, b) tiene braquispina o c) es un portador de la enfermedad.
4. El método según la reivindicación 1 a 3, en donde la etapa b) de determinar el genotipo comprende adicionalmente marcadores genéticos que están ligados con el locus de braquispina.
- 20 5. El método según la reivindicación 4, en el que la etapa c) de determinación comprende adicionalmente un análisis de ligamiento o un análisis de asociación.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la muestra se selecciona a partir del grupo que consiste en sangre, espermatozoides, raíces de pelo, leche, fluidos y/o tejidos corporales, incluyendo células nucleadas.
- 25 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el animal bovino se selecciona a partir de la especie *Bos taurus*.
8. El método según la reivindicación 7, en el que el animal bovino se selecciona a partir del grupo que consiste en una raza Holstein, Frisona y cruce de Holstein-Frisona, Frisona británica y/o Frisona holandesa.
9. Uso del método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la realización de una selección auxiliada por marcadores o una selección genómica para incrementar la fertilidad en dicho animal bovino.
- 30 10. Un método para la detección de la mutación braquispina que comprende:
  - a) amplificar el ADN aislado a partir de una muestra obtenida a partir de un animal bovino con cebadores específicos para una deleción en el intervalo entre las posiciones de nucleótidos 51691 a 55020 de SEQ ID NO: 1, en donde la deleción elimina los exones 25, 26 y 27 del gen FANCI bovino, y
  - 35 b) determinar si dicho animal bovino es portador de la mutación braquispina.
11. El método según la reivindicación 10, en el que los cebadores específicos comprenden la secuencia de nucleótidos como se muestra en SEQ ID NOS: 5 y 6.
12. El método según la reivindicación 10 u 11, que comprende adicionalmente los cebadores específicos como se muestran en SEQ ID NOS: 3 y 4.
- 40 13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende adicionalmente la etapa de:
  - a) i) marcar el locus de braquispina con una sonda específica de la mutación.
14. El método según la reivindicación 13, en el que la sonda comprende adicionalmente un fluoróforo.
15. El método según las reivindicaciones 13 o 14, en el que el fluoróforo es 6-carboxifluoresceína (FAM), hexaclorofluoresceína (HEX) o isotiocianato de fluoresceína (FITC).
- 45 16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que la sonda comprende adicionalmente

un desactivador de la fluorescencia o un desactivador de la fluorescencia interno.

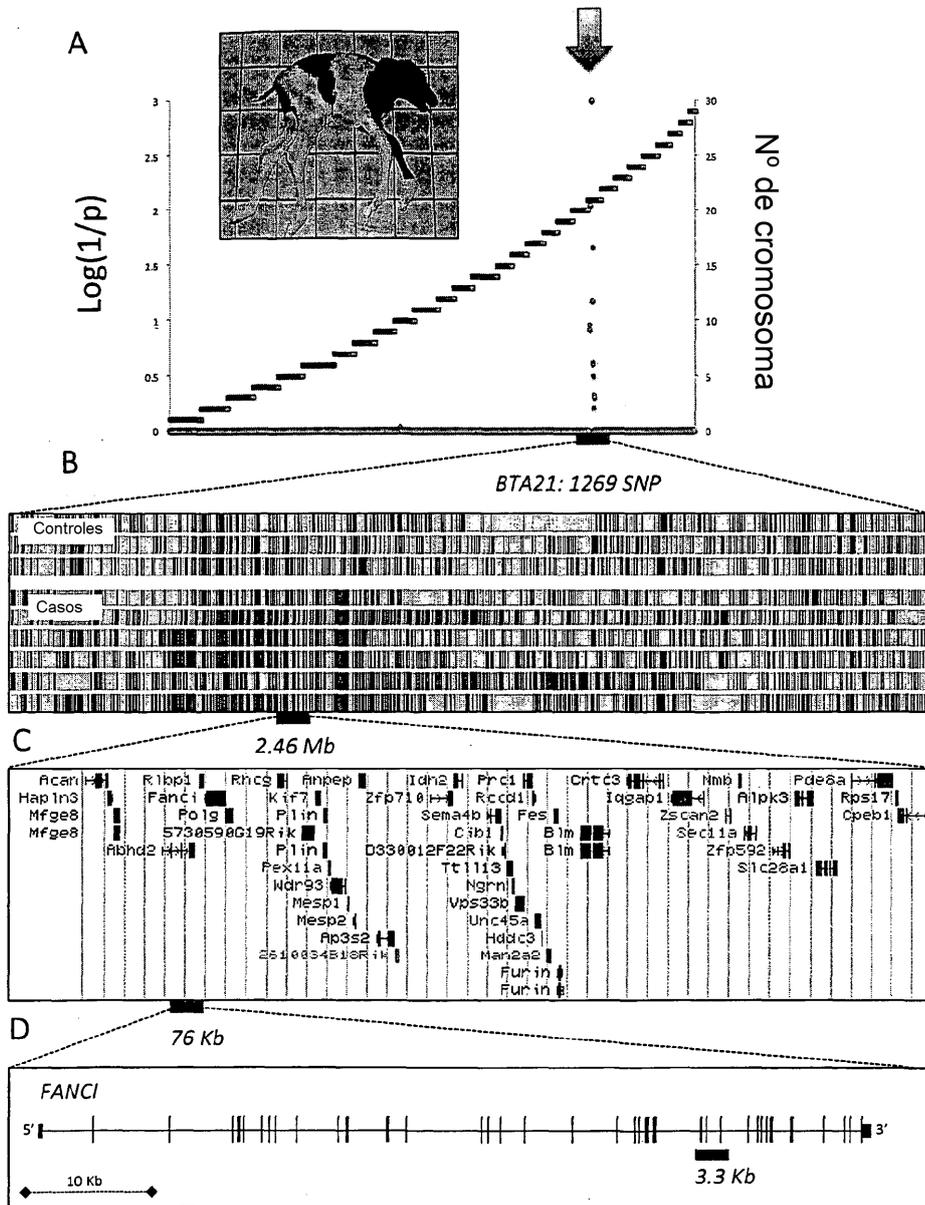


Figura 1

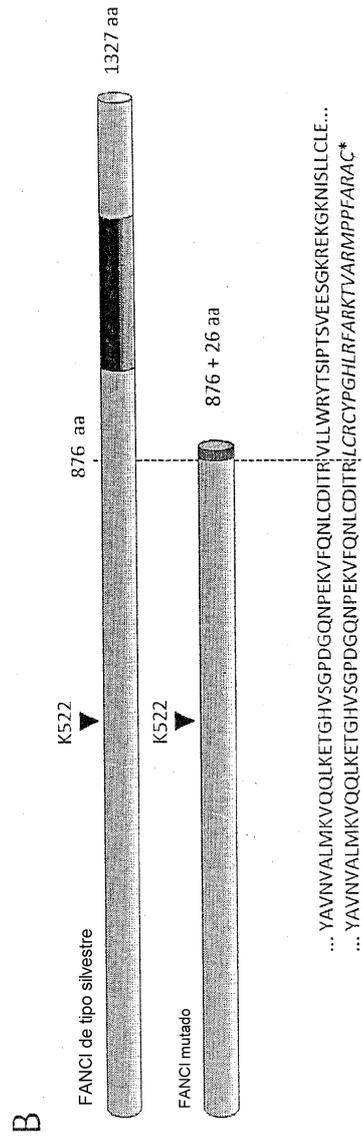
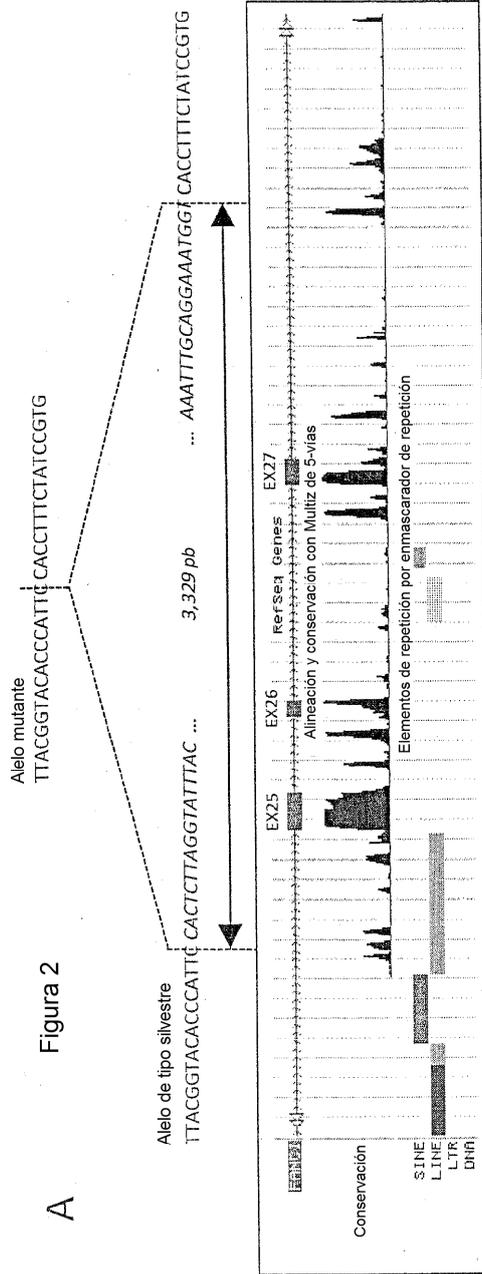


Figura 3

