

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 116**

21 Número de solicitud: 201531891

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.12.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.06.2017

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12
DE OCTUBRE (25.0%)
Avda de Córdoba, s/n CAA 6ª Planta Bloque
28041 Madrid ES;
FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS (CNIO)
(25.0%);
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA (25.0%) y
FUNDACIÓN INSTITUTO DE ESTUDIOS DE
CIENCIAS DE LA SALUD DE CASTILLA Y LEÓN
(25.0%)**

72 Inventor/es:

**PEREA GARCÍA, José;
GONZÁLEZ SARMIENTO, Rogelio;
URIESTE AZCORRA, Miguel;
RUEDA FERNÁNDEZ, Daniel;
ARRIBA DOMÈNECH, María;
GARCÍA HERNÁNDEZ, Juan Luis y
PÉREZ GARCÍA, Jéssica**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **BIOMARCADOR PARA EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE CÁNCER
COLORRECTAL DE APARICIÓN PRECOZ**

57 Resumen:

Biomarcador para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de cáncer colorrectal de aparición precoz.

La presente invención proporciona un nuevo biomarcador para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer colorrectal de aparición precoz, el gen NOMO-1 o cualquiera de sus productos de expresión. Así, la invención también se refiere a un método in vitro de diagnóstico, pronóstico y seguimiento de cáncer colorrectal de aparición precoz, en el que es necesaria la cuantificación de dicho biomarcador en una muestra biológica que comprende células tumorales.

ES 2 619 116 A1

**Biomarcador para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de cáncer
colorrectal de aparición precoz**

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere en general al campo de la biomedicina, particularmente a la predicción de cáncer, la detección, el diagnóstico, seguimiento y tratamiento, y más particularmente, a métodos para detectar cánceres colorrectales de aparición temprana o precoz (CCRp) sobre la base de la menor expresión o ausencia del gen *NOMO-1*.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

El cáncer colorrectal (CCR), específicamente el CCR de aparición precoz (CCRp) presenta una incidencia del 2-8% de todos los CCR, y en las últimas décadas ha ido en aumento, alcanzado cifras de incidencia de un 11% dentro de los cánceres de colon, y de un 18% dentro de los cánceres de recto (Ahnen DJ, et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(2):216-24). Su impacto a nivel poblacional es innegable, y hasta hace poco subyacía la idea de que este subgrupo de pacientes que presentaban CCRp, dentro del grupo general de pacientes que presentan CCR, venía originado principalmente por formas hereditarias de CCR. Sin embargo, los últimos estudios rechazan estas teorías y proponen la implicación en la aparición de CCRp en este subgrupo de pacientes, a la estabilidad de secuencias de microsatélites (EMS), entendiéndose por microsatélites pequeñas secuencias de ADN no codificantes repetidas que se encuentran en el genoma de los individuos (Perea J, et al. *World J Gastroenterol* 2010; 16(29): 3697-3703; Perea J, et al. *J Mol Diagn* 2014; 16: 116-26). Más aún, el CCRp en sujetos jóvenes, excepto en los casos donde el componente hereditario es la principal causa de la enfermedad, está asociado a la Inestabilidad de Microsatélites (IMS), constituyendo estos pacientes un subgrupo específico dentro de los pacientes que padecen CCR global, por lo que determinar cuáles son los marcadores y mecanismos moleculares subyacentes se convierte en una necesidad primordial.

20

25

30

35

El CCRp ha evolucionado desde la controversia de su historia natural y pronóstico, hasta la caracterización de una importante heterogeneidad dentro de este grupo (Losi L, et al. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2280-2287). Además, se ha propuesto que la

edad de aparición podría ser un criterio con un peso mayor a la hora de subclasificar el CCR (Perea J, et al. J Mol Diagn 2014; 16: 116-26). La mayoría de los estudios concluyen que hay características diferenciales dentro del grupo de pacientes que padecen CCRp, no solo desde un punto de vista clínico, sino y más llamativamente, de acuerdo con algunos aspectos moleculares diferenciales: alto grado de hipometilación de LINE-1 (Antelo M, et al. PLoS One. 2012; 7 (9) :e45357); y mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas y genéticas (incluyendo algunas variantes de susceptibilidad), pudiendo indicar cierta predisposición familiar, o herencia (Giráldez MD, et al. Carcinogenesis. 2012; 33: 613-19; Giráldez MD, et al. Clin Cancer Res. 2010 16(22):5402-13; Arriba M, et al. Mol Carcinog. 2015 Mar 25); o rasgos singulares, como el mecanismos de mantenimiento de telómeros (Boardman LA, et al. PLoS ONE 8(11): e80015; Kirzin S, et al. PLoS ONE 9(8): e103159). Aparte de estas aproximaciones, hasta la fecha, no existe ningún marcador molecular o genético que se pueda asociar al CCRp.

La heterogeneidad fenotípica y genotípica de los pacientes que padecen CCRp, surge claramente de los estudios clínicos. Los resultados obtenidos en diferentes estudios clínicos ponen de manifiesto que se pueden distinguir dos entidades distintas, (1) un subtipo hereditario, por lo general con agregación familiar, que representa un porcentaje relativamente bajo de los casos, con las características clínico-patológicas específicas del síndrome de Lynch, y (2) un subtipo "esporádico", a menudo sin antecedentes familiares de CCR, con características de ubicación e histopatología distintas a los individuos clasificados en el subgrupo (1). Además, existe una variabilidad significativa en los mecanismos subyacentes al desarrollo de CCRp y, sin duda, es una gran preocupación para los médicos y oncólogos, específicamente de cara a la identificación de métodos de prevención, diagnóstico y manejo clínico de la enfermedad. En este sentido, no existen en el estado de la técnica marcadores capaces de diagnosticar de manera efectiva a este subgrupo de pacientes que padecen CCRp, dentro de la población global de individuos que padecen CCR.

Por lo tanto, hay una necesidad no cubierta desde el punto de vista clínico, en el campo de los marcadores útiles para el diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento de CCRp, que además muestren una alta fiabilidad. Así, la determinación de marcadores exactos y confiables que identifiquen y clasifiquen a los pacientes en situación de padecer o que ya padecen este tipo de cáncer, y su uso en métodos de diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento de este tipo de pacientes, permitirán por un lado, mejorar

la caracterización de los pacientes que padecen CCRp, así como asignarles una terapia individualizada y adecuada para cada caso clínico particular.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona un nuevo biomarcador de diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento de CCR, preferiblemente de CCRp, el gen *NOMO-1* (*Nodal Modulator 1*), o cualquiera de sus productos de expresión. De la misma manera la presente invención describe un método *in vitro* de diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento de
10 CCR, preferiblemente CCRp, que comprende la detección y/o cuantificación de la presencia o ausencia, y/o del nivel de expresión del gen *NOMO-1*, o cualquiera de sus productos de expresión, en una muestra biológica, preferiblemente en una muestra biológica que contiene células tumorales.

15

Como muestran los ejemplos de la presente invención, el ácido nucleico aislado de las muestras tumorales obtenidas de pacientes que padecen CCRp, han puesto de manifiesto que el gen *NOMO-1* no se encuentra o bien lo presentan en un número disminuido de copias respecto a muestras de referencia, preferentemente muestras tumorales de individuos que padecen CCR. Así, la presente invención demuestra que
20 el análisis de la presencia o ausencia y/o del nivel de expresión del biomarcador *NOMO-1*, es un método útil para el diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento del CCRp. De hecho, tal y como se ilustra más abajo, los inventores han visto que en pacientes con CCRp tiene lugar una delección parcial o completa de al menos una copia del gen *NOMO-1*, lo cual da lugar a la no detección del gen (ausencia) o a una disminución en
25 el número de copias del mismo respecto un control. Por tanto, la delección parcial o total de al menos una copia de *NOMO-1* confiere riesgo a desarrollar o aparición de CCRp.

20

25

30

Por ello, un primer aspecto de la invención se refiere al uso *in vitro* del gen *NOMO-1* y/o de sus productos de expresión, como marcador, de ahora en adelante “marcador o biomarcador de la invención”, para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de CCRp.

35

A efectos de la presente invención, el término “marcador”, “biomarcador” o “marcador biológico” se refiere a una molécula, como por ejemplo una secuencia nucleotídica o génica, o una secuencia polipeptídica o proteica, que es indicativa de un estado patológico particular, ofreciendo información de interés clínico sobre el estado de la

afectación de un sujeto respecto a una patología particular. A efectos de la presente invención, el termino biomarcador se refiere al gen *NOMO-1* y/o a sus productos de expresión.

5 A efectos de la presente invención, el término "cáncer colorrectal" o "cáncer de colon" o "CCR", incluye cualquier tipo de neoplasia del colon, recto o apéndice. El cáncer de colon se puede detectar mediante, por ejemplo, aunque sin limitarnos, tacto rectal, prueba de sangre oculta en heces (PSOH), sigmoidoscopia, colonoscopia, colonoscopia virtual, enema de bario con doble contraste, ecografía, biopsia o
 10 resonancia magnética nuclear (RMN). A efectos de la presente invención, el término "cáncer colorrectal de aparición precoz" o "cáncer de colon de aparición precoz" o "CCRp" se refiere a aquel CCR que aparece en sujetos jóvenes, a una edad en la que no es habitual presentar este tipo de neoplasias. A efectos de la presente invención se considera que es CCRp cuando el individuo en el momento del diagnóstico presenta
 15 una edad menor o igual a 45 años.

El término "diagnóstico", tal como aquí se utiliza, se refiere, en general, al proceso por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome, o cualquier condición de salud-enfermedad. En particular, el término "diagnóstico de cáncer colorrectal de aparición precoz", "CCR de aparición precoz" o "CCRp" se refiere a la capacidad de identificar o detectar la presencia de CCRp. La detección de CCRp, tal y como es entendida por un experto en la materia, no pretende ser correcta en un 100% de las muestras analizadas. Sin embargo, requiere que una cantidad estadísticamente significativa de las muestras analizadas sean clasificadas correctamente. La cantidad
 20 que es significativamente estadística puede ser establecida por un experto en la materia mediante el uso de diferentes herramientas estadísticas; ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas herramientas estadísticas incluyen la determinación de intervalos de confianza, la determinación del valor p, el test de Student o las funciones discriminantes de Fisher, etc. (véase, por ejemplo, Dowdy y Wearden, Statistics for
 25 Research, John Wiley & Sons, Nueva York 1983). Preferiblemente, los intervalos de confianza son al menos del 90%, al menos del 95%, al menos del 97%, al menos del 98% o al menos del 99%. Preferiblemente, el valor p es menor de 0,1, de 0,05, de 0,01, de 0,005 ó de 0,0001. Preferiblemente, las enseñanzas de la presente invención permiten detectar correctamente la enfermedad en al menos el 60%, en al menos el
 30 70%, en al menos el 80%, o en al menos el 90% de los sujetos de un determinado grupo o población analizada.
 35

El término "pronóstico" se refiere al procedimiento mediante el cual se establece una predicción de los sucesos que ocurrirán en el desarrollo o curso de una enfermedad, preferiblemente, neoplásica, más preferiblemente CCRp, incluyendo recaída, capacidad de diseminación metastásica o respuesta a un determinado tratamiento.

5

El término "predicción" o "pronóstico" o "seguimiento", tal como aquí se utiliza, se refiere, pero no se limita, a la probabilidad de que un paciente, tal como un paciente que sufre CCRp, responda favorable o desfavorablemente a un determinado tratamiento, y a la extensión de dichas respuestas, o de que el paciente sobreviva, tras la eliminación quirúrgica de un tumor primario y/o la quimioterapia por un periodo de tiempo sin que se produzca recurrencia del CCRp.

10

La secuencia nucleotídica del gen *NOMO-1* es la de número de referencia al GeneBank: ENSG00000274779. En una realización más preferida, el gen *NOMO-1* comprende la secuencia SEQ ID NO: 1, y más preferiblemente, consiste en la SEQ ID NO: 1. El gen *NOMO-1* codifica una proteína que forma parte de un complejo proteico que participa en la vía de señalización nodal durante el desarrollo embrionario de los vertebrados. El término "producto de la expresión", tal y como se utiliza en esta descripción, hace referencia a cualquier producto de transcripción (ARN, incluyendo formas de reordenamiento alternativo) o expresión (proteína) de este gen, a cualquier forma resultante del procesamiento de dichos productos de transcripción o expresión. Los productos de expresión de este gen son, preferiblemente, el ARNm de SEQ ID NO: 3 (NM_014287) codificante para la proteína *nomo-1*. La secuencia peptídica de la proteína *nomo-1* es la de número de referencia en el GenBank NP_055102.3. En una realización más preferida, el producto de expresión del gen *NOMO-1* comprende la secuencia SEQ ID NO: 2, y más preferiblemente, consiste en la SEQ ID NO: 2.

15

20

25

Otro aspecto de la invención se refiere a un método *in vitro* para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de CCR de aparición precoz, de ahora en adelante "método *in vitro* de la invención", que comprende: (a) detectar y/o cuantificar el número de copias y/o el nivel de expresión del gen *NOMO-1*, y/o de su producto de expresión, en una muestra biológica aislada de un individuo, (b) comparar la cantidad detectada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, y (c) asignar al individuo de (a) al grupo de pacientes con riesgo de desarrollar o padecer CCRp, cuando la cantidad detectada en (a) es inferior a la cantidad de referencia.

30

35

En una realización más preferida, el método *in vitro* de la invención comprende en la etapa (a) detectar y/o cuantificar el número de copias del gen *NOMO-1*, (b) comparar la cantidad detectada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, y (c) asignar al individuo de (a) al grupo de pacientes con predisposición, riesgo de desarrollar o diagnóstico de CCRp, cuando la cantidad detectada en (a) es inferior a la cantidad de referencia.

A efectos de la presente invención, el término "alelo", tal como aquí se utiliza, se refiere a una, dos o más formas de un gen, locus o polimorfismo genético. A veces, los diferentes alelos pueden dar lugar a diferentes fenotipos; sin embargo, otras veces, los diferentes alelos tendrán el mismo resultado en la expresión de un gen. La mayoría de los organismos multicelulares tienen dos juegos de cromosomas, es decir, que son diploides. Estos cromosomas se denominan cromosomas homólogos. Los organismos diploides tienen una copia de cada gen (y un alelo) en cada cromosoma. Si ambos alelos son iguales, son homocigotos. Si los alelos son diferentes, son heterocigotos.

De esta manera, la expresión "al menos una copia del gen *NOMO-1* está parcial o completamente delecionada" significa que al llevar a cabo la etapa (a) del procedimiento o no se detecta el gen *NOMO-1* (lo cual quiere decir que la única copia de dicho gen está delecionada en la muestra del individuo) o bien se detecta una disminución en el número de copias del gen como consecuencia de la deleción total o parcial de una o más copias del mismo respecto a controles bien establecidos (tal y como se ilustra más abajo).

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, cuando se lleva a cabo la etapa (a) no se detecta el gen *NOMO-1* en la muestra del paciente. En una realización más preferida aún, el sujeto en el que no se detecta el gen *NOMO-1*, es un individuo que muestra una deleción en homocigosis del gen *NOMO-1*, siendo indicativo de una predisposición o riesgo a desarrollar CCRp, o padece CCRp. En otra realización más preferida aún, el método de la invención se caracteriza por que en la etapa (a) el gen presenta al menos una copia, parcial o completamente delecionada. En otra realización más preferida aún, éste se caracteriza por que en la etapa (c) la ausencia de expresión del gen *NOMO-1* respecto a la cantidad de referencia, o la ausencia de al menos una copia, parcial o completamente delecionada del gen *NOMO-1*, es indicativo de un diagnóstico, predisposición o riesgo a desarrollar CCRp.

En otra realización más preferida aún, en la etapa (c) la disminución en al menos un 50% en el número de copias del gen *NOMO-1* respecto a la cantidad de referencia, es indicativo de un diagnóstico, predisposición o riesgo a desarrollar CCRp.

5 A la hora de determinar en una muestra de un paciente la ausencia del gen *NOMO-1* o bien la disminución en el número de copias se llevan a cabo metodologías diferentes pero a la vez complementarias. De acuerdo con realizaciones preferidas del método *in vitro* descrito en la presente invención, se pueden genotipar el ácido nucleico obtenido de la muestra aislada del sujeto, y esto será indicativo de que ha
10 habido delección completa de la(s) copia(s) del gen *NOMO-1*, y en consecuencia, que existe predisposición o riesgo a desarrollar CCRp. Si el genotipo obtenido mediante el análisis del gen *NOMO-1* no es concluyente (es decir, no permite determinar que hay una ausencia completa de *NOMO-1*), se determina cuál es el número de copias presentes en la muestra del paciente y se compara con el número de copias de una
15 muestra control. Si se observa que el número de copias del gen *NOMO-1* en el paciente es inferior al número de copias del control, implicará que una o más copias del gen *NOMO-1* en la muestra del individuo han sido delecionadas y, en consecuencia, existe predisposición a desarrollar CCRp.

20 La expresión "total o parcialmente delecionado" significa que se deleciona el gen completo o bien un fragmento del mismo (por ejemplo, un exón de *NOMO-1*). Cuando en la presente invención se utilice la expresión "ausencia" relativo al gen *NOMO-1* quiere decir que cuando se lleva a cabo la etapa (a), de acuerdo con el método descrito en la presente invención, no se detecta ninguna copia del gen *NOMO-1* en la
25 muestra del individuo.

En otra realización más preferida, el método *in vitro* de la invención comprende en la etapa (a) detectar y/o cuantificar el nivel de expresión del gen *NOMO-1*, y/o de su producto de expresión, en una muestra biológica aislada de un individuo, (b) comparar
30 la cantidad detectada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, y (c) asignar al individuo de (a) al grupo de pacientes con riesgo de desarrollar o padecer CCRp, cuando la cantidad detectada en (a) es inferior a la cantidad de referencia.

En una realización más preferida, el método *in vitro* de la invención comprende en la
35 etapa (a) detectar y/o cuantificar el número de copias del gen y el nivel de expresión del gen *NOMO-1*, y/o de su producto de expresión, en una muestra biológica aislada

de un individuo, (b) comparar la cantidad detectada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, y (c) asignar al individuo de (a) al grupo de pacientes con riesgo de desarrollar o padecer CCRp, cuando la cantidad detectada en (a) es inferior a la cantidad de referencia.

5

En una realización más preferida del método *in vitro* de la invención, éste se caracteriza por que el gen *NOMO-1* comprende la secuencia SEQ ID NO: 1 y más preferentemente aún, el gen *NOMO-1* consiste en la SEQ ID NO: 1. En otra realización más preferida, el producto de expresión del gen *NOMO-1* comprende la SEQ ID NO: 2 y más preferentemente aún, consiste en la SEQ ID NO: 2.

10

La muestra biológica procedente del sujeto bajo estudio es una muestra biológica que contiene un ácido nucleico, por ejemplo, ADN, ADN genómico (ADNg), ADN complementario (ADNc), ARN, ARN nuclear heterogéneo (ARNnh), ARNm, etc., del sujeto a evaluar. A efectos de la presente invención el término "muestra biológica aislada" se refiere, pero no se limita, a poblaciones celulares y a tejidos y/o fluidos biológicos de un sujeto, obtenidos mediante cualquier método conocido por un experto en la materia que sirva para tal fin. La muestra biológica puede contener cualquier material adecuado para detectar el biomarcador que se desee y puede comprender células y/o material no-celular del sujeto. Preferiblemente, la "muestra biológica aislada comprende células tumorales", y tal y como se utiliza en la descripción, se refiere, pero no se limita, a tejidos y/o fluidos biológicos de un individuo obtenidos mediante cualquier método conocido por un experto en la materia que sirva para tal fin. La muestra biológica puede ser un tejido, por ejemplo, pero sin limitarse, una biopsia tumoral o un aspirado por aguja fina. En una realización más preferida, la muestra biológica aislada para la determinación del número de copias del gen *NOMO-1* y/o de los niveles de expresión del biomarcador de la invención es una muestra de tejido de colon, preferentemente obtenida por biopsia.

15

20

25

30

35

Por otra parte, la muestra biológica es una muestra de un fluido biológico. Los términos "fluido biológico" y "biofluido" se utilizan indistintamente en este documento y se refieren a fluidos acuosos de origen biológico. El biofluido se puede obtener desde cualquier localización (tales como sangre, plasma, suero, orina, bilis, líquido cefalorraquídeo, humor vítreo o acuoso, o cualquier secreción corporal), un exudado (como el líquido obtenido a partir de un absceso o cualquier otro sitio de infección o inflamación), o el líquido obtenido a partir de una articulación (por ejemplo, una

articulación normal o una articulación afectada por una enfermedad como la artritis reumatoide). En una realización preferida, el biofluido de la invención es preferentemente sangre, concentrado leucocitario, células mononucleares de sangre periférica o linfocitos de sangre periférica.

5

La muestra puede ser tomada de un humano, pero también de mamíferos no humanos, como por ejemplo, pero sin limitarse, roedores, rumiantes, felinos o caninos. Por ello, en una realización preferida de este aspecto de la invención, el "individuo" o "sujeto", utilizados indistintamente a lo largo del presente documento, del cual procede la muestra biológica aislada del paso (a) del método *in vitro* de la invención es un mamífero. En una realización más preferida, el mamífero es un humano, hombre o mujer de cualquier edad o raza.

10

La detección y/o cuantificación del número de copias del gen *NOMO-1* se refiere a determinar si se detecta amplificación del gen o no y en qué medida. También incluye por tanto, la determinación del nivel de expresión del gen *NOMO-1* y/o de su producto de expresión en la muestra biológica aislada, se refiere a la medida de la cantidad o la concentración, preferiblemente de manera semicuantitativa o cuantitativa. Esta medida puede ser llevada a cabo de manera directa o indirecta. La medida directa se refiere a la medida de la cantidad o la concentración tanto del número de copias en material genómico, como del producto de la expresión del gen, preferiblemente mRNA, basada en una señal que se obtiene y que está correlacionada directamente con el número de moléculas del producto de la expresión del gen presente en la muestra. Dicha señal - a la que también podemos referirnos como señal de intensidad - puede obtenerse, por ejemplo, midiendo un valor de intensidad de una propiedad química o física del producto de expresión. La medida indirecta incluye la medida obtenida de un componente secundario (por ejemplo, un componente distinto del producto de la expresión génica) o un sistema de medida biológica (por ejemplo, la medida de respuestas celulares, ligandos, "etiquetas" o productos de reacción enzimática).

15

20

25

30

De acuerdo con la presente invención, la detección del número de copias o de la cantidad de producto de la expresión del gen puede ser llevada a cabo por cualquier método de determinación de la cantidad de DNA o del producto de la expresión de los genes conocido por el experto en la materia. En una realización preferida, la detección del número de copias del gen se realiza amplificando un fragmento de DNA que

35

contiene el gen y comparar el número de copias con un gen de referencia del que se sabe que existen dos copias. El análisis del número de copias se realiza mediante RT-qPCT. En el caso de la determinación de la cantidad de producto de la expresión del gen se realiza determinando el nivel de ARNm derivado de su transcripción, previa

 5 extracción del ARN total de la muestra biológica aislada lo cual puede llevarse a cabo por métodos conocidos por un experto en la materia. El análisis del nivel de ARNm se puede realizar, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, mediante

 10 amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), retrotranscripción en combinación con la reacción en cadena de la ligasa (RTLPCR), retrotranscripción en combinación con la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), retrotranscripción

 en combinación con la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RT-qPCR), o cualquier otro método de amplificación de ácidos nucleicos; microarrays de ADN elaborados con oligonucleótidos depositados por cualquier mecanismo; microarrays

 15 de ADN elaborados con oligonucleótidos sintetizados *in situ* mediante fotolitografía o por cualquier otro mecanismo; hibridación *in situ* utilizando sondas específicas marcadas con cualquier método de marcaje; mediante geles de electroforesis; mediante

 transferencia a membrana e hibridación con una sonda específica; mediante RMN o cualquier otra técnica de diagnóstico por imagen utilizando nanopartículas paramagnéticas o cualquier otro tipo de nanopartículas detectables funcionalizadas

 20 con anticuerpos o por cualquier otro medio.

En otra realización preferida, la detección de la cantidad de producto de la expresión del gen se realiza determinando el nivel de proteína nomo-1, mediante, por ejemplo, aunque sin limitarnos, técnicas inmunocitoquímicas e inmunohistoquímicas, Western

 25 blot, ELISA, (*Enzyme-linked immunosorbent assay*), RIA (radioinmunoensayo), EIA (inmunoensayo enzimático), DAS-ELISA (anticuerpos doble sandwich ELISA), técnicas basadas en el uso de biochips o microarrays de proteínas como anticuerpos

 específicos o ensayos basados en la precipitación coloidal en formatos tales como las tiras reactivas. Otras formas de detección y cuantificación de la proteína incluyen las

 30 técnicas de cromatografía de afinidad, de unión al ligando ensayos, etc.

En una realización más preferida aún, la detección del número de copias y/o de la cantidad de producto de la expresión del *NOMO-1* se realiza mediante RT-qPCR y la detección de su producto de expresión, se lleva a cabo preferentemente mediante

 35 Western-blot o ELISA.

En una realización preferida del método *in vitro* de la invención, es posible también, además de la detección de un fragmento de las proteínas usadas como biomarcadores, la detección y cuantificación de una variante funcionalmente equivalente de las mismas.

5

En el sentido utilizado en esta descripción, el término "variante" se refiere a proteínas sustancialmente homólogas a la proteína codificada por el gen *NOMO-1*. En general, una variante incluye adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos, siempre con la condición de que dichas variantes son funcionalmente equivalentes a la

10 proteína original. El término "variante" incluye también a las proteínas resultantes de modificaciones postranslacionales como, por ejemplo, pero sin limitarse, glicosilación, fosforilación o metilación.

10

La expresión "funcionalmente equivalente", tal como aquí se utiliza, significa que la

15 proteína o el fragmento de la proteína en cuestión mantiene esencialmente las propiedades inmunológicas descritas en este documento. Dichas propiedades inmunológicas se pueden determinar mediante métodos convencionales tales como los descritos anteriormente.

15

20

El término "fragmento", tal y como se utiliza en la presente descripción se refiere a una porción de la proteína codificada por el gen *NOMO-1* o de una de sus variantes.

25

El nivel de expresión de un gen o de su producto de expresión, determinado en una muestra biológica procedente del sujeto sometido a estudio se dice que es "mayor" que el nivel o cantidad de referencia de dicho gen o de su producto de expresión cuando, de acuerdo con la invención, el nivel de dicho gen o de su producto de expresión en la muestra biológica del sujeto o individuo es de, al menos 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces o incluso más, con respecto al

30 nivel de referencia de dicho gen o de su producto de expresión. Análogamente, el nivel de expresión de un gen o de producto de expresión, determinado en una muestra biológica procedente del sujeto o individuo sometido a estudio se dice que es "menor" que el nivel o cantidad de referencia de dicho gen o de su producto de expresión cuando, de acuerdo con la invención, el nivel de dicho producto de

35 expresión en dicha muestra biológica del sujeto es de, al menos 1,5 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90

30

35

veces, 100 veces, o incluso más, más bajo que el nivel de referencia para dicho producto de expresión de dicho gen. A efectos de la presente invención el término menor también hace referencia a la ausencia completa de expresión del gen o de su producto de expresión.

5

El término "cantidad de referencia", tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a cualquier valor o rango de valores derivado de la cuantificación del gen *NOMO-1* y/o de su producto de expresión en una muestra biológica control. La cantidad de referencia adecuada puede ser determinada por el método de la presente invención a partir de una muestra de referencia que puede ser analizada, por ejemplo, simultánea o consecutivamente, junto con la muestra biológica problema. Así, por ejemplo pero sin limitarnos, la muestra de referencia puede ser el control negativo, esto es, la cantidad detectada por el método de la invención en muestras de individuos que no padecen la enfermedad. Alternativamente, también puede ser la cantidad detectada por el método de la invención en muestras de individuos que padecen CCR, pero que no es de aparición precoz. En una realización preferida, la cantidad de referencia procede de una muestra biológica aislada que puede comprender o no células tumorales, donde dicha muestra puede proceder de un individuo control sano o que no padece CCRp o de un individuo que padece CCR, siempre que no sea de aparición precoz. Una "muestra de referencia", como se usa aquí, se refiere a una muestra obtenida de un grupo de sujetos sanos que no tiene un estado de enfermedad o fenotipo particular. Preferiblemente, la muestra de referencia puede incluir muestras de la mucosa del colon de pacientes que no sufren cáncer de colon o que no tienen antecedentes de cáncer de colon. Por otra parte, la muestra de referencia podría ser una muestra o un conjunto de muestras de cáncer de colon obtenidas de pacientes diagnosticados con CCR de aparición no precoz.

10
15
20
25

Dicha cantidad de referencia, de acuerdo con la presente invención, permite discriminar la presencia de CCRp respecto de individuos que padecen CCR de aparición no precoz y, por tanto, puede ser utilizado en el diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la evolución de un CCRp.

30

Las etapas (a) y/o (b) del método *in vitro* de la invención pueden ser total o parcialmente automatizados, por ejemplo, pero sin limitarnos, mediante un equipo robótico para la detección y/o cuantificación, en el paso (a), del número de copias y/o

35

de la cantidad de expresión del gen *NOMO-1*, o de su producto de expresión, en la muestra biológica aislada.

5 Además de los pasos especificados anteriormente, el método *in vitro* de la invención puede comprender otros pasos adicionales, por ejemplo, aunque sin limitarnos, relacionados con el pre-tratamiento de la muestra biológica aislada previamente a su análisis.

10 Por tanto, el método *in vitro* de la invención es útil para establecer el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de CCRp.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un kit para el diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento de CCRp, de ahora en adelante "kit de la invención", que comprende los cebadores, sondas, anticuerpos, o cualquiera de sus combinaciones, necesarios para detectar el número de copias y/o la cantidad de expresión del gen *NOMO-1* y/o de su producto de expresión, preferentemente, en una muestra biológica aislada.

20 Los cebadores, sondas y/o anticuerpos comprendidos en el kit de la invención presentan complementariedad, y por tanto, capacidad de hibridación, con el gen *NOMO-1* y/o con al menos un producto de expresión del mismo. En general, el kit de la invención comprende todos aquellos reactivos necesarios para llevar a cabo el método de la invención descrito anteriormente. El kit además puede incluir, sin ningún tipo de limitación, tampones, enzimas, como por ejemplo, aunque sin limitarnos, polimerasas, cofactores para obtener una actividad óptima de éstas, agentes para
25 prevenir la contaminación, etc. Por otro lado, el kit puede incluir todos los soportes y recipientes necesarios para su puesta en marcha y optimización. El kit puede contener además otras moléculas, genes, proteínas o sondas de interés, que sirvan como controles positivos y negativos. Preferiblemente, el kit comprende además las instrucciones para llevar a cabo el método de la invención. Preferiblemente, el kit de la
30 invención comprende los oligonucleótidos de SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso *in vitro* del kit de la invención para el diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento de CCRp, preferentemente en una muestra biológica aislada, según se describe a lo largo del presente documento.

35

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del método de la invención en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de CCRp. Estos ejemplos específicos que se proporcionan sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención y se incluyen solamente con fines ilustrativos, por lo que no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante ilustran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma

Ejemplo 1. Determinación del gen *NOMO-1* como biomarcador en el diagnóstico y caracterización de pacientes que padecen CCRp respecto a pacientes que padecen CCR.

Se recogieron un total de 34 muestras de tejido tumoral de individuos diagnosticados consecutivamente de CCRp, a la edad igual o menor de 45 años. Además, también se recogieron 17 muestras de tejido tumoral individuos diagnosticados consecutivamente de CCR pero a edad mayor o igual de 70 años, con el fin de compararlos con el grupo de individuos jóvenes que presentaban CCRp. Las características clínicas de ambos grupos de pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. Se analizó también la inestabilidad de microsatélites (IMS) y las mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch, para todos los individuos (Tabla 1). El seguimiento de todos ellos se continuó durante al menos cinco años tras la cirugía. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado.

En las muestras de los sujetos jóvenes menores de 45 años se descartó el origen hereditario de la presencia de CCRp, así como la presencia de otros tumores sólidos, tales como el cáncer de endometrio y el glioblastoma.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el presente estudio.

| | CCRp n (%) | CCR ancianos n (%) |
|---|-----------------------|-------------------------------|
| Pacientes | 34 | 17 |
| Media de edad (DS)¹ | 38.65 (5.2) | 79.5 (5.2) |
| Sexo | | |
| Masculino | 19 (56) | 7 (41.2) |
| Femenino | 15 (44) | 10 (58.8) |
| Localización | | |
| Colon derecho | 11 (32.4) | 7 (41.2) |
| Colon izquierdo | 17 (50) | 3 (17.6) |
| Recto | 6 (17.6) | 7 (41.2) |
| Diferenciación tumoral² | | |
| Pobrementemente diferenciado | 2/27 (7.4) | 0/16 (0) |
| Tumores mucinosos² | 10/27 (37) | 1/16 (6.3) |
| Células en “Anillo de sello”² | 0 (0) | 0/16 (0) |
| Estadificación de Astler Collier modificada | | |
| A | 7 (20.6) | 3 (17.6) |
| B | 17 (50) | 6 (35.3) |
| C | 3 (8.8) | 6 (35.3) |
| D | 7 (20.6) | 2 (11.8) |
| Pólipos asociados | | |
| Número medio de pólipos (DS)¹ | 21 (61.8) | 12 (70.6) |
| Tipo | 2.3 (3) | 2.8 (3.5) |
| Adenomatosos | 7 (33.3) | 6 (50) |
| Hiperplásicos | 3 (14.3) | 2 (16.7) |
| Mixtos | 11 (52.4) | 4 (33.3) |
| CCR sincrónico o metacrónico | 3 (8.8) | 3 (17.6) |
| Recurrencia³ | 4 (14.8) | 2 (20) |
| Mortalidad relacionada | 7 (20.6) | 3 (17.6) |
| Supervivencia Libre de enfermedad (DS)¹ | 57.7 (43.6) | 27.2 (37.8) |
| Supervivencia Global (DS)¹ | 67.5 (37.2) | 27.3 (32.3) |
| IMS | 7 (20.6) | 1 (5.9) |
| Mutaciones en los genes MMR | 6 (17.6) | 0 (0) |
| Historia familiar de cáncer | | |
| Familias Amsterdam II Positivas. | 9 (26.5) | 0 (0) |
| Casos esporádicos. | 12 (35.3) | 10 (58.8) |

5 ¹ Análisis estadístico llevado a cabo mediante la t de Student. ² Las proporciones mostradas se basadas en el variable número total de casos ya que se excluyen aquellos en los que solo se obtuvo biopsia de los casos (estadios D, por ejemplo) ³ Los casos que muestran recurrencia son aquellos con estadios iniciales C o menores. DS: Desviación estándar. CCR: Cáncer Colorrectal; CCRp: Cáncer Colorrectal de aparición precoz. IMS: Inestabilidad de Microsatélites. MMR: Sistema de reparación de errores del ADN.

10

El ADN total fue extraído de las muestras de tejido tumoral mediante técnicas convencionales. La cantidad y pureza de las muestras de ADN fueron realizadas en el Nanodrop (Thermo Scientific D- 1000).

Para la detección de la presencia o ausencia del gen *NOMO-1* (SEQ ID NO: 1) en las muestras obtenidas de dichos pacientes se llevó a cabo una RT-qPCR para cuantificar el número de alelos relativos de dicho gen en cada paciente. La RT-qPCR se realizó mediante el FastStart Universal SYBR Green Master (ROX) (2x con.) en StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A.). Brevemente, un fragmento del gen *NOMO-1* (SEQ ID NO: 1) se amplificó en el DNA obtenido de las muestras aisladas de los sujetos incluidos en el estudio usando los siguientes cebadores: cebador directo 5`-agctccatgtggatggagtc-3` (SEQ ID NO: 4) y cebador reverso: 5`-acggatgaagtacagagttc-3` (SEQ ID NO: 5). Como control interno para la normalización de los niveles de expresión génica, se utilizó el gen 36b4 (SEQ ID NO: 6) fue amplificado en el mismo ADN usando los siguientes cebadores: cebador directo: 5`-cagcaagtgggaaggtgtaatcc-3` (SEQ ID NO: 8) y cebador reverso 5`-cccattctatcatcaacgggtacaa-3` (SEQ ID NO: 9). Para la reacción de qRT-PCR se utilizó una concentración de 15 ng de ADN y un volumen final de reacción de 10 µl. Se empleó SYBR Green (Roche, FastStart Universal SYBR Green Master (ROX) Applied Science, Germany) para la detección de los productos de la PCR. Las reacciones One-step RT-PCR reactions se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos cubiertas con un film adhesivo (MicroAmp Optical Adhesive Film, Life Technologies-Invitrogen, California, U.S.A) para evitar la evaporación de las muestras. Las condiciones de la RT-qPCR fueron 10 minutos a 95°C seguido de 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos, posteriormente a 58°C durante 45 segundos y a 72°C durante 15 segundos. Estas reacciones se llevaron a cabo en un termociclador StepOnePlus de Applied Biosystems y los resultados se obtuvieron con el software RQ Manager (Applied Biosystems). Los datos se analizaron de acuerdo con el método de análisis de expresión relativa ddCt descrito previamente por Pfaffl (Pfaffl et al., 2002. Nucleic Acids Res. May 1 ;30(9):e36). Los datos de la presencia o ausencia y/o de los niveles de expresión del gen *NOMO-1* en las muestras de los pacientes analizados se encuentran normalizados en escala Log10.

Todos los resultados se expresan como los valores de la media \pm desviación estándar (SD) y las variables categóricas se expresan en forma de número de casos y su porcentaje. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa SPSS v.11.5 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

35

Los resultados de la detección de la presencia o ausencia del gen *NOMO-1* en el grupo de pacientes jóvenes que padecen CCRp, ha puesto de manifiesto que los 34 individuos analizados mostraron amplificación residual de dicho gen, siempre muy inferior a la mitad de las copias detectadas en tejido sano, es decir un 100% de los individuos analizados mostraron pérdida homocigota del gen *NOMO-1*, ya que no se pudo detectar la presencia de dicho gen. En cambio, de los 17 pacientes ancianos con CCR, sólo dos casos mostraron pérdida homocigota de *NOMO-1*, mientras que cinco presentaron pérdida heterocigota, y en los otros 10 casos, el gen *NOMO-1* mostró presencia normal. Por lo tanto, dentro de la población anciana que estaban diagnosticados con CCR, solo 2 de 17 individuos mostraron ausencia del gen *NOMO-1*, poniendo de manifiesto que sólo un 11.7% de la población anciana con CCR presentó delección homocigota de dicho gen.

Para validar los resultados obtenidos en ese primer grupo de pacientes, se amplió la muestra a un grupo CCRp independiente de 41 individuos en total, representativos de tres instituciones independientes: Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca, España), Unidad Clínica del Cáncer Familiar del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) (Madrid, España) y Hospital 12 de Octubre (Madrid, España). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Para el análisis de la detección de la presencia o ausencia (preferiblemente analizando la presencia del número de alelos del gen) y/o de los niveles de expresión de *NOMO-1*, en el nuevo grupo de pacientes, se procedió tal y como se ha explicado previamente. Por lo tanto, se analizó la presencia del gen *NOMO-1* (SEQ ID NO: 1) mediante RT-qPCR en las muestras de tejido tumoral obtenidas del nuevo grupo de pacientes jóvenes que presentaban CCRp (grupo de validación). Los resultados obtenidos muestran que del total de 41 nuevos casos, 27 mostraron pérdida homocigota (ausencia total de expresión del gen *NOMO-1*); 7 mostraron pérdida heterocigota (amplificación al 50% del gen *NOMO-1* respecto al grupo con CCR de individuos ancianos), y 7 mostraron una expresión normal del gen *NOMO-1*.

A continuación, se agruparon todos los resultados obtenidos, tanto del primer grupo de pacientes, como del segundo grupo (grupo de validación), obteniendo un total de 75 individuos que padecen CCR de aparición precoz. Esta agrupación, tal y como se observa en la Tabla 2, confirmó que 61 individuos (81.3% del total de la población

analizada) mostraron pérdida del gen *NOMO-1*, confirmándose por tanto que dichos pacientes presentan delección homocigota del gen *NOMO-1*. Por otro lado, 7 individuos (9.3% del total de la población analizada) presentó delección heterocigota del gen *NOMO-1*, y los restantes 7 individuos (9.3% del total de la población analizada), mostraron una expresión normal de dicho gen. Estos resultados ponen de manifiesto la utilidad del gen *NOMO-1* como biomarcador específico para el diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento de pacientes que padecen CCRp.

Posteriormente, se quiso determinar si el fenotipo de IMS podría influir en el diagnóstico de CCRp, también asociado a la ausencia en mayor o menor grado de expresión del gen *NOMO-1*. Se subdividió a los pacientes en función del fenotipo de IMS que presentaban (Tabla 2). Así, los pacientes jóvenes que presentaron un fenotipo de EMS mostraron la mayoría pérdida homocigota del gen *NOMO-1* (54 de 59) (91.5%), mientras que sólo 7 de 16 pacientes que tenían fenotipo IMS mostraron pérdida homocigota del gen (43.74%) (Tabla 2). Por lo tanto, la pérdida heterocigota del gen *NOMO-1* parece ser rara en los casos de individuos con CCRp que muestran fenotipo EMS (3.3%, 2/59), y bastante más frecuente en los casos de individuos con CCRp que muestran fenotipo IMS (31.2%, 5/16) (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de la expresión del gen *NOMO-1* en los grupos de pacientes con CCR de aparición precoz respecto a la presencia de fenotipo EMS o IMS.

| | CCRp Grupo original (n:34) | | CCRp Grupo de validación (n:41) | | CCRp Total (n:75) | |
|---|----------------------------------|-----|---------------------------------------|-----|----------------------|-----|
| | EMS | IMS | EMS | IMS | EMS | IMS |
| Delección homocigota <i>NOMO-1</i> | 31 | 3 | 23 | 4 | 54 | 7 |
| Delección heterocigota <i>NOMO-1</i> | 0 | 0 | 2 | 5 | 2 | 5 |
| Expresión normal <i>NOMO-1</i> | 0 | 0 | 3 | 4 | 3 | 4 |

CCRp: Cáncer Colorrectal de aparición precoz. IMS: Inestabilidad de Microsatélites. EMS: Estabilidad de Microsatélites.

25

Para confirmar que la ausencia de expresión del gen *NOMO-1*, tanto en homocigosis como en heterocigosis, es un marcador específico en el diagnóstico de CCRp, se cuantificaron los alelos de dicho gen en diferentes muestras de tejido tumoral de

individuos con una edad menor de 50 años, y que padecían otros tipos de cáncer, tales como, poliposis adenomatosa familiar, glioblastoma multiforme y carcinoma de endometrio de aparición precoz. Los resultados obtenidos respecto a la expresión del gen *NOMO-1* en las muestras de dichos pacientes pusieron de manifiesto que en
5 ninguno de dichos tumores analizados se produjo una alteración en el número de alelos de dicho gen respecto a una cantidad de referencia, siendo su cantidad normal en todos ellos, respecto al nivel de expresión del gen endógeno analizado y tomado como referencia.

10 Por lo tanto, a la luz de los resultados mostrados en el presente documento, la ausencia de expresión del gen *NOMO-1* es un marcador clínico de CCRp, específicamente útil en el diagnóstico y/o pronóstico de dicha patología. Así, el diagnóstico precoz de dichos individuos permite diseñar terapias específicas para este tipo de pacientes, así como utilizar el gen *NOMO-1* como diana terapéutica para el
15 tratamiento de dichos individuos.

REIVINDICACIONES

1. Método *in vitro* de diagnóstico, pronóstico, o seguimiento de la evolución del cáncer colorrectal de aparición precoz (CCRp) en un individuo que comprende:
 - 5 a) detectar y/o cuantificar el número de copias y/o el nivel de expresión del gen *NOMO-1*, y/o de su producto de expresión, en una muestra biológica aislada de dicho individuo,
 - b) comparar la cantidad detectada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, y
 - 10 c) asignar al individuo de (a) al grupo de pacientes con riesgo de desarrollar o padecer CCRp, cuando la cantidad detectada en (a) es inferior a la cantidad de referencia.

2. Método según la reivindicación 1 donde la etapa (a) comprende detectar y/o
15 cuantificar el número de copias del gen *NOMO-1*.

3. Método según la reivindicación 1 donde la etapa (a) comprende detectar y/o cuantificar el número de copias y el nivel de expresión del gen *NOMO-1*.

- 20 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el gen *NOMO-1* comprende la SEQ ID NO: 1 y el producto de expresión del gen *NOMO-1* comprende la SEQ ID NO: 2.

5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado por que en la
25 etapa (c) la ausencia de expresión del gen *NOMO-1* respecto a la cantidad de referencia, es indicativo de un diagnóstico, predisposición o riesgo a desarrollar CCRp.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado por que en la
30 etapa (c) la disminución en al menos un 50% en el número de copias del gen *NOMO-1* respecto a la cantidad de referencia, es indicativo de un diagnóstico, predisposición o riesgo a desarrollar CCRp.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 dónde la detección del
35 número de copias y/o niveles de expresión del gen *NOMO-1* se lleva a cabo mediante cualquiera de los métodos que comprenden: RT-PCR, RT-qPCR, microarray, northern blot, o cualquiera de sus combinaciones, y/o la detección del producto de expresión del gen *NOMO-1* se lleva a cabo mediante cualquiera de los

métodos que comprenden: inmunohistoquímica, ELISA, inmunomarcaje, o cualquiera de sus combinaciones.

- 5 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la cantidad de referencia se obtiene de una muestra biológica aislada de un sujeto sano, o de un sujeto que padece CCR.
- 10 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde la muestra biológica aislada se selecciona de la lista que consiste en una muestra de tejido y una muestra de fluido biológico.
10. Método según la reivindicación 9 donde la muestra de tejido es una muestra de tejido tumoral, preferentemente biopsia.
- 15 11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde el individuo es un mamífero, preferiblemente un ser humano.
- 20 12. Uso *in vitro* del gen *NOMO-1* y/o de su producto de expresión como marcador para el diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la evolución de CCRp.
13. Uso *in vitro* según la reivindicación 12 donde el gen *NOMO-1* comprende la SEQ ID NO: 1, y su producto de expresión comprende la SEQ ID NO: 2.
- 25 14. Uso *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13 donde el individuo es un mamífero, preferiblemente un ser humano.
- 30 15. Kit para diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la evolución del CCRp que comprende los oligonucleótidos que comprenden las SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5, que permiten detectar y/o cuantificar el número de copias y/o el nivel de expresión del gen *NOMO-1*, y/o su producto de expresión.
16. Kit según la reivindicación 15 caracterizado por que comprende adicionalmente sondas, anticuerpos, reactivos, o cualquier combinación de los mismos.
- 35 17. Uso *in vitro* del kit según cualquiera de las reivindicaciones 15-16 para diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la evolución del CCRp.

ES 2 619 116 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS
(CNIO)
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FUNDACIÓN INSTITUTO DE ESTUDIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD DE
CASTILLA Y LEON
- <120> Biomarcador para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de
cáncer colorrectal de aparición precoz
- <130> ES2535.7
- <160> 9
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
<211> 64880
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- <400> 1
- | | |
|--|------|
| catttgaaa caaaatacaa aacctatcaa aataaagcac tagctttttt tttttgagac | 60 |
| aaaatggaag aaatcctaatt attaggtgag aaaagcaatt ttttggtggt tttttaattt | 120 |
| tatttattta tttttttgag acagagtctt gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggt | 180 |
| gcatctcgg ctaaccgcaa gctccgcctc ccagggtcac gccattctcc tgcctcagcc | 240 |
| tcccagtag ctggtactac aggcgcccgc caccacgccc ggctaagtgt ttatattttt | 300 |
| agtagagacg gggtttact gtgtagcca ggatggtctc gatctcgtgg cctcatgatc | 360 |
| tgccagcctt ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccactgt gcccggcctc | 420 |
| tttggtggtg attttgatgt ggtgactggt agttaaattc agtgtacata tgaattcact | 480 |
| cttgggacaa aatatgctgg atttgagctt gtttttaggc aaatcatggt tcatcttgca | 540 |
| gagctaattc aaagtatact gactgcatgc acttcttgct taggggaaga aaactcatca | 600 |
| aaatttgttt ctaggcatat gttattagag ctaggattaa aataaatctt acatactttc | 660 |
| tttaatatgc taacattaac acgttttgct taaaaaagta tcgatcattt atcatggaaa | 720 |
| aatacaccag cttacacaaa ttcttaaagc gtttttcgtg tgtgtttttc gtgtgtgtgt | 780 |
| gtgtgtgctg gtgtgtgctg gtgctgctgt gtgtgtgagag atgggggttc gccatattgc | 840 |
| ccaggctggt ctcgaactcc tgggctcaag cgatccacc acctcagcct cccaaagtgc | 900 |
| tgggattaca ggcgtgagcc acacaccg ccctaaagct ttttgtgaga ttatatattt | 960 |
| tacctgcgaa atatatgggt cagaaagatt tgagaaagtt gttagataat tccaccaaca | 1020 |
| aaatctcccg tcctttccag ctgtgatggt gaattctaaa gtagaattca tctttggagc | 1080 |
| ttctccctgt aggcattcac cttgctgtgc gcctgccaga tgtcgcgcgg agtcctccag | 1140 |
| gcctctagaa ggcagagatg gtctcgtttc cttgccgagc atgctgcctta gttctctctt | 1200 |
| ctggggctgt gaacgtgggg tcgaagcgcg cgtgctgctg ggctctggcg gcggcggtgg | 1260 |
| ggcggggcct gggctgtcag ccggcctagg aggaggaagg agcctgcggc gtgcagtggt | 1320 |

ES 2 619 116 A1

aggggcggga cccggctgcc ggcggtgggt ctagctgggg gaggtcgggc catgctggtg 1380
 ggccagggcg cggggccgct ggggcccgcg gtggtcaccg ccgcggtggt gctgctgctg 1440
 agcggcgtgg ggccggcgca cggctcggag gacatcgtgg tgggctgcgg tggcttcgctc 1500
 aagtcggacg tggagatcaa ctactctctc atcgaggtga ggcgccgcc cgccgcccgg 1560
 cgccgagtcg ccgggcccgt ggttcagcct ctctgggccg cgctggcctc gtctctgaca 1620
 ccgggcccgtg tggagtcctt ggagccctta cctcttccga ggctatgctg tccgcgggct 1680
 ccctgcagcc cctccccagt cgcgctggag gggaggttct tatcatgggg tcgtctaagg 1740
 actgaggggt gccagacctc aggttcttca aaaccccgac tccagatccc cggaacacag 1800
 accccagatc ctcaaaacc agaccctaaa ttccctggag cccagactcc atttctttaa 1860
 aacttagacc tgagatctcc tcgaatcaga ccccctgaaa ctgagatttc cccaaacca 1920
 cattccagaa cctagagacc acatgtctta tccccaaac tccacagccc agaaccccc 1980
 gaagttctaa tccactgctc ctccaaacc cgcgcatga ttttaaagag catcaattcc 2040
 catcccatag attctgacct agtagatcag tattggcaac cctggggccg gaaagctatt 2100
 ttttatttct ccggctcccc tccacttctg aaaatggaga gttgccagct gccctgattg 2160
 ccttaatgag tagttaatgg aattacccta gagatttgtg ctgaaggttt ttttttttt 2220
 tttttaaatt aagttgtaa gtcctgttaa atgtttatca gcccggtggg attatgacct 2280
 agaaagttc ccgtaaagag gaaagggatg gatggagga ggggcagaat gtcatttgtc 2340
 ccggtagatg ggaggggacc agagcaaggc ctgggcctca tttttgggag gggatttatg 2400
 gtgggtagg acaaggaaga ggaaaagagc gggtcctcg gaggtaattt aggagaaaac 2460
 gaaggaagag gctgggaaat gccaaagaga gggattgggg aataagacc caaagatcgt 2520
 ctgaaagcac ctttgagctg ttccagggct ggcagtgaag ggtgaagctc tgtgttctgc 2580
 aaagcgggct gctgaggatt gggggagggg tagggagtca gttccacacc ccaccagctc 2640
 tgcgacctgc cttgtcteta ggtttcagtt tttgtacct taggatggtg ttgggagaga 2700
 aacagtggaa cccagcagat acatttcttt aacaagcga tccgtgatct tcttcaaggc 2760
 ccccttgttt actgcttttt cagactgaag aggtcagagg tcaggcattg aatgaatcta 2820
 cccactggca gcggcagggc tcctaggatt tcctgggtac atgtttctgg gtgcccatgc 2880
 caccgcctag gtctgcactg gggacaggac gcgttcaggg tggatggct gtagacggca 2940
 cagggcattt cagaagctga aatgcaagag gccgctaagg cctcttgcaa cttgtagttt 3000
 ccaggggttc tggaaggaag gaaaagacag gcacccccct ccaccctcac cctcatacta 3060
 atagtacct tgagagcaga gaacaggttt tgtgacctat ttcaaagtgt gttccttaag 3120
 cccaagggct gcctgtccag atggtgtggg acactcattc tttcataagt aattcagatt 3180
 ctgaaatcag acatttcata ctggccatct tgatgtagat tacattgcca tcctgtgtcc 3240
 tgattgtact ttatgaaaga tgtagaaata atcatgatat ttcacggtta tttcttgatt 3300
 gtgttttttg tgttcctatg caactgccgc cattcttctc tagctttctc ccatacctgag 3360

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| tgtttttaca | tcgtgttcat | tgagtcaaca | actatttact | gagccctggc | acatactgaa | 3420 |
| gccttgtccc | cagtgtggat | atagcagtac | agtgaacaga | acagacaaaa | ctccatactc | 3480 |
| tcatgagact | gacattttgt | tctctaacag | ggaccttact | gttaaaaaaa | aaaaattata | 3540 |
| ctggttgcta | atactttaac | aatccgcagg | tttcacatta | aaaaccgggt | tctttatttc | 3600 |
| tctggaaagc | cagccgatct | ttaggctgcc | acacttggct | tgggttttgt | agtgatctga | 3660 |
| atccttttgg | atgaatgtcc | cttgatgttg | cctccctaac | cggcttaggc | tggtgaattt | 3720 |
| ccagtccctg | ccttaaatgc | atgtatctga | atctctttgt | cacctgtagc | aaattcactg | 3780 |
| agtacctaga | gtaagctaga | cactgtctca | ggcactgggg | aatgaagttg | tcactgacct | 3840 |
| cagagaactt | tacatacagg | cttaacctta | tttcacacga | gtcctttccc | aaatgttcaa | 3900 |
| atgttcgttt | tatgagttag | tcactttgta | catcttctta | gctggtgaga | ttcgactggt | 3960 |
| tcattgcagc | tcgtgtcatg | gtttgtttca | tgggtcataga | gcattaacat | tttggagggtg | 4020 |
| aggcttttag | gtgcatcaga | ccaactgct | tccttttaca | gacatggaaa | ctgagcctca | 4080 |
| gagtggttga | gctgtgcagg | tacatttagg | aaattttcct | tgagcccagt | atgttcctta | 4140 |
| cgtattacac | tgtgttgcc | ttttcttcag | agagagatat | taaatagtaa | tacaaaactgc | 4200 |
| ttttccatt | ttactttttt | tttttttttt | ttttttgaga | cggagtctcg | ctctgtcgcc | 4260 |
| caggccggac | tgcagactgc | agtggcacia | tctcggctca | ctgcaagctc | cgcttcccgg | 4320 |
| gttcacgcca | ttctcctgcc | tcagcctccc | gagtagctgg | gactacaggc | gcccgccacc | 4380 |
| gcgccccggc | aattttttgt | attttttagta | gagacgggg | ttcaccttgt | tagccaggat | 4440 |
| ggtctcgatc | tcctgacctc | atgatccacc | cgcctcggcc | tcccaaagtg | ctgggattac | 4500 |
| aggcgtgagc | caccgcgccc | ggccccattt | tacttatttt | attttgtttt | attttgaggc | 4560 |
| agggtctcac | actgttgctc | aggctggagt | atagtggcac | catcatagct | caccaaagcc | 4620 |
| tctgactcct | ggcctcaagc | agtcctcctg | cctcggcctc | ctgagtagct | gaggctacag | 4680 |
| gcacgtgcca | tcatgcctag | ctaatttttt | ttctagtagg | gatgagggtg | ggctatgttg | 4740 |
| tccaggctgg | tctcctgggc | tcaagtgatc | ctccttcttt | ggcctcccaa | aatgctggga | 4800 |
| ttacaggcat | gagccacat | gcctggccgc | aaactgattt | ttctttgaat | ccatattctg | 4860 |
| tagcagggtc | ttaatatgca | ttgatgtgaa | tctgtacaac | cacatgaaaa | ggagtggctc | 4920 |
| tgtgtctaca | tctgaagaaa | ccgaacacga | gcttgcccaa | ggccacgcaa | cacgtggaag | 4980 |
| actcagatgg | catttgggca | tcttactggg | ttaacacttc | gtgtctggta | atgctcagaa | 5040 |
| tgtaagagtt | ttagagagtc | cttgaagaga | ggacagatat | taaagtcttt | tttagtctct | 5100 |
| ttttcttcgg | agaatgaaag | taatgagaaa | attaagtttc | tagatgaatg | ttgctccaag | 5160 |
| tatttgaaat | tattcagagt | tagtaaggaa | gatttctggc | cctcattcca | gacctttagt | 5220 |
| tgagaaatag | agggtggccc | caggaatttg | caatttattt | tactttattt | ttttttatta | 5280 |
| ttatttttga | gacggagtct | tgctctgtct | cccaggctgg | agtgctgtgg | catgatcttg | 5340 |
| gctcactgca | acctccgcct | cctgagttca | aacaattttc | ctgcctcagc | ctcccaagta | 5400 |

ES 2 619 116 A1

cctgggacta ccggtgcctg ccaccatgcc tgggtaactt tttttgtatt tttagtaggg 5460
acagggtttc accttgttgg ccaggctggg ctcaaattcc tgaccttaag tgatctgccc 5520
acctcagcct cctgaagtgc tgggagtact ggcatgagcc accgtgccca gccaggaatt 5580
tgcatgttaa taagcacctt actaatggca aagtttgcaa atttgtttta gacccggaaa 5640
cttacacgag caacctagag acagccacta aaataaacag aaaagcattg aaaaataagg 5700
cattgtaata ggctgtagat ggtttctaact ctgaaaaaca ttgagtcaca tgatttgggga 5760
gagagtttgt tgatttcctt ctgtccccag taatgccccg tgttaaaagc tggcatataa 5820
taggtcctca gtgaatgtat actgactgag tgcattcagg tgtaacatgt gtagttaatt 5880
cccaaaggca atgttatgat ttctgttttc cttccttctt ttccagataa agctgtacac 5940
caagcatggg actttgaaat accagacaga ctgtgcccct aataatggtt actttatgat 6000
ccctttgtat gataaggtaa gaggggactg cttgtcactt atgatgggaa atcactagtg 6060
tgcctcacca ggctgcatta accatgccct ttctacact agcaaagct catctgtttt 6120
gtaaattatt agtgaatat gataatccta gccacatttg gagggagaca acttacaac 6180
tgccttgacg aatacagtgg ctctctctgt gtttagggcc atttggcaat gtctagagac 6240
gtttttgttg tgacatctgt ggctgtgctg tacagtcacc cagtgagtag tggccaggcg 6300
tggagctaaa tgcgctacag tgctgcctac gacagcccag atgtcagtag tgccagggct 6360
gagaaaccct gatttcatgg aacccttac ttgcaagcag cttaaagtat tgttaaaaca 6420
attgtacaag taatacatga attcatgaac tttgtgaaaa agaaagtcaa ggtctttaga 6480
agtatgtgaa ataaatttgt acccttttcc ctccaatttt acctccctct gtagtgataa 6540
cctttgataa tctgataaag ggtttttttg ttgttttttt ttttcttctt ttgagatgga 6600
gtctcgctct gtcgcccagg ctggagtgca gtggtgtgat cttgcctcac tccaacctcc 6660
acccccagg ttcaagccat tttccttctt cagcctcca aatagctggg attacaggca 6720
cctgccacta caccagcta atgttttgta tttttaatag tgacgggggt ttgccatggt 6780
ggccaggctg gtctcgaact cctgacctca agtgaaccac ctgcctcagc ctcccaaagt 6840
gctgggatta caggtgtgag ccgatgtttc cggcctctt ataaaatttt gatgtgcatc 6900
ctaacagatt gctttctatt tatagttatt cagatagcca cgggtacaca tgcatatgta 6960
tacatggaaa tacacacaag cacacatgca catcgatatg tatccacaaa cacctctata 7020
caatcccatc ctccacata taaacctttt atttggaaat acagattcat aggaagttgc 7080
aaaaatagtc aatacacata gttttgattt tgatatattt ttttaataca atgaaatcaa 7140
acaataggat ttattctgca gtttcatttt tcccctgtg ttaatgcttt caataccaga 7200
gggacatttg gtttttctt cttgcatgct ttcaacatta gcatagatag atctactgac 7260
tttttttct ttttttttg agacagagtg tcaactctgtc agccaggctg gagtgcagtg 7320
gcgcgatctc ggctcactgc aacctctgcc tcctgggttc cagtgattct tctgcctcag 7380
cctcccaagt agctgggatt acaggcacc accaccatgc ccagctaatt ttttttgtat 7440

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| ttttagtaga | gatggtgttt | caccatgttg | gccaggctgg | ttttgaactc | ctgacctcag | 7500 |
| gtgatccgcc | cacctcagcc | tcccagagtg | ctgggattac | aggcatgagc | caccatgctc | 7560 |
| agcctactga | cttcttttta | atcgctgcat | agtgtgtcag | agtcaaacc | aaactgtaat | 7620 |
| ttatttaact | acttggacat | atagactttc | cccaatttta | aaataatagt | aattttaaca | 7680 |
| taacacacca | ggaaatattc | ttgaacttaa | ctcttcatcc | agaatgcata | ggactgattt | 7740 |
| ctagagatgg | actagctggg | tctgtcctga | aatctattta | attaattttt | aaatagtatc | 7800 |
| agtatcagtc | tcaagaaacc | aggaggctgg | acgtggtagc | tcatgcctgt | aatcctagca | 7860 |
| ctttgggagg | ttgaggcagg | tggatcgctt | gagctcagga | gtgtgagacc | agcctgggca | 7920 |
| acatggtgca | accccgtctc | tactaaaata | caaaaaaatt | agccgggtgt | cacgtggatg | 7980 |
| cctgtagtcc | cagctacttg | ggaggctgag | gcaggagaat | cgcttgaacc | caggagacgg | 8040 |
| aggttgcagt | gagccaagat | cgaccactt | cactccagcc | tgggcaacag | agcgaggctc | 8100 |
| catctcaaaa | aaaaaaaaact | aaaacaaaa | caaagaaacc | agggttgata | agtaaaatct | 8160 |
| agttttattt | attgaattaa | tgagttaatg | tattgttttag | agacaggatc | tccctccgct | 8220 |
| gcccattgctg | gagtgcaggg | gcacaattat | ggttcactgc | agcactgacc | tcctgggctc | 8280 |
| aagtgatctt | cctgcctctt | cctcctaagt | agctaagact | gtaggcgcct | gccaccacac | 8340 |
| ccagctgatt | ttttaagaac | atTTTTTgta | cagatgggggt | cttgctatgt | tgcttaggct | 8400 |
| ggtcttgaac | tcctggcctc | aagtgaccct | cctgccttgg | cctcccacag | tgttgggatt | 8460 |
| ataggtgtga | ggtgctgtgc | ctggccaaat | ctagtttttag | ggggtgcctt | tagttcctga | 8520 |
| agatacatgc | taacttgtgc | aactgtaggc | atgtgagggc | ttaatgggag | actcaattaa | 8580 |
| tagaattata | gtatgttttag | tattaaaga | cagtgagtg | ctgaacctag | tgtcttttaga | 8640 |
| actcatgaat | gggcttcagc | actgtcttct | gattgttttag | atgaaaactt | ctggtgttca | 8700 |
| gcttcagctt | gtagcttctg | aagagaatca | gtgctcagta | ccatgtagaa | gaacaaggct | 8760 |
| cactcttaga | atttcatttc | cggtgtaaaa | aaatttttaga | ttaaatagata | acactaaact | 8820 |
| aaatttagcc | agagtcacaa | ttctcatttc | ttgaaattac | atTTTctttt | tttcttttta | 8880 |
| gggggatttc | attctgaaga | ttgagcctcc | cctaggggtg | agttttggta | agttaactga | 8940 |
| atcactagac | attctttgta | aaagattaga | tgatatgccg | aatattaatt | taggctagca | 9000 |
| gagtgcataa | actattaata | tattaaggat | catttccagt | atggaagagg | gtttgtattc | 9060 |
| ctccccctct | tgcccccatc | actctggttt | agttcggatt | taccttaatc | taccttaaga | 9120 |
| ctttctgtca | cctttgaaaa | atagacatct | tttcttctac | ctttctggaa | actcttcctt | 9180 |
| tgagtttca | ctcattacgt | ggccgtggaa | cagtatagaa | atcaagagtg | gggacttggg | 9240 |
| tcccgtcca | ggatggcttc | tttttttagcc | ccctcagttt | tttaagtttt | tatggaatta | 9300 |
| attgaaacat | ttaaagattg | tgagatttgt | cataaaaatc | cagatttatg | tcccatgaga | 9360 |
| tgagaagact | gtcagcctta | tacctacca | gttaaataac | tttgggcaag | ttacttcccc | 9420 |
| cgtgtcagcc | tggctcctca | ctgtcgagca | agggtagtta | tagtccctgc | cccactgggt | 9480 |

ES 2 619 116 A1

acttgacga ttaataaacc aatactgagt gttcagaggg gctggcacgt aattagcaag 9540
 tactcagtat tcagaaacag cccttctgca cacatcccaa acaaaagctc caaactttcc 9600
 tcatataact gccttcaagc atagctgggg agtcggggat gggggtgaga tcagaagaga 9660
 gggctctgtt tgatgtagtt tacatTTTTg aagaggagag actccttgatg tttcagtaga 9720
 gcaggtgtgg gtgacccag tccatggcct ggggagagga gtagggatca ccgttgttga 9780
 tatcaggcct gctcgtgcat tagacaagga agaatttagc acctgccatc gccaaaggcta 9840
 aaatgaggct caggcagctg acagctaatt tggctctgtg agagcagctc ttttatcagt 9900
 ttatagtcag gggtaggggtg ggggggtgcct ggctggtacg ttccagaaag ctggagagga 9960
 atgcagccct gctcatggcc aaagcagaag tccagattgg tggcctggag gagtgttgtg 10020
 tttgccacc cccaccctac ccccaactgg tgctgttgat aagctTTTTa attgaattat 10080
 actttcagaa aagtgccttg gatgaatttt cactaagtga acacacccat gtatccacca 10140
 tccagatgat aagatagcac ttcaccagca cccagaagt ccccatcctg ggtgctcctt 10200
 agccatccc cccaccctc caggtgacca ccaccctcac cttctacaaa ttagagatcc 10260
 atttggtctg ttttgaactt tatacaaatg ctatcatgca gggaaactttt taatatccgg 10320
 tttctttcac tcaacattat gaactttatc tgtatcattt gtagcttttag ttcatttctt 10380
 ttgctgttga gaattctgat gcataaatat aaaattatTTt atattttata aaatatttat 10440
 attttatttt attttttctt ttttttgaga ctgagtctcg ctctgttgcc caggctggag 10500
 tgtgatctca gttcactgca acttctgccc gggttcaagc aattccttggt cctcagcctc 10560
 ctcagtagat gagattacag gtgtgcacca ccacaccag ctaatttttg tatttttagt 10620
 agagatgggg tttcatcatg ttgaccagg ctggtctcga actcctgacc tcaagtgatc 10680
 tgcccgttt ggcctcccaa agtggtggga ttataggcaa gagccaccac gcctggccta 10740
 tatttatatt ttatattcat attttgtatc agtgatctct tctactgttg atggccattt 10800
 gagttgctta ccgatttttg ccactaagag cagtgtctct gtgaacattc ttgtatgtat 10860
 attttgatac atgtgtctgc atttttgctg agtatatcac aggagtaaag tcgctgagcc 10920
 atagagctga tacatgctca gctttagggtg tttgcaaaca tccaaagtgg atgcaccagt 10980
 tgggtttctc ccagcagtg acaagggttt ccattgctcc acatcctaac ctacacttgg 11040
 tatcgtcagt tttttttaa ttttagccctt ctggtggggg tgtggtatta tctcactgtg 11100
 gccttgattt acattccact gatggaatgt aaatgaaaat tccacttttt tgatgtttta 11160
 tgtttgtttg ccatgggcta gctatTTTTg taagattcct gttcaagtct tttgccatt 11220
 ttttattgga gtctttgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgcatgtac gcgtgcaagc 11280
 acgtgtgtaa ttcacttaa ctgaaaatct catctcatgg ttttccattt ttttctctac 11340
 tcattactcc atattcttcc taacctttca aaaactcaac cttaacccct attatgatga 11400
 actcttcagt taaaaaatgg agttaattgc tgatattgaa aaatcaagag atggtatata 11460
 aaatccagat ttccagtttt tcggagaagt tggaagctct ggcaaagcat ggtagtggtt 11520

ES 2 619 116 A1

ggacagacttg agtggcggtt gtctcctttc aatttgccac agtccccctg aggatgctcc 11580
 gctcacttcg aacctatgag gccctgtggt ccctggagtt tgtgttcctg gtttaacatg 11640
 gctgagctca tgtccttggg cagagaacag atccagagcc agacttttag ggttgaattg 11700
 gggctctgtc actcagaagc tctgtgatct tgggagctcc tttaaccttt ctgtgcctta 11760
 atttaccctc cagtaaattg cagctattac tgcctgtctc ttaagataat tgtgaggatt 11820
 aaaggcactc agctcagtgc ctggtcgttg atgagcattc aggaaataaa attatttggt 11880
 gctcactgaa ttttactgg aactctgaga tataacttag ctgaaaggcg ttgtaaaatt 11940
 attttatact ctaaacacga attccctctg gggcaggaaa ccaggaggct agggggatag 12000
 gggtgagagg gagacttttc ccagaatact tttttgtacc tttggatttg gaaacacacg 12060
 agtgatttaa gtgttcaaaa gtaaaatgaa acctgaataa taaaaatacg ttctacttag 12120
 gttcactgta ccccaaaact aagcttgcct ttgtgtcttg tgccccggtt tcctcccctg 12180
 cttcgttcct cagagccgac gaccgtggag ctccatgtgg atggagtcag tgacatctgc 12240
 acaaagggtg gggacatcaa ctttgtcttc actgggttct ctgtgaatgg caaggtttgt 12300
 ctttgaact tgattatfff tcctgttcac tctataatgt atactaaatc cttttttaa 12360
 aaaatgcagg atattttaac ctggggactt tgatcccaca agggacccat ggataagtgg 12420
 caagtgagcc tgtgaactct gtacttcatc cgtgtagaac gcagcaggtg tatttaggaa 12480
 tgagattgag gttgctggtc atcccctctg ctcccagagc ataggctggt ggtgttttta 12540
 tttttttatt ttttattttg agacagggtc ttgctctggt gcccaggctg gaggcagtg 12600
 gtgcaatctt gactcactgc agcctccacc tcccaggttc aagtgattct cctgcctcac 12660
 cctcccgtc cttaccctc ccgagtagct aggattacaa gtgtgtgcca ccatgcctgg 12720
 ctaatttttg tattttcagc agagatgggc ttctgctgtg ttggccaggc tggctcctaaa 12780
 ctctgacct caggatgacc gcctgcctcc acttcccata gtgctgggat tacagggtga 12840
 cgctgtgcac ccagccgctg ttagcgttta tgcagggat ggccttttac agggatgccg 12900
 aattggaagg acgcactctc taagccttgt ggcattctgc tgtccctgtg ggtgaattga 12960
 agtcagcttc tcccagagag agcatgcatc tgcttctgac acttacctag gaggattcct 13020
 attatttaag ttctgagatt tttttggacc gccacggtgg tgtgaattta gaggcctaat 13080
 ggggtgtgtc ccagctcccg cgattcagat tctcagggga gaggcatttc tcctccacct 13140
 gccctgtgcc tgcggttgag atgtgcttcc ttccttctg tccttctctt catgatggac 13200
 ttctttctcc tctaccttg cggtgacggg gaggcccttc catcccagct gtatgtgtgg 13260
 gcttcttggt agagatgggg atcttgggta gttttttctt tatcgatggt ttgcaaaata 13320
 atggtgaatc tttttttatt tttattttta tttattttatt tttttgagac agagtctcgc 13380
 tctgtggcct aagctggagt gcagtagcgc agtctctctc accacaacct ccgcctcctg 13440
 ggttcgagca attctcctgc ctgagcctcc ccagtagctg ggattacagg cgtgtgccac 13500
 ctgaccagc taatttttat atttttatft ttatgtacat ttactttttt tttttttttt 13560

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-------|
| ttttaagatg | gagtctcctt | ctgtcgccca | ggctggagtg | cagtggcgcg | attgcagctt | 13620 |
| actgcaacct | ccgcctcctg | ggttcaagtg | attctcctgc | ctcagcctca | ggagtagctg | 13680 |
| ggattacaag | catgtgccat | gacgcccagc | taatTTTTgt | atTTTTtagta | gagacagggg | 13740 |
| ttcaccatgt | tggccaggct | ggtctcaaac | tcctgacctc | aagtggctctg | cctgcctcag | 13800 |
| cctcccaaag | tgctaggatt | acaggcgtga | accaccacac | ccgcccagac | caataatggt | 13860 |
| gaatctataa | ctgatgatgt | cttagattca | ttgaaataga | gtcttatttt | actgttactg | 13920 |
| ttccctctcc | tacctcatcc | ccaggaaaca | tatccatgat | ttatagcatc | ttttcaatgg | 13980 |
| gattcttgac | caaagagggg | ttcctgggct | ccacctggga | gttgtaagca | ggactgccag | 14040 |
| tgctttgaga | ggaggggtgt | ttgctgggtg | ggccctaact | ttcttctcca | tggcaggtcc | 14100 |
| tcagcaaagg | gcagcccctg | ggtcctgcgg | gagttcaggt | gtctctgaga | aacactggga | 14160 |
| ccgaagcaaa | gatccagtcc | acagttacac | agcctggcgg | aaagtgagta | gcgtcctgtc | 14220 |
| tcttagtggt | gccttagagc | cgggctctga | caggggtcat | ggagctgggt | ttgggagttt | 14280 |
| ggattcaggg | agttctgggt | tcagatcctg | attcagcctc | tttgggtgag | ttcatgcccg | 14340 |
| tcagagtgct | gagttcccca | catgtgaaat | ggaatccatt | tgacctatct | tgcttagcat | 14400 |
| tgatgagatg | attaaatatg | agttcatact | ggccaggcat | attggcttgc | gcctataatg | 14460 |
| ccagcacttt | gggaggccag | gatgggagga | tcacttgagt | tcaggagttc | gagaccagcc | 14520 |
| tggacaactt | agggagactc | aatctccaca | aataatttaa | aaaattatat | caagtagagt | 14580 |
| cccacggggg | aagaaaatta | gctgggtgtg | gtggcatgct | tctgtggtcg | cagctactcg | 14640 |
| ggaggctgag | gcgggaggat | tgcttgagcc | tggaaggttg | aggctgcggt | gagccgtgat | 14700 |
| catgtgccac | tgtgtccag | cctcggcagc | agagcaagac | cctgtctgaa | acaaacaaaa | 14760 |
| aaagagttaa | taccataaaa | gcacctgctt | caaggcctgg | ggcttagtgg | gtcttcattt | 14820 |
| agcagctcag | cctggctctg | gagcctgcca | gcccgggctt | gaatcccagc | tccccattt | 14880 |
| gctggctggt | tgacctaggg | caagttcctt | aaccctctg | tgctcagtt | tcctcttttg | 14940 |
| taaatgaaga | taattgtgga | acctatctcc | taaggtactg | gaaagatgaa | attaatatta | 15000 |
| ttacttcaag | ctgcctggca | tattagctca | aataggttag | ctcagttatg | attagaaaaa | 15060 |
| atcattatca | ttattatatc | aaaactgctt | tgtagttgga | acagatgcct | agctgacctt | 15120 |
| gctgagtcag | atttaaagca | tttatttaat | ggatgtatat | agttgagttg | taaatgttaa | 15180 |
| cagatatgcc | aagattaata | ccagaatagt | tcaaactgat | aattccgaaa | gcgttcaaat | 15240 |
| cattactaac | tccgttaata | tacaaactaa | gtaaattgca | aaatagaagt | ttataatgag | 15300 |
| tctgtcagta | agttattcaa | ttttaaagtt | attattgttg | aaactagttt | tcatttttga | 15360 |
| aataacattt | acttctgctt | gactggtgcc | tctccaggcc | tgggtgtgtag | caggaatatg | 15420 |
| aagctgtaat | ttttttctg | ggctagtaat | ttgggtgtga | ccttactaga | aaaaaatagt | 15480 |
| gtcttgagcc | ttctgaatac | ctttcatctg | cactaactga | aacaatgaaa | catgtagcac | 15540 |
| tgggctatta | tgaaaatgaa | atagaagctc | aatcttacca | atactttag | taatgtgatt | 15600 |

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| tccaagccct | atccagttat | tgcaggcaag | at ttgacaca | ataaaatacc | acagaagaag | 15660 |
| aatcaaatg | cgttttctag | ttcattttcac | cggacttagc | cttctcattt | gtcagttgcc | 15720 |
| ttacaaattt | gaagggataa | acatgttagt | atactggcag | cagcatttcc | agcttttagct | 15780 |
| cggtcactc | tggtgttagt | ctgtctatgg | ctagtagagt | aat tttcatc | agctgctggt | 15840 |
| ttcttatctc | agttgctttg | tgcaaaaacc | cagaatgact | tatctgtgtt | tctctaaagc | 15900 |
| cttttttctg | ggattcaaag | cttatcatag | tttaccctgc | cctgtgtcat | ttgcatcatc | 15960 |
| ttgggtcagc | gtccccctca | gcctgtgcat | ctgttctggt | ctttttcacc | ccacttctcc | 16020 |
| cttccccatgt | gtttccttgg | acacttctgt | ccccttctcc | ttgtcagttc | atgcctgtca | 16080 |
| cctctgtcaa | accagtcga | atgttctgtg | actggtcctt | gctgtgctgc | aaggattggt | 16140 |
| tttatgccag | aaatccttga | gattaaggga | gacgtaagca | ctcctctttc | cgatcagcac | 16200 |
| atggagcacc | cctcttggca | cacagtaagt | gctcaataag | cgctctttta | tgcagatttg | 16260 |
| tacagtgaag | gattgaattt | cattcatgct | catttaacaa | gctaattggaa | gtttgcgata | 16320 |
| attccaacat | tgttttcttg | tgctgccaac | attagtcata | gaattagaaa | tacttggggt | 16380 |
| gtttggagaa | agttaaatgg | ttat tttttta | tgtcttaggt | ttgcattttt | taaagttctg | 16440 |
| cctggagatt | atgaaatcct | cgcaactcat | ccaacctggg | cgttgaaaga | ggtgagtgac | 16500 |
| agctacgtct | atagccatgc | caataatatg | ctggctcttg | gacaaatgta | gggcttttca | 16560 |
| atttaggata | tgaaaagaat | ttatggttcc | tccaggacta | gatgaagaac | caatgggtgct | 16620 |
| gttgtttagt | ttggtagtta | tttataaggt | gtaactcctc | actgtagcag | atgttgcttg | 16680 |
| tgtagtttc | agtttttaggt | gacagtgttg | tcttcctgct | gtgaaataga | tctgttttat | 16740 |
| taactatagc | tatttttaac | taaataca | acagaaggcc | ctgacgagat | ttatttggtg | 16800 |
| ttcttttttc | agcctgaaac | agaaatctgt | aaatatacta | aacattctag | aaactgtggt | 16860 |
| acgcgtgacc | aaggagaatg | tatgagaatg | tttattgcag | ctttgtttgt | aatagcaaaa | 16920 |
| tattgtaaac | aacctaaatg | ccttttaaga | gaagaatgga | ttggggttcc | atcatacaat | 16980 |
| aggctgctgt | atgtcagcag | taatgaatga | accagagcta | catatatcaa | tgtaactaca | 17040 |
| tttaaaaaca | gagttgaagg | aaatatgatt | ttaaatactt | gtgataatca | tttatggata | 17100 |
| cagtcttttt | tttttttttt | ttttaaagac | ggagtctcgc | tctgttgcca | agactggagt | 17160 |
| gcagtggcat | gatcttggct | tattgcaacc | tcggccttct | gtgtccaagc | gagtctccgg | 17220 |
| cttcagtctc | ctgagcagct | gaattacagg | gatgtgccac | cacgcccagc | taatttttgt | 17280 |
| at ttttagta | tatatgggat | tttgccatgt | tggccaggct | ggtctcgaac | tcctagcctc | 17340 |
| aaatgatcca | ccagcctcgg | gctctcaaag | tggtgggatt | acaggtataa | accagtgcac | 17400 |
| tcggccagat | acagtctttt | tttttttttt | tttttttgca | acagggctctt | gctctgttgc | 17460 |
| ccaggctaga | gtacagtgac | atattcatgg | ctcattgcag | cctctgggtc | ctggccttaa | 17520 |
| gcgatccttc | accttggctt | cccaaggatc | tggaactgca | ggcatgtgcc | actgccctca | 17580 |
| gctaaggata | cagtcttttt | tttttttgag | atgaagtctt | gctcttggtg | cccaggctgg | 17640 |

ES 2 619 116 A1

agtgcaatgg ggcgatctcg gctcattgca acctccgcct cttggggttca agcgattctc 17700
 ctgcctcagc ctctctgagta gctgggggtta cagggtgcctg ccaccatgcc cagttaattt 17760
 ttgtatTTTT agtagggaca gggaggatac agtcttatgt agaaaaatta tgaagacatg 17820
 tatgggaata gcagacgctg ttcaaaatga tactgacttc tagagaaaga gggaggaggg 17880
 ggacttcggg gtatgccagc atcttgaatt gtatTTTTT aaatttcttt agctggttag 17940
 aaggtatgta agtgttcttt agcatatctt tttttgtttg actgaaatag tttatagtca 18000
 aagatcaaaa aaggaactcc acctagtagg tgaggttctg taatagccgt gaaagaccaa 18060
 attgaaataa gacttaaggg acatcttgac atgttagctt ctgtgttagt attgaagctg 18120
 tatctcattt ttgctaaaga agcattggaa tcagtatttc agcttctact ctatctgttt 18180
 tattattatt tttactctgt aggttttacg cacttataat tgatgatagt ttcacaccta 18240
 gattctcttc ttactgttta tgacttttgg ttttgggggt ttttctcttc tgcagcaaca 18300
 tttaaaaata ttttattcaa ggctgggagc agttgctcat gctgtaattc cagcattttg 18360
 ggaggctgag gtgggtggat cacttgaggt caggagtttg agaccaacct ggccaacatg 18420
 gtgaaaccgc atctctacta aaaatagaaa aaaattagcc aggaatggtg gcatacacct 18480
 gtaatcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatcgc ttgaacctgg gaggtggagg 18540
 tagcagtgag ccaagattgc accactgcac ttcagcttgg gtgacagagt gagactccat 18600
 ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa atttattcga aatgaaagag cttacacatt tataaataga 18660
 agagatttta aggtttacat tgtatgttaa ttgtctgcat agaagaatct gagtttatta 18720
 atatgagatt gggattttca agtaaagcat gttgttagaa gtcaggataa tgtttatcct 18780
 cctgggggtg tagtgaccgg aagcaagtgt gagggcactt ctggcttgct ggtgctattc 18840
 tgttgggtaa ccagtacca atttgtgaca agccctgtgc tgtgtgctta gaatctgtac 18900
 acttttctct gtgtttattg taccttaaca aaaatgttta aaaatataca catattgtga 18960
 aaagaacaac ttaaggcaaa ttaaacagag tttattgag catagaacaa tttgtcaatt 19020
 gggcagctcc ctgagccaga ataggtttac agcgactgtg gcactgttgc gtgattggaa 19080
 agggtttatg gacagaaaaa gaaagtgacg gacagaaagt ggaagtgagg tacagaaaca 19140
 gttggattgg ttacagctgg acgtttgtct tatttgcaca tggtttgaac agttggctgc 19200
 ctgtgagtag ttgaaggggtg gctgcttgaa ttgggtgaga cttggcaaca cgtacagata 19260
 aacctttagg ccaaacttaa aatatgtaag gaggcagctt taggctaadc ttcagttaac 19320
 actatatac attaaaaata gaaaaaagg caaaatatgc tcattaaaaa aattggaaca 19380
 tatagaggaa tataaagcag tggaacaaa ttttggagc tggaagta tacaagtaaa 19440
 atagcaccat atagacaaaa tcattattgt ttacattttg ccacatttcc tttcacttca 19500
 ttttggcat taaaaataa tgataagcca ggcacggtgg ctcacacctg taatcccagc 19560
 actttgggag gctgaggcgg gcggatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcctggcc 19620
 aacacggtga aaccctgtct ctactaaaaa tacaaaaatt agccgggctg ggtggcgagc 19680

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------|
| acttgaatc | cccgctactt | gggaggctga | ggcaggagaa | tctcttgaac | ccaggaggca | 19740 |
| gaggttgag | tgagccgagg | ttgcaccatt | gactcaagc | ctgtgtgaca | tactgagact | 19800 |
| ccgtctcaag | aaaagaagtg | atcatactga | ataagcaatt | ttatagatta | cgtttcccag | 19860 |
| ttaatatttt | agcttcagca | tgtcctcatg | ttgttaggca | ctttgcaagt | gtttattttt | 19920 |
| ttacaggtta | aatctttttt | ctgttacagg | caagcaccac | agtgcgtgta | accaactcca | 19980 |
| atgccaatgc | ggccagtccc | ctcatagttg | ctggctacaa | tgtgtctggc | tctgtccgaa | 20040 |
| gtgatgggga | gcccataaaa | ggcgtgaagt | ttcttctctt | ttcttcttta | gtaactaaag | 20100 |
| aggtaagcaa | agaaaagaac | aaaagagatg | gtgtgaaggg | taggaggggtg | ggggattata | 20160 |
| gaccagaacg | tactgtttta | aaaaatgcag | gtctgagttg | atztatcatt | ttaaacttta | 20220 |
| agaatatcgt | ctgtctcagg | ccgggtgtgg | tagcacatgc | ctgtaatccc | agcacttttg | 20280 |
| gaggccaagg | tgggtggatc | acttgaggtc | aggagtttta | gaccagcctg | gccaacatta | 20340 |
| tgaaaccca | tcttactaa | aaatacaaaa | acattagccg | ggcatgttgg | cacgtgcctg | 20400 |
| tagtcccagc | tgcgtgggag | gctgaggcag | tagaatcgtc | tgaaccagag | aggtggaggt | 20460 |
| tgcatgagc | caagatcaca | ccactgcact | ccagcctggg | tgacagagtg | agactctcaa | 20520 |
| aaaaaaaaa | aaaaaattca | agaatatcat | gtgtctctgt | tgactcacia | gacattgcac | 20580 |
| atctacactg | ggaggcagtg | gtatgtgatg | gaaagtacac | aggctttgaa | atcagacctg | 20640 |
| ggtttaaaca | aatctcaggt | ttaaacaat | tcctcttctt | agctatgcga | ccctgggccg | 20700 |
| gtcacattac | cttctgagc | ttccgtttcc | ttatttgag | aatggtgacc | catgataagg | 20760 |
| aaggacagtc | atgtcatctt | tcccgggaag | actgtgccag | tttttaactt | tgcaacttga | 20820 |
| atgtcaagat | ttttgttctt | tttatctgta | ttaatgtgtc | ttagatttca | gaaatacata | 20880 |
| tattgacatg | aaacttaaaa | aaattttctt | ataatgtggc | taattgatgg | tattcagaac | 20940 |
| atgtaaattg | aaaaggaagt | cttgtctttt | ttaccccctg | gcataggatg | tcctgggctg | 21000 |
| caatgtctca | ccagtgcctg | ggttccagcc | ccaagacgag | agtctggtgt | atgtgtgcta | 21060 |
| cacggtctcc | agagaagatg | gctcgtttct | tttctattcc | ttgccaagtg | ggggctacac | 21120 |
| tgtggtgagt | aaagcagatt | tccgttctgt | ttatgtctga | gactctcatg | acacagtaaa | 21180 |
| agccaatgct | gtttgggtgt | taaaggaaaa | gatggttggc | ctgcagttct | ctgaacacgc | 21240 |
| tgtaagcag | taacttactt | aagatgagac | actcaccctt | tcgtaatagc | tacaaaaagg | 21300 |
| gcaaggcttc | ctcttttcga | atctgcaaca | gttatgatga | atgtttctct | tggtctgtct | 21360 |
| gaacccttg | tcatttggtg | gctgctagat | cgattattaa | tattgctgat | tgatcatggt | 21420 |
| agtgttctt | agtgattaac | agactcttcc | ttccagattc | cgttctatcg | aggggagagg | 21480 |
| attacctttg | atgtggcgcc | ttccagactt | gacttcacag | tggagcatga | cagcttgaaa | 21540 |
| atcgaggtaa | ggcttttctg | tcttctggag | ggacaggtgt | ttgagttccc | atccctaggc | 21600 |
| acaggtattg | caaacatggt | ttaaaaaaaaa | atcaattatt | ttatctggaa | gggctgttgg | 21660 |
| aaaaaatgcc | atctggtatt | atattcttac | ccatgatgtc | cttatcgtag | agagctggat | 21720 |

ES 2 619 116 A1

tcctagttaa atctactcat tcaatgaaat atattttattg attgccagtg acatgcattt 21780
 caggcacct tccaggactg gggatatagc agtgaccaaa agaggcaaaa attcctgtcc 21840
 ctgtggacct cttttttttt tttttttttt ttaagatagg gtctcactgt gtggctcaag 21900
 ctggagtga gtggtacgat ctcatctcac tgcagccatt gcctccaggg ctcaagtgat 21960
 cctcccacct cagcctgttg agtagctggg accacaggca cgtgccacca tgcccagcta 22020
 atttttgtat ttttgttaga gatgggggtt caccatgttg cccaggctgt tctctaactc 22080
 ctgggttcaa gtgatctgcc tgcctcggct tcccaaagtg ttgggattac aggtgtgagc 22140
 catcgcacct ggctagacct ctttttctaa tgacaggaag ggtcaatata tgtatagatg 22200
 tataagttag aaagtacagt agaaggtgat aagtgttctc tagaaaaata aaggaagaaa 22260
 ggaggtcgta cagtatcagg gtggagacag gggttgcagt tgtacatagg gtgtttttgg 22320
 gaagtcctcc ctgtgaaggt gacatttgag caacaacctg aagggaaaga acaagagaac 22380
 catacttcac tcctgcagga agagtgtgta agactgaggg aacggcacgt gcaaaggctc 22440
 tgaggcagga gtgtgctgaa gggtttgggg catcccaagg aggccagggt ggctggagtg 22500
 gagggaatga gcaaggaagg aggaggcgga aagagggta gggaggtgac agggcagatt 22560
 gtgcagggct tgggtggcca ctttgcctat aactctgggt gagaattggt gccactggaa 22620
 ggttcctagc agaggagtgg cgtgatcctt ctggcagctg cattgaggag agtttgcagg 22680
 gtgtcagggg ggaagtggga gaccagttgg gatgccatgg ccgtaaacca ggtgagaact 22740
 ggacagagctt ggaccgtggt ggtaggaatg ggcagtgtga tacatggctt gataaactgc 22800
 ctagaccctc acataaatgg taaatgtatt tttcatctca cttacgtctc ctttaattac 22860
 agaagtagaa aatgggtact gtagaaaatt ggctagctag aacaaatccc aaaagaaaat 22920
 aacagcctct cctaagtgga ccaccaatg ttagagttat cgaagcaatt atattttaat 22980
 cactttcttt taatattaca tttgaaagta ctgtgttaaa atcgcttaaa ctggcagaag 23040
 cggactttta ggtcatatgc acagtggggg gcagactctg ctttttaaga ttcagtggag 23100
 tgtttgaccg ttctgctgta cactggaggg gaaagagaag ggtaagaaga tgaagccttt 23160
 actttgcttc tcatagcttg cagagaagga tgggggcagg tgagcagaga cagctattcc 23220
 cagattacag ccaaatacat attttgaaaa tgatgaatgg aatttcaggg aatggggccc 23280
 tgtaagtcc ctgaggtcag gtaccgtgtc ttattcttta ctgttttcct aacgtgtgat 23340
 ttagtgcttg gcacatagta ggtgcccagc aaaaatattt gttgagtaca tatgtgaatt 23400
 aataagtagg taatgcatgg aatgaaacat gtctttttgg aaagatcaag aaggactacc 23460
 tgtcatgtga gaccatcact aagaaacct ttgctgaaaa aaaaataaaa aaataaaaaa 23520
 gaagggctcc ctgcataaaa aggaagtcatt ttaattattt aaagcttcat ctcaaagtct 23580
 gttgcacacg tgcgtgcaca cattcattca ttcaggagtc agttattgag tgcctgctgt 23640
 gtaccaggtg actaagacag aaaaaatccc tgtctccatg aggtaacatg ctagtgggag 23700
 ggagacaact aagaaatcga acgaggacat ttcagatact ggtaagtttg atgaagatac 23760

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-------|
| taaaatgggt | tagcagtggg | gaccttgggg | atacacagat | cagggctgga | actcagtaac | 23820 |
| tgacagagaaa | gcaccgggtgt | gctgctcaca | ggcgagtggg | gcacagacac | agacacagac | 23880 |
| acatggagca | tgggaccacg | tgtgagccag | tgatgggtgg | ggaggagggt | ggtctaggtg | 23940 |
| gatttctttt | tttttctttg | agacagagtc | ttgctgcgtc | acacaggctg | gcactgtctt | 24000 |
| ggctcactgc | aacctccgca | tcccgagttg | aagcgattct | cctgcctcag | cctcccaggt | 24060 |
| agctgggatt | acaggcgcct | gccaccacac | ctggctaatt | tttgtatttt | tagtggagac | 24120 |
| agggcttcac | catgttggct | aggctggctt | tggactcctg | acctcaagtg | atctgcctgc | 24180 |
| ctcggcctcc | caaagtgctg | ggattacagg | cgtgaaccac | tgcgcctggc | ctaggtggat | 24240 |
| ttcataagga | cctgtgttca | ggtcgtggtg | gaaagacagg | agggggcacg | tgagaccttg | 24300 |
| cagaggtgga | atccacagga | ctgatcgatg | ctggaggagc | ggggcggggc | atccaaagtg | 24360 |
| atgccggggg | gtgcatggga | gactggagga | agacgtgggt | caccaaaatg | ggggcatctg | 24420 |
| gaggggagga | gatggcaccg | gggtaagggt | ggggggcttc | tagaagcttg | agtcagtgc | 24480 |
| cttttaacga | gggaagtaag | tctctagact | tttctgttgt | ttgacactca | gcagtgtggt | 24540 |
| gggaacacaa | cagagaagac | agatgtgggt | aaagtgagag | ggagcctggc | tggcacacag | 24600 |
| gaccggggca | ctgagtgttg | ggaggtgggc | ggcaggagca | gacatggtag | gtggtggccg | 24660 |
| gcgagcaga | aggagtcttt | gtggctctgg | cacaggagca | ccttcgagca | ccttcttctt | 24720 |
| gttctttgtt | ttctagcccg | tgttccacgt | catgggattc | tccgtcaccg | ggagggctct | 24780 |
| gaacggacc | gaaggagatg | gtgttccaga | agcagtagtc | accctgaata | accaaataca | 24840 |
| aggtgggctg | acacagcagc | cccaggctga | tggccagcgc | tctttttgga | tcacagagag | 24900 |
| aaatggagag | gaactgatga | ctatatgaga | acatggcagc | ttttggtcca | agtattctgg | 24960 |
| tgtacatgta | aggatacact | gttgtttttg | gcttatcttc | tgtttgtgtg | tttttgtttt | 25020 |
| acagttaaaa | caaaagctga | tggctcattc | cgcttggaga | acataaccac | agggacatac | 25080 |
| accatccatg | ctcagaaaaga | gcacctctac | tttgaacgg | tcaccatcaa | aattgcaccg | 25140 |
| aacacacctc | agctggctga | cattattgca | acagggtaag | cttatcgtgt | ggatttggaa | 25200 |
| gcgccagtaa | atatgctggc | agccagtgta | gaaccgaatg | acctgtgatc | tgtgtgtctt | 25260 |
| tgccgagctt | aagaacttaa | gaaagattag | tacttttttt | tttttttttt | tgagagacag | 25320 |
| agtcttgccc | tgttgcccag | gctgtagtgc | agtggtgcca | tctcgactca | ctgcaacctc | 25380 |
| tgctcccag | gttcaagtga | ttctcctgcc | tcagcttccc | aagtagctgg | gactacaggc | 25440 |
| gtgccccacc | acaccagct | aatttttgta | tttttttagta | gagacagggt | ttcactatat | 25500 |
| gttgtccagg | ctagtctcaa | aactcctaac | ctcaggctgt | ctgcctgctt | tggcctccca | 25560 |
| aagtgctggg | attataggtg | tgagacactg | cacccggcca | agaaagatta | gttctaaatc | 25620 |
| ttacaaactg | aaggactga | catgtcggat | gcttaatgaa | aagtcccttg | cttcaaatta | 25680 |
| aaatgggctt | gtgaaattaa | aaaatctttc | atgtctgact | ttcacgatct | ttcacaggac | 25740 |
| ccctctttgc | ttaatctttg | aggatttttg | gaagatggta | ttgttgggtg | agaaagctta | 25800 |

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------|
| ttggaagatg | cttcaggtca | ttggtgtagt | tcttcctgct | tgtagttact | cattatacta | 25860 |
| taagtacagg | cagggacatc | ttgtggttga | attcatgtgg | ttttaccatc | atctgaagca | 25920 |
| agatttgta | gtgccaagaa | cttgggcttt | ggagtcagat | accagatcca | cctgtatgta | 25980 |
| acctgcagaa | cagctttaga | cataacaggt | gctcacaaaa | cagtagctta | gaaggagact | 26040 |
| gcagggctctg | cttgggagaa | gcgcgcatg | agcaaagtca | ggcagttctca | cagcagcatg | 26100 |
| agggtggctgc | gggtgtaaag | ctgggtgcta | ctgaagcaga | atatactggc | agggtgaaggt | 26160 |
| gatgatgagg | ccaaccccat | agcacctcct | cacacccac | cggggcgtag | gggctttctc | 26220 |
| ccactggggc | caacgggcca | tgagtggttt | tgagcattaa | tataacaagc | tttgatcatt | 26280 |
| gttttcaata | gggcattctg | aaaacaatgg | catggagtag | agtggctttg | aaggggacag | 26340 |
| gacttgggca | caggagctct | gaaagcagag | acgacaaggg | cttgccttgt | agggaagtca | 26400 |
| gggacagact | ggtgagatat | ttagggtgcc | cagcttgaga | ggtgtgatgg | ctggggacag | 26460 |
| aaagagaagc | cagttaggtg | atgagggttc | agatthggcc | acattggtct | gtaggaccac | 26520 |
| tgggtggagc | tcttcaatag | gtacttggat | ggatggtaaa | tcctgaagat | ttggccgcag | 26580 |
| gtggcagcca | ggacctcaa | tatgtatgtg | caagtagaat | tagaagaaca | gtaggccaaa | 26640 |
| aacagagtgc | caggtggccc | aggggggacc | tagggagcat | gaggtcacag | gagctaagaa | 26700 |
| agtaagtttg | gggtaggagg | tagtgcccaa | cagggaggtg | cagggagctg | ggccctggtg | 26760 |
| aacacagtcc | cctggcttga | tactgagga | ggccacagtg | actcttttct | gtagacagat | 26820 |
| ggaggtcgag | gtcaaggagt | ccagtgggtga | atggaagaca | gggaagcaaa | ttaccctcag | 26880 |
| aaagtaattc | ttggatttaa | gtctttccca | ccttcataa | acactttgtg | caattactct | 26940 |
| agatgaggca | ctgaaaaatg | cttcatacct | aataattaat | caaactagtg | ttccagagat | 27000 |
| ggggctttca | ccctaccagg | gagacagact | gaagacaaat | acatctgtgg | ccaggcttaa | 27060 |
| tgcctcacac | ctgtaatcca | tcccagcact | ttgggaggca | gaggtgggcg | gatcgattga | 27120 |
| gccagaggat | ttgagaccag | cctgggcaac | ttggcaaaac | accatctcta | ccaaaaatgc | 27180 |
| aaaaattagc | tagtttcata | acctggtcta | aaaataaata | aataaagaga | taaaaattaa | 27240 |
| aaaataaaat | aacaagattt | taaaaaaaga | caagacaaat | acatttatgc | tgctaaatta | 27300 |
| tggcaagtgt | tgtgcagaga | agagatcagg | gtgctgcaag | aagagctaata | ttagagtggg | 27360 |
| agctctgcaa | ggctctctgg | gttgcagaga | ccttagtaaa | gactaaaagt | tagctaaaga | 27420 |
| aagatcttcc | ctagtagaga | agcaacatgc | tcagaggcct | gcataggata | ggaaggacct | 27480 |
| gaaaggcagt | ctgcgagct | ggaggaggtg | ggtgaggtca | gggagctctg | gggccttgta | 27540 |
| gccttgcttt | gggattgggc | tttgctccct | aatgcagtgg | aaaccgтта | ggagttgtct | 27600 |
| gttggttggc | cgggcacggg | ggctcacgcc | tatgatctca | gcactttggg | aggctgaggt | 27660 |
| gggcggatca | tgaggtcagg | agttcaagcc | cagcctggcc | gcatggtgaa | acccggtctg | 27720 |
| tactaaagat | acaaaaggtt | ggcggggcat | ggtgatgctc | gcctataatc | ccagcaactc | 27780 |
| aggaggctga | ggcaggagaa | tcgcttgaac | ccgggaggca | ggggttgcag | tgagctgaga | 27840 |

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------|
| ttgaccatt | gactccagc | ctgggcgaca | gggtgagatt | ccgtctcaaa | aaaaaaaaa | 27900 |
| aaagagttat | cagttggcaa | gggagtgata | gggatcatgg | tactttaaaa | agttttgttt | 27960 |
| tcttcctggc | tgctgtgtgg | agaatggatt | ggaggaaagc | catggtgtga | atggaggggc | 28020 |
| cagatatgag | gcagtggtag | ttgtctggag | gagatatggt | agtggccggg | cccaggcggc | 28080 |
| tggcaggcga | gggagcgagg | agtagatgga | tttggtaggt | cacatggaga | acacacccac | 28140 |
| aggcctgtgc | tgttgaggtt | acaggtttct | tatttgagcc | actgggtaga | tggaggcggc | 28200 |
| gctgttcacg | gagatggagg | aaatatattt | atcttctcct | ttaaagtaga | gtattttgggt | 28260 |
| caaagaaaga | aaaatagcat | ttgttgaaca | tttttgaaa | aatctctgtt | ttttaattgg | 28320 |
| ccgacgtagt | acatttgcct | ttttagcaca | ctgatacttc | ttactatttc | ttttcctttt | 28380 |
| tatttttttt | ttgagacagg | gtcttactcc | gttgcccagg | ctggagtaca | gtggcgccat | 28440 |
| ctcggctcac | tgcagcctcc | gcctctcggg | ttcaagtgat | tctcctgccc | cagcctcctg | 28500 |
| agtagctggg | attacaggct | aatctttata | tttttagta | gagatgtggt | tttgccgtgt | 28560 |
| tggctaggct | ggtctcgaac | tcctgacctc | aagtgacca | cccgcctcgg | cttcccaaag | 28620 |
| tgctgggatt | acaggctgag | ccatggtgcc | tagtcttctc | ttaaagtaaa | ataaaaaaat | 28680 |
| tactcaattt | attgtaaaaa | caaactcttt | ggcttctgtc | caaatgactg | tgaaaataga | 28740 |
| tttctctcaa | tatccaccaa | tattacctgt | ttctgtccat | atatgtattt | aaaccctggt | 28800 |
| gaaagaattt | attgatacaa | atcaattttt | aagggcttca | gtataacgga | acctttttct | 28860 |
| accacccttt | tggtttattt | ttccagacta | agccagtata | gatttgaggt | ttagggaaaa | 28920 |
| taggcacttc | tttttaataa | gaatgtgggc | taaaacagat | cttatggttc | aaatatttac | 28980 |
| aacttaagga | ggcaaagaga | tttgatagga | aatagacaag | gtgatgtgtc | ctctgacagg | 29040 |
| tacacaaatc | aagagaatat | gacaggtcct | tgggaatgat | tgtgtcagtg | ttcgcttccc | 29100 |
| atccttttat | tctgaaagtt | cacagtaggg | gaatgtgaga | accaaagtgc | atatgctagg | 29160 |
| tcagggactg | ggacactttc | tctgtggaga | gccagagaat | aactatttta | ggctgctgta | 29220 |
| gccatacggg | ctctaggaca | acagctgaga | tagacaattt | gtaaataaat | gggcagagcg | 29280 |
| caacacaact | acatttttgg | acaccacagt | ttgcatttca | tgtaattttt | acatgtgaaa | 29340 |
| tattatcttt | cttttgattt | tttttttttt | aactttaacc | acttaagagt | gtaaaattct | 29400 |
| ttttctcggc | ttgcagttca | tacacaaacg | ggaggggggt | ccttgggtgg | tagtttgctg | 29460 |
| acctatgctg | gagatagtga | gctcatatgg | ctgggcagtc | ccttctactct | gaagaaatgg | 29520 |
| ctgtgttttt | catgattcct | agatttcaca | tacacaatct | tccaccattt | ccttgtgttt | 29580 |
| tccactgttt | tttttatttg | aggcggagtg | gtggttccaa | catttaatgt | accctaatt | 29640 |
| gtcagaatcc | aacattcttg | attatcttta | tgtcagaagt | aactaatttt | tatctaaaaat | 29700 |
| gattcttgaa | gattctttaa | aatgaacagt | tgaaaagaca | actgtgacct | ccagctagga | 29760 |
| tgtactatta | cactttaaca | caccagctgc | ttcagaaatg | aagaccagca | ctccaaggat | 29820 |
| gatggctcgtt | gtaggggggc | ctctcgtgtg | ttattcgagg | gatgccttgc | aacaccttac | 29880 |

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|---------------|---------------|---------------|----------------|--------------|-------------|-------|
| tccttattta | gaatctcaaa | tctgaagcat | taccttaata | gggcttttca | gttataagtt | 29940 |
| acatttgtgg | ctcctacctc | ccaaggagtt | caatttttagc | tttgcattht | ttactttaat | 30000 |
| taccttttct | gttccaatct | ccctgtttgc | tttcatccat | gtattatata | taatcacaag | 30060 |
| caaggaagac | gtctttgata | atcctgactt | atthgatggc | ctggtaatgc | cacagthtct | 30120 |
| taggcagctt | agagctcttg | cttttaaggg | ctagcccaca | ttctcagthc | aaggccgctc | 30180 |
| cgctgtcaac | gatccaatta | cctgaaacgt | ttttattatc | tgcagattht | cttaaaattg | 30240 |
| cctctgcagt | gggggattgc | cagatgtcac | ccggaacaca | caaacagccc | cactacgggc | 30300 |
| ccctgttctg | tagaaagatg | cccagthctg | cttctgaagg | ttgctthtth | aaaccagaat | 30360 |
| gaaggthgct | ttttaaacc | agaatcatct | ggactgcatt | ctgtctcttc | attaagatta | 30420 |
| gactattctc | aggaacaagg | gctgggagag | ggctgcathc | tttttggthc | ataagagcct | 30480 |
| ttcctgttat | aattgagthc | tcgtgctgga | atgaatggthc | ttctctthgc | aggttcagthg | 30540 |
| tctgtggthc | gatathcaatc | atthcgtthc | ccgacaccgt | caagcagatg | aataaataca | 30600 |
| aagthgthc | gthcatctca | gacaaggaca | agthctthggthc | caccgthggag | acagatgthc | 30660 |
| atggatcatt | thgtthttaa | gcaaaaccag | ggactthaca | agthgcagthg | cgatgcatthg | 30720 |
| ttttaaattt | aaaatgthtth | gagaaaaagc | agthgatthtth | agaagggthta | thaggthcgaa | 30780 |
| tgggthtaga | gaaggagcat | tccagthtthc | aactthctthgthc | thctaatgthc | thacaathcct | 30840 |
| gcaccagthg | aggagagthc | gataggcatc | cagctaaaaa | ataatgcat | ctgcctctct | 30900 |
| ttthtccagthc | ctthgatgthtth | atthagthata | ggctgcccagthc | cactcctctta | cctthcaggct | 30960 |
| tctggctgthc | gtagaatgthc | gatgagthcca | agaggacacc | aaaaatgaac | tctactaatg | 31020 |
| gccgthcaaa | aatggccata | gtgctgthggthc | tctgggacc | caggccaaaa | tggagctthc | 31080 |
| cattthcctgthc | thtgcctthga | ctthcaagatg | gctaggcagthg | gaccacgthga | ctthathcatt | 31140 |
| caagcagthc | gagaacgggg | agacgthctg | gcctgthggthc | tathcaccat | gthggaaggcc | 31200 |
| caagccacag | ctggcccaag | caagcaagag | acaggacaga | gcagagthc | gcccaccatg | 31260 |
| cctthcagthg | cagthggccct | gccctthggg | agagactgthc | tccgthgggct | gthcaccatc | 31320 |
| aatcagcag | ctgccctthc | tccctgthgga | agagcaata | acacaaagg | agagggccga | 31380 |
| gaagthtccc | tgthtagactc | tgctgthcctc | tagggcaag | tgggthcct | ccctctgthg | 31440 |
| gaaacagggthc | aggagatthc | gthtctccctg | ctthccacaga | acagcgtggthc | gthgthggthg | 31500 |
| acagctgthc | thattagatg | gtagctggct | tctthcgaag | atgthccathc | tgacaagthc | 31560 |
| thggaagccc | thtccggaagc | atgathggact | tctccaagga | agggcagthg | cgtctthact | 31620 |
| agggatgaaa | gagthgaccg | ctgctacctth | cactgthtthc | tctthcttagc | ccatgaaagg | 31680 |
| cacgcagaac | aataggagga | agaaaatgac | thaatthccac | caaagthgthc | tccacathg | 31740 |
| gthaacagthc | tcaagactta | tgctacaagthc | gatccgaagc | cgggaaaagthc | gactgggathg | 31800 |
| tagthatggthc | tctagthatgthc | aagthgagcg | tgtccgcatthc | gcccgcctgthc | ggggaathg | 31860 |
| gccagathaga | ctthtthgthc | tacacathcgg | tctgthtgagthc | ctaatthtthc | atctgggthg | 31920 |

ES 2 619 116 A1

aactgtgctt acttcacaca agttattcgt ggatttggtg tgattgtaaa atcggcctgg 31980
aaacgaacct ttggccttca aatctctttt agccttggtc ccagatgaat gttctagcgc 32040
cctgtaggtc agggggaaga tctccccgaa tgcagcctct aacgttccat ccacgtttcc 32100
acaggtgatg gttcctgagg cagaaaccag agcagggctg acgttgaaac cccagacatt 32160
tcctcttact gtgaccaaca ggcccatgat ggatgtggcc tttgtacagt tcttggcatc 32220
agtttctggg aaagtctctt gtttgggtaa gatatcactg gaaagtaaga acacatagtt 32280
tcaaagaagt cagccggtag gagtgggatt tgggaaactt ttccttttgc ctttgttggt 32340
tgctactgat cacctgcgtg cgagggaggc ttcttggagt caagtgggtg catgttagct 32400
tgaaagaagc actccgtctg cctccggcca ctgcctctta ggagctcagc agtagcaaga 32460
agctattaca tagggtagg attcaaact gtgctgaagc cttataagg gtcacatgga 32520
gccctccctt cttttccctg cagacacctg tggtgacttg ctggtgactc tacagtcctt 32580
gagccgccag ggtgagaagc ggagcctcca gctctccggc aagggtcaacg ccatgacttt 32640
cacctttgac aacgtgctcc ctggaaaata caaaagtaag aattggaatg caacatcctg 32700
tggccctcac acacttcttg tctttgtaaa ctttctaaaa ctcaggtctc aaattgtatc 32760
acgaccatgt acctttcctt gttttaagtc gtctttgcct cgtgaccttg actgcattat 32820
ttagcgttgg acaagcatgg aggagtccag gccctgagct gaccgccagc ttgtctgcac 32880
agcccactgg cggcttctgt taagggaggg tgccccgacg tatggcattt tatttctaaa 32940
gcccagagaa aggagtgtga aatagttcca ctgatgtgtt ctactaactt agcagtactg 33000
gtgctgagta ctggccatgg caaggtactt gacctccctg aaactcagtt ttcccatctg 33060
taaaatagac gtaatagaac ctttctgcag aatataagac taaaagaagt aaagtttata 33120
aagcccgttg tgcagagagc cagctaagta gctggtgccc acaaatgtta cttccctttt 33180
ccttgccctt cttagaagc cacttcttgc ctgtatttct gctttttcag aaatcagctt 33240
ggggctgctg gcagtgata gctcataaaa cagactgctt tttctggaat tatattaata 33300
ttttctgtta tggcagggct tggcagacta caaaaactgc cttttataag cgtagtttcc 33360
ttagaataca gccttgccca tttgtttatg gattctctat ggctgctcgt gtgtaacagt 33420
ggccaagtcg agtggttgag gctgacaaag catgtggcct gcaaaaactga aaagagttac 33480
agaaaaagt tgtggatccc tgaatacctt acttgcagcc tgatcttaca ggccccatta 33540
gatttctttc ttgatgtaat ggaaattggg tccagttttt ctttcttttt tttttgaaat 33600
ttagcctcgc tctgtcacc aggccggagt gtggtggcgc gacctggct cactgcaacc 33660
tctccgcctt ctgggtgcag gagattctct tgcctcagct tcccagtag ctgggattac 33720
aggcatgcac caccatgcct ggataacttt tgtattttta gtagagatgg ggttttgcta 33780
tgttggtcag actggtcttg aactcctggc ttcaagccat ccaagtgcgt cggcctccca 33840
gagtgcctgg attataggca tgagccacca cgctcgactc caggttttct ttagcagtaa 33900
tttattccaa atactgctag ttataaatat atgtatgtgt atatttctat ctttatgtct 33960

ES 2 619 116 A1

acatacacac ctgcttttta aaattgatta attcatgadc attgtttctg gtggcgtgga 34020
 gggagggtggt gtgctccacg cccatgtatc cgtttttggg gtttgctttt gcagtaagca 34080
 tcatgcatga ggattgggtc tggaagaaca agagcctgga ggtggaagtg ctggaggatg 34140
 acatgtctgc agttgagttc aggcagacgg gctacatgct gagatgttcc ctgtctcacg 34200
 ccatcactct ggtatgtacg gcttattgag tctcttattt ggaaaagcgc tcgccttgtg 34260
 gatgtcaaga aagactaaca tcccaggaat attgtaaacg taggcaagtt agatttcctt 34320
 ttctgcctct ccaactcgccc acctgttacg caacgcataa tcaggaagca ttataactct 34380
 ctgagtgga ggaccctgt atttaggagg tttccttgtc ctggccctac actaaatctg 34440
 actggtgatt cggggtgacc tttggtacag tgcagagcac actggcttta tattattagt 34500
 aataatagct ttgggtaaat tcgtttactg cttctcagcc tcagttttca ccgaaaattg 34560
 agatcttaac acctacttct cagggttatg gcagggctta agtgaaccct cttaggtatc 34620
 aaagtgtcct tgggtgtacac cgctctgtac tgccaagtga gtttctctga tatatatata 34680
 tatatatata tatatatttt tttttttttt tttttttttt tttttgagat ggagtcttgc 34740
 tctgttgccc aggctggagt gcagtggtgc aatctcggct cactgaaacc tccgcctccc 34800
 gagttcaagc gattctcctg cttcagcccc ccgagtagct gggactagag gtgcgtgccg 34860
 ccatgcccag ctaatttttt tctttttttt ttgtattttt gttagagaca gagttccacc 34920
 atgttgcca gactggtctt aaaactcctg acctcagggg atccaccgcg gttggcctcg 34980
 cagagtgcta ggattacagg tgtgagccat tgtgccccac cttctctggt gtatttgttc 35040
 cagtgcagg gaagaagctg taaacaggat cttagcttct tgttgactgt ggtctctgtg 35100
 gcctgaaagg cagtgtgaaa tgggtttcag gagcacctcc gtagatccct tcgtgaattt 35160
 tctataatgt tttgatgtcg agcggcggca gatgtcatcg tcaggtctta gtttctctgt 35220
 agagaaacta gaagaattgg aactgggtgt tcatgtgcca acttactccc ctaactgctt 35280
 aattacaaa actcgacagg tcgatttggt ataggagatc gattaatatc cggttcataa 35340
 taagtgatag atatttagga aacctttccc ttccagcagt ggagtggatt tccagctctc 35400
 ttgtaataag atcctttttt tttttttttt gacacttctt taacccttc tttatctctt 35460
 cccactgtcc cctcactcgc cgggccccag ccacagtggt cctctgcagt cccacaccaa 35520
 gctcactccc tcctcggggc ctttgacat actctcccct ctgcctggag tgctgtgtct 35580
 tctccagaaa cacgtgttgt tggtttttcc tcctcattca ggtgcagccc tattgttcag 35640
 gagagatgtg ccctgggacc agcgagctaa agaccctcg gtggggattg ttcttctctt 35700
 gctttcctgt ttattttcac agcttcgtta ctgaccagtt gagatcacta atttatttgt 35760
 tgatgcgttg atttgtctt cctgtattag aacataagcc ctgtgagagc aggagccatg 35820
 gtcatgactc ccaaggccca gccttgtgtc tgtcacatag caggtgctca ataaatatta 35880
 gttgattgaa tgaaaaatag cacacttttg ttggaagttt tgggaggttt ttaattttcc 35940
 tgtggcacc aactgctcca atgattaatg ggcaaacag atgactgggt tggaaagaga 36000

ES 2 619 116 A1

aatattatta atcatcttgg tgtctccatc tctcttagta gtcattgtat tggctttgct 36060
tccttaggaa ttttatcagg atggaaatgg gcgtgagaat gtggggattt ataacctctc 36120
caaaggagtc aaccgattct gcctgtccaa gcctggaag tttggaagga ttgatgtgcc 36180
atgaattaga aaaatggaaa ggcaccagag gatggttttg aaggcatttt tttctacctt 36240
agttctgttt gcatcaagct ttcaatttct gtgtgttcaa cctgctcttg tttttctgtc 36300
tgtcttgggt ttgagttggg tagacaccac tgggcccttt cacctccaaa aatataccat 36360
tggccaatgg cctctcttta tagagctggt ttaaaatttg aatcatttcc cactttgctt 36420
aaaatctttc agtggcttct cgctctttct catttttttt tctctttttt ttttttgaga 36480
tggagtcttg ctctgtcacc caggctggag tgtagtggct tgatcttggc tcaactgcagc 36540
ctccgcctcc tgggttcaag cgattcccct gcctcagcct ctcgagtagc tgggattaca 36600
ggtgcccacc accacatccg gctaattttt gtatttttag tagggatggg tttcaccaca 36660
ttgtccaggc tggctctcaa ctcctgacct aaagtgatcc gcccgctca gcctcccaaa 36720
gtgctgggat tacaggtgtg agctgctgca cccaacctc tctctctttt ataatggctt 36780
tttttgagg cagaatttgc atatcataaa actcacctat ttaagatgta caataaaatg 36840
atgtgtagta aatttatcaa gttgcacaac catggccaga atccagtttt agatttgttc 36900
atcaccaca atgtaagatc ctctgtgccc gttgacagtt aatccctggt tctagccatg 36960
gccagccact gatctatttt ctgtcccat ggattggctt tttttggacg tttatcatac 37020
gatgctggta ttttgtttgg cttcttttat ttaacatggt tttgaagttt atctgtgtca 37080
tggcacatat cagtagtttg ttctgttaca ttgctgtgta gtattctggt gtgtggttat 37140
atcatatttt gtgtatccat ttatcagttg gtggatattt gagtggtttc cagtttgacg 37200
ctgttatgac taatgttacg gacattcttg tacaagtctt tgtgtccgta tgttttcatt 37260
tttcttgttt cgatacttg gaatggaatt gctgcattgt gtgataagtt tatgtttaac 37320
ctttaagaa actgtcaaat tgttttccac agaggctgtg tcgtttgata ttcccaccag 37380
caatgcacga gggttccggt ttcttcacct ctttcgcaa catttgttat tgtctgtttt 37440
attatagtca tcttggtaga tgtgaagtcg tgtctcatgg tggttttggt ttgcattttc 37500
ctaatgaata attcagtggt tcctctgttt ggttcccaag ataaaataca aactccttaa 37560
cctgatctta gtcctgtgt aaccagccc tgtctgccac tgtctctact ccagccactc 37620
tgtccttctg ggtgtcagtt cagctgcctt tggctacatg taacaaaatc catacagcag 37680
tgccattggc aagtggtagt ttatttggct caataaagaa gtgtggcagt gcgtggctgc 37740
cagcatgggt tcagcagctg gtagatgtta ggggtggtgt ctttgtgatt ctttaggcct 37800
ttcccttcta tttttgcct tgtattttca agatggctgt tgttagaaaa cttatgttta 37860
aaggagaaaag tcaaggagag ggcaggcaaa catttccttg cgccctctcc tccagtaagc 37920
tacttgtctg tattattggc cagaaccgtg ccacatggtt acttctagct gcaagggagg 37980
ctgggacagt tggatgtgct acccgaggct gagcacgttg ccaccctcaa cataaccagg 38040

ES 2 619 116 A1

gtttgttctc aaggcaggaa ggatgcctgt tgaggaaaca atgagccagc ctgtgaggca 38100
 gatgctgttc tctgtggaca tgtcctcctg cccctcctag ctggggcctt cttacccatc 38160
 agttcagtat tgcttccctg ggaaggatg gcctccaggg ccacttaggc ctgcctccta 38220
 cactcttgct atcagcactc acttctatcc ctttcttgca tgtgccacaa ttgatatggt 38280
 tgtggctgtc aaatgctccc cctctctgtg gatggtaaac tccatgaaga cagggaccac 38340
 tgctctgtca ttccccactg tgtaccagta cctagcataa tacctggcca ggaagaggtg 38400
 ctctgtcgat atttgttgaa tgaagacca aacaaaacaa acagagaaac ctgatttttt 38460
 tttttttttt gatggtaact actctggggc ttgttgagtg caatgaaaac agcaggggtg 38520
 ttttagctaa tttcaggttt ttgtaggaag tgtggccaaa atattggtta atgatgattt 38580
 gggggaaata cattgttatt ccttgtatct tcctgaaatt gactgtgttc ctctggcaag 38640
 tgatgaaatg taccctagc cggagtgtcc tcccacacag actcacactt ttctggggct 38700
 tcccttactc cttacctcct ttttaggaat atttatagga agaaattgag gctgtggtta 38760
 tctcttgat ccttaataga atcttttaag taggaaatta tcctcagtcc aatttgcagt 38820
 agaaacgtac tttctgttcc ttctctgtgca tgggtccgtt cacctggtct gtgcagattt 38880
 aactactgtg agttgttacc ttatggaaaa tgaaaatcat gcgcctgtga tcgcgccatt 38940
 gcatggatcg ggttattggt aagacgcctt cataggcagt gaaaacgatg cctgcccagt 39000
 atttctgatc ccattattgc agatctgcga tacgtttgag ttttcacatg caaagagctg 39060
 ccactcgatt tcagatgtcg gaattgctcg gtgtaataga tgccattctc tgaaaattac 39120
 ttttgatttc ctgtctgtag gtgtgtacaa agtgaccctt cgctcctgcc accggtttga 39180
 gcaagcgttc tacacctatg acacgtaagc ctgggaattg aatgctttgt ggtgtttgta 39240
 tacattccgt ggaggattct tcatttactt cagagaacaa aaggagtttt tctgtttttt 39300
 tttctgaaag aggcaaggtt aggccttcaa cagcatttct agataaggat ttttaagacac 39360
 ttggattagt tactgaggaa ccggagacag gatccctttc ccaagaattc tgtaacccca 39420
 ggatagaggg ctgtgttttt gaagtgcctt aaatagaagc tttgtcaaat ctcccagccc 39480
 tcaccgatgg gcgtctgtca agttcaagtc tgccattttt gtattttttac agaagtgtgt 39540
 gggtttact ggaattgga agcataaagt tgtggagtgg agaattagtt tactctttaa 39600
 aatacttctc tggatctcca gagttatttt accccagact aagagcaatt ttctgtagta 39660
 tatttagggt gaagaaggat gcccaaaaag ggtattgctg atgatcttct gagaatgagt 39720
 aggttctagc gtttctctg ctttgatttg taggtcttca cctagtatct tgacattgac 39780
 agccattcgc caccatgtcc ttggaactat caccaccgac aaaatgatgg atgtcactgt 39840
 gactatcaag taagatgagc gttctgcagt gggccgagag tggcgggaga ggggtgtggat 39900
 gaggcctggg gagtctctaa taggctctct ggaaattagt tttgatttct tatctctaga 39960
 tgtatataca aatggccttc cctctcttat aggacattgc cgtcaattcc cagcagcctt 40020
 gatcctttcc ttttctgatt cagaaattac ctgtgggtga ggaagagcgt tgcgacagct 40080

ES 2 619 116 A1

tgtttcagtg tcttcaatth ctgtttgaac tctttgtact tctcatcttt gctaaggaaa 40140
 aaaaaaatct ctggggtttg tgcattgtat ttcaagtgtt ttagcaaatt caaattgcct 40200
 atttttcttt agacttttgc ttgaaggctt gggaaataga gatggcacct ggtataagag 40260
 aagggtcgtg agagaggaag tatttgaaag gcaagtccct caccgaaggt cacgttcatg 40320
 tgaatgtcac ctttcagga atttttgcag tgtggtgagg tacctgtgac gccccaatth 40380
 tcttgagaaa tgaacgagtt ttggcaacat gaccgtctct gtcaagtaga atgggcattg 40440
 cagtcctgt ctccctctg cccctggtg aagtcacctt tccagctatg tttccatctt 40500
 tctgtccacc atctgtttat ccatccgtca tccctgcaga gtacatgatg actgaaaaac 40560
 tgagagtctt cagtgtttag gcaactgggct tatgaggcca cagcccctac acttatggga 40620
 ttgacagtct catgggggga acagtggca gatactcaca tgcagaaccg taaatgacaa 40680
 ctgttctgag tgctttgagc ttgacctgg gggcatgcag gacaggtagg ctgccccggg 40740
 ccaggccatg ttaaggtcca tagtctttgt cccatgatgc aattgacatg ttttaccatg 40800
 agaatgaca tttttcttc tgaagggtcc ccctattggc cgagtggaga acagacagaa 40860
 gaggcctgag agtgggaggt ggtggaggca gggggaggca atggggggcc cagactagtg 40920
 gctgccccgaga tggagagcga cggactggc ggagagtcgt tgagggactg agttgatgag 40980
 acatggcact aaagtacaa ctgggttagg gcgggagaaa tgtcagggt gccctgggt 41040
 tctgggtgat gggagccagg tttttagctg ggggtggatt tgccgaaggt ctgttgctgt 41100
 cttttactat cttttactgt ctccctgctt ggaaagtatg aattactgat aggactagca 41160
 atctacctt ttaccagtag taactgcata ttacctctt tcagcttgat tacattcatt 41220
 tttgtaact cacaagggtg tttgtgttgc ttgcttgtgc cggagggtgt atggaatgca 41280
 tcttccagct agacagagcc actcggattc cccctgggga tcttgtactc agcagacca 41340
 aaaccgact gctgacagtt gccctccatg agcccctctg tggctttttc tgattcagat 41400
 atggcagct ccgctttct cttgtttctt gattcttatt tcccttgaac ctaggacca 41460
 gccaattccc caaaaagcc ttggctttac aatcaaaata caccgctcat ctagtccctt 41520
 tttaccactt gccctcagc cttggtctga cccctctctg gggctactgt agcagcttcc 41580
 cagctgggct tcgcttctta ccacgtggc ctacgccctg gtctgacccc cctctggggt 41640
 cactgcagca gcttcccagc tggccttctt gtttccgcca ttgctttgtg tttttccat 41700
 gaaggagcga acgatttctt ttatcatacc attcctcgac tgaaaactcc agtggctcca 41760
 ggtcggcacc aagcctgtga agcctcagtc tgacatctgc tgccccttg accctctctgt 41820
 tggatatgac tcttccgtg gccctgtgc cccaggctgg actggtgttg ccattgcttg 41880
 aacatctgag tgagctttct ctccaaggac tttgcacttg gcatcgcttt tccaagcta 41940
 ctgtttacc agagagctgc gtggcgatt ctctccctt cttcagacct ttgctcaacg 42000
 tcacctatc agaaaggcct tgactgtccc tttaatgtaa aacagtgtc cgggctctcc 42060
 gtcttcccac actgctttat ttttctttat tgcactttt ctctggtatt atttttctct 42120

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|-------|
| ttatnttcag | ccccttccca | ttgaaacgtg | gattccacag | gggtaggaag | tgtggctctg | 42180 |
| tttgttgatg | ctgtatcctt | ggtgcctagt | tctctatcag | agcagttctc | agcgaaggta | 42240 |
| gaatggagaa | cagaggatgg | tggtgtggag | aaaactccat | gtcctacatg | gaagctacaa | 42300 |
| gcttatatcc | agtcgccata | aatcaaccg | tatttcattc | cagcccagat | ctaccagata | 42360 |
| ctgccaccat | cactgcgaag | ctcagttggt | atntttttgtg | aaactactag | tttatnttaaa | 42420 |
| acagaagact | ccgccactgt | ggtgtcatga | taagatgtcc | agtttgtaac | tcgcaagtcc | 42480 |
| atactcgtag | aaaggtcaaa | ttcccactga | ccacaaggat | acgcaactat | gtcctagggg | 42540 |
| ccgtctnttct | tctaggtcct | ccatcgacag | tgaacccgcc | ttggtcttag | gccctctgaa | 42600 |
| gtctgtgcag | gagctgcgga | gggagcagca | gctggctgag | atcgaggccc | gcaggcagga | 42660 |
| gagggagaaa | aacggcaatg | aggaaggcga | agaaagaatg | accaagcctc | ccgtgcagga | 42720 |
| gatggtagat | gagttacaag | gccccttctc | gtatgatttc | tcttactggg | cgcggtaaagc | 42780 |
| tctcttgtgc | gtttccctac | agtgtcctct | gttttgtggg | gacaggacc | gccaaactga | 42840 |
| agtatattaa | ttatntttagg | tctggagaga | aatcactgt | tacaccgtca | tctaaagagc | 42900 |
| tgctctntta | tcccccttca | atggaagccg | ttgtcagtgg | aggtaaagt | caactcagcg | 42960 |
| agcgaatgtc | acacacacct | ttgcagttgt | tcccttgcct | gcattntacaa | gtagatnttgt | 43020 |
| gatgttatag | tgaagccatc | tttgtaagcc | accttacatc | ctctctggca | cacagatgnt | 43080 |
| actgttggnt | ggatggatgg | atggatggat | ggatggnttg | gntggatgga | tggatggatg | 43140 |
| gatggatgga | tggatggatg | gatgaatgaa | tgaatgattt | agataaataa | aagtaactnt | 43200 |
| tgctgntaga | attgagntga | tctnttttgg | aaaggacttg | gntntctntg | acattatcag | 43260 |
| gtcgacacca | gaaggtagat | gaagcaciaa | gctgccagt | atgatctnta | atgatctntc | 43320 |
| tgntgntcgg | cagagcatga | tgggagggtc | ttnttttggg | gaatggatga | ctgaagtgat | 43380 |
| cacttgtgga | gtatnttgtct | tttgccactt | attatntttt | tcccagcact | ctggcttctgt | 43440 |
| taagnttggg | gtgntatgtg | gntcgtgntt | ggaagcagag | ggtgnttgaag | agcgtgactt | 43500 |
| ctagcaggca | ggctgnttgg | ggcggctctt | ctcagtgggt | cctccagagg | ctgagcagca | 43560 |
| cggcctcctg | tctgctgnta | agtgttccct | cctgatctgt | ggcctcctga | gaacctagga | 43620 |
| agactagtag | taaaaacca | gccttcagcg | ttntttgatt | ctcttgctaa | agtccttcac | 43680 |
| actgagaaa | gcctntcagg | gatggaaa | ggcttgggct | gtatccgatt | attgagctcc | 43740 |
| ccgggntgnt | aaataaccgc | atnttgaact | agcttctaag | atctgntnta | gccactnttntg | 43800 |
| tcatgggaaa | cccccaacca | agaagctcct | gtctctgcta | ccaagcccca | tccttntgnt | 43860 |
| tatntcttcc | cctcttagaa | agctgccag | ggaagctgat | cgagatccat | gggaaggcag | 43920 |
| gcctgntntt | agaaggccag | atccaccccg | agnttgaagg | agtcgagatt | gtcatcagtg | 43980 |
| aaaagggggc | aagntcaccg | ctgatcacag | tctnttactga | tgacaaaaggt | gcctacaggt | 44040 |
| gagcccggga | tagagacaca | tgtgcctggg | atcagcgtgg | gagtcctctg | aagaaactgg | 44100 |
| ggccacatt | tccttgggct | tggtaaggct | tcctgcaggg | tgtgaacaaa | gccgnttgcta | 44160 |

ES 2 619 116 A1

gcattctgct ctctcctctt cagtgttggc cccctgcaca gtgacctgga gtacacggtg 44220
acctcacaga aggagggcta tgttctgact gcggtggaag gaaccatcgg agacttcaag 44280
gcctatgccc tggcaggcgt aagctttgag gtaactaaca ctgtattttc aaaaggcagt 44340
tatactgagg tataattaac atataataaa ctgcacaaaa agggtagcagt gtggtagtct 44400
tgacctagga atacacccat gaaaacacct ccacaattaa aatagcacat ctgtggccct 44460
caaggtttcc tcttgcccct tggtaatccc tccctgccac cttccgctg agctgatgat 44520
ctgcttttca tcaccattgg ttagtttgca ttttcgagtt tttataggtt ggtgcaaaag 44580
tgattgtggt ttttgccatt gagaataatg gcagaaaccg caatcacttt tgcaccaacc 44640
tgtatataaa tggaaatcaaa cgggatatac tgttgTTTTT tttttttttt tggctgact 44700
tctttcacgt agcataattt ggagagctgt tgacttttagc atgtttgtgt accttctggg 44760
aagtagttaa agctgtcatc cataactgtt ccattttgaa ggacacagaa tgttcttact 44820
gaggcgtttg ctgcctagct cccttcacc ggtcctttct gggagaagc gtgctgcat 44880
tgtacagagt gggctgag atcgttgaga atgaatattt ataaactata ggccaaagga 44940
aaagagtgac agattacatc gcataaaaaat taaaattct atattgctga atacatttg 45000
aaccaaactg aaagatattc aaactcggaa gaaatgtttg taccataaat aatatcccca 45060
ttttacaagg agctcctaag attggaaga aaaagacaac ccgctagaaa aaaaatgaac 45120
aaagattatg aaaaggaaat tcatgcaagt aacgcaggtg actaataaac acagaaacac 45180
aaagcctctg tagttactga ggaaatgtgc taaggaagtt acagtcgaaa cactgttttg 45240
cagggattag atttgctgta attaagacaa tctctatttt ttggtaagtg tgggttttcc 45300
caagcataaa taatttatgg gactgtaagt ggttacagcc actttggaat gcaattagat 45360
agtatctttc tgaatttaaa gtgcatgtat ccaacaattc tacttctagg aatggattgt 45420
tcaggaaata aaaattaagt gcctagagat acatatttg ggatattcca attgtctctt 45480
gtgtaccaca agagtaggtg ctgtggtttg tcaaaccctg cttagaatg ctatgcagta 45540
gttaagaaac aggagattt ctattggctg gcagaagaga accaggataa attggtgagg 45600
aagagagcaa gaactgtaca tataacatgc catttttatt tcacctctc caccactca 45660
atgaacttg cagtctgtga acaataatat gtaatgttta taaaatttgt gtgggcatag 45720
aaagagttct gggcggggca cgggtgctca tgcctctaat cccagcactt tgggaggccc 45780
aggcatgtgg attgcttgag cccagtagtt tgagatcagc ctgggcaacg tggcaagacc 45840
cgtctctata aaaaatacag aatgtagtt gggcatggtg gtgtgcgct atagtcccat 45900
ctcctcagga ggttaaagct gaaggattgc ttgagcttg gaggcgaagg ttgtagtgag 45960
cccaggttgt gccactgcac tccagcctgg gtgacagagc aagaccctgt ctcaaaaaaa 46020
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agttctagaa ggctacacac caaacttaca aaacttaca 46080
cagtagttac ctgtggggag gaagattagg tcccctgtcc tcctttgagt aacaataaaa 46140
gaaaaaaacc ttgaaaaaat gacctttga cttgtggaac tgttattttc atagttagta 46200

ES 2 619 116 A1

ggagttaaac cttgctctgg tctcaccttc tcatccccag ataaaagctg aggatgacca 46260
 gcccctcccg ggagtcctct tatccctgag cggtggcctg tttcgttcca acctcttgac 46320
 ccaggacaac ggcattctga cattctcaaa cctggtaacg tgttctgcaa tttaccacct 46380
 gcctgtcttc cctgagagag agccaggatg cagcatgcga gacttacgtg ttgcttgaca 46440
 acgtgagaag agaaagccaa tgtggagtgg tttcagtttc ttggggggccc acggtcatta 46500
 gagtattgct cttactcgaa cttaatgctg ctgattcatg ttccttcca cacgcgcttc 46560
 ttgttttctg atcaccact tgtcactaag acagtgtaat taatttcctt ggccacaacg 46620
 gctgctctct taggcatctt ctcgttttgc cacggaatca tgcttatgat gctgagtctt 46680
 gtttgggtgg tagcttgcgt ttcttctgaa aagacattcc acttgggtggg aagagagcag 46740
 cagtttttct ttcaagatgc agtcggaggc cctgactggt ggggattcag gaagtgtgtg 46800
 ttagttggtc atcttgtcag tcatggtgac aaagtggctg tgggtgggct actggagacc 46860
 gggcagcggg ggcattctgaa gacaccactt tgcagtgatg cagactgctc cttacttgct 46920
 gtgtcctatc aggcaagtta ctttgcctct ctgagcctca gtttctttat tcattaaatt 46980
 caaatatgag ccaggatgag tggcccacgc ctgtaatccc accgctttgg gagggtgagg 47040
 cagtaggatc gcttgagctt gggagtgtga gaccagcaac ataggaagac cccatctcta 47100
 caaaaaataa aaaaattagc tgggcatggt ggtgcatgcc tgtggtcca ggtactcagg 47160
 aggccgaggt gggagatttg cttgagccca gaaggttgag actacggtgt gctgtgatcg 47220
 tgcactccat cctgggggac agagtcaggc cctgtctcag aaaaaaaaaa aaaaaaaga 47280
 aaagaaaaat taaatatgac ttctacctct ctgagtcatt gcaggcaggt gataccatca 47340
 gctgccgttg ttagagttgt gattgccact acctgactgt gagtggatgat tatagagaga 47400
 gggttactat ttctggctgc caggaagcc atggcgtcc cctggtgtaa ttctggtcca 47460
 tcgtgacatt cgcccctcac ttttaagcca tgcctagatg tggctgctga ggctcagtgt 47520
 gattatcttg gtagagccct ggccagtatt acttcaaacc catgatgaag gaggttccggt 47580
 ttgagccatc ctcacagatg atcgaggtgc aggaaggcca gaacctgaag atcaccatca 47640
 cggggtaccg aaccgcttac aggtaagtgc cctggccacc cactctctt ccagggtcgg 47700
 gctggtgaat cacattcagg cctctgttgc ctgaaacgc atcccaggct tcacactgat 47760
 tttacttggg aggaagga gatgagatat gagggcaaag gagttttgac tgctgccctt 47820
 ctctcctagg agctcaacct ggtggttcag tctcaaattt cctattttgg aattggcttg 47880
 agagagccta ttgagttgct aaaagctttt atttatttt tttttttga gacggggtt 47940
 cattcttctt gccaggctg gagtacaatg gcgcagcctt ggctcactgc aacctctgcc 48000
 tcctgggttc cagcaattct cttgtcctgg cctccaagt agctgggact gccaccatgc 48060
 atggctaatt tttctatfff tagtagagac aagatttcac tttgttggtc aggttggctt 48120
 cggactcctg atctcagatg atctgcctgc ctcggtctcc caaagtgttg ggattacagg 48180
 cgtgagccac cgcgcctggc cacttttatt ttttaaaaga gtttcaaacc tgaattaaat 48240

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-------|
| tattaaag | agaaaatgtg | ctcagttgaa | taaaacttca | aaatgctgaa | aagagtatag | 48300 |
| tgtaaaattt | cccctctgtc | tcgtctccta | gccaccaag | ttcctcttct | gggagacaac | 48360 |
| cagtacttcc | agtttttctg | aatgctccca | gctgtagata | gatagataca | catgagtgtc | 48420 |
| tggcaaggca | cagtggctca | cacctataat | cccagcactt | ttggaggctg | aagtgggaag | 48480 |
| ttctcttgag | tctggaagtt | caagaccagc | ctaggcaaca | tagcaagacc | ccgtctctac | 48540 |
| aaaaaaataa | aaatacaaaa | taaaaaagat | acacatctat | agatagagag | atgcatacat | 48600 |
| atatacatgt | atacacacag | atacacacat | atatgtgtat | ttttttaga | cttatacaga | 48660 |
| atcacttttag | aggaagagta | attggaaaga | ttgggtttag | aaaaatggac | cattttctac | 48720 |
| tgaatataatg | gagtgaaaga | ggaagtgagt | tatttccatg | ttattgaaag | ctccattatt | 48780 |
| tcaaataaag | cctagaaaga | ataaaataaa | gctttagcct | tcttaaatta | caattttcca | 48840 |
| gagcatccct | caaaatgtat | gagaaaagaa | attgatggca | gcttatccct | ccggcaggaa | 48900 |
| ggtgtggttt | ggaagtgggc | cggccacact | gagttgcctg | ggtcattgag | gcacagttat | 48960 |
| cccctgaact | atthttgccc | ataattgttg | gtaaacggga | aacacttggg | tccttcagat | 49020 |
| aaccatgaga | atatctcatt | cgtgcctggt | cttgccatac | tagttgctat | ggcacagtgt | 49080 |
| cttccttaaa | cggagagccc | gaacaagggg | ttgccatgga | agcgggtggc | cagaacgact | 49140 |
| gcagcattta | cggagaagac | accgtgacag | acgaagaggg | caagttcaga | ttacgtggat | 49200 |
| tgctgggtgag | acttggaaatg | ggttttcttt | ggggactttt | ttttcatcct | gtgtccagaa | 49260 |
| gtatcttgtg | gtggcccaa | gactgctagg | agtgggttgg | gagagagggc | tgggggtggg | 49320 |
| gctctggagc | cctcccagtt | cttaccttta | attggtagag | tttgcctttt | ttctagccaa | 49380 |
| caggtcagat | caaggatctg | tggcacaatg | gagttggaaa | accatgggtt | tggtagggct | 49440 |
| ttcccttagc | agtgtgtggc | catggcttac | gccagggctc | aagccaaacg | cctatggagc | 49500 |
| cagaagagca | gtatgaacgg | gggagaggag | gctgtgcaaa | atgatagggg | gtggtgaggg | 49560 |
| ctgtggagtg | ggcacggcct | gtggaaaggg | acagcctgtc | acttggttcc | agcttattgt | 49620 |
| agccatgggg | gaagacagag | tcagggttgc | cagatccttg | aaatttttaa | aagagaagtc | 49680 |
| agaaattccc | acttcccaga | aataataccc | aacacaagca | tttgggaatg | cttatggtgg | 49740 |
| acattccaga | tatccatcaa | tgtgtatata | cgggtagagg | ggaggggtgg | atggagagga | 49800 |
| aaaacatctt | agaagagtaa | gagcacatag | tatgcttggg | atthttgaaat | aagaaaccaa | 49860 |
| atthgattta | ttttggggta | ggagaaaatg | aaactgagtt | gggatggaag | gagtcgcaaa | 49920 |
| atthcagatg | ttcaacact | aggggtgttc | ttaaaggaac | tctggactct | taaggttaac | 49980 |
| aggccacaga | ttaggaaatg | aggggagaga | aatgctcctg | tcttaatgat | ctcgtgcagc | 50040 |
| caaaccaggc | ttggaccagg | cacgatacga | caagccccct | ttctagagag | ctgactcctg | 50100 |
| agthtttttg | cagccgggat | gtgtgtacca | cgthcagctc | aaggcagaag | gcaacgacca | 50160 |
| cattgagcgg | gcgctcccc | accatagggt | gattgaggta | aggcattcag | tgctgccgct | 50220 |
| gcacctgggt | gtgggtgcct | ccctgatcag | aagthcctcc | gtctcctctg | gctgtctgcc | 50280 |

ES 2 619 116 A1

tttcatctgt ggcgggggga actttcatcc taattaaggg tcctcttaga atagtgtcat 50340
 cttcacaagc agcatcttat gtgggttttt aatgaacagc gttgctgtca tgcattccaga 50400
 aaggaaattg gaactgttgt atcctccccg cgacttgccc tgtaagctct gatcattatt 50460
 ctgcaagtta aggaacttaa ggcctaagca gcatttcaaa tcaagggaca ataatagaac 50520
 atgggcttaa tgggtggcag ggccacgcag ttatcttagg ttcagatgac ctttttcctg 50580
 ctcccatttt gtgggcagag tcttttgata ctcaagatca tgacctagct aaattaatcc 50640
 ctaaagagga catccttcga gtcacagaat gtggcctggg aatcatttga agtaaggctt 50700
 ttctcttact gagtaactct cattgggaag actagagggc ttaggtaggg taagaggggc 50760
 tgcctcttag tggctttatt taggtggctt cattatgcat gaagattgtg agggaggata 50820
 gaacttttga cctaggaagt ggattttctt ttctttttct tttttttttt ttttgagacg 50880
 gagtctcacc ctgtcacgca ggatggagtg cagtgccgtg atctcggctc actgcaacct 50940
 cctccttgtg ggttcaagtg attttcccac ctcagcctgt agctgggact acaggcacac 51000
 accatcacac ccggctaatt tttgtatfff tagtagagac ggggtttcac catgttggcc 51060
 agattggtct tgaactcctg acctcaggtg atctgctcgc ttcggcctcc caaagtgctg 51120
 ggattacagg catgagccac cgcactgggc cggaagtgga tttccttgac gtctttacgg 51180
 tgttggcatt ttaaatggct gggatgactg catctcacac caaatgctt tgcattgtct 51240
 cggtgtagta acttaggcca ggatcactag cataatgtgg actgtggccg ggcaggtatg 51300
 aaaggaagg gggccggccc tctgggatct cgcaaactcc atgtacagac ctcacgcaga 51360
 gggggtgctg tgactctgcc cctgctctaa caggcaagag catccttctc cttttttttt 51420
 taagagaagc tggaaaatct ggcttcatat atgaaatffc ttaatfttta acatgttggc 51480
 aagtaattca aacgtagaaa aaaaatactg tgctttcgaa atgaaatgtg tctatgggcc 51540
 agggacatgc ccctgctcta acaggcaaga gcatccttct cttttttttt ttaagagaag 51600
 ctggaaaatc tggcttcata tatgaaatft cctaattftt aacatgttgg caagtaattc 51660
 aaacgtagaa aaaaaatact gtgctttcga aatgaaatgt gtctatgggc cagggatagc 51720
 catcttctgt cagtttgtga ccttggacgt agggacttca atgacaaact tcgcttcctt 51780
 aatgtaagaa gcaaagtttg ccatgaagca gctctcaggc catcggacag ctggcataga 51840
 agttcctcca ccagctttct cactactggg attcctctt tctctctcta ggttgggaat 51900
 aatgacatcg atgatgtaa catcatagtt ttccggcaga ttaatcaatt tgatttaagt 51960
 ggaaatgtga tcacttctc tgaatacctt cctacattat gggtaagtcc agacttttaa 52020
 gctccaagta ttgtgttccc tttggctttg agacaagtac gaatgggatg tttttgggtt 52080
 tgtgcctgtc tcgtgcctta ggtgtgacag gtggagggtgc tccagagcgc cgcctgctga 52140
 gggttgaggt tgagatttaa gaaccttggg ccacaacacg tatttgggag agtgattgcc 52200
 agttgtggga gagaatgtgg tccagtttca gataactgtc tgccatcagt taatcttcca 52260
 aagaattata gtagaagcct gatcaatgat caatacaata tggaatctaa cgtggaaagc 52320

ES 2 619 116 A1

caattttaa gaaagcgcct tgtaacttaa aattttctct ggagtggagg tcgtattaaa 52380
 tgttcttgca ttggtttaa gaaatgcctg aggctagata atttataaca aaagagggttt 52440
 cattggctcc tcgttctgta ggttgtagacag gaagcatagt ggtgtctgct tctggggagg 52500
 cctcaggagg cttccaatca tggcagaagg tgaagtggga gcaggcatgt catgtgggag 52560
 aagctggagc aaaagagaga gttggggcat ggtgccacac acttttaa at gatcagatct 52620
 cacaggactc ataacgaaga cagcaccaag ccacgagga tccaccccaa agatccgatc 52680
 atctcccacc aggccctacc tccggcacgg gggattacaa ttcaacatga gatttgggca 52740
 gggacaaata tccaaacagt atcagagggtg gtggacggtg ggctggagag cagggtgtct 52800
 gggctttctc ttgtctccag tagtgactca ccttgctgcc tgggccagtc acttcatttc 52860
 cacatgcctc gacttcgtcc tctgcaaac ctagattttg gactcagaga cctcttataa 52920
 tcttgttcag ctctaacaaa atctccatgt taccattaat gaagaaatgt ttataaaata 52980
 ccctgcagac cctctacgga tgtagtgat ttgctctggg ggtacattgt taagatgcac 53040
 ttgtaatttt ataagcagtt aagtatttg catgggtgag aaagtgtgtg tgcgctttag 53100
 tccactctgt tcagggttg caggcgtgtg cttgtaggga ccaggcaggt aatgtcagag 53160
 agtgcagagg gttgggtagg gtggggggca aactggggaa ctctgcccc atccatgagt 53220
 ggcacagggg aggggaagag gcagagagga ggggagggcg cactctctt gctcctgagt 53280
 gttgctgtgc tagaattgag gctcagggtt ggtgtcactt cccagttttc cggagaagct 53340
 ggaaattaga attatttgaa atcacctgat ttttaaata agtcggtgaa ttcagattta 53400
 ctaagatgt tatagaagaa aaaagaacac ataagggatc ttcaatgcga cccataacct 53460
 tcagtctgtg actttcattt taggaaaatt ccccttgtgt gttatgtaga aagggtccag 53520
 tgtgggcca gggagggtgt cctggcattc tcttgcgga ggtgactgt ggcactctca 53580
 cagcctttgc catcagccag ggctgcacct taaccctgct catgccccat gccgtgtggg 53640
 agtgagaaca ggcaagaacc ccagaaata agccagaaac aaagtactcc agtgcctcct 53700
 gaagcagcgt ggagagccac gtacatgatg gaatgcgttt tgagttaac agattggtgg 53760
 agttaagggtg acatcatatg atgaggcagt gcaaggcggg aaggaccctc aggagtctgc 53820
 agggggttga gtcccaggct ctaccatgtg taagttgtgt gaccttaggt gactttggct 53880
 ctctgggtct ccatagggat aataacaata cctgttttgt agtcaggatt ggcgataatg 53940
 tagataaaat atctggcgcc tgcctggcat attacagatg ttcaacacgt gttagaagct 54000
 attttaata ttactattat attaacttat attactattt tgagcaagaa catgggtagt 54060
 cagaatctga tttgaatctt aatttctgtg catgatacat aactggatgg agtctcagat 54120
 gacagagggg tgtgtgatgt ctatggaggg agctttcttt ttcaaatatc catgtttcca 54180
 aagacacca cccagaaagc ggctgtcctg aggatgtctg ctatgaaata ttgattgtgt 54240
 ttcagtttca aagcatgtct gactttgttt ctccctccag gtcaagcttt acaaaagcga 54300
 aaacctcgac aatccaatcc agacagtttc ccttggccag tccctgttct tccatttccc 54360

ES 2 619 116 A1

cccactgctc agagacggcg aggtaatgcc tgtggccgga ttctaccttc tgcctttggt 54420
 ttaataattc tgctgtttag ttttaaggaag cacagttctc tccttttctc cctaaataacc 54480
 actctgcaga aatacgtctt ctgaatcaaa agaggttggg ttctgtaggg attatTTTTT 54540
 cttcattggt tttctgttta caaaaagaat acatattcat ggcaggagat tttgggaaaa 54600
 agaagacata agcccatcat ccagaaatag cactgctaa cacggtgatt ggtatccttt 54660
 gggctTTTTT tcaggcacgt gtgcgcatgc atgtataaat ataaatagac atttatTTTt 54720
 ataattcaaa actgacactg ttttgtacat tgTTTTgtaa tccgtgcttt tcaatgaaga 54780
 atttatcaca aatctgttcc tcatcatcaa atctttcttt tttttttttt tgagacggag 54840
 tctcgccttg tcgcccaggc tggagtgcag tggcgcaatc tgggctcact gcaagctccg 54900
 cctcctgggt tcacaccatt ctctgcctc agcctccgaa gtagctggga ctacaggcgt 54960
 gtgccaccac acccggtcaa ttcttttttt tttttatTTT tagtagagac ggggtttcac 55020
 catgttagcc aggatggtct tgatctcctg acctcgtgat ccacctgcct cggcctccca 55080
 aagtgcagag attacaggcg tgagccccg tgcctggcca aatctttcat actatgattt 55140
 ttatggacag tagtcataa actaggaaac gccatgattt atttaaccaa ggcctactgt 55200
 tgggcatgat cgactcttg actttgaaca taccaccca tgctttcctg ctaagaagtc 55260
 cacttttaaa aatgccttgt aatttttaaa aattcctcta tttaacattc tgctattgag 55320
 ttttaaggaaa tacagtttcc tcatgatggg ggatcccttg aatgagatga gttgcttttc 55380
 tcttgctgct ttgaacgttc tctctgtctt tgataatctg attataacgt gtgtcgtgta 55440
 gaacacttgc agctccacct tttcagtgtc ctttgggttc catgaatctg gatgtctccc 55500
 tccttggaac tgggaagttt tcagcatta ttctggccgt catttactga ttataaagtg 55560
 cttattatca attctatttg gacagagcta acttgtagtt ggtgtgggga gtgcaaactt 55620
 tgcaaagaat ttggttcttt tctggtggtc ttagcctgag gatgtcaagt gtgagcctag 55680
 aggtgacgt ttctctctct ggctccttac cacctgccgt gaagatgatc tactctggcc 55740
 tttctctgtg gaaaatggct gcaaaataat gaaacaggct gtcacggaat tttctctctc 55800
 tctttctcca ggggtgttga aatagtcact tcctacagcg atgcggaaac atcttgggct 55860
 ttggggtcac acttcccctg agttcagagc cttcatagat gtgtggcagc cttcttagct 55920
 gagtgacctt gggcaagtta ctcttagtct cttcgtgctt gactttcctc gtctataaga 55980
 cggggtgatg atcccacct tgccagtggg agaaagcaaa gcagccgagg gcctcatgca 56040
 atgtgcatgg tgcctggcag ctggtcggtg ctcagcacac agagctgtga tgggtctcat 56100
 gcaatgtgca tgggtcctgg cagctggctg gtgctcagca cacagagctg tggctgcccc 56160
 tggtgccggt ccagggatgc tgtatTTTTt ggatttgcca gcttacgagc ctctcaagca 56220
 tcgtcccttt gaagtcagcc ccgttgtgga tcctcagttg tatcacgtac ctccctcatc 56280
 agaattggct cataataatt ttttgtgttt cataaagtca gatcctcaga ggaccgtaat 56340
 tgtcaagggt gggctactcat aaaaaggctg caggctctga cagccttatc agaagccaca 56400

ES 2 619 116 A1

gtctcagaga cactggggac acatgcccgc cactgatgga atagcccgct gaggttgata 56460
 ctttgaaggc agcaaccttg gtttgatgt gtagtcttgg ggatttcttt aaaacataa 56520
 agttctttac atcacagcca tacgttaggt tttagttttc atttgctttg ccagagctgt 56580
 ccttgtaaaa ataacttctt cccatgtgtg cacagaacta tgttgtgctt ctggactcca 56640
 cactccccag atcccagtat gactacatct tgcctcaagt ttctttcacc gcagtgggct 56700
 accataaaca catcaccttg atttttaatc ccacggtaag taaaagaggg agttaaaaaa 56760
 aaacccatgg gctgggtttg gtggctcacg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag 56820
 gctggtggat ctcttgagcc caggagtttc agaccagcct aggcaatacg gtaaaacccc 56880
 aactctacia aaaatacaaa aattaaccgg gcgtggtgga acgcacctat agtcccggct 56940
 actcgggagg ctgaggtggg aggatcactt gagcctggga ggttgaggcc tcgatgagcc 57000
 atgatcatgc ccctgcactc cagcttgggt aacagagtga gaccctttct ccagaagaaa 57060
 aaaaacaaaa caaaacaaaa ccaacaatc catgggggtg cgaaagaagg catgtccata 57120
 caacctgtgc tccagatcgc aggttgcagg gcagatattt aaagggctcc tggcattggg 57180
 tcactttctc attctgcctt ctggattctg ggcttcccca gattgttttt agcttttctg 57240
 agcactgatg cctgcgattc cttttgagga ggaaactggt aataagagca gtgtaattgt 57300
 ttagatcggg ggctcaggaa tgattttggg ggaggagga caccactatc gctggtgtgg 57360
 cgtgtgcttc tccatgaggg agcacatggt acatggccac gcaaacctct agaaccaact 57420
 gctactttac aggaaatagg gaggaccag gagcacgcaa atgactccac agggatgcag 57480
 gacaaccacc tggagcctga tttgtttgac aaataaattg caaggaaaaa aaaaccaaca 57540
 acagatggac agaatacctg tgggttaaaa gaaacttaac ttatcgctta attcattgca 57600
 atatgtggcc ctactatctt gcaatatgtg tatctgttgc atacggtctg tcctgtatcc 57660
 gataggctgg aacagtggaa caaacaaaac atacacgtat cttttacctt cttgataaaa 57720
 ttgttttagt attcctaaag ctcatagca gtattgtcac ctgatgatta aacagacaca 57780
 tcagcaatag caaaaacaga gtccagggtc cagcctcagg actgctgatt ctgaacttga 57840
 cggggtgaaa gtgtagcaca ggagtctgca ttaaaaacaa aatctggcc tcatagctac 57900
 tgtgttggtt gttgcttcta ggccttttca gtgggcagaa taagaacttt attgttttca 57960
 aaaaatgtaa ctgtaagtgg aacaatatcc tccgatcctc ctttttctt ttttgataac 58020
 gacacagcat tcctctgtgt ggatataccg tgtgtcttag gccatttggg ctgctatctt 58080
 gtatcttaga ctgggtaact tataaacaaac aaacatttat ttcttacagt actagaggct 58140
 gggaagtcca agatcaaggc attggcagat ttggggtctg gcgagggtt gctgtctgct 58200
 tcatagatgg tgccacctag ctgtgtcccc acaaggcgga aaggggcaaa caagttccct 58260
 caggccactc ttacggggca ttaatccctg acttaatcac ctctaaaaa ggggtgtcctc 58320
 ttgacactat cacattatgg attagggttc aacctatgaa ttacgtaggc acagacacat 58380
 tcagatcctg gcactacatg taggatattc agtttagcccc tggttgaggg gcgtttgtgt 58440

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------|
| tgttactggt | tttctgctat | tacacataac | cctttaatga | attgccttac | gcatgcatgt | 58500 |
| ttttgagtgt | tcgtcagtct | ctctttggaa | tagactccca | gaagtggaat | tgctgagtca | 58560 |
| aagggtaaat | gcatacggaa | ttttgattga | tacggccact | tcccatccat | gggggtttta | 58620 |
| ctgttttata | ttcccgccag | cagtgaatga | gtaccctttt | ttcccacaaca | gagtattttg | 58680 |
| tcaaattttt | caatttttgc | aggcttatag | atgagaagtg | atattatctc | agtgtacttc | 58740 |
| taattgcatt | tctctctttt | catgtgggta | agagccattt | gtattttctg | tgaactattt | 58800 |
| aacctatfff | tctatagaat | ttttggctct | tttcaacat | tttcagctct | ttgtatacta | 58860 |
| ggaatattaa | ccctttgtaa | tgtttggtgt | acatattttt | cccaatttgt | cattttatctt | 58920 |
| ttcacttggt | ttctgcaaag | atftacttta | tttctatggt | aatgtgtgtg | atftttttct | 58980 |
| tattgcttct | ggattttaga | gtcataggaa | ggttttcttc | attcccagct | tttacaggaa | 59040 |
| tttattgtgt | ttttttcagg | cagactttta | tagtttctgt | ttttacattt | aaatctctct | 59100 |
| atccatttgg | agtttttctt | ggtatagatg | tgaagtatgg | ctccagattg | tctttttcca | 59160 |
| catgctatcc | agttaccatt | tcatgctttt | caaacgccat | cctgcatgga | aggtggacag | 59220 |
| gaattacctt | tcatttagag | atgagaagat | gggaacctag | aaggagatgt | gagcagccca | 59280 |
| aggtcaccag | ctcacgtgga | gcagtgctag | ggcttgagca | gagctctgct | gctgattccg | 59340 |
| ggcttctgtg | aagagtgatt | catgctcagt | gagcctgtaa | atatgatctt | acctgaacaa | 59400 |
| gagagttttt | ctcatgacct | acgaggaaac | acttccttgt | tactcacagt | agagacctgg | 59460 |
| ttagaaagtg | ccggagaggg | ctaggtgtgg | tggctcacgc | ctgtaatccc | agcatttttag | 59520 |
| gaggctgagg | tgggcagatc | atftgaggtc | aggagtccga | gaccagcctg | ggcaatgtgg | 59580 |
| tgaaagttaa | accccatctc | tgctaacaat | acaacatta | gccaggcgtg | gtagcacgca | 59640 |
| cctgtaatcc | cagctactcg | agaggctgtg | gcaggagaat | tgtgaacctg | ggatgcagag | 59700 |
| ttttagagtga | gctaagatag | cccagtgca | ctccagcctg | ggcgacagag | caagactggt | 59760 |
| tcaaaaaaaaa | aaaagaaagt | gccagaaaga | taagcatata | caagaaccac | ttacctttgc | 59820 |
| ttggggctgc | actgtggccc | cagttgctgg | gagaggcttc | tgtgaaggcc | gttgatagct | 59880 |
| gcaggcagtg | acattctcag | gggcccttag | cagacaactc | atccgggctc | agggacacac | 59940 |
| ctgggagcca | gtggcaggaa | tgtggagaca | ctgcttggtg | gtggccaagc | agcccagcct | 60000 |
| cgtagctgct | gcctgtcact | tctgagaatg | taagaaactg | tgccctggtg | tgtgatgttc | 60060 |
| cccttctgtg | atacctatgt | aactaacctg | cacattgtgc | acatatatcc | taaaacttaa | 60120 |
| agtataatta | aaaaaaaaaa | aaaaaaaaagc | tatgcctgct | ggggcttggg | ttcccagaca | 60180 |
| gggccaagtg | ttgaatgaag | agagcgccca | ctctgtgcca | ccccgtacag | ggccctcaca | 60240 |
| ggttgatcct | cacaacaagc | cttcgagcag | gtgtgccatt | cctcccattt | tcacagaagc | 60300 |
| ccagaaagat | tgagtcactt | actgagtgtt | agcagaacca | ggactcaagt | gaggcggttt | 60360 |
| gtctcaagcc | acatggtttc | cacctcgttc | tgccctccgc | gtgatgagtg | gctcagcttt | 60420 |
| gcacgttcac | gggggctttg | taagcacatt | ggtttccttc | tttgttgatg | tgactgccca | 60480 |

ES 2 619 116 A1

cagcctcgcg actggattht actcagtatt ccattgcctg ctgagcattt cacatactcc 60540
tttcatcaag tttcacagca tccaccccca gtgggtggtg ttcataatgat ctccatgtca 60600
tagttgagta aactgagtct caacgtgggt gcctgagttt acccagtgag gcctgggacc 60660
tgagcctaga ctgaatcact ctaattcctg ctgaattaaa cttttattta tttattcatt 60720
attatthttt tctgagacag agtcttgctt tgttgccctt gctggagtgc agtggcacga 60780
tcttgccca ctgcaacctc tgcttcccgg gttcaagtga ttctcacctc ctgagtagct 60840
ggaattacag gcatgcacca ccacttctgg ctaattttgt atthttatag agacgggggtt 60900
tcaccatgct ggccaggctg ttctcaaaact cctgacctca ggtgatctgc ccacctcagc 60960
ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccactgcacc tggcctgaat taaactthta 61020
agtaagtgtt tacttcagtg gaaaaatggg ttgggttcta agagatgtcc aaagatacag 61080
gagtaggcag ttgttgatgg aatctgttc ctgcccttat tctttcattt atgaaagggc 61140
atcccaggta cagcggcgcc cacagtcact ctctagccca gcagttctcg gatgggttg 61200
ttgcaggacc ctttatact gttaaaaatt attgaggatt ttaaagagtt tgagtttgca 61260
tggattatct ctgtgtatat ttatcatatt agtaattaaa accgagatgt tgaaaacgca 61320
agaactcaca agctacacat tccgttagct gtgggcgtga tgacatcagg gtgcgtagtc 61380
tctggaaaag tccactgtgc gcttgcaat gaaagagggc ggaaaaggca catcacatct 61440
tactattggc tgaaaatagc tgtggcctcg ggaacctctg cgagaggagt cccggtatcc 61500
tacactgaga aactgctct ggctcattaa cttgtthttta tcattattgg gaagttctcc 61560
ttccatttat ttgcttcctt tatgagagta gagtgggcca atgggatata ggttcacttg 61620
atgctthaga acccagcatt tcaggggctt tagcaagatg gaaatgtctg tctcatgtca 61680
agtgtccagg agtgaccagt gcagagatag tctggtagct ccaaggcgtc aggggacca 61740
ggccccttct gtctcattgc gctgttccag tgcatgtctt ttctccaaa tggggcaatt 61800
ggccaaatgc tgtctgccca gcaaaaggga gggcacacca cttccctagg gtccagccag 61860
ggtgtggcac ttaccgcttc tgttccctga ccattggcca aaatttagtt ccagggctgc 61920
gcctgctgca ggggaggctg gaaaaggatga tctatattgt cgggtggccca gataaaagt 61980
gggggttcta ttgggagaaa gggagaatgg ccacaggat gctagtagca gtgcctgctt 62040
tgcttcctca ctgaccgta ctggctggga atagctgcc atcactgtgt gccctgggtc 62100
tagaactgta ggttcttgat acatccttgt aggactaagt ccctgcatgt tgctgggact 62160
caacaaactg agaccagtt gctthttcaac caccaagact ctctgatagc tgcattctct 62220
catttcctca gttgggagga gggccagag gctgaggaat gccttgtcat tggaatctct 62280
ttgtccctga gttcagaag caaatagtga agctthgggc agaagaggat tcatgggaaa 62340
atataccaa atcactthg ttcttcctt tggatagaag gaatttgat catgagggcc 62400
cctgggtgtc ctcaagtggc cactthgaa ggctgggtgg gtgggtggctg tggcattgtg 62460
gatgatggac aatcgtgtgg ccttggtgag gagtgatggg gctctcggtg tttgcagagg 62520

ES 2 619 116 A1

aagctgcctg aacaggacat cgcacaagga tcctacattg ccctgccatt gacgctgctg 62580
gttctgctgg ccggttaca ccatgacaag gtaggaaatc cagaggcctc aggagatggc 62640
gggcatgtca gggagagcga gtcctcacag ctgcaggagt gatagcagag ggatgtccag 62700
ggtcacagaa atcacatttc cgggtcggga gggcccgtga aggcctcaag tccagactta 62760
ggtctccttt caaggctgta aacttctgta acatctccta atccttaaac ctggaacacc 62820
tctagggaca tattaggccc ggagagaggc cagcccatcc ctggggactc attagtaaga 62880
ggcctgcctc gtttgaactg aaaccaccc attagcacgt ggcagctgct gatcatgtct 62940
gaagaagggtg tgttgagaag tgaggctccg ctgttcatct ggcaaaagcc tcctctttgt 63000
accctctct ctcacacttt ctctcttttc tagctcattc ctttgctgct gcagttgaca 63060
agccggctac aggagatccg cgcgctcggc caggcagcct ctgacaatag cggcccagaa 63120
gatgcaaaga gacaagccaa gaaacagaag acaaggcggga cttgaggagg aaggggacag 63180
ttgcagtctc acttgggaca ggccacagcc aggggtccgg ccactaccg cccgtgggat 63240
aaaagccaaa agcatgcgtc agctaacttc agcctgtgct gctgggcccg caccctatgt 63300
cccttgtcac tgtggcatcc tgcacccatc ctcaccctc cgtagagccc ctcgtgcaat 63360
gcaatgaatg gaccctcctg tctactctgct gaacagaatt tattttctga gtcaaatata 63420
atattattatt atttttgtca aagaagtatt taagctgtgc tgtggtgtga gaatgtcatt 63480
cttgatcttc agccttcggt tgcaaggaga gttccagttg acgtggtggt tggttccatg 63540
gcggggtacc ctagggattc atctgttttc ttcacttccc tttgcatctg agatcctgct 63600
ggaaaccaca gcaacctgta tccactatta ggaggtaaaa atcaataaaa tggcccattc 63660
atattgtgtg tagctcatca tagatgtatt tcttggatga catgcgcgta acccccgggg 63720
gtcttcagtt gagccaaatg tagagcaagt cagagtcctg agtgaagctg gctggggcag 63780
gaaaaacacg agctcagccg acatggtccc cagcagcttt tggcgtcagt gatagagaaa 63840
tcggagatag tggaggttgt ggcaagttga agtgtgccca ccacgtctaa ggaagctta 63900
gggactcagc tctggctcac ccctgctgtg cagaaatgtg cgttcatttt tctagagaag 63960
ccagaaaaac aaagatttac gtgaaatttt cccaatttta aatgttagcc acaaatgcag 64020
tgttttttta agaaaaccac aacttttggc caaacaaaat gcctacgtcg gccgggtgag 64080
gcttaaaggt tgccggcttg catcagagat ccagaggaag tcacagcatt ttaacagcta 64140
aacttaatcc tcacaggaag tcatcaagtg aattaagtga tattgaagga ggggacacat 64200
ccatccatcc gacatttatt gagtgccaca taggacaggc atgggtatgt gaggatgagt 64260
agggtagaca aactctaca gcgagctgga agaggccagg gaggccccgt ctgccttggt 64320
cttcgtacc caatgcttg cacttgggtg gcattcagta aggaatgaat gaacgcacgc 64380
acagaggaat gaatagatgg gcacacagtg tgtgccctca cagcacatgg cccatcactg 64440
ggtagaaggc aagtcagtaa gtagacagg gtaatgcagg gagccgagg cctccagggtg 64500
gaggaacatg gaggaccaca ggagcacaga gcagagttct catcccactg gagagcttag 64560

ES 2 619 116 A1

ggaactttct ggatgtgatg cgtgagcaga gtccaaaagg acaaaacgga gagagggaaa 64620
acaaggtgga agttcttggt aggtgccact gccacccag ggggtcagct tgggggactc 64680
cctggctctt gggggccaac cgagagctg ccctgttccc acctatcagc tagcttggtg 64740
ttggcaccgt ggaaggaaag tgaacagtgt tggagatctg ggacagatgt gatattaata 64800
cagaatccat ttcttgaggt gttttccaac tcttattcca agtggacacc cagaaacatc 64860
ccttttaaat gttaatgggg 64880

<210> 2
<211> 1222
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Met Leu Val Gly Gln Gly Ala Gly Pro Leu Gly Pro Ala Val Val Thr
1 5 10 15
Ala Ala Val Val Leu Leu Leu Ser Gly Val Gly Pro Ala His Gly Ser
20 25 30
Glu Asp Ile Val Val Gly Cys Gly Gly Phe Val Lys Ser Asp Val Glu
35 40 45
Ile Asn Tyr Ser Leu Ile Glu Ile Lys Leu Tyr Thr Lys His Gly Thr
50 55 60
Leu Lys Tyr Gln Thr Asp Cys Ala Pro Asn Asn Gly Tyr Phe Met Ile
65 70 75 80
Pro Leu Tyr Asp Lys Gly Asp Phe Ile Leu Lys Ile Glu Pro Pro Leu
85 90 95
Gly Trp Ser Phe Glu Pro Thr Thr Val Glu Leu His Val Asp Gly Val
100 105 110
Ser Asp Ile Cys Thr Lys Gly Gly Asp Ile Asn Phe Val Phe Thr Gly
115 120 125
Phe Ser Val Asn Gly Lys Val Leu Ser Lys Gly Gln Pro Leu Gly Pro
130 135 140
Ala Gly Val Gln Val Ser Leu Arg Asn Thr Gly Thr Glu Ala Lys Ile
145 150 155 160
Gln Ser Thr Val Thr Gln Pro Gly Gly Lys Phe Ala Phe Phe Lys Val
165 170 175
Leu Pro Gly Asp Tyr Glu Ile Leu Ala Thr His Pro Thr Trp Ala Leu
180 185 190

ES 2 619 116 A1

Lys Glu Ala Ser Thr Thr Val Arg Val Thr Asn Ser Asn Ala Asn Ala
 195 200 205
 Ala Ser Pro Leu Ile Val Ala Gly Tyr Asn Val Ser Gly Ser Val Arg
 210 215 220
 Ser Asp Gly Glu Pro Met Lys Gly Val Lys Phe Leu Leu Phe Ser Ser
 225 230 235 240
 Leu Val Thr Lys Glu Asp Val Leu Gly Cys Asn Val Ser Pro Val Pro
 245 250 255
 Gly Phe Gln Pro Gln Asp Glu Ser Leu Val Tyr Leu Cys Tyr Thr Val
 260 265 270
 Ser Arg Glu Asp Gly Ser Phe Ser Phe Tyr Ser Leu Pro Ser Gly Gly
 275 280 285
 Tyr Thr Val Ile Pro Phe Tyr Arg Gly Glu Arg Ile Thr Phe Asp Val
 290 295 300
 Ala Pro Ser Arg Leu Asp Phe Thr Val Glu His Asp Ser Leu Lys Ile
 305 310 315 320
 Glu Pro Val Phe His Val Met Gly Phe Ser Val Thr Gly Arg Val Leu
 325 330 335
 Asn Gly Pro Glu Gly Asp Gly Val Pro Glu Ala Val Val Thr Leu Asn
 340 345 350
 Asn Gln Ile Lys Val Lys Thr Lys Ala Asp Gly Ser Phe Arg Leu Glu
 355 360 365
 Asn Ile Thr Thr Gly Thr Tyr Thr Ile His Ala Gln Lys Glu His Leu
 370 375 380
 Tyr Phe Glu Thr Val Thr Ile Lys Ile Ala Pro Asn Thr Pro Gln Leu
 385 390 395 400
 Ala Asp Ile Ile Ala Thr Gly Phe Ser Val Cys Gly Gln Ile Ser Ile
 405 410 415
 Ile Arg Phe Pro Asp Thr Val Lys Gln Met Asn Lys Tyr Lys Val Val
 420 425 430
 Leu Ser Ser Gln Asp Lys Asp Lys Ser Leu Val Thr Val Glu Thr Asp
 435 440 445
 Ala His Gly Ser Phe Cys Phe Lys Ala Lys Pro Gly Thr Tyr Lys Val
 450 455 460

ES 2 619 116 A1

Gln Val Met Val Pro Glu Ala Glu Thr Arg Ala Gly Leu Thr Leu Lys
465 470 475 480

Pro Gln Thr Phe Pro Leu Thr Val Thr Asn Arg Pro Met Met Asp Val
485 490 495

Ala Phe Val Gln Phe Leu Ala Ser Val Ser Gly Lys Val Ser Cys Leu
500 505 510

Asp Thr Cys Gly Asp Leu Leu Val Thr Leu Gln Ser Leu Ser Arg Gln
515 520 525

Gly Glu Lys Arg Ser Leu Gln Leu Ser Gly Lys Val Asn Ala Met Thr
530 535 540

Phe Thr Phe Asp Asn Val Leu Pro Gly Lys Tyr Lys Ile Ser Ile Met
545 550 555 560

His Glu Asp Trp Cys Trp Lys Asn Lys Ser Leu Glu Val Glu Val Leu
565 570 575

Glu Asp Asp Met Ser Ala Val Glu Phe Arg Gln Thr Gly Tyr Met Leu
580 585 590

Arg Cys Ser Leu Ser His Ala Ile Thr Leu Glu Phe Tyr Gln Asp Gly
595 600 605

Asn Gly Arg Glu Asn Val Gly Ile Tyr Asn Leu Ser Lys Gly Val Asn
610 615 620

Arg Phe Cys Leu Ser Lys Pro Gly Val Tyr Lys Val Thr Pro Arg Ser
625 630 635 640

Cys His Arg Phe Glu Gln Ala Phe Tyr Thr Tyr Asp Thr Ser Ser Pro
645 650 655

Ser Ile Leu Thr Leu Thr Ala Ile Arg His His Val Leu Gly Thr Ile
660 665 670

Thr Thr Asp Lys Met Met Asp Val Thr Val Thr Ile Lys Ser Ser Ile
675 680 685

Asp Ser Glu Pro Ala Leu Val Leu Gly Pro Leu Lys Ser Val Gln Glu
690 695 700

Leu Arg Arg Glu Gln Gln Leu Ala Glu Ile Glu Ala Arg Arg Gln Glu
705 710 715 720

Arg Glu Lys Asn Gly Asn Glu Glu Gly Glu Glu Arg Met Thr Lys Pro
725 730 735

ES 2 619 116 A1

Pro Val Gln Glu Met Val Asp Glu Leu Gln Gly Pro Phe Ser Tyr Asp
 740 745 750
 Phe Ser Tyr Trp Ala Arg Ser Gly Glu Lys Ile Thr Val Thr Pro Ser
 755 760 765
 Ser Lys Glu Leu Leu Phe Tyr Pro Pro Ser Met Glu Ala Val Val Ser
 770 775 780
 Gly Glu Ser Cys Pro Gly Lys Leu Ile Glu Ile His Gly Lys Ala Gly
 785 790 795 800
 Leu Phe Leu Glu Gly Gln Ile His Pro Glu Leu Glu Gly Val Glu Ile
 805 810 815
 Val Ile Ser Glu Lys Gly Ala Ser Ser Pro Leu Ile Thr Val Phe Thr
 820 825 830
 Asp Asp Lys Gly Ala Tyr Ser Val Gly Pro Leu His Ser Asp Leu Glu
 835 840 845
 Tyr Thr Val Thr Ser Gln Lys Glu Gly Tyr Val Leu Thr Ala Val Glu
 850 855 860
 Gly Thr Ile Gly Asp Phe Lys Ala Tyr Ala Leu Ala Gly Val Ser Phe
 865 870 875 880
 Glu Ile Lys Ala Glu Asp Asp Gln Pro Leu Pro Gly Val Leu Leu Ser
 885 890 895
 Leu Ser Gly Gly Leu Phe Arg Ser Asn Leu Leu Thr Gln Asp Asn Gly
 900 905 910
 Ile Leu Thr Phe Ser Asn Leu Ser Pro Gly Gln Tyr Tyr Phe Lys Pro
 915 920 925
 Met Met Lys Glu Phe Arg Phe Glu Pro Ser Ser Gln Met Ile Glu Val
 930 935 940
 Gln Glu Gly Gln Asn Leu Lys Ile Thr Ile Thr Gly Tyr Arg Thr Ala
 945 950 955 960
 Tyr Ser Cys Tyr Gly Thr Val Ser Ser Leu Asn Gly Glu Pro Glu Gln
 965 970 975
 Gly Val Ala Met Glu Ala Val Gly Gln Asn Asp Cys Ser Ile Tyr Gly
 980 985 990
 Glu Asp Thr Val Thr Asp Glu Glu Gly Lys Phe Arg Leu Arg Gly Leu
 995 1000 1005

ES 2 619 116 A1

Leu Pro Gly Cys Val Tyr His Val Gln Leu Lys Ala Glu Gly Asn
 1010 1015 1020

Asp His Ile Glu Arg Ala Leu Pro His His Arg Val Ile Glu Val
 1025 1030 1035

Gly Asn Asn Asp Ile Asp Asp Val Asn Ile Ile Val Phe Arg Gln
 1040 1045 1050

Ile Asn Gln Phe Asp Leu Ser Gly Asn Val Ile Thr Ser Ser Glu
 1055 1060 1065

Tyr Leu Pro Thr Leu Trp Val Lys Leu Tyr Lys Ser Glu Asn Leu
 1070 1075 1080

Asp Asn Pro Ile Gln Thr Val Ser Leu Gly Gln Ser Leu Phe Phe
 1085 1090 1095

His Phe Pro Pro Leu Leu Arg Asp Gly Glu Asn Tyr Val Val Leu
 1100 1105 1110

Leu Asp Ser Thr Leu Pro Arg Ser Gln Tyr Asp Tyr Ile Leu Pro
 1115 1120 1125

Gln Val Ser Phe Thr Ala Val Gly Tyr His Lys His Ile Thr Leu
 1130 1135 1140

Ile Phe Asn Pro Thr Arg Lys Leu Pro Glu Gln Asp Ile Ala Gln
 1145 1150 1155

Gly Ser Tyr Ile Ala Leu Pro Leu Thr Leu Leu Val Leu Leu Ala
 1160 1165 1170

Gly Tyr Asn His Asp Lys Leu Ile Pro Leu Leu Leu Gln Leu Thr
 1175 1180 1185

Ser Arg Leu Gln Gly Val Arg Ala Leu Gly Gln Ala Ala Ser Asp
 1190 1195 1200

Asn Ser Gly Pro Glu Asp Ala Lys Arg Gln Ala Lys Lys Gln Lys
 1205 1210 1215

Thr Arg Arg Thr
 1220

<210> 3
 <211> 4261
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 gcggcgtgca gtgtgagggg cgggacccgg ctgccggcgg tgggtctagc tgggggaggt

ES 2 619 116 A1

cgggccatgc tgggtgggcca gggcgcgggg ccgctggggc ccgcggtggt caccgccgcg 120
 gtggtgctgc tgctgagcgg cgtggggccg gcgcacggct cggaggacat cgtggtgggc 180
 tgcggtggct tcgtcaagtc ggacgtggag atcaactact ctctcatcga gataaagctg 240
 tacaccaagc atgggacttt gaaataccag acagactgtg cccctaataa tggttacttt 300
 atgatccctt tgtatgataa gggggatttc attctgaaga ttgagcctcc cctaggggtg 360
 agttttgagc cgacgaccgt ggagctccat gtggatggag tcagtgacat ctgcacaaag 420
 ggtggggaca tcaactttgt cttactggg ttctctgtga atggcaaggt cctcagcaaa 480
 gggcagcccc tgggtcctgc gggagttcag gtgtctctga gaaacactgg gaccgaagca 540
 aagatccagt ccacagttac acagcctggc ggaaagtttg ctttttttaa agttctgcct 600
 ggagattatg aaatcctcgc aactcatcca acctgggcgt tgaagaggc aagcaccaca 660
 gtgctgtaa ccaactcaa tgccaatgcg gccagtcccc tcatagttgc tggctacaat 720
 gtgtctggct ctgtccgaag tgatggggag cccatgaaag gcgtgaagtt tcttctcttt 780
 tcttctttag taactaaaga ggatgtcctg ggctgcaatg tctcaccagt gcctgggttc 840
 cagccccaag acgagagtct ggtgtatttg tgctacacgg tctccagaga agatggctcg 900
 ttctctttct attccttgcc aagtgggggc tacactgtga ttccgttcta tcgaggggag 960
 aggattacct ttgatgtggc gccttcaga cttgacttca cagtggagca tgacagcttg 1020
 aaaatcgagc ccgtgttcca cgtcatggga ttctccgtca cggggagggt cttgaacgga 1080
 cccgaaggag atggtgttcc agaagcagta gtcaccctga ataaccaaata caaagttaaa 1140
 acaaaagctg atggctcatt ccgccttgag aacataacca caggacata caccatccat 1200
 gctcagaaaag agcacctcta ctttgaaacg gtcaccatca aaattgcacc gaacacacct 1260
 cagctggctg acattattgc aacagggttc agtgtctgtg gtcagatatac aatcattcgc 1320
 ttccccgaca ccgtcaagca gatgaataaa taaaagttg tcctgtcatc tcaagacaag 1380
 gacaagtctt tggtcaccgt ggagacagat gctcatggat ctttttgttt taaagcaaaa 1440
 ccagggactt acaaagtgca ggtgatggtt cctgaggcag aaaccagagc agggctgacg 1500
 ttgaaacccc agacatttcc tcttactgtg accaacaggc ccatgatgga tgtggccttt 1560
 gtacagttct tggcatcagt ttctgggaaa gtctcttggt tggacacctg tggtgacttg 1620
 ctggtgactc tacagtccct gagccgccag ggtgagaagc ggagcctcca gctctccggc 1680
 aaggtcaacg ccatgacttt cacctttgac aacgtgctcc ctggaaaata caaataaagc 1740
 atcatgcatg aggattggtg ctggaagaac aagagcctgg aggtggaagt gctggaggat 1800
 gacatgtctg cagttgagtt caggcagacg ggctacatgc tgagatgttc cctgtctcac 1860
 gccatcactc tggaaattta tcaggatgga aatgggcgtg agaatgtggg gatttataac 1920
 ctctccaaag gagtcaaccg attctgcctg tccaagcctg gtgtgtacaa agtgaccctt 1980
 cgctcctgcc accggtttga gcaagcgttc tacacctatg acacgtcttc acctagtatc 2040
 ttgacattga cagccattcg ccacatgtc cttggaacta tcaccaccga caaaatgatg 2100

ES 2 619 116 A1

gatgtcactg tgactatcaa gtcttccatc gacagtgaac ccgccttggt cttagggcct 2160
ctgaagtctg tgcaggagct gcgaggaggag cagcagctgg ctgagatcga ggccccgagg 2220
caggagaggg agaaaaacgg caatgaggaa ggcgaagaaa gaatgaccaa gcctcccgtg 2280
caggagatgg tagatgagtt acaaggcccc ttctcgtatg atttctctta ctgggcgcgg 2340
tctggagaga aaatcactgt tacaccgtca tctaaagagc tgctctttta tcccccttca 2400
atggaagccg ttgtcagtgg agaaagctgc ccaggggaagc tgatcgagat ccatgggaag 2460
gcaggcctgt ttttagaagg ccagatccac cccgagttgg aaggagtcga gattgtcatc 2520
agtghaaagg gggcaagttc accgctgatc acagtcttta ctgatgacaa aggtgcctac 2580
agtgttgcc ccctgcacag tgacctggag tacacggtga cctcacagaa ggagggtat 2640
gttctgactg cggtggaagg aaccatcgga gacttcaagg cctatgcctt ggcaggcgta 2700
agctttgaga taaaagctga ggatgaccag cccctccggg gagtctctt atccctgagc 2760
ggtggcctgt ttcgttcaa cctcttgacc caggacaacg gcattctgac attctcaaac 2820
ctgagccctg gccagtatta cttcaaacc atgatgaagg agttccggtt tgagccatcc 2880
tcacagatga tcgaggtgca ggaaggccag aacctgaaga tcaccatcac ggggtaccga 2940
accgcttaca gttgctatgg cacagtgtct tccttaaacg gagagcccga acaaggggtt 3000
gcatggaag cggtgggcca gaacgactgc agcatttacg gagaagacac cgtgacagac 3060
gaagagggca agttcagatt acgtggattg ctgccgggat gtgtgtacca cgttcagctc 3120
aaggcagaag gcaacgacca cattgagcgg gcgctcccc accatagggg gattgaggtt 3180
gggaataatg acatcgatga tgtaaacatc atagttttcc ggcagattaa tcaatttgat 3240
ttaagtggaa atgtgatcac ttctctgaa taccttctta cattatgggt caagctttac 3300
aaaagcghaa acctcgacaa tccaatccag acagtttccc ttggccagtc cctgttcttc 3360
catttcccc cactgctcag agacggcgag aactatgttg tgcttctgga ctccacactc 3420
cccagatccc agtatgacta catcttgctt caagtttctt tcaccgcagt gggctaccat 3480
aaacacatca cttgatttt taatcccacg aggaagctgc ctgaacagga catcgacaaa 3540
ggatcctaca ttgccctgcc attgacgctg ctggttctgc tggccgggta caaccatgac 3600
aagctcattc ctttgctgct gcagttgaca agccggctac agggagtccg cgcgctcggc 3660
caggcagcct ctgacaatag cggcccagaa gatgcaaaga gacaagccaa gaaacagaag 3720
acaaggcggg cttgaggagg aaggggacag ttgcagtctc acttgggaca ggccacagcc 3780
aggggtccgg ccactaccg cccgtgggat aaaagccaaa agcatgcgtc agctaacttc 3840
agcctgtgct gctgggcccg cacccatgt cccttgtcac tgtggcatcc tgcaccatc 3900
ctcaccctc cgtagagccc ctctgtgcaat gcaatgaatg gaccctctg tcaactctgct 3960
gaacagaatt tattttctga gtcaaatata atttattatt atttttgtca aagaagtatt 4020
taagctgtgc tgtggtgtga gaatgtcatt cttgatcttc agccttcggt tgcaaggaga 4080
gttccagttg acgtggtggt tggttccatg gcgggggtacc ctagggattc atctgttttc 4140

ES 2 619 116 A1

ttcacttccc tttgcatctg agatcctgct gaaaccaca gcaacctgta tccactatta 4200
 ggaggtaaaa atcaataaaa tggcccattc atttgtgttg tagctcaaaa aaaaaaaaaa 4260
 a 4261

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

<220>
 <223> Cebador directo del gen NOMO-1

<400> 4
 agtccatgt ggatggagtc 20

<210> 5
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Cebador reverso del gen NOMO-1

<400> 5
 acggatgaag tacagagttc 20

<210> 6
 <211> 34600
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 6
 ggtttcttcc tagggtctgc attttcagga aatctagagt cagaagctag aaatgggtat 60
 caaaaccgtg ctactctgat gtgggatgta ggcttttctca cctgatatct taactactag 120
 ctgaaatgcg tgcccctaaa cttatctttc cattccattt tcttacgaga tgtttgaagc 180
 acctgtaca tgtaaaacac gcttttacc tttcttgttg agtgattagc ttttgaagct 240
 aatgttttca caagtgtgta tgcccactgg taacttaaaa aagcaatgtc ttctgttaac 300
 cttcggagag aatcagtcgc tccatcttac aattagagtc ttctattttc tttatatttt 360
 accttagaaa agtagcatat ttttaaagat gatgatcaca cgttttgttt atttgaattc 420
 caaaagctca tcatgcaagg taagtgaaaa acagtgccac agtttagattt ctttttagtt 480
 ttttaagatt tgcttattta ggctggcgct gcggctcaat aggctaacc tccaccttct 540
 gcgccatcac accgggttct agtcccggtc ggggcgccgg attctgtccc ggttgcccct 600
 cttccaggcc agctttctgc tgtggccagg gagtgcagtg gaggatagcc caagtgcttg 660
 ggccctgcac cccatgggag accaggagaa gcacctggct cctgcctttg gatcagtgcg 720
 gtgcgctggc cgtggcgcc attggagagt gaaccaacag caaaaaggaa gacctttctc 780
 tctgtctctc tctactgac cactctgcct gtcaaaaaat aaataaataa aaaaattaaa 840
 aaaagatfff tttgtttatt tgaaaagcaa agttactggg ggcggggggg agggagagag 900

ES 2 619 116 A1

agatcttcca tccactgatt cactcccca gtggctgcat gggcccgacc tgagccaggc 960
 cgaagacagg agccttgagc ttcctatggg tctcccaggt ggttgcaggg gcccaagtgc 1020
 ttggatcatc tatacggctt tcccaggtgt gttagcagga ggctagattg gaagtggagc 1080
 agctggatct cttactggc acccatatgg gatgccagtg tcacaggtaa tggctttacc 1140
 tgctatgcca caatgccgat ccccctcaaa tttcttaaaa agcacaaca catacagggc 1200
 aggattgtgg ttaagccacc acttgaatg gcccacccc atattggcct ctgcctgaa 1260
 cactgcagag tggcggagtg gtccctgca acacggcagg atctggcatc tggaactaga 1320
 gataggggag gtccacctgt atagtcatct cagtgtttat gttgggagac gttctacaca 1380
 gttcaaaatc tgccttcaa accgcctttt ggtatgtaca tatatgtaca gtagggactt 1440
 cctgtgtggc atttctgggt gttacagctg ggcgttgctg tggccgtctg tcctggctct 1500
 gctggattgg attcccagag ctgcagagcg tctcctgtga tgaatccga atcagggagc 1560
 aggtggctcc tgttcgctca ccgccattag cccgatgcag ccatttggga agccagtcca 1620
 gccaaagcca gccaaacca gcaggaacc tggagccttc tttgctgtgt gatccccagg 1680
 gactccctc ctctagtcag ctccctgggc ttctgtttcc cccgtttctg agactgcagg 1740
 gacttcagtg tgcccaggaa gcttagtgct tgcctgagtg gaggccccag ctctggggtt 1800
 catgagcatc ctgcagactg actcctgggt cttattcagt ctcccctgca ccttgggtgc 1860
 tctacatccg agctctgcca gccagtctga gagcccagag gtttcccca tatgcctttt 1920
 gcttcaggaa agtctgttgt ctgttttccc tccttttttt tttttttttt ttcttttttt 1980
 cccctctgtt gtggttttcc agcatgactg cttcctctct gtcccggaaa aggcagattt 2040
 cccagtgcag agagttgaaa gatctgggct gccagagaag ttatctcact gtcttcaggc 2100
 tggaggtatc cttgctttat agatcagcta ctcagtccca ccaaggcttc aggtcaagtc 2160
 aggccgggcc ttctgcccag agtgaacaca gggagccagc ctgggaagct gggggactga 2220
 gacgagacgt ggagctttgg gtatgaagtg ggccctcctt atttaggagg ggccagctgt 2280
 ctgtgttgac agctgccaag ggcgccagct tttactggag ctctgaagtg agcagatggc 2340
 tttcagaatt tgtgaggggt gcaagaccta gggccgatg gtgtgggtgc ttctaggaag 2400
 cgaaagcatc attgagagtc ccctggggga gcgttctggg ggaggctcac ctggcccatc 2460
 ctcccttctt cttctctgag ctccatctta agacagcagt tccactgctg ctgaccctca 2520
 gatggccccg aagggttccg gtgttctgtg cacttcccag cttttggggg gcacattgga 2580
 acgtttgtga atggagttaa tggtcataag ggcaacaact tgattcaggt tttttttttg 2640
 acaggcagag ttagaaagtg agagagagac agaaagaaag gtcttccttc cattggttca 2700
 ccccaaatg gctgctatgg ctggcatgct gcaccgatcc gaagctagga gccaggtgct 2760
 tcctcttggg ctcccatgca ggtgcagggc ccaagcactt gggccatcct ctactgcctt 2820
 cccgggcccg agcagaaagc tgactggaa gaggagcaat cgggacagaa tccggtgccc 2880
 cgaccgggac tagaacctgg ggtgctgggt ccacaggcag agaattagcc tagtgagcta 2940

ES 2 619 116 A1

cggcactggc caattcagtt tttttttttt tttttathtt taagatttat ttatcagtc 3000
 gaattacaga gggggagaga gagagatcga gagatcttcc ctctgctggc tcattcccca 3060
 aatgctggga tggctggagt tttggccagg tcaaagccag gagcctcgtc caggtctccc 3120
 actttggtgt agaggtctaa gcacttggcc catcctctgc tgctttccca ggcacattag 3180
 cagggagctg gattggaagt gaagcagctg ggacttgaac cggcgcccat atggaatgct 3240
 ggtgctgcag gtggtggctt aaccgctgt gccacagcgc tggcacctga ttcagttgat 3300
 tttctcaaag taaaagcaac tgcattggcc ctgtccgctc tctataattg ggagccaagc 3360
 actggtgatg ctcatctcac agctgattgc ctgcaagtca ggcacaggct tgtgttcctt 3420
 ggcaactgg ggcactctgt atcctcctgc tcggaaacac ggggcaagtg ggaacagcat 3480
 ttacagaagg agcaggactg cctgcttggt gttcagtaga ataagtcct ggtgagatgg 3540
 tggctgtcta ctgaaggaac atgtaggcga cagggttgga gagtctaggc cagccatctc 3600
 tgtctgcttt agttggttg tttggtacat acagtggagc ctctttcttc tcatggttcc 3660
 tgtctcacct ctctattctt gtggttgctg aggagccact gatctgcctg tgccctgaag 3720
 caaaaaacct aggccctcc tccctcttgt ccagataagg ggccggcagg gcgctgtggc 3780
 tcaaccggtt aatgccctgg cctgaagcgc cggcatccca tataggcgcc gattcaagac 3840
 caggctgctc tgcttccgat ccagctctct gctgtggcct aggaaggcag tgaagaatgt 3900
 cccaagtctt tggggccctg caaccgctg gggagacctg gaggaagctc ctggcttcag 3960
 atcattgcag ctccggccat tgcggccgat tggggagtga accattggat ggaagacctc 4020
 tctctgcctc tcatcggctt gtgtaactct gactttcaa taaataaatc tttaaaagaa 4080
 aaaaaaagaa gacgactgta tgtgggccag tgctgtgatc tgcagtgcca gcatcccata 4140
 taggtaccag ttcaagtccc agctgctctg cttccaatcc agctccctgc taatgccctt 4200
 gggaaagcag cggaggatgg cccaagttct tgggccccct gcatccacgt aggagacctg 4260
 gagaaagctc ttggctcctg gctgctggcc tcagactggc ccaactccgg ccgttgcagc 4320
 tttttagggg gtgaaccagc aatggacga tctctctgtc tgtctcagcc tctctaactc 4380
 tgactttcaa ataactaat aaaccttta gaaaaaaaaa ctgcaccagt gaggtcaggg 4440
 gtcagtcctt gggccagccc cttctcgcac cctgatgctc tgatgggacc atcaatacta 4500
 cagagttggc cactggctc tgtgggttct ggctccatgg attccaccaa ctgcagattg 4560
 tgcaccacgt agttagccct gcagtggctg tgtctgtact gaacatgtac acctttttcc 4620
 ttgtcgtcat tccctaaaca atacagtatc acaacattaa cagaacatgt acgtcatggt 4680
 agtcattgag aattggtgtg atgctgtgtg gaagatgtgt ataggttcta tgcagatacc 4740
 atgctctcat attttgggt cctcgggggt cctggcacca gccccctgtg gataccgagg 4800
 gatgactgtg aacacagcac agggggaagt tgcctttgta cagcagtaag gtgcaggggc 4860
 ttggcagccc gccgaattcc ggagctcatc agtggttcag tggcacccca gcggccttcc 4920
 tgtttggatt cctgcagggg ctctggggac tggcacctat gaagcgaagg gtggtgacag 4980

ES 2 619 116 A1

gtggggtgag ggggtggctgc tгааagcaat tgttgctctc cccgtgggat gtcctgggaa 5040
 gagcatgggt gattttgctg tccgtgtggg gaactcagcc tgctgtggg gtgtgatcac 5100
 tgtgtggtta tgggcctctg aatcctaacc tgtaccgtgg ggttgtgagg ctggactcat 5160
 agcagatggc ccagaagggt tatttcacac ttctccttac tccactccca ccctgagctt 5220
 tcctggccct gcagccctga ctctagtccc tttctggctt tctgctgggc ccagggcccc 5280
 tgtggcagga gcagaggctg cgcttgccctg gcctgttctt ctgggagttt ctgtggagcc 5340
 tgagccgttg cttctcttgt cacgaacctg ggttcatggc cacagagctc tgagctgtga 5400
 tttcccggca agcacagga cgggggaagc cgggagcttc tcgctgtcgt gctctgcctt 5460
 tgctaggcag tгаattgagg cttctgggct cagctgatgt tctccaagga ggacttgaa 5520
 tгаaccgag gcacagggg tgaggtcagt ggtttgctca gcaagaaggc cagagtcggt 5580
 gacgacctgt cacagctccc aggatccctg gctgtggtcc ctggctctgg ctcctcccct 5640
 tcccgtctc aaggagggtg aaaatcagtg atgcggattt atttactgag tgtgtcctct 5700
 gtgtcagagt gggaggcca cgtttatttt atccccagcc tgcatgatgg ctttcacatg 5760
 ttttctcgac cattcctcac catgtgctct gtgtaaactg aagcccagtg tgatctagca 5820
 gtttgtcact tgggctagtg agtggtgggc ttгаaccat ctgcctctgt tgggaggctc 5880
 gttctttca caccaccaca ctgctatgcc aggggctgca caaagagctg agcaagtgtc 5940
 ccagcccca gtgacaccag agcagccaaa tctgcggtgt ggacaggggt ggctttatgt 6000
 gtggacagtg ggggctttgt ggtgctgctt aaaatcgccc accagagtcc ccaagtgcct 6060
 gtgggaaaag tctctgaatc tctttatctc accattcact tggatctcgc gtttgactcc 6120
 attatgtagc cttgcttgtt ttgatttaag gactgatgt aagtttcttg ctcttcagta 6180
 aatgtggtcc tgggaaggta tttggggtt atccccaggt ggcttcctga acccctggct 6240
 ccatctgtcc cctgggggta aggccattat tccctcccac caccaccaag atgatggcac 6300
 attccgtgct gtгаatggct cacagctggg gгаaggagg gaggggtttc atttgactgg 6360
 agaggcggga tacagagagt ggctgaggag gtggtaaagt ctggtttggg gccatgttct 6420
 gagagtctga agaccatagt gccaccctta ggctggtagg cagagagaag ccgttgaggg 6480
 tgataccgtg actctgcccc agctcggtg tcactcatcc aggtcctcca tgagaggtct 6540
 gcaggggact gtgggaagtc cctcccatag agagcctgaa gtccagtggg agtggtgcac 6600
 acaagctgag ggtgtcgctg agaagggcta gattgtgaca gtgcagagca aacagctgtg 6660
 agtgagtcca agaagctctg gatgccagtt ggcactgttg tttgcgtgtg gtgagaagac 6720
 aggcataatga ggatggggag agtcccggag aaggaggaac tgatgaggct tggtgacct 6780
 ttaacatgtg ggagctagga gagggccgag ctgctgtagg tgctggcggaggagaatgg 6840
 ggaagctggg caggcgagag ctgactgggg aaatggcccc agctgcctga gaaaagggga 6900
 agtgctggcc cctcctgagg gcctctgggg ctggacggtg ctcattcgga tcggataact 6960
 agtgccctgg aaccctaga cattgtgcaa atgctgcagc tcatcccggg accaggcaaa 7020

ES 2 619 116 A1

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cttttgaact | tttggttcgg | gtctctgtgg | gacagatgac | tcactctgag | cccctcctaa | 7080 |
| cctctgttgg | tgattagcgg | ggtgagaggc | caggagccgc | cctgctctcc | agcagatcca | 7140 |
| cttgccctgga | agagctgaga | ttgcagcagt | ggagtggatc | ggagtggagt | ggatttggaa | 7200 |
| cagctgagga | agggcatttc | cagcacatga | gtctcctggg | gtcgggctgt | ctttgtacgt | 7260 |
| ggatctgtgt | tttctgtggg | atgggcctgg | agtggggccc | tagacttgac | cttaaaaggt | 7320 |
| ccagagtctc | tgggggatga | gatctgatga | gtgaaatgtg | ttcttggggc | cggcagcatg | 7380 |
| agcaaaggca | ccacctcttc | tcacctgcta | ctgctgtggc | ttcctagagc | ctgatggggg | 7440 |
| gttggggttg | ggaaggtggg | ggagctgcag | cagccagagg | ccagtgggtc | cagcctgagt | 7500 |
| gctgagtgca | tagtgacagc | ggggcctagc | acagttgggc | ttttgcctgg | agctcagggg | 7560 |
| gacctccgga | attgcctttc | agcttttatt | ctctccgatc | tccagttacc | tgtgctctgt | 7620 |
| gaccttgggc | aaaagccaga | caccaatac | ggtggaaagt | gaacctatct | acacactctc | 7680 |
| tgcaaggaag | ggctcccgga | caaacaggaa | acaggctcca | gcggtggca | ggaagcccag | 7740 |
| ggaagacccg | ccctatccaa | aggatcacct | cctcccctcc | atgggcagat | taggaaactc | 7800 |
| tgggcccttc | cctcctgggtg | ttctgtgtgt | gccccagct | cacacttcct | ttagggctgg | 7860 |
| gagagtaaaa | tggcagttcc | tgttgggcca | ggcatgagtc | agcgggaagga | gatttgggtg | 7920 |
| ctgagtgttc | atgccctcca | ggcatggctg | ttaaataatt | aatgacact | atggtattga | 7980 |
| tcacttggcg | tccatcccct | tggggagagc | agttcctgcc | tgggattcgg | ataatagtag | 8040 |
| tgtcttggat | ttagacaaac | tccccaaaga | ctcagagggc | tgtataaatc | tgccccacag | 8100 |
| ttgtcttatt | tcctccttgg | agctcactgt | caggaatggg | gacaatctga | gttttgccca | 8160 |
| ttttactgac | ggagaagaca | tccagagagg | ttacgcgttc | cctccgttga | tggcacctag | 8220 |
| ctaccaggcc | tggaatctcg | gcatctggag | tcctgctcac | acgggctggt | tgctctgccc | 8280 |
| gcttagccct | tcctgcctt | cttccatagc | ccttctgcca | ccacttttca | ttctagctgc | 8340 |
| tgaggacatg | gcctggagca | aggcccctgt | cctctgagct | gaggagacag | ttgactagaa | 8400 |
| ccgggattgg | cagggagggc | ctgtaggaga | ctgagttcct | agcccgtgtc | caggtccctg | 8460 |
| ggctgggtgg | gggcagggca | ggcctggcct | gattgtggat | tggctcttac | tggccaggat | 8520 |
| cttcctttcc | tctgaggaca | aggactgtta | tcaggataaa | tatacccggc | tccccattcc | 8580 |
| tggggagtta | ctaccaagg | aaaagcacc | cgctgcggat | tagattacct | ctgctctaac | 8640 |
| tgctctcgtg | ctccagcctg | ggggagggga | tggggacttg | gagccctggg | aaggggagac | 8700 |
| ccaccctctc | ggtcctcccc | ttcctgattg | agaagcgtct | caccgaaggg | gctgagatga | 8760 |
| gaccatcgct | gagcaggtcc | cgatgtttat | atagctcctt | ctttaggaag | ggctgagccc | 8820 |
| tgctctccac | ttgcatctct | gagcctacca | gcctgtttga | cactctgggc | caccaaggct | 8880 |
| gctcaggttg | ccagcagga | cctgaaacct | ctgtgcccaa | gaggattaga | ttggccacaa | 8940 |
| agccaggctt | ctctggacc | tcttggttca | ggggctgggtg | gagctgggtg | tttccctggg | 9000 |
| gtacgtgtat | tagatggcag | acagggacgg | ctgcccctgt | ggcagcacc | tgttgccctgt | 9060 |

ES 2 619 116 A1

gccagagcct ccagggctgt gatcgcagct tcttcctcgt gcctggtggt tcctagggaa 9120
 gccggccagc cctggcctgg ggcgagcaga gctgagttaa ggtggcctgc cgcgggaagg 9180
 gggagagctg ccttgacacag agcttgtgct tgctgtgggc ctcttttcag ccaggccgca 9240
 gaataccagg caggtccagg tggagttttc ctgggccccca gggcatggtg gcgagggacc 9300
 caggcagggg agtctgtggg ctctggggag ggacaagaaa gctgcctcag tgaccccctt 9360
 cgtcccacct gtggatctgg cagtgaagtc ctgggtggga agtttctccc accagctttc 9420
 tttttgccag aatggtgccc cttctgccag ttgggggcca ggctgcagct cttttgccct 9480
 ggggtaggat ggagtgggag gcgttttctc tggaagggag cccctgactg ctttgcaact 9540
 ccagtttact ggccaggcgc tctgttccac cttgctccgg aagcactttg tatctgttca 9600
 tcatttaatc ctaatcctct gaataaaatg gtggggttcc caatgggcaa caaggaaact 9660
 gaggcagaag agaagtgaag cagtctgctg ggcagttctg agtcttgcaa gtcagaattc 9720
 cctgtgcaag aagtagcagc cagagtctgc ggagcctgag atgagagact ggagcagcct 9780
 gggtcctcct ctcacacatg cacacttgca ccgccctgga tggaccttta tctcatggct 9840
 cttggcgccc gtccagctgc agcctctggt cttgacagtc cttatcacat agtgagacgt 9900
 ggccaggttt gtgaaggagc cttgagttgt ttctccactg tacgtggggg tggaaggatt 9960
 tggttaattt tctttaactc attgttgtgc cacgtgtcag cctggctcgc caggggtgtg 10020
 cctggggaac aagctcccc tcccctatgc ctgtgggctg ggaacctgag gggttcagct 10080
 gccacctgtg ctctggaatg cagatgggct ggcccctcag gccccacctt cttggatggc 10140
 agacctaaag attattctag tttaatagct ggggccagg gaaggatctc accctcctgg 10200
 tccagcccc atgtactgta gctgccagc cacctgcatt ggggtttctt cccaacctaa 10260
 agtcaactgct gcctgatcta ttgcagctgc agggttgaga caggggcacc caggggtgct 10320
 ttgtttgag agagggact gaatgggagg atgtgcattg gttgtggtct ccagggccct 10380
 gtgagctgct tgagtcacat ctccaaatga cagttcaggc acagtcccag ggtcttgga 10440
 cccatgccac ctacgctct ttctaagcag cctgctccat cttccagct cagccaggtt 10500
 ctctaggaat tgaactact gcacagggc tgggggctcc caggtcttcc ccagctctct 10560
 ggaaaattgc tggcttgagg ttgcctgtgg tttctcttca gtggcaggcg gctgtcgggt 10620
 caatggtgcc ctctagtga cagcgacagg cagtctgcac ctctgcaccc cttccttacc 10680
 agggccacct ctgtggcctt tgtccctggc ttgctgggga ctttggcctc agcctctaga 10740
 gagccccccc ccccccatg tagcatggc tctcccaggg actcttgctg tcctgtctg 10800
 aatgccagtg cctgggcctg ggtcagctag cccagaaagg caccaagtct gcggagtgca 10860
 gaaaggggat gggagggcca gggggagctt cctcccatag ggtgacttg gtctgaggg 10920
 ggagccagaa ccttaacgga gtgatgtgaa gaagtttgag ggcttcctt gctcgaatga 10980
 gggctcactc ctggattctt ccaggcagag tatctggaat ctgacctcct ggcaggtggg 11040
 aacggaggat tgttcctggt ttgcagggta caagtgaata catttttctc tgaagagggg 11100

ES 2 619 116 A1

caccttcctt ggggggtaca acagagggaa tctctgctcc tggggatattt tgagcaaggt 11160
gaaaggccat tgctgtatct gaaaactggg ggaaccggat ggaatagagc cctccctgct 11220
cgtggactcc tttgtataac cctgggctgg gtgtacttgg ccaggggagg agtttgtcag 11280
cttgcgggga gactttggcc cttaaccatt gtgcagcctg tggggaaaca gcaggtgttt 11340
gcagccgtcg gagtctgaag cagagctcgg agcctgctcc tgggctgcct cccgtgtccc 11400
tggctctctt ccttgaggag tttgcgagaa ggtgtttcgg gggatagtgt caccaaaaca 11460
cgtcccagtc accaggcaag gatgaagaag ggtagggaga cactgtagct tctgtaggta 11520
tttgttgggg ttcttctctc tctctgacaa cagtttgtgg aaaactgggg ggaaagtagt 11580
gtgtcttatc cctaacagct acccatgcta tgcttgtaa ctttattgct ttacttttct 11640
cctcaaggtt gtccttttca tgtctagcct agaatccacc cagaaagatt taggaggaaa 11700
actcaggctt tggatcctac cctgtcctct ttggaggaag atctttttct ggatttttgt 11760
ttgtttgttt ttaggattga tttatttatt tctttgaaag agttacagag gagaggagag 11820
gcagagagag agtgagcaag agtgtgagag cgagtgatat attcttccat ctgctgtttc 11880
actccctaaa tggctgcaat agtcatgcct cggccaggct gaagccagga gccaggagct 11940
tcttccaggt ctcccacatg ggtgcagggg cccaaggatc tgagccatgt tccactgctt 12000
tcccaggcac gttagtaggg agctggatag gaaatggagc agctgggatg ctggcatagc 12060
tggcagcagc ttttacctgc tatgccacag tgctagcccc agtaaattaa aaattaaaaaa 12120
acaaattgca gtcataaaat agaatccagt ctgtcagcca atcagccaaa cttggactcg 12180
cacatgggtg agggcggagg ttgtccgatg gagtgggcag ggaagattaa ccatttgtct 12240
cactgaatgt tggtagccag agaggcctga gctcagagcc cagcttggtt actgcagctg 12300
gccttggctg tggggaagga ctctgaatct gagttttact gtctgtctgg tattctaagg 12360
aggcatgcag tagtgcaggg gaagctcgca gtacctggta ggcattcggg cttagctgct 12420
gctcctgcca tcccttccag aattgcgcta gttgcctgct ttggggggca tttcctgtgg 12480
tttttcccag ctggctctac ccagagtgga gaagagggca cctcgcccct gctgggctgg 12540
gcccggaggg aaaaggaag ctgtgtgaaa ccaagcagca ggtgtggccc tgcaagggcc 12600
actgggattg gctgtggaca ctggttcctt ttccgcagtt acctagacac atatcaactc 12660
cctctggttc ctgtttgctg gaggcaggaa gccagacctc cgccacagga cctggagtgg 12720
gaggtgctg caggaagcga ccttctcgg aagtcaggaa tttccttga agtcagaccg 12780
ggaccttggg ttccagagat cagaacaggc tttccctctg accatctgac caggagcctg 12840
gggtaggtgt ggaggcctgg cgggagggat cagggcaggc agctgggaga aggtctggcc 12900
ccgtgaatgg aggctgggt gggggctttg cctccctctt ccttccaggg agtgagggtg 12960
tgggcatga ggaaggatcc gaccagcagc tttaaggctt gcacctcaa cattcaagaa 13020
gttgaacttt taaaatacag gatcacctt gggacacaat agcctcttgc aggctgggtt 13080
ttgggggttc ggggctttta aggagacaga agtcctgcca ctactggct ttgctacctg 13140

ES 2 619 116 A1

gggcaagtcc cttcctctc caagcccacc ttcctcttct ctaaaggggtg ggtcacagtt 13200
 aggatgcact gagaccacgt atgcaacgcg cttcgtatga tgccttgaat ggtactaaac 13260
 atagccatcc tctttggatg attacgatcc caaaggccag gacatcgtgg ggagctgcga 13320
 gtgagcaagt ttgggagcat ggcaggaatg agggcgtggc atctggggcc aggctgtcag 13380
 cgctgtagtt ctggtgaggg tcccaggaag ggagggggga ggggtcaatg gttccacccg 13440
 ggcctctggt ctgtacccat ctagggaaac tccgggcccc tacttggtg ctggctgcct 13500
 gggtaatgga agcttacact cgagggccag ttccgttccc ttgctgctgt taaaagcaga 13560
 ataggagcct acgagcctgt ggggccgggc tgcttgccag gctgcagcag aaacagcgag 13620
 cagagcagtc ttgccctggt ccactatgcc agccatattc cagcccctac ctccccacac 13680
 acctcactcc atagcctgga acctagcaaa gagcccgcag cctcggggtg tgctcccacc 13740
 tgctcaggat ggcaggtccc accccagggtg ttccctccgg tcccagggct gagaaagtgt 13800
 gaattcttgg aagctaagta agggcctggc actgcccgtc ccctccccat gacgtggggc 13860
 ccctccctcc cactctctcc tccgtgccct gaggagtcag agttccaggc aggcatcttct 13920
 cactcacgcc agccagctgc acagccgtgt cgggagggag cagggggcca ggcgcctgcc 13980
 acccggaggt aggcaagttc caaggggcag cccagaggtg agcctcccag cgcctcctgt 14040
 cttgggctgc agagaagagg tcagctttgg gagccattct tgtcggggct gggctgggct 14100
 ggcagtttcc tgtcctgagg ccggtcattt ctctcctggg tggggcaggt gctcagaaga 14160
 cattaactcc tgtggcgcgg gcaggcgggg cactgccagc agagttcca ggatcctcgg 14220
 ctcttacctg cttcctgtgc tttctctgca gacgccctgc tagcagactt ggagtctacc 14280
 acctcccaca tctccaaacg gcctgtgttc ctgtccgagg agccccctta ctctaccaca 14340
 actggaacc atacctacca ggagattgct gtgccgcccc ctgtcccccc acccccgtcc 14400
 agcgaggccc tcaatggtgc agtccttgac cccttagacc agtggcagcc cagcggctcc 14460
 cgattcatcc accagcaggt aagggtggggc caggggccag gaagcctcct ggggtctggg 14520
 ggcaacagga gtttgtttgg caaggtgtgt gggtgcccat ggaggagtag gatcagcacc 14580
 aggctgtcgc caaccagatg ctgctcttcc caccaccac gtgaaggggg cagtgaccaa 14640
 gtattaatca ccagtatccc agtcagactg tggaaattcc ctggtgagac tgctgagagc 14700
 aggagcttcc tgggagtgac tcgggctgct cctgtcccct ctgagcattc ttgttctctgc 14760
 agccgccatc cccatcgccc gtgtacggct ccagtgcaa aacttctggt gcctccaacc 14820
 cccaggacgg cgttggttcc ccgtgttctc gagtaggtga agaggaacac gtctacaggt 14880
 acagcctcag cccctcccca gcacctctcc tccggctctg gaactcaggt ccctggccag 14940
 tgctggcctc ccagggtttt gcctccaggg catttggttaa acccgagat ggccttaagg 15000
 ctctggcca gctcatgcgc ctggtgctg gcctgtctac cttgtcactg ccatctctgt 15060
 gtcctgcca ggcaggaact ggagtagtgg aggaactgga gcaagacttc cttcctcctc 15120
 tcttcttacc acatccctc cctatcctct gtcctcttgg tgggggagac tttacttctc 15180

ES 2 619 116 A1

cccttattct ccttgagaat ttggggacct tcaagccagt gcaaggccac ggtgtatctg 15240
 tcaactgtctt gtctttgctt cccaaagctt cccaacaag cagaagtcgg ctgagccttc 15300
 acccactgtg atgagctcct ccttgggcag caacctttct gaacttgacc gcttgctgct 15360
 ggaactgaat gctgtgcagc ataaccccc aggctttcct gcaggtagga ctggggcccc 15420
 ggggcagggg tctgtcagac cctacagccc acctgttagc ttctgtatcc ccagagggct 15480
 ctgggactaa gtggcttttt tctttctctc tcctcaagat gagaccaact ccagccctcc 15540
 attgcccggg gccctgagtc cccactatgg catcccggag aacaacagcc ctctgggggg 15600
 caaagccggg ccgatgacaa aggaaaaacc taaacggaat ggggaaccggg gcctggagga 15660
 tgtgaggccc agtgtggaga gcctcttggg tgaactggag agctccgtgc ccagccccgt 15720
 gtgagtgttc atggggctct gccagcctg gggaggggag ggtcttgctt tgacagtcca 15780
 tggcctccag tgtccatcat cttagccctg ctgtcaccca ttctgcaaa tgcctatctt 15840
 ttagtataga agtatatagt gtagtatagt atagatccac acagacacca tccctgcctt 15900
 cagccagcca ctgtcagttg gaaaaagaca gacctggtt ccgataactc attggtggtt 15960
 agcacagcct ttggagccat gtaatggtgt tcaaactctg actctgcaaa actctaaagt 16020
 cttagttatg gggctctggg aatgggatt atggggataa gaccatcttc ccagtagggg 16080
 tgagactaca tcacatggaa agagcttggg ttctggctca tggcaccggg tgcacacgca 16140
 gtgcttagtg aagtccagct ctcaactggg ctgttgtgtt gctgtaacag tctcacacct 16200
 gcacgcaacg tggaggagga cacacatagg gtgcttgggc tgtttgacag gtgagctctc 16260
 acctgggcca ggaggccgga ggaggattcc tgggaaaggg gccattgaaa cctctgtcct 16320
 ttctccaag tcagctcttc ttgggggtgct ggccccttgg cttacagccc cttcccagtg 16380
 atgagtctcc agggaagatt aggcagcgtg ggcttcccca gggttggagg cagcaggacc 16440
 ccagtggccg agctcaggtg ttgggctgag ctctgtgaa gcctgtggct gggctcggtc 16500
 cctcaactgat gccatgcctg ccctgcagcc ctgccatcac tgtgaaccag ggggagatga 16560
 gcagcccgca gcgagtcagc tccagccagc agcagacacg catctcggcc tcctctgcca 16620
 ccaggagct ggacgagctg atggcctcct tgtcggattt taagggtcca agtggacccc 16680
 tccaccttc tgccctaaac tgccctccc ccaatcttct cccttacctc aggatgagag 16740
 tgcctcagtg ttcaggtgcc tcgtccctga gccggggccc ctgcaatgcc ctggccttgc 16800
 caggattcca ggatgcaggg cagggaggcc aggccagtct gtgtgtgttg ttgggggggg 16860
 gggggggggt ggagtggctg tgagtggctg tggccgacag tgaaggcaga gaagcactca 16920
 gctgggacat tccttctcc ctatgcactc ccaggcacc aggtccaggg gatcaggagg 16980
 ctgggatttc ggacaaaggg ccctgttggt tgtggctggt tgggggggga aggggtgctc 17040
 ctcatggcca tgggaaccg tgtctgagaa gttcattgcc ctagagtccc atctcctccc 17100
 acgattgccg ctggccgtct ttcaacacat ctttctttct gcctctggcc tccctcacta 17160
 gattgcctca gccttctcc ctcttctca gcattcccac aggcgactg tgtgggaaac 17220

ES 2 619 116 A1

ctaaccggtc aggccactca gtgggccagc cctgcctgag gtgcccttc cccccgcctt 17280
 gcgggccttt ctgggcctgc caggctgtga tgttttatth agagcatgtg gagccttggt 17340
 ggggattgat attgacaggc ctctcctgca gttgctgact ctacccttcc acgtggtcag 17400
 ctggagactc tgaggcacga cctggggaac atgagaaagg cagcgagcag cggtgcattc 17460
 tcggccctga tgcctccctt cggcttgggg ttcacggtgg gcgggacagt ggctgagagt 17520
 aggaggtgga gcctgggctc acgaccttag tgctgaggct ccagctctaa gccagcggtt 17580
 ctgggcagcc gcagtcagaa gcaagtaaht tggatttagg cattggccta gggctgtaaa 17640
 ggctatagct gctttctgga ttattattat ttttttaaga tttattttatt tgaaaaacag 17700
 tgacaaagg acacacagag atcttccatc cactagtcca tccccaaat ggctgcaatg 17760
 gctggggtag ctggggacc agaactccat ccagatctcc cacgtgggtt acagaggccc 17820
 aagtacttg accatcttct tctgctttcc ttgtctcatt aggagggagc tgggtaggaa 17880
 gtggagcagc cggaacttga actgttacac tcttgtccac ctcaccttag gctcttctcc 17940
 cttacctacc gagagcgcct gcaagtgtgg cttagtggct gctttctggt acttgggttt 18000
 catgaggccc atggatggga agcccagaaa ggcctctttt ggggtctggc tgttcttcag 18060
 gggtcagtcc ccaggcttca gctttgcagc cacctgggtc agtgtaahtg gtggctctca 18120
 gagcctaagg ccgagcccg ccttgctgg gaacatcctg cctcacttct cccctttct 18180
 ctctcctgc ccctctgcct ttgtcttctt ctctctgcag accagctcct cactgtggc 18240
 cctgagctcc ctggggccca gctcagctcc gtcctcacac catacccttcccctactcc 18300
 ttctcctctt cctgtgcat ctgcctccag atctccttc ccaggccagg accacacca 18360
 ggaggtcctc tgcactgagc aacacggtcg gggccatctg ctttctgggg ctcccagctg 18420
 gcttgatttg gctggccttg gggtaaactcc tgattcccc aactcaaggc ctccctctgc 18480
 agagggatcc ctggggccgt ttggtgccga gagccaagtt cgagtcagga gggacctatt 18540
 gaaaccaca catgagctct gtggggctct gtcctgccac actccacca ctgctaggag 18600
 tgcagattcc ctggagtttg gagaccccc ggggccactg gctaaccctg tgtgtccaga 18660
 gaaggccatg gatgccagt ggggtgtggc atgggctttg gagatgtcta ggccaagac 18720
 caccgcgga gctgcttga gcttccagga agtaactgag ccagctgttg tggccatgga 18780
 ccgacaggcc atcttccag acacctggag tctcacagag gagtgtggcc aacagaagca 18840
 gaggtgagg acacaacca gggggctggg gagcagctgc cctccccctg tcgacgagga 18900
 gcagttgggt ggcaaggctc ccaagtgggt aagcctgggt ggaccatccc aggaacctga 18960
 gacccaagg atcccaaagg gcaccactgg agagactgct gaggccagga aggatcaatc 19020
 ggagcttcca cacgccagc tcctgggcac acccagcgc acggggagga tttccacctc 19080
 tggccaggca ggcgccagct cgcacagctg ctaggcatgg ccctgtgcgg gttgagtga 19140
 ggccactcct tgctaactgc atgcagctc tctctccgc cacgtctgct tggacagaaa 19200
 atgctccgat aacctggcc tgcaaccctg atgaccagca cttggcagtg gttcctctgg 19260

ES 2 619 116 A1

ggccccgaga gctcccctgga ccctagtggt ctctctgtga ccacccatct cctgcttctt 19320
 gaagcctttt ccctcgagat gagctgccta gcacagtctg tgtgtgaaat gaatggttca 19380
 aagcatggat tttggaacca gacacaagcc acacctccag cacttgctac ctgtgtgatc 19440
 ttggagaacc ttcccagcct cagttttccc atctttaaac tggggtagta atggcccatt 19500
 ttccccaag gttgtctaga agattaaatg agatgatttt ctggaaaatt tttagggcac 19560
 agcacttggc tcctcagtaa gccacatctg atgttattgc ttggtttttg cttgatcaaa 19620
 actttatgcc tttaacataa gcaaagcaac agaaaagaaa aaacagtgtg aacaagtagg 19680
 ttataataca agcaagggag aattctgttg tcctgtctag agcacctacc tattatcctc 19740
 tgtggaatt cttggaataa cttgtgagg aaagccaaga agataactgt taccctattt 19800
 tacagatgca gaagctgaga cccctggaag ttaagtttc tggggctggg agctgacttg 19860
 gcgatgaatg ctgggccaga ggtatctctt gtagcctgag ctccctggcc agtttggccg 19920
 ctctctgcct ccacctgctc agcttagctc ttccctgccc ttctcccttg gtgcctgagt 19980
 gtgggctgag cagcgtgtg cccaagccca gagtgggact gtgacagctt cccttcccc 20040
 ccagatccgt tctgtgatca ggaggagccg ggagacaggc cacgcacacc ccatgtcccg 20100
 ggagccttc cctcgccgcc ggctggacc tgcgaccctg agcaggacc catcccagga 20160
 gcgtctcatc gcagagctgc agggctggct gggcatccag ccggaggcag aggaggcagc 20220
 aggggcccc gccaggact ggctgactga gggcatcgtc atcacctgctc agccacgcgg 20280
 gaggcaggct ggggggcagc ttgtagagaa ggtagccagg agatgctgag ggctagacca 20340
 ggctggggcg gcagtgttc ccagccccag tgctggctgg aagggacact gggggtgact 20400
 agggcgggct cctgcatcat gcggccttgt acgggtgtgc gagagtggga agggccaggg 20460
 agagcctggg gacgtcacct ttctgcccc tgtgctcgcc gagctgctt cctcttctc 20520
 atctctccct tctttctct tcctaggttg tcttccctc tggctctccc atccccctga 20580
 gaagaaccac ctctgtcctg gcttctctc cttctgtccc tttgcaccag catcaccaag 20640
 acacctcggc ctgcagctct tctcccctgc ccagcctgcc tcctccttc cctctggggc 20700
 tctccgctg tacctatggt tctcctggg tccagagtgc aagggcagag cccagggcg 20760
 atgtgcagg cccagcccc ccacgcctg cacctcacag tgtgaggtcc gtgggctgcc 20820
 agaccgatga ggaccgctc ttcccccca tgcaggcagg cctcccggg tccccagctc 20880
 caggtgtacc tgttgtccc ttgtcctgat gcctgggcta tgccccact caatgtacac 20940
 acacagaaac acacacacag acattgtctc tgagcccaca gccctgatga agtagccaga 21000
 gtcccttagg acttgaccct ggacccatt gaatctgatg tccaggcccc agcccttggg 21060
 aatccagctg ccccttgc ttagtggggc ctcccctctg cctgccctt cccactgtc 21120
 tgggacctgc gtcaggctgt catctgagag gctcccagaa aggaaatcag aaactcacgc 21180
 tctcccctgg cagcccagta cttgctgact ttactgact cactcacctc cccttctggg 21240
 ggtcccaggc ctgcggtggg cttacctcc ctccctgact gcatctcgcc ctgggttgg 21300

ES 2 619 116 A1

cggctctgtct gtctgtctgt ctgtctgtct gtctctctct ctctctctct ctctcggggc 21360
 tgtttcactc tagatctttc ctcctggttt tagttctgcc agtgggggaa acatcttctt 21420
 acctatcctg aatcccctcg tgtgcaacag cccaatgaca aggtcctggt ctttcctggt 21480
 taattaaatt tcttcttata tcctccccta tctaagatcc aaggcctgga acaaagagtg 21540
 gacggagagc tgtgctgggc ggccagttgg cctccgaacg gccggcagag cagtccggaa 21600
 gggcaagacg agggaggggt cagtgcaggg gctgggact cagttttctg cttgttgtat 21660
 tcccctggac ggtgcagcct ggtgccatca gccctttgac ttctgggagc cccccaacca 21720
 ttaggatgcc ctgccaatgt cattcctgcc ttaaggaag gctctccagt ccccagagt 21780
 caagtccttt ttgctatagt cactcatctg gtaaacgaaa tgggctacc caagcctcag 21840
 aagtcctgac ttgtccctgt ttccacagtt catggcccag ggaaagacgg ggagcagctc 21900
 accccctggg ggacccccaa agcccgggag ccagctggac agcatgctgg ggagcctgca 21960
 gtctgacttg aacaagctgg gcggtgccac agttgccaaa ggggtctgag gggcctgcaa 22020
 gaagcctatt gccgggcagg tgatgacggg gagagaaaga ggagggagtg ggcagtaggc 22080
 cggggacttt tgcccctctg ggtggtgggc tccgtggtag gccacagccc taagccacct 22140
 tctgtcttcc tcctcaggtt gtgaccgcca tggggaagac gtggcacccc gagcacttcg 22200
 tctgactca ctgccaggag gagatcggat cccggaactt ctttgagcgg gacggacagc 22260
 cctactgtga aaaggactat cacaacctt tctccccacg ctgctactac tgcaacgggc 22320
 ccatcctgga tgtgagtgcc cgccctgcag caccagggga cagcgggtggc atccgtagtg 22380
 caggccctgc tcccacactg gctcttccat ctgctgggta gctctcggag ggtgcaggtg 22440
 ctgccttggg aggcttgaag cggctatgtc ccatgccgaa gtctcactgc cgggaagcag 22500
 cgggttggga gtcagagggc ccggtccaca gatagatgga gtcaaatgct ggctgtctca 22560
 ccctcctgct gtgtgatgtt agggaagtgc cagcctctct gagcccgtgt tccttctctt 22620
 agaaaactgg agtcacatgg aacctatgct ctgcacccca tgtgaagagt aaaggcgaga 22680
 gagtctagca tgttgtatcc tccagtgaat ctgagggttt catgatatgc atagctgttg 22740
 ggagaggccc tggctttgag agtgcttttc tctttccttg gctgtgagcc tggggagggg 22800
 tggggaggac agcctgcctg tgagtcttgg ccatgacccc aacttttgct ttcacagaaa 22860
 gtggtgacag cccttgaccg gacgtggcac cctgagcact tcttctgtgc ccagtgtgga 22920
 gctttctttg gtctgaagg tactgaccgg tgggctgact caagctcctg ggggcgggct 22980
 gggaggcagg gctgggaggc cctgctgagg ttgtaggccc tactctgcc cctgaactcc 23040
 ctttgctcag ggttccacga gaaagacggc aaggcctact gccggaagga ttacttcgac 23100
 atgtttgcgc ccaagtgcgg cggctgcgcc cgggcatcc tggagaacta catctcggcc 23160
 ctcaacaccc tgtggcacc cagtgcttt gtgtgccggg taaggagcct cctctgcgctc 23220
 tgggttgggg gagggctgga gcagtcagt cgggagaagc gtctcccttg tggctactctt 23280
 cgcgtccagt gtggaggccc ccgagaggtg accagcagga ggtacattcc ccaagtccag 23340

ES 2 619 116 A1

caggtcctga gcagggctcg tactgatgct gagacagact aggagccagg cagacatgtc 23400
 atctgtcgtgta gtccagtgcc gagggcctgg gcccgagtgt gagtcgtgtg agacagcgtgta 23460
 ggtattgggc aggcagtttg caaagtgcac cttggtgggc agtgaagccc acagactctg 23520
 cagcgggctc tctggactgg gttcgctggg gaaacactgt tccgtgcggg acttctcaga 23580
 actttttagt cctaaacatg gatgcaaadc tccaagtgca aatctagcag cgggagctga 23640
 gtacagacc ttgttttcag tgtcagggat tccgggagca ctgtcacagc cacctgggta 23700
 ggtgcccaga agtcagactc acatgtgagc ccaggctgtg cagttcagga gccgggtgac 23760
 ccagggcaac ctactggta cgcctcagtt gccatctgtg ttggaagaac taaatgagca 23820
 catagcacag cactcggcac ccaggggctg attagcaagt gggagtcact gcgagtggga 23880
 cagccaggac cgtctcttgcc ccctgtcctg ccggccaggg ccccagccag gatggacagc 23940
 ccctgagccc ccgcccctgt cttctgcctg gcaggagtgc ttcacgccgt ttgtcaacgg 24000
 cagcttcttt gagcacgacg ggcagccgta ctgtgaggtg cactaccacg agcggcgcgg 24060
 ctcgctgtgc tccggctgcc agaagcccat cacgggccgc tgcatacccg ccatggccaa 24120
 gaagttccac cccgagcact tcgtctgtgc cttctgcctc aagcagctca acaagggcac 24180
 ctcaaggag cagaacgaca agccctactg tcagaactgc ttcctcaagc tcttctgcta 24240
 ggcccgcctg gccatcgccc ccagcccagc atccccgact gctactgtga cccagagacc 24300
 tcgcccaggg gtgaggggcg aacgaccgtg actggaactg gaacgctcat cctcagctgg 24360
 ggaggatgg gaggagccag gaggggcct gcctgcctct ccttgcccct gccgggacct 24420
 ctgggcctcc ttcttctcc tgtggagctc cccaggtgcc caccctgcac ccctcccga 24480
 ggtggagggtt ggggcccac ctaaccaca tgccgtcccc atggaccggc ctggctaggc 24540
 cagcaccaca cactggagcc atctcttact tgtatcttg tagtggagtt ggagcagggg 24600
 gtggcaggca gggtcagatg gggcatctct ttatccttgt ctgcccctca ccccaacctg 24660
 actatcctgg tgagagtgtt gggggatccc cagctctctc cagacaatgc cagcatcgat 24720
 ccatccctcc agggctggaa gcgcccacgg agccacggga ggttcctcgt gtccttcccg 24780
 cccttctgtc tcccagggc ggggtgactg ctccccacct ccctgtgccc ttttgtaact 24840
 gctctgggtc tactgagaaa ggcctgtcca gcaataataa cattttatag ccaactccctc 24900
 tgtcctggga cggccggcgt gaggtgggag caccggcagt cctggacact gtatctgccg 24960
 actttgatag atttctacac tgaggtttga attcttaatc tcccagattg cttttacttc 25020
 tctatacaaa atgattttga agagatttta aagatgttcc cttttgtagt ctctctcttg 25080
 tccaccgcca ctgggcccgt cggcaccggg gctctggatt gggagtttgc tttgtactga 25140
 gggcttgggg tggggaagca gtttgtattt tattttttct tagcacaagc aggtgaactt 25200
 gggagcagct ctgcacctcc ccttctttgc cttcacagct caccaggact gttttataaa 25260
 ctgctgtatt ttgaaacct ttctgtaact gcccgggcca gtgagctctt ggctaaagct 25320
 ggcctcaggg tgccctggccc tttgggacct gaacttctga acctcatctg tcctattcct 25380

ES 2 619 116 A1

gggggaaggg aagggaggca caccctggtg ggctgctccc tgtgcgagta agccgcgagg 25440
 agcatccgct ccccatgga tgctgtggcc gcaaggagaa ccccagcag tcaactcccg 25500
 cccctcacc acctctgggc tcttgtgctg cctcagcaga gctggagtct gattttgact 25560
 ttaaagatca caaggctctc ttgggtcttg gttccactgg ggcttccctc cctggagtct 25620
 ggtaggggt ttctcccctt ttacaggtga ggccggctct cagctggctg gtctgaggag 25680
 caggtcccag gtagttgttg cacaggggcc tgatgggatt tggggcagag ggaaaggacc 25740
 ccaactggagg cacagaaagc ccccagagct gtccttccca cagctgaagc aggagcagcc 25800
 aggcccaggc ttcttggta aaggaaagag accccggagg gtctacagtg gggagatgca 25860
 gaccaacca tgagtctcga gcagaggctg agtgcacggg ggtctcggga gacactgcct 25920
 cctttgtggc cgaggtgtgg ggaggtgagc ttggttcccc caaaggctcg ctgtctccac 25980
 ttccaccgc gggccttacg ctctgtttac agtgaccat cctgggccct tccccgagag 26040
 gggctggggc ttctgtgctc tatcccccc accccgagtc aatggttacc tgatgatttg 26100
 acttcaatct tttatcctg tgtaaacttc taatctggct tttccattt caattcttgt 26160
 gatgtatgcc aataaagttt gccattattt tcaacctgtg taagtgccat ttcttggggc 26220
 cccagcagag accaaacct ccccagagcc aaggaccacc agattgccgg taaataattg 26280
 acattccctt atctgaagcc agaagccctg gggatgtcac aggtctttcc tggcccctgt 26340
 gagagttttg ctgtctcctg ggaagatggg gacaggaggc tggggagcag ttataggagc 26400
 aggccccacc cataggtgct ttcactaggt tccctgaggg catctttacc tagacctgcg 26460
 agtgaccagc tgaaagaatt cccaagagag ctgacaagca caggcagcct gctgtgagag 26520
 agcagagcca ggaccaggct gtgatcccag acctcggctc tgcacactcc ctgtgtgagag 26580
 ctaacatgcc caccctggc ctggaggacc ctcgacagga gccgctggcg agtggaaggt 26640
 gcggtctcac agttgggggt ggtctctact gcctcctggg ggtcatgtcc tgggtggtgcg 26700
 tgtctcccct ttgttatatt gtcatttca aagcccctgg atctggctgt acagctgtgt 26760
 tccacatcaa gccgggacct cagtttctc tcgtctggaa ggctccgcaa gaggagcacg 26820
 ttgagtggga atctgaacc tggcctctc acagtgagct tagaagtga aacgacctt 26880
 gattcaacca aagataatga cttggttaag tctatgttg attcaattt ttttaactct 26940
 tcctcctgga ggttttttt ttttttttt ttaagattta tttattcatt tgaaaggcag 27000
 agttacagag agaaacagaa agaaagtaag aaagtcttcc atctgctggg ttactcccca 27060
 aatggctaca atggctggag ctgggctgat ccaaagccag gagccaggag cttcttccag 27120
 gtctcccacg tgggtgcagg ggccaaggt cttgggcat ctgctgctgc tttcccaggc 27180
 catggcagag agctgtattg gaagtgtaac agccgggtct cgaaccagtg cccatatggg 27240
 atgctggcac tgcaggtggc agctttacc gctataccac agcgggtggc cctggattca 27300
 gtaggtttat gctacacttg taaatgtgct tttcacacc actgtgttct atggatattt 27360
 tcccatgtca ctgaatatgt atctgtgtca ttttcaaata acttcatgat aaactgttac 27420

ES 2 619 116 A1

attggtgtta ccattggaga tgttacttat ttgtttcatc aaagccagga tgtccttggga 27480
 aaggaacaga cttggagaag cactttgaga aggagataga gtttgaaagg gatcctgtaa 27540
 tcctagattg catttctgaa accagtatct gctgggtgag aattgggcga atcattcaac 27600
 ccctctctga atttttccat ggataagaca ggaatagtga taccgtacct cctcagaggt 27660
 gcagaaatta acattgggga gtgttgccg gcgccgcggc tcactaggct aatcctctgc 27720
 cttgcggcac tggcacaccg ggttctagtc ccggttgggg tgccgggttc tgtcccggtt 27780
 gcccctcttc caggccagct ctctgctgtg gccagggagg gcagtggagg atggcccaag 27840
 tgcttgggcc ctgcacccca tgggagacca ggaaaagcac ctggttcctg gctcctgcct 27900
 tcggataggc acggtgcgtt ggctgcagcg caccgggcca cggcgggcca ttggagggtg 27960
 aaccaatggc gaaaggaaga cttttctttc tctctctctc tctctctctc tctctctcac 28020
 tgtccactct gcctgtcaaa aaagaagaag aaaaaagaaa aaaaataaga cctggtgaag 28080
 gagccaaagt acttgacca tgctgagcgt gcagtaatcc actgttacta gaagaggatc 28140
 tccgcagtaa tggactcctg cttcagggca ggaggagcct ttagaacaaa atacagattt 28200
 ctgtagattc tgaaccagga gggctggagt agcgcaccgc gctgatccga tggcaggagc 28260
 caggagccag gtgcttttcc tggctctcca tggggtgcag ggccaagga cttgggcat 28320
 cctccactgc actcccgggc cacagcagag agctggactg ggagaggagc aaccgggaca 28380
 ggatccagcg ccccgaccga gactagaacc cgggtgtgccg gcgccgcaag gtggaggatt 28440
 agcctagtga gccgtggcgc ccgccatcct agggcgaatt tttaaagatc cagctcccta 28500
 tcatgtgcct gggaaagcag cagaggatgg cccaagcact tgggcccctg catccacgtg 28560
 ggaaaccctg atgaagtttc tggctcctgg ctctggcagt tgcagccatt tgggggggtg 28620
 tgaaccagtg gatggaaaat ctctctctct gtcctctctc tctaagtctg ctttgaaat 28680
 aaataaatct taaaaaaaaat attgagagag agaggctggt ttactcccca tatgggtgca 28740
 acctggtcca ggggcaggcc aaagccagga gcctggaact ctgtccagtt agggacccaa 28800
 gactcaggc catcttgtgt agagctggac aggaagcaga gcagctgggt cttgaactgg 28860
 cactcggata tgggatgcca gcatcgcagg tggcagcagc ttaacctgct atgcaacgct 28920
 ggcaccctg aggggtggtt tgacaggtt gggaataagt cttgctaacc ttgacttaag 28980
 aagctggctt cactggggct ggcgctgtgg catagtggct taacatcctg gcctgaagtg 29040
 ccagcatccc atgtggtcgc cagttcgaga cccggctggt acacttctga tccagctctc 29100
 tgctaggaaa agcagtagaa gatggcccaa gtccttgggt ccctgcacc gcgtgggaga 29160
 cccggaagaa gcttctggct cctggcttca gattggccca gctccagccg ttgtggccaa 29220
 ttggggagtg aaccaacaga tggaaaacct ctctctgcct atatataata agtaaataaa 29280
 tatttgttta ttataataa ataatttttt tttttacaaa aagctggctt catgaatctc 29340
 tccaaagagg taaaaacaa gactcaggac aggaatatta ggcctccacc cttagactag 29400
 ctttgttaga cgagagttta gagaaattga acgtggggcc cgccatgca gcccacagc 29460

ES 2 619 116 A1

atgttcatcg catgtggccc agataaactt actggaaact tcaactctgt caagcgagaa 29520
ggctgccagg ggaggggaaca agcgatccat gcaaaagccc tggaaaagca gcaaagggca 29580
ccgtctggct ggaaggaatg agttaggaag gcgggagatg agaccgtggc gtggagcggg 29640
gagcagaggg tgtccttatt agctgttccc gtttactccg ggtttctgga attggggagc 29700
ccgcgagttc tgagcacaca aggaaatgcc ccgacttagg tctcacagga tcaacacacc 29760
gcaggagacg agagaccgcg ctgttttcaa ggcgggcgcg gttattcctt agccccacgt 29820
cgtacgtggc tgaggtggcc aggtcggctc tagctccctc ccacacgaag tccgccccag 29880
cccgacagga ggcagcatcc ccgagaaagc gcctccaacc cagacgggcg cctgtcttag 29940
ctatactcac ctcaaaggcg gcttctctgtt ggttggagtg gcagcaatat caaccaatgg 30000
ctgcctatat cagcccggct gtgccgggcc gccgacagcg gcgccaata ggcagggggcg 30060
ctgtccgcgg cttctcgacc gcatataaaa agcgcacgcc ggcgcgcggc ctttctctgc 30120
caggcgtcct cgtgagaggt tcgtgcgggc cgtggaagtc gggggcggga aaaactagag 30180
ggttttaggg aaattttggg ggttggggag ggcggaccgc aggggtcctg tcgtggctcg 30240
cttcgggcct gggcggcggc ggcggcggcc gccgcctcag ccctggcgga cgggagctcg 30300
ctcgtggcct ggtccgcgct gggccctgga cgggtaacgc ctgtcgggga caccgggact 30360
gagcgcctc tctcccctca gtgacatcgt ctttaaacc cacgtggcaa tccctgacgc 30420
accgtcgtga tgcccagga agacagggcg acctggaagt ccaactactt ccttaagatc 30480
atcgtaagtt aggggggcgc ggcagctggg gccttgggct ctaggagggg cgatcgggtg 30540
ccgggtgcct gcctgatgcc aattaccgac gcggcgacct tggggccagc ctcgcttgat 30600
cctaacagtt ggacctgttg cagaggagca ggttcaggcg gctgctcctc cctcgggtct 30660
gtcgggctcc caaggtactg cgcgcgatgc ttctgcagct ttggtctccg ttgggagcgt 30720
ctggggcaag gagtgactca ctgtgaggag gcaggttgct gcctcttcag cacctgtcat 30780
cagcagcttt ggggtgctgt cttcgggcac ctggctgcgg ccagagctt agtctgcatt 30840
gcatttgctc acgtctgtcg tatgttgttc tagacacagc acagaagagt catacagtaa 30900
cccagattat cttgccgtgt ttgctgaatg tgtgttgtaa acatagccag tgctttgggt 30960
cattcaaaag tagtgaatcg gagccgagcc tcataatagg ggaaatcaaa aagtaaaaag 31020
caagttaaaa ttttctgag tgtagagttc tgatttcctt tcgttcagtc atgacagcat 31080
ctagcagggg tacgatccag tggggaggtc tgtcccaggg gtctaaaagg cagagagga 31140
gtaaagtggg tctcctgatt ccacctctc tcctttctt ctgctaaact tcgtttctgc 31200
cttgttgttg tagcaacttc tggatgatta cccaaaatgc ttcatcgtgg gcgcagacaa 31260
tgtgggctcc aagcagatgc agcagatccg catgtcgctc cgggggaagg ctgtggtgct 31320
gatgggcaag aacacatga tgcgcaaggc catccggggg catctggaaa acaaccctgc 31380
cctggagaag tcagtcagct ccctgcccgg cgcctcggct cccgcagcgt ggggccagag 31440
gggctctgtg ttgtataaac ttctttctcc gcaggctgct gcctcatatc cggggaaatg 31500

ES 2 619 116 A1

tgggctttgt gttaccaag gaggacctca ctgagatcag ggatatgcta ctggccaata 31560
 aggtagagga gagtcaagct ggctaaagag gcctgatggt ggttctgtaa ggaaaacagt 31620
 caggctgtgt gagtggagaa gctgtgctca ccgttcctat ctttgctcag gtgccggctg 31680
 ctgcccgtgc tggtgccatt gcgccctgtg aggtcactgt gccagctcag aacactggtc 31740
 tggggcccga gaagacctcc tttttccagg ctttgggcat caccactaaa atctccaggg 31800
 gcaccattga aatcctgggt agtggacctg gtctgccagt gccagcctgg ccaatgcggg 31860
 cttctcttgg aggctgtggg cttttgtgtc cagggtggtg agtgcccact gttgccttgt 31920
 tctgcagagc gacgtgcagc tgataaagac tggagacaaa gtgggagcca gcgaggccac 31980
 gctgctgaac atgctgaaca tctcgccctt ctcgttcggg ctgatcatcc agcaggtggt 32040
 cgacaatggc agcatctaca acccgaagt gctggacatc acggaggaca ccctgcactc 32100
 gcgcttcctg gaggtgccc aaccagcccc cgctcgcgtg actggctgag agcgtgacca 32160
 gtggcagacg ccaagtctg tctgcgctgc ttagagagtt gtctgtatag tcccttaatc 32220
 tacttccctt tgcagttgtg aaacacgctg acaggagact gttgatctaa tgaattagtg 32280
 taaagccttg gaacagtgtc gggccctgga agggttcgtt ctggggccag ttacaaagcg 32340
 acaggagatt ctgggcacca tcatggtgac actgtcaagt ctccttcctt ggagcgactg 32400
 attctgcttt ttttctgagt ccaccttgcc agatgtcacc ttatgaaggt tttactgag 32460
 taatggtgat aggagattga ttttaattttt ggaccaaaaa atcaattcta tttactgttt 32520
 gtcctgtta acttttttgg aagtctcatt ggtggatgaa attcataatg aagtaattta 32580
 aaagttttct ctcatgaaac tcagtggcta tgtgaatagc ctctgttttc cacaaaataa 32640
 tggtagcttt taaagtaaat agtgtcatag ctgagaacc tcaggtgtgg ctgagggaga 32700
 ggccctgctg ggagcatttg gtgtgaggaa atgtgtcctt ggaaggagct gctggcctag 32760
 cagttgtctg ctgtgggtta cttctcctac cctccctagg gcagctcatc aaaaacgtca 32820
 tcttcccccc acaggggtgtg cgcaacgttg ccagtgtgtg tctgcagatt ggctatccga 32880
 ccgtggcatc cgtgccccat tccatcatca atgggtacaa gcgtgtcctg gctttgtctg 32940
 tggagactga gtacacctc ccacttgctg aaaaggtagg ttctgctagg acacagtggg 33000
 cctggcagca gggtgataag gggtagcctg ccaagttagt gtttttgtga tcatatttta 33060
 cacagtggat aggtttttta agagttaaga ggctgggaaa cagggcactt cagaaataag 33120
 atccagtggg gaggagggtg gggggggtgt cctgctggca ggggggtgtc actgacttag 33180
 gtaatggctg tgaaatggct ggagccctgt ggatgaccat tttgaccact gacttcttcc 33240
 ctgcaggctc aggccttctt ggctgatcca tctgcatttg tggctgctgc ccctgtggct 33300
 gcggccagca ccgctgcccc tgctgctgcc gccgcagccc cagccaaggt ggaggccaag 33360
 gaagagtcgg aagagtcgga cgaagatatg ggatttggtc tcttcgacta atcactgcaa 33420
 agcagccagc tttatttgcg aaacaaggaa ataaaggctt acttctctta aagttctctt 33480
 tatcttgagg cttatagcgc tgtgtgctgg atcttacagc cctggtaaag ctagagcttt 33540

ES 2 619 116 A1

gtatttgggt ggtgtctctg aatgaagcta ctaaccttct agtcctatac tttcctagac 33600
ccagtttgtg agtgtacagt ggtccccccc gcccatcccc tttttaattt tattttataa 33660
aatttatttc aaacgcagag ttagaaatct cccatctggg tcaactccca aacagctgca 33720
agagccagag ctgtggcagg ctgaagccag gaaccagag ctgctgctgg gtctcccaca 33780
tgggtacagg gccccaggcc cctgggcat cctgctgctt tcccacaggc attagtaggg 33840
ggcagatgtg gagcatctca ctgtttaagc tgctatacct tttgttaaaa agatacattt 33900
at ttgaaaga gtaacagatc ttccatctgc tggttcactc caaattcctg caagaaccag 33960
ggctgggcca ggttcagacc agaggcctct cacatgagtg gcaggaacct gggtaactgt 34020
gcagtccttt tcctcccagg tggattgga ctaggcactc ttggtaagga atggtagagtg 34080
gcccacacag agcaaaccg cc tggcctaaca acctgcagga attacagccc aagaccatcc 34140
cctcccccaag caggaaataa cagtatctta aatattggag attatacagg gcagttaagt 34200
aacactatac catagtaaaa ctggtagcat gatgagttgt ttgagcaca gaatcatggt 34260
agcactacag ttgggtaact ttcacatgc tgaaatgctg tgcagttgaa agctcaggaa 34320
ttacgatttt ccatttagtt tctttggatg ggttgtctag atatgactgg gaaagtcaga 34380
ccacaggtca ttgggggata tttccctgc actacaaaag ctgggtttcc acggccatcc 34440
aaccattagt cgggctttcc tcctcactgc tcagtttgag ttcagggctg gctacagcca 34500
gtttgctgga aaaaacaggc aatcctggaa gctttccagg ttcggcctgg agctgtgttg 34560
ccgggtgtgt ctccggtaa ccagggttg gcaaggtttg 34600

<210> 7
<211> 256
<212> DNA
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 7
ggaagtccaa ctacttcctt aagatcatcc aacttctgga tgattacca aaatgcttca 60
tcgtgggctg agacaatgtg ggctccaagc agatgcagca gatccgatg tcgctccggg 120
ggaaggctgt ggtgctgatg ggcaagaaca ccatgatgca caaggccatc cgggggcatc 180
tggaaaacaa ccctgccctg gagaagctgc tgcctcatat ccggggaaat gtgggctttg 240
tgttaccaa ggagga 256

<210> 8
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Cebador directo del gen 36b4

<400> 8
cagcaagtg gaaggtgaa tcc 23

<210> 9
<211> 25

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> cebador reverso del gen 36b4

<400> 9
cccattctat catcaacggg taca

25



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201531891

22 Fecha de presentación de la solicitud: 23.12.2015

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: **C12Q1/68** (2006.01)
G01N33/574 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | 56 Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | ES 2271892 T3 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 16.04.2007, Página 3, líneas 25-56; reivindicaciones 1-6. | 1-17 |
| A | ES 2361808 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)) 22.06.2011, página 2, línea 60 - página 4, línea 25. | 1-17 |
| A | ES 2187383 A1 (UNIVERSIDAD DE VIGO) 01.06.2003, columna 1, línea 55 – columna 2, línea 49. | 1-14 |
| A | WO 2013166186 A1 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM [US/US]) 07.11.2013, página 1, resumen; reivindicaciones 1-9. | 1-14 |
| A | VANESSA DESCHOOLMEESTER et al. A Review of the Most Promising Biomarkers in Colorectal Cancers: One Step Closer to Targeted Therapy. The Oncologist. 2010. Vol 15, pp: 699-731, página 699, resumen). | 1-14 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
14.12.2016

Examinador
M. D. García Grávalos

Página
1/4

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

C12Q, G01N

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

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, EBI.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.12.2016

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-17 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-17 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|--|-------------------|
| D01 | ES 2271892 T3 | 16.04.2007 |
| D02 | ES 2361808 A1 | 22.06.2011 |
| D03 | ES 2187383 A1 | 01.06.2003 |
| D04 | WO 2013166186 A1 | 07.11.2013 |
| D05 | VANESSA DESCHOOLMEESTER <i>et al.</i> The Oncologist. 2010. Vol 15, pp: 699-731. | 2010 |

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

La presente invención divulga un método *in vitro* de diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer colorrectal de aparición precoz, mediante la detección y cuantificación del nivel de expresión del gen NOMO-1 en una muestra biológica aislada de un paciente (reivindicaciones 1-14). Se refiere también a un kit para llevar a cabo el método de la invención (reivindicaciones 15-17).

El documento D01 divulga un método *in vitro* de diagnóstico del cáncer colorrectal, mediante la detección y cuantificación del nivel de expresión de la proteína MASP en una muestra biológica aislada de un paciente (ver página 3, líneas 25-56; reivindicaciones 1-6).

El documento D02 divulga un método *in vitro* de obtención de datos útiles para diagnóstico o pronóstico del cáncer colorrectal, mediante la detección en suero de pacientes una serie de proteínas marcadoras de este tipo de cáncer (ver página 2, línea 60- página 4, línea 25).

El documento D03 divulga un método *in vitro* para detección precoz del cáncer colorrectal, mediante la valoración en suero o plasma humano de las glicoproteínas CD26 soluble y alfa-L-fucosidasa (ver columna 1, línea 55 - columna 2, línea 49).

El documento D04 divulga un estudio sobre marcadores de cáncer colorrectal (ver página 1, resumen).

1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP 11/1986)**1.1. REIVINDICACIONES 1 - 17**

Biomarcadores para cáncer colorrectal son conocidos en el estado de la técnica. De hecho, los documentos D01-D05 anticipan biomarcadores para esta enfermedad, refiriéndose los documentos D01-D04 a un método *in vitro* de diagnóstico y/o pronóstico de cáncer colorrectal mediante la detección y cuantificación del nivel de expresión de determinadas proteínas en una muestra en una muestra biológica aislada de un paciente.

La diferencia entre los documentos D01-D05 y el objeto técnico de la invención radica en el marcador reivindicado en la presente invención, el gen NOMO-1, que no ha sido encontrado en el estado de la técnica. De este modo, se considera que la invención proporciona un método nuevo con un marcador diferente a lo ya divulgado.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-17 cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva (**Art. 6.1 y Art. 8.1 LP11/1986**).

Los documentos D01-D05 se refieren al estado de la técnica y no son relevantes en relación a la novedad y actividad inventiva del objeto técnico de la invención.