

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 965**

51 Int. Cl.:

A01K 67/027 (2006.01)

C07K 14/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013** **E 14195502 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2859793**

54 Título: **Roedores con IL-7 humanizada**

30 Prioridad:

18.06.2012 US 201261660976 P

20.12.2012 US 201261740074 P

12.03.2013 US 201313795765

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.07.2017

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)

777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US

72 Inventor/es:

MURPHY, ANDREW

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 626 965 T3

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

DESCRIPCIÓN

Roedores con IL-7 humanizada

Campo de la invención

5 Animales no humanos (por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, roedores tales como ratones, ratas y hámsteres) que comprenden una modificación genética que comprende una sustitución, en un locus endógeno, de una secuencia génica de IL-7 no humana con una secuencia génica de IL-7 humana. Roedores y otros animales no humanos que expresan IL-7 humana o IL-7 humanizada a partir de un locus bajo el control de secuencias reguladoras endógenas no humanas, o a partir de un locus endógeno de IL-7 no humano que comprende secuencias reguladoras endógenas no humanas.

10 Antecedentes de la invención

En la técnica se conocen ratones transgénicos con transgenes insertados aleatoriamente que contienen una secuencia de IL-7 humana. Sin embargo, la mayoría, si no todos, de estos ratones transgénicos no son óptimos en uno u otro aspecto. Por ejemplo, la mayoría de los ratones transgénicos para la IL-7 humana exhiben niveles y/o relaciones anormales de ciertas células, que incluyen las células T, debido probablemente a una desregulación del desarrollo de las células inmunitarias, por ejemplo, el desarrollo de las células T.

En la técnica aún existe la necesidad de animales no humanos que comprendan secuencias codificantes de IL-7 humana, en donde las secuencias codificantes de IL-7 humana estén en un locus endógeno de IL-7 no humano, y existe además la necesidad de animales no humanos que expresen IL-7 humana bajo el control de elementos reguladores endógenos no humanos. En la técnica existe la necesidad de animales no humanos que expresen IL-7 humana de una manera que sea tan relevante fisiológicamente como sea posible en el animal no humano. Existe la necesidad en la técnica de animales no humanos que expresen una IL-7 humana, en donde los animales no humanos carezcan de una anomalía significativa en las células T periféricas, y/o en las relaciones de los subtipos de células T. O' Connell y otros (PLOS ONE vol. 5, núm. 8 e12009 (2010) describen el suministro por lentivirus de interleucina-7 humana a ratones con un sistema inmunitario humano. Aguila y otros (Journal of Bone and Mineral Research, vol. 27, núm. 5, 1030-1042 (2012) describen la sobreexpresión, específica en osteoblastos, de la interleucina-7 humana. Rathinam y otros (Blood, vol 118, núm. 11, 3119-3128 (2011)) describen la diferenciación y función de macrófagos humanos en ratones con CSF-1 humanizado.

Sumario de la invención

30 La presente invención proporciona un roedor modificado genéticamente que comprende en su línea germinal una sustitución de los exones 2 al 5 de IL-7 de roedor con los exones 2 al 6 de IL-7 humana para formar un gen que codifica IL-7 humana o humanizada, en donde la sustitución es en un locus endógeno de IL-7 de roedor, en donde el gen que codifica IL-7 humana o humanizada está bajo el control de elementos reguladores endógenos de IL-7 de roedor. La invención proporciona, además, un método para producir un roedor con un gen que codifica IL-7 humana o humanizada; el método comprende modificar la línea germinal del roedor por sustitución de los exones 2 al 5 de IL-7 de roedor con los exones 2 al 6 de IL-7 humana para formar un gen que codifica IL-7 humana o humanizada flanqueado aguas arriba y aguas abajo con secuencias reguladoras endógenas de IL-7 de roedor, en donde la modificación es en un locus endógeno de IL-7 de roedor. La invención proporciona, además, un locus de IL-7 humanizado que comprende un exón 1 de IL-7 de roedor, un exón 2 de IL-7 humana, un exón 3 de IL-7 humana, un exón 4 de IL-7 humana, un exón 5 de IL-7 humana y un exón 6 de IL-7 humana, en donde opcionalmente el locus de IL-7 humanizado comprende, además, regiones no traducidas en 5' y 3' de IL-7 de roedor que flanquean el exón 1 de IL-7 de roedor y el exón 6 de IL-7 humana, y en donde el locus de IL-7 humanizado opcionalmente comprende, además, una región no traducida en 3' humana, o una porción de esta, que es contigua con una región no traducida en 3' de roedor. La invención proporciona, además, una célula que comprende un locus de IL-7 humanizado de la invención y tejido aislado a partir de un roedor de la invención, que comprende la sustitución en un locus endógeno de IL-7 de roedor del roedor de la invención.

Se describen animales, células, tejidos, y ácidos nucleicos no humanos modificados genéticamente que comprenden una secuencia genómica de IL-7 humana en un locus endógeno de IL-7 no humano. Los animales no humanos expresan una proteína IL-7 humanizada a partir de un locus modificado regulado por una o más secuencias reguladoras endógenas no humanas del locus endógeno de IL-7 modificado. En diversas modalidades, los animales no humanos son roedores, por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, etc. En una modalidad específica, el roedor es un ratón o una rata.

En diversos aspectos, los animales no humanos comprenden un gen de IL-7 modificado en la línea germinal del animal no humano en un locus endógeno de IL-7 modificado, en donde el locus endógeno de IL-7 modificado comprende una humanización de al menos una porción del gen de IL-7 endógeno. Los ratones son heterocigotos u homocigotos con

respecto al locus de IL-7 modificado. Se describe un animal no humano que comprende una carencia de un primer alelo de IL-7 endógeno y una humanización de un segundo alelo de IL-7 endógeno. En diversos aspectos, la humanización es de uno o más exones y/o intrones. En diversos aspectos, se describen animales no humanos que tienen un locus de IL-7 modificado en donde una región no traducida en 5' endógena no humana o una región no traducida en 3' endógena no humana, o ambas, se conservan en el animal modificado.

En algunos aspectos, los animales no humanos descritos en la presente comprenden una región no traducida en 5' contenida dentro de la SEQ ID NO:1. En algunos aspectos, los animales no humanos descritos en la presente comprenden una región no traducida en 3' contenida dentro de la SEQ ID NO:2. En algunos aspectos, los animales no humanos descritos en la presente comprenden una región no traducida en 5' contenida dentro de la SEQ ID NO:1 y una región no traducida en 3' contenida dentro de la SEQ ID NO:2.

En algunos aspectos, los animales no humanos descritos en la presente comprenden una región no traducida en 5' que es la SEQ ID NO:1. En algunos aspectos, los animales no humanos descritos en la presente comprenden una región no traducida en 3' que es la SEQ ID NO:2. En algunos aspectos, los animales no humanos descritos en la presente comprenden una región no traducida en 5' que es la SEQ ID NO:1 y una región no traducida en 3' que es la SEQ ID NO:2.

En algunos aspectos, un gen de IL-7 humanizado descrito en la presente tiene una secuencia que es al menos 50 % (por ejemplo, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más) idéntica a una secuencia continua que comprende los exones 2-6 de un gen de IL-7 humano. En algunos aspectos determinados, un gen de IL-7 humano descrito en la presente comprende la SEQ ID NO:3. En algunos aspectos, un gen de IL-7 humanizado descrito en la presente tiene una secuencia que refleja una humanización como se expone en la Figura 1.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que comprende una sustitución en un locus endógeno de IL-7 de roedor de una secuencia genómica endógena de IL-7 de roedor con una secuencia genómica de IL-7 humana.

En un aspecto, el roedor modificado genéticamente comprende una primera secuencia reguladora de roedor aguas arriba (con respecto a la dirección de la transcripción del gen de IL-7) de la secuencia genómica de IL-7 humana y una segunda secuencia reguladora de roedor aguas abajo de la secuencia genómica de IL-7 humana. En un aspecto, la primera secuencia reguladora de roedor comprende un promotor y/o un potenciador de roedor, y la segunda secuencia reguladora de roedor comprende una región 3'-UTR.

En un aspecto, el roedor es un ratón y comprende un locus génico endógeno de IL-7 de ratón que tiene un exón 1 de ratón y los exones humanos 2, 3, 4, 5 y 6. En un aspecto, el locus génico endógeno de IL-7 de ratón comprende, de aguas arriba a aguas abajo con respecto a la dirección de la transcripción, el exón 1 de ratón, al menos una porción de un primer intrón de ratón, y un fragmento genómico humano contiguo que comprende del exón humano 2 al exón humano 6. En un aspecto, el ratón comprende, además, una secuencia contigua de ADN endógeno de ratón que comprende un promotor y una región reguladora de IL-7 endógena de ratón completa aguas arriba (con respecto a la dirección de la transcripción del gen de IL-7), en donde el ADN de ratón contiguo está aguas arriba del fragmento genómico humano; y comprende, además, una secuencia contigua de ADN de 3'-UTR endógeno de ratón aguas abajo del fragmento genómico humano.

En un aspecto, el ratón comprende una secuencia de ratón que es al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica con una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO:1, la SEQ ID NO:2, y una combinación de estas. En un aspecto específico, el ratón comprende una secuencia de ratón seleccionada de la SEQ ID NO:1 y la SEQ ID NO:2.

En un aspecto de la presente descripción se describe un ratón modificado genéticamente que comprende una sustitución en un locus endógeno de IL-7 de ratón de una secuencia genómica endógena de IL-7 de ratón con una secuencia genómica de IL-7 humana para formar un locus modificado, en donde la secuencia genómica de IL-7 humana comprende al menos un exón humano, y el locus modificado comprende una secuencia de ratón seleccionada de una SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, y una combinación de estas.

En un aspecto, la sustitución comprende un fragmento genómico humano que comprende los exones 2 al 6, y el fragmento genómico humano se une al exón 1 de ratón para formar un locus endógeno de IL-7 de ratón modificado, en donde el locus de IL-7 de ratón modificado comprende una secuencia de ratón seleccionada de la SEQ ID NO:1, la SEQ ID NO:2, y una combinación de estas.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que comprende un gen de IL-7 que comprende un exón 1 de roedor y al menos una porción de un intrón 1 de roedor, y una secuencia génica de IL-7 humana de los exones 2, 3, 4, 5 y 6 de IL-7 humana, en donde el roedor comprende una secuencia seleccionada de una secuencia reguladora de IL-7 de roedor aguas arriba, una 3'-UTR de IL-7 de roedor, y una combinación de estas.

En un aspecto de la presente descripción se describe un ratón modificado genéticamente que comprende una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO:1., la SEQ ID NO:2, y una combinación de estas; en donde el ratón carece de una secuencia endógena que codifica los exones 2 al 5 de una proteína IL-7 de ratón, y el ratón comprende una secuencia de ácido nucleico en un locus endógeno de IL-7 de ratón en donde la secuencia de ácido nucleico codifica los exones 2, 3, 4, 5 y 6 de la IL-7 humana.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humana o humanizada a partir de un locus endógeno de IL-7 de roedor que se modifica para expresar al menos un exón de IL-7 humana. En un aspecto, el locus de IL-7 de roedor se modifica para expresar una proteína IL-7 humana o humanizada codificada por una secuencia que comprende al menos dos exones de la IL-7 humana. En un aspecto, el locus de IL-7 de roedor se modifica para expresar una proteína IL-7 humana o humanizada codificada por una secuencia que comprende al menos tres exones de la IL-7 humana. En un aspecto, el locus de IL-7 de roedor se modifica para expresar una proteína IL-7 humana o humanizada codificada por una secuencia que comprende al menos los exones 2, 3, 4, 5 y 6 de la IL-7 humana (*es decir*, del 2 al 6). En una modalidad, el locus de IL-7 de roedor se modifica para expresar una proteína IL-7 humana. En algunos aspectos determinados, el locus de IL-7 de roedor se modifica para expresar una proteína IL-7 humana cuya secuencia refleja una proteína codificada por un locus como se muestra en la Figura 1. En algunos aspectos determinados, el locus de IL-7 de roedor se modifica para expresar una proteína IL-7 humana que comprende una secuencia codificada por los exones 2-6 de un gen de IL-7 humano. En algunos aspectos determinados, el locus de IL-7 de roedor se modifica para expresar una proteína IL-7 humana que comprende una secuencia codificada por los exones 2-6 de un gen de IL-7 humano como se expone en la SEQ ID NO:3.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humana o humanizada a partir de un locus endógeno de IL-7 de roedor que se modifica para comprender al menos los exones 2 al 6 de IL-7 humana en lugar de los exones 2 al 5 de IL-7 de roedor.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humana o humanizada a partir de un locus endógeno de IL-7 de roedor humanizado que comprende una región codificante endógena de IL-7 de roedor humanizada, en donde el locus endógeno de IL-7 de roedor humanizado comprende todos los elementos reguladores endógenos de roedor que están presentes en un roedor de tipo silvestre aguas arriba de una región codificante de IL-7 de roedor de tipo silvestre y que están aguas abajo de la región codificante de IL-7 de roedor de tipo silvestre.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humana o humanizada a partir de un locus de IL-7 de roedor humanizado que comprende regiones reguladoras de roedor aguas arriba y aguas abajo de una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína IL-7 humana o humanizada, en donde la proteína IL-7 humana o humanizada se expresa en un patrón de expresión que es aproximadamente igual al patrón de expresión de una proteína IL-7 de roedor en un roedor de tipo silvestre. En una modalidad, el nivel de expresión en suero de la IL-7 humana o humanizada es aproximadamente igual al nivel de expresión en suero de una proteína IL-7 de roedor en un roedor de tipo silvestre.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde la población de linfocitos del roedor se caracteriza por su población de células B que es aproximadamente igual en cantidad a una población de células B en un ratón de tipo silvestre de la misma edad. En un aspecto, el roedor modificado se caracteriza por una población de células B maduras que es aproximadamente igual en cantidad a una población de células B maduras en un ratón de tipo silvestre de la misma edad. En un aspecto, la proteína IL-7 humanizada es idéntica a una proteína IL-7 humana. En un aspecto, la proteína IL-7 humanizada comprende una secuencia humana codificada al menos por los exones 2 al 6 de un gen de IL-7 humano.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde la población de linfocitos del roedor se caracteriza por una población de células T que es aproximadamente igual en cantidad a una población de células T en un ratón de tipo silvestre de la misma edad. En un aspecto, el roedor modificado exhibe una población de células T maduras que es aproximadamente igual en cantidad a una población de células T maduras en un ratón de tipo silvestre de la misma edad. En un aspecto, el roedor modificado exhibe una población de células T periféricas que es aproximadamente igual en cantidad a la población de células T periféricas en un ratón de tipo silvestre de la misma edad. En un aspecto, la proteína IL-7 humanizada es idéntica a una proteína IL-7 humana. En un aspecto, la proteína IL-7 humanizada comprende una secuencia humana codificada al menos por los exones 2 al 6 de un gen de IL-7 humano.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde la población de linfocitos del roedor se caracteriza por una población de células T que exhibe una relación CD4:CD8 que es aproximadamente igual a la relación CD4:CD8 en la población de células T de un ratón de tipo silvestre de la misma edad. En un aspecto, la proteína IL-7 humanizada es idéntica a una proteína IL-7 humana.

En un aspecto, la proteína IL-7 humanizada comprende una secuencia humana codificada al menos por los exones 2 al 6 de un gen de IL-7 humano.

5 En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde el roedor comprende una característica seleccionada de una carencia de una tendencia a desarrollar una colitis crónica; carencia de sobreexpresión de IL-7 en linfocitos mucosales del colon; expresión de IL-7 normal, o de tipo silvestre, en linfocitos mucosales del colon; carencia de dermatitis severa; carencia de una dermatitis caracterizada por una infiltración dérmica masiva de células mononucleares; exhibe una relación CD4:CD8 en su población de células T que es aproximadamente igual a la relación CD4:CD8 de un ratón de tipo silvestre de la misma edad; exhibe un patrón de expresión de IL-7 humana que es aproximadamente igual a un patrón de expresión de IL-7 de ratón en un ratón de tipo silvestre; y una combinación de estas.

10 En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde el roedor carece de una tendencia a desarrollar una colitis crónica.

15 En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde el roedor no exhibe sobreexpresión de IL-7 en linfocitos mucosales del colon.

20 En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde el roedor no exhibe una dermatitis caracterizada por una infiltración dérmica masiva de células mononucleares.

25 En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde el roedor no exhibe una linfoproliferación en la dermis.

En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, en donde el roedor no exhibe linfomas de células B y/o T a una frecuencia mayor que un ratón de tipo silvestre de la misma edad.

30 En un aspecto de la presente descripción se describe un ratón modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humanizada, o una proteína IL-7 humana, en donde el ratón no tiene mayor tendencia que un ratón de tipo silvestre a desarrollar una patología seleccionada de colitis, colitis crónica, dermatitis severa, infiltración patológica y/o masiva de la dermis por células mononucleares, linfoproliferación de la dermis, linfomas de células B, linfomas de células T, reducción de la cantidad de células B y/o T maduras, reducción de la cantidad de células B y/o T periféricas, cantidades anormales de células T CD4+, cantidades anormales de células T CD8+, y una combinación de estas.

35 En algunos aspectos de la presente descripción se describe un ratón modificado genéticamente que expresa una proteína IL-7 humana cuya secuencia refleja una sustitución de una secuencia génica de IL-7 de ratón con una secuencia génica de IL-7 humana, en donde la secuencia génica de IL-7 humana comprende los exones 2-6 de un gen de IL-7 humano. En algunos aspectos determinados, la sustitución es de una secuencia que comprende los exones 2-5 de un gen de IL-7 de ratón. En algunos aspectos determinados, un gen de IL-7 humano comprende la sec. con núm. de ident.:3. En algunos aspectos determinados, la expresión de la proteína IL-7 humana está bajo el control de elementos reguladores de ratón.

40 En algunos aspectos de la presente descripción se describe un ratón modificado genéticamente que no expresa de manera detectable una proteína IL-7 de ratón. En algunos aspectos determinados, el genoma de un ratón como se describe en la presente descripción comprende una delección en su totalidad o en parte de un gen de IL-7 de ratón. En algunos aspectos determinados, el genoma de un ratón como se describe en la presente descripción comprende una delección de una secuencia génica endógena de IL-7 correspondiente a los exones 2-5.

45 En un aspecto de la presente descripción se describe un animal no humano modificado genéticamente, que comprende, en su línea germinal, una sustitución de al menos un exón de IL-7 no humana con al menos un exón de IL-7 humana para formar un gen que codifica IL-7 humana o humanizada, en donde la sustitución es en un locus endógeno de IL-7 no humano, en donde el gen que codifica IL-7 humana o humanizada está bajo el control de elementos reguladores endógenos no humanos.

50 El animal no humano modificado genéticamente es un roedor. En una modalidad, el roedor se selecciona de una rata o un ratón.

55 En un aspecto, el gen que codifica IL-7 humana o humanizada descrito en la presente comprende exones humanos seleccionados del grupo que consiste en exón humano 1, exón humano 2, exón humano 3, exón humano 4, exón humano 5, exón humano 6, y una combinación de estos. En un aspecto, el gen que codifica IL-7 humana o humanizada comprende no más de cinco exones humanos.

60 En un aspecto, el animal no humano modificado genéticamente es un roedor que es un ratón y el locus modificado

- comprende una sustitución de los exones 2, 3, 4 y 5 de ratón con un segmento genómico humano que comprende los exones 2, 3, 4, 5 y 6.
- 5 En un aspecto, el gen que codifica IL-7 humana o humanizada comprende un ADNc que codifica una proteína IL-7 humana o humanizada.
- 10 En un aspecto de la presente descripción se describe un animal no humano modificado genéticamente, que comprende, en su línea germinal, un transgén que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un gen de IL-7 humano o humanizado, en donde el gen de IL-7 humano o humanizado se encuentra flanqueado aguas arriba y aguas abajo con secuencias reguladoras endógenas no humanas.
- El animal no humano modificado genéticamente es un roedor. En una modalidad, el roedor se selecciona del grupo que consiste en un ratón, una rata, y un hámster.
- 15 En un aspecto, el animal no humano modificado genéticamente descrito en la presente comprende un exón humano seleccionado del grupo que consiste en exón humano 1, exón humano 2, exón humano 3, exón humano 4, exón humano 5, exón humano 6, y una combinación de estos. En una modalidad, el gen de IL-7 humano o humanizado comprende al menos cinco exones humanos.
- 20 En un aspecto de la presente descripción se describe un locus de IL-7 humanizado que comprende, un exón no humano 1, un exón humano 2, un exón humano 3, un exón humano 4, un exón humano 5 y un exón humano 6. En algunos aspectos determinados, el locus de IL-7 humanizado comprende, además, regiones no traducidas en 5' y 3' no humanas que flanquean el exón no humano 1 y el exón humano 6. En algunas modalidades determinadas, el locus de IL-7 humanizado comprende una región no traducida en 3' humana, o una porción de esta, que es contigua con una región
- 25 no traducida en 3' no humana. En algunos aspectos determinados, el locus de IL-7 humanizado comprende una región no traducida en 5' no humana, o una porción de esta, y un exón no humano 1 que es contiguo con un exón humano 2. En algunos aspectos determinados, un locus de IL-7 humanizado comprende la estructura que se expone en la Figura 1.
- 30 En un aspecto de la presente descripción se describe un locus de IL-7 humanizado, que comprende los exones humanos 2-6 de un gen de IL-7 humano unidos operativamente a secuencias reguladoras de IL-7 no humana. En algunos aspectos determinados, un locus de IL-7 humanizado descrito en la presente comprende un exón 1 de IL-7 no humana. En algunos aspectos determinados, un locus de IL-7 humanizado descrito en la presente comprende un exón 1 de IL-7 no humana y un intrón 1 de IL-7 no humana. En algunas modalidades determinadas, un locus de IL-7
- 35 humanizado descrito en la presente comprende una región no traducida en 3' de IL-7 humana, o una porción de esta, que es contigua con una región no traducida en 3' de IL-7 no humana, o una porción de esta. En algunos aspectos determinados, un locus de IL-7 humanizado descrito en la presente comprende una región no traducida en 5' no humana, o una porción de esta, y el exón no humano 1 que es contiguo con un exón 2 de IL-7 humana.
- 40 En un aspecto de la presente descripción se describe un locus de IL-7 humanizado, que comprende una secuencia que codifica una proteína IL-7 que es sustancialmente humana. En algunos aspectos determinados, un locus de IL-7 humanizado comprende una secuencia que es al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, o al menos 98 % idéntica a la SEQ ID NO:3. En algunos aspectos determinados, un locus de IL-7 humanizado comprende la SEQ ID NO:3. En
- 45 algunos aspectos determinados, una proteína IL-7 se codifica por una secuencia que es al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, o al menos 98 % idéntica a la SEQ ID NO:3. En algunos aspectos determinados, una proteína IL-7 se codifica por la SEQ ID NO:3.
- 50 En un aspecto de la presente descripción se describe un método para producir un animal no humano con un gen que codifica IL-7 humana o humanizada; el método comprende modificar la línea germinal del animal no humano para comprender un gen que codifica IL-7 humana o humanizada flanqueado aguas arriba y aguas abajo con secuencias reguladoras endógenas de IL-7 no humana.
- 55 En un aspecto del método, la modificación es en un locus endógeno de IL-7 no humana.
- En un aspecto del método, el animal no humano es un roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona del grupo que consiste en un ratón, una rata, y un hámster.
- 60 En un aspecto de la presente descripción se describe un animal no humano modificado genéticamente que se modifica genéticamente para expresar IL-7 humana en un patrón de expresión que es igual al patrón de expresión observado para un animal no humano de tipo silvestre del mismo género y especie. En un aspecto, el animal no humano es un roedor. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón y una rata.
- 65 En un aspecto, el nivel de IL-7 humana expresada en el animal no humano es aproximadamente igual al nivel de IL-7 no

humana en un ratón de tipo silvestre correspondiente. En un aspecto, el animal no humano es un roedor. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón y una rata.

5 En un aspecto de la presente descripción se describe una construcción de ADN, que comprende de 5' a 3' con respecto a la dirección de la transcripción, una secuencia de ácido nucleico homóloga a una secuencia no codificante en 5' de IL-7 de ratón, un fragmento genómico humano que codifica una proteína IL-7 humana pero que no comprende una secuencia reguladora humana aguas arriba o aguas abajo de la secuencia que codifica la proteína IL-7 humana, y una secuencia de ácido nucleico homóloga a una secuencia no codificante en 3' de IL-7 de ratón.

10 En un aspecto de la presente descripción se describe una construcción de ADN, que comprende de 5' a 3' con respecto a la dirección de la transcripción, una secuencia de ácido nucleico que comprende una región de homología con una secuencia del exón 1 de IL-7 de ratón, un fragmento genómico humano que codifica una proteína IL-7 humana pero que no comprende una secuencia reguladora humana aguas arriba o aguas abajo de la secuencia que codifica la proteína IL-7 humana, y una secuencia de ácido nucleico homóloga a una secuencia no codificante en 3' de IL-7 de ratón.

15 En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor modificado genéticamente, en donde el roedor comprende una construcción de ADN como se describe en la presente descripción.

20 En un aspecto de la presente descripción se describe el uso de una construcción de ADN como se describe en la presente descripción para producir un roedor o célula de roedor que expresa una proteína IL-7 humana. En algunos aspectos determinados, el roedor o la célula de roedor no expresan de manera detectable una proteína IL-7 de roedor.

25 En un aspecto de la presente descripción se describe una célula de roedor modificada genéticamente, en donde la célula de roedor comprende una sustitución en un locus endógeno de IL-7 de roedor de una secuencia génica que codifica una IL-7 de roedor con una secuencia genómica humana que codifica una IL-7 humana. En algunos aspectos determinados, la sustitución se realiza con la construcción de ADN como se describe en la presente descripción. En algunos aspectos determinados, la célula de roedor es una célula de rata. En algunos aspectos determinados, la célula de roedor es una célula de ratón.

30 En un aspecto, la secuencia genómica humana comprende una secuencia de ácido nucleico humana contigua que abarca del exón 2 de IL-7 humana al exón 6 de IL-7 humana.

35 En un aspecto, el roedor modificado genéticamente comprende un promotor de IL-7 de ratón en el locus endógeno de IL-7 de roedor.

En un aspecto, la célula se selecciona de una célula pluripotente, una célula pluripotente inducida, una célula totipotente, una célula ES, y un óvulo.

40 En un aspecto, la célula secreta IL-7 humana. En una modalidad, la célula que secreta IL-7 humana se selecciona de una célula epitelial (por ejemplo, una célula del epitelio intestinal), un hepatocito, un queratinocito, una célula dendrítica, y una célula dendrítica folicular. En un aspecto, la célula de roedor es una célula dendrítica de la médula ósea. En un aspecto, la célula que secreta IL-7 humana es una célula estromal tímica; en un aspecto específico, la célula estromal tímica es una célula epitelial cortical.

45 En un aspecto de la presente descripción se describe un embrión de roedor, en donde el embrión comprende al menos una célula donante de roedor (por ejemplo, una célula ES, una célula pluripotente, una célula totipotente, etc.) que comprende una sustitución de una secuencia de ácido nucleico endógena que codifica IL-7 de roedor con una secuencia de ácido nucleico que codifica una IL-7 humana en el locus endógeno de IL-7 de roedor. En un aspecto, la célula donante es una célula ES de ratón y el embrión es un embrión de ratón huésped que es una premórula, una mórula, o un blastocisto.

50 En un aspecto de la presente descripción se describe un tejido de roedor que comprende un gen de IL-7 humanizado en un locus endógeno de IL-7 de roedor, en donde el tejido de roedor se selecciona de tímico, esplénico, epidérmico, e intestinal.

55 En un aspecto de la presente descripción se describe un ratón modificado genéticamente que comprende una secuencia de ADN que codifica una IL-7 humana, en donde el ratón no expresa una IL-7 de ratón, y en donde el ratón exhibe una población de células T que es aproximadamente igual en tamaño a la población de células T de un ratón de tipo silvestre.

60 En un aspecto, el roedor exhibe una población de células T periféricas que es aproximadamente igual en tamaño a una población de células T periféricas de un ratón de tipo silvestre.

En un aspecto, la población de células T es una población de células T de ratón.

En un aspecto, el ratón no tiene mayor tendencia que un ratón de tipo silvestre a desarrollar un tumor de células B que comprende una célula pro-B o una pre-B.

5 En un aspecto, el ratón no tiene mayor tendencia que un ratón de tipo silvestre a desarrollar un tumor linfoide.

En un aspecto, el ratón no exhibe un trastorno linfoproliferativo en ausencia de un agente causal de linfoproliferación conocido.

10 En un aspecto, el ratón no exhibe una infiltración patológica de células T en una capa de la piel. En una modalidad, el ratón no exhibe un síntoma de alopecia.

En un aspecto, la mayoría de las células T del ratón modificado genéticamente tienen aproximadamente la misma distribución de tamaños que en un ratón de tipo silvestre de la misma edad. En un aspecto específico, el ratón modificado genéticamente no exhibe un agrandamiento de la célula T.

15 En un aspecto, se proporciona un roedor que expresa una proteína IL-7 humana o humanizada a partir de un locus endógeno de IL-7 de roedor modificado, en donde la concentración sérica de la IL-7 humana en el roedor es fisiológicamente normal.

20 En un aspecto de la presente descripción se describe un roedor humanizado que expresa un gen de IL-7 humanizado en el suero del roedor a una concentración fisiológicamente normal.

En un aspecto, el roedor se selecciona de un ratón y una rata.

25 En un aspecto, la concentración sérica fisiológicamente normal de IL-7 humana es menor que 10 picogramos/ml. En un aspecto, la concentración sérica fisiológicamente normal de IL-7 humana es menor que 5 picogramos/ml. En un aspecto, la concentración sérica fisiológicamente normal de IL-7 humana en el roedor es aproximadamente 2 picogramos/ml a aproximadamente 4 picogramos/ml. En un aspecto, la concentración sérica fisiológicamente normal de IL-7 humana en el suero de roedor es aproximadamente 2,4 picogramos/ml a aproximadamente 3,2 picogramos/ml.

30 En un aspecto de la presente descripción se describe un método para producir una proteína IL-7 humana; el método comprende insertar en la línea germinal del animal no humano un gen que codifica IL-7 humana o humanizada bajo el control de elementos reguladores endógenos no humanos, lo que permite al animal no humano producir la IL-7 humana o humanizada, y aislar del animal no humano (por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un roedor tal como, por ejemplo, un ratón o una rata o un hámster) la IL-7 humana o humanizada.

35 En un aspecto de la presente descripción se describe un método para producir una proteína IL-7 humana; el método comprende aislar de un animal no humano como se describe en la presente descripción (por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un roedor tal como, por ejemplo, un ratón o una rata o un hámster).

40 En un aspecto de la presente descripción se describe un método para producir un animal no humano que comprende un gen de IL-7 humano o humanizado en su línea germinal; el método comprende insertar en la línea germinal del animal no humano una secuencia de ácido nucleico que codifica IL-7 humana o humanizada o un fragmento de esta, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica IL-7 humana o humanizada o el fragmento de esta está bajo el control regulador de elementos reguladores endógenos no humanos. En un aspecto, el gen de IL-7 humano o humanizado está en un locus endógeno de IL-7 no humano (es decir, insertado entre elementos reguladores no humanos aguas arriba y aguas abajo en el locus endógeno de IL-7 no humano, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica IL-7 humana o humanizada sustituye la secuencia codificante de IL-7 no humana de tipo silvestre existente en su totalidad o en parte). En un aspecto, el animal no humano es un mamífero, por ejemplo, un roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

45 En un aspecto, en la presente descripción se describe un método para producir un animal no humano que comprende un gen de IL-7 humano o humanizado; el método comprende insertar una construcción de ADN que comprende los exones 2-6 de un gen de IL-7 humano en un gen endógeno de IL-7 no humano de una célula no humana.

50 En un aspecto de la presente descripción se describe un método para aislar de un animal no humano una célula T que se ha expuesto a una proteína IL-7 humana o humanizada; el método comprende una etapa de aislar una célula T de un animal no humano como se describe en la presente descripción. En un aspecto, el animal no humano es un ratón o una rata. En un aspecto, la célula T es una célula T no humana, por ejemplo, una célula T de roedor, por ejemplo, una célula T de un ratón o una rata. En un aspecto, la célula T se selecciona de una célula T en el timo y una célula T periférica.

55 En un aspecto de la presente descripción se describe un método para identificar un agente que es un antagonista de la IL-7 humana; el método comprende una etapa de administrar un agente a un roedor modificado genéticamente como se describe en la presente descripción, determinar un efecto del agente sobre una función mediada por la IL-7 humana en

el roedor, e identificar el agente como un antagonista de IL-7 si este antagoniza la función de la IL-7 humana en el roedor modificado genéticamente.

5 En un aspecto de la presente descripción se describe el uso de un roedor modificado genéticamente para identificar un agente que es un antagonista de la IL-7 humana, que comprende administrar un agente a un roedor modificado genéticamente, determinar un efecto del agente sobre una función mediada por la IL-7 humana en el roedor, e identificar el agente como un antagonista de IL-7 si este antagoniza la función de la IL-7 humana en el roedor modificado genéticamente.

10 En un aspecto, el agente comprende un dominio variable inmunoglobulínico que se une a IL-7. En un aspecto, el agente se une específicamente a la IL-7 humana pero no a la IL-7 de roedor. En una modalidad, el agente es un anticuerpo.

15 En un aspecto de la presente descripción se describe un método para determinar si un agente reduce la población de células T periféricas mediadas por IL-7; el método comprende una etapa de administrar a un roedor modificado genéticamente como se describe en la presente descripción un antagonista de IL-7 durante un período de tiempo, medir la cantidad de población de células T periféricas del roedor en uno o más períodos de tiempo después de la administración, y determinar si el antagonista de IL-7 reduce la población de células T periféricas.

20 En un aspecto de la presente descripción se describe el uso de un roedor modificado genéticamente como se describe en la presente descripción para determinar si un agente reduce la población de células T periféricas mediadas por IL-7, que comprende administrar al roedor modificado genéticamente un antagonista de IL-7 durante un período de tiempo, medir la cantidad de población de células T periféricas del roedor en uno o más períodos de tiempo después de la administración, y determinar si el antagonista de IL-7 reduce la población de células T periféricas.

25 En un aspecto, el animal no humano modificado genéticamente es heterocigoto para un gen que codifica IL-7 humana o humanizada. En un aspecto, el animal no humano no es capaz de expresar una proteína IL-7 endógena. En un aspecto específico, el animal no humano comprende una desactivación de ambos alelos endógenos de IL-7.

30 Cada uno de los aspectos y modalidades descritos anteriormente y más adelante pueden usarse en conjunto, a menos que se indique de cualquier otra manera y a menos que sea evidente de cualquier otra manera a partir del contexto.

Breve descripción de las figuras

35 La Figura 1 representa (no a escala) un esquema de un locus génico de IL-7 de ratón de tipo silvestre (parte superior) y un locus endógeno de IL-7 de ratón humanizado (parte inferior). Los símbolos abiertos indican secuencia humana; los símbolos cerrados indican secuencia de ratón; los elementos sombreados indican regiones no traducidas; la región punteada indica otra secuencia.

La Figura 2 representa la concentración de IL-7 humana en suero de ratones de tipo silvestre que tienen un fondo genético de 75 % C57B6 y 25 % 129/SvJ (75/25 WT) y ratones heterocigotos para un locus endógeno de IL-7 humanizado como se describe en la presente descripción (5148 Het).

40 Descripción detallada

45 En diversos aspectos, se describen animales no humanos que comprenden la o las modificaciones genéticas descritas en la presente. El animal no humano modificado genéticamente puede seleccionarse de un grupo que consiste en un ratón, rata, conejo, cerdo, bovino (por ejemplo, vaca, toro, búfalo), ciervo, oveja, cabra, pollo, gato, perro, hurón, primates (por ejemplo, tití, mono rhesus). Para los animales no humanos donde las células ES modificables genéticamente no están disponibles fácilmente, se emplean otros métodos para producir un animal no humano que comprende la modificación genética. Tales métodos incluyen, por ejemplo, modificar el genoma de una célula que no es ES (por ejemplo, un fibroblasto o una célula pluripotente inducida) y emplear transferencia nuclear para transferir el genoma modificado a una célula adecuada, por ejemplo, un ovocito, y gestar la célula modificada (por ejemplo, el ovocito modificado) en un animal no humano en condiciones adecuadas para formar un embrión.

50 En un aspecto, el animal no humano es un mamífero. En un aspecto, el animal no humano es un mamífero pequeño, por ejemplo, de la superfamilia *Dipodoidea* o *Muroidea*. De acuerdo con la invención, el animal modificado genéticamente es un roedor, es decir un roedor modificado genéticamente como se define en las reivindicaciones. En una modalidad, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster. En una modalidad, el roedor se selecciona de la superfamilia *Muroidea*. En una modalidad, el animal modificado genéticamente es de una familia seleccionada de *Calomyscidae* (por ejemplo, hámsteres similares a ratón), *Cricetidae* (por ejemplo, hámster, ratas y ratones del Nuevo Mundo, ratones campestres), *Muridae* (ratones y ratas verdaderos, jerbos, ratones espinosos, ratas crestadas), *Nesomyidae* (ratones trepadores, ratones de roca, ratas coliblancas, ratas y ratones de Madagascar), *Platacanthomyidae* (por ejemplo, lirones espinosos), y *Spalacidae* (por ejemplo, ratas topo, ratas de bambú, y zokor). En una modalidad específica, el roedor modificado genéticamente se selecciona de un ratón o una rata

verdaderos (familia *Muridae*), un jerbo, un ratón espinoso, y una rata crestada. En una modalidad, el ratón modificado genéticamente es de un miembro de la familia *Muridae*. En una modalidad, el animal es un roedor. En una modalidad específica, el roedor se selecciona de un ratón y una rata. En una modalidad, el animal no humano es un ratón.

- 5 En diversas modalidades, el roedor es un ratón de una cepa C57BL seleccionada de C57BL/A, C57BL/An, C57BL/GrFa, C57BL/KaLwN, C57BL/6, C57BL/6J, C57BL/6ByJ, C57BL/6NJ, C57BL/10, C57BL/10ScSn, C57BL/10Cr, y C57BL/O1a. En otra modalidad, el ratón es una cepa 129 seleccionada del grupo que consiste en una cepa que es 129P1, 129P2, 129P3, 129X1, 129S1 (por ejemplo, 129S1/SV, 129S1/SvIm), 129S2, 129S4, 129S5, 129S9/SvEvH, 129S6 (129/SvEvTac), 129S7, 129S8, 129T1, 129T2 (ver, por ejemplo, Festing y otros (1999) Revised nomenclature for strain
10 129 mice, Mammalian Genome 10:836, ver además, Auerbach y otros (2000) Establishment and Chimera Analysis of 129/SvEv- and C57BL/6-Derived Mouse Embryonic Stem Cell Lines). En una modalidad específica, el ratón modificado genéticamente es una mezcla de una cepa 129 mencionada anteriormente y una cepa C57BL/6 mencionada anteriormente. En otra modalidad específica, el ratón es una mezcla de las cepas 129 mencionadas anteriormente, o una mezcla de las cepas BL/6 mencionadas anteriormente. En una modalidad específica, la cepa 129 de la mezcla es una cepa 129S6 (129/SvEvTac). En otra modalidad, el ratón es una cepa BALB, por ejemplo, la cepa BALB/c. En una
15 modalidad, el ratón es una mezcla de una cepa BALB y otra cepa mencionada anteriormente.

- En una modalidad, el roedor es una rata. En una modalidad, la rata se selecciona de una rata Wistar, una cepa LEA, una cepa Sprague Dawley, una cepa Fischer, F344, F6, y Dark Agouti. En una modalidad, la cepa de rata es una
20 mezcla de dos o más cepas seleccionadas del grupo que consiste en Wistar, LEA, Sprague Dawley, Fischer, F344, F6 y Dark Agouti.

- En la presente se describen animales no humanos modificados genéticamente que comprenden una sustitución de una
25 secuencia génica de IL-7 no humana con una secuencia génica de IL-7 humana. En la presente se describen roedores que comprenden una humanización de un gen de IL-7, en un locus endógeno de IL-7 de roedor. Métodos para producir roedores, por ejemplo, ratones, que comprenden una sustitución de un gen endógeno de IL-7 o un fragmento de este (por ejemplo, un fragmento que comprende uno o más exones) con un gen de IL-7 humanizado, o un fragmento de este (por ejemplo, un fragmento que comprende uno o más exones), en el locus endógeno de IL-7. En la presente se describen células, tejidos, y ratones que comprenden el gen humanizado, así como células, tejidos, y ratones que expresan IL-7 humana a partir de un locus endógeno de IL-7 no humana. Las secuencias genómicas flanqueantes
30 ilustrativas de un gen de IL-7 humanizado se proporcionan en la SEQ ID NO:1 (secuencia flanqueante en 5') y la SEQ ID NO:2 (secuencia flanqueante en 3'). Un gen de IL-7 humano ilustrativo se proporciona en la SEQ ID NO:3.

- La IL-7 es una citocina que es esencial para el desarrollo de células B y T inmaduras y, en cierta medida, de células T
35 maduras; los ratones con desactivación génica de IL-7 muestran una reducción severa de células B y T maduras (von Freeden-Jeffrey U. y otros (1995) Lymphopenia in interleukin (IL)-7 gene-deleted mice identifies IL-7 as a nonredundant cytokine, J. Exp. Med. 181:1519-1526). La reducción se debe, aparentemente, a un bloqueo entre células pro-B y pre-B, y un bloqueo en la proliferación de células T (en lugar de un bloqueo en la diferenciación de células T; las relaciones de los tipos de células T en ratones KO para IL-7 son aproximadamente normales) que da como resultado una población
40 deprimida de células T y de células B maduras (*Id.*). La IL-7 se produce en células epiteliales en el timo y el intestino, en queratinocitos, hígado, y células dendríticas-pero no en linfocitos normales (reseñado, por ejemplo, en Fry T.J. y Mackall, C.L. (2002) Interleukin-7: from bench to clinic, Blood 99(11):3892-3904).

- Dicho de manera simple, la IL-7 aumenta la cantidad de células T y amplifica la función de las células T (ver, por
45 ejemplo, Morrissey, J.J. (1991) Administration of IL-7 to normal mice stimulates B-lymphopoiesis and peripheral lymphadenopathy, J. Immunol. 147:561-568; Faltynek, C.R. y otros (1992) Administration of human recombinant IL-7 to normal and irradiated mice increases the numbers of lymphocytes and some immature cells of the myeloid lineage, J. Immunol. 149:1276-1282; Risdon, G.J. y otros (1994) Proliferative and cytotoxic responses of human cord blood T lymphocytes following allogeneic stimulation, Cell. Immunol. 154:14-24). La amplificación de la función de las células T puede lograrse mediante una exposición a IL-7 de corta duración, mientras que el aumento de la cantidad de células T refleja un efecto proliferativo que se logra con una exposición de mayor duración (Geiselhart, L.A. y otros (2001) IL-7
50 Administration Alters the CD4:CD8 Ratio Increases T Cell Numbers, and Increases T Cell Function in the Absence of Activation, J. Immunol. 166:3019- 3027; ver además, Tan J.T. y otros (2001) IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naïve T cells, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(15):8732-8737).

- La IL-7 es necesaria para la regulación de células T tanto en etapa temprana como tardía. La IL-7 no se expresa en
55 células T, las cuales deben encontrarse con la IL-7 liberada por células no tímicas en la periferia, y se considera que es responsable de la proliferación y el mantenimiento de las células T periféricas (reseñado, por ejemplo, en Guimond, M (2005) Cytokine Signals in T-Cell Homeostasis, J. Immunother. 28(4):289-294). La deficiencia de IL-7 da como resultado la afectación severa del desarrollo de células T y de la supervivencia de células T vírgenes. Además, la IL-7 parece ser necesaria para la supervivencia de las células T maduras; las células T maduras adquiridas a través de transferencia adoptiva en ratones con deficiencia de IL-7 experimentan apoptosis cuando los ratones carecen de un gen de IL-7, pero no en ratones que expresan IL-7 que carecen de un gen de IL-7R (Schluns, K.S. y otros (2000) Interleukin-7 mediates the homeostasis of naïve and memory CDS T cells in vivo, Nat. Immunol. 1(5):426-432. La pérdida de la función de IL-7
60 da como resultado un fenotipo similar a SCID en ratones (Puel, A. y Leonard, W J. (2000) Mutations in the gene for the

IL-7 receptor result in T(-)B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency disease, *Curr. Opin. Immunol.* 12:468-473), presuntamente debido a la atrofia y muerte de células T causadas por la disminución de la tasa de crecimiento mediada, probablemente, por insuficiencia de la glucólisis en ausencia del estímulo de IL-7 (Jacobs, S.R. y otros (2010) IL-7 Is Essential for Homeostatic Control of T Cell Metabolism *In Vivo*, *J. Immunol.* 184:3461-3469).

El gen de IL-7 humano comprende 6 exones que se extienden en 33 kb y se ubica en el cromosoma 8 en 8q12-13. La IL-7 de ratón comprende 5 exones (no existe contraparte en ratón para el exón humano 5) y es aproximadamente 80 % homóloga al gen humano; el análisis de las secuencias no codificantes de los genes de humano y de ratón reveló una escasez de motivos reguladores reconocibles responsables de la transcripción y regulación de la expresión génica (Lupton, S.D. y otros (1990) Characterization of the Human and Murine IL-7 Genes, *J. Immunol.* 144(9):3592-3601), lo que sugiere que la regulación de la expresión de IL-7 puede ser compleja. Sin embargo, fragmentos de BAC de ratón que comprenden un gen reportero en el locus de hIL-7 se han expresado en ratones para determinar con éxito los patrones de expresión de IL-7 en ratones (ver, por ejemplo, Avles, N.L. y otros (2009) Characterization of the thymic IL-7 niche in vivo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106(5):1512- 1517; Mazzucchelli, R.I. (2009) Visualization and Identification of IL-7 Producing Cells in Reporter Mice, *PLoS ONE* 4(11):e7637; Repas, J.F. y otros (2009) IL7-hCD25 and IL7-Cre BAC transgenic mouse lines: new tools for analysis of IL-7 expressing cells, *Genesis* 47:281-287). En al menos un caso, una sustitución basada en BAC de un exón de IL-7 con un reportero requirió la totalidad del locus de IL-7 de 43 kb así como 96 kb de secuencia flanqueante en 5' y 17 kb de secuencia flanqueante en 3' con la esperanza de recapitular fielmente la expresión de IL-7 en ratones de tipo silvestre (Repas, J.F. y otros (2009)). En cualquier caso, los datos de los diferentes estudios sobre expresión de reporteros dirigida por elementos reguladores de IL-7 putativos varían un poco entre sí y respecto a observaciones anteriores, lo que soporta una inferencia de que la regulación de IL-7 podría no haberse recapitulado fielmente en estos ratones reporteros (los ratones transgénicos reporteros de IL-7 se reseñan en Kim, G.Y. y otros (2011) Seeing Is Believing: Illuminating the Source of *In Vivo* Interleukin-7, *Immune Network* 11(1): 1-10). La IL-7 humana es funcional en células de ratón, pero la IL-7 de ratón no es funcional en células humanas.

Los ratones transgénicos que expresan IL-7 humana con regulación anormal o deficiente exhiben una colección de patologías o síndromes. Los ratones transgénicos para un ADNc de IL-7 murino bajo el control de un potenciador de la cadena pesada de Ig de ratón, un potenciador de la cadena ligera κ , y un promotor de la cadena ligera) para dirigir la expresión en el compartimiento linfóide) exhiben aumentos significativos de las cantidades de precursores de células B y una expansión general de todos los subconjuntos de timocitos en el timo y de células T periféricas (Samaridis, J. y otros (1991) Development of lymphocytes in interleukin 7-transgenic mice, *Eur. J. Immunol.* 21:453-460).

Los ratones transgénicos que expresan IL-7 a partir de un ADNc de ratón bajo el control de un promotor SR α desarrollan una colección de patologías, que incluyen una colitis crónica cuya histopatología imita la colitis crónica en seres humanos, y se caracteriza al menos por una sobreexpresión transitoria de IL-7 en linfocitos mucosales del colon (pero no en células epiteliales del colon) y su aparente acumulación en el moco de células caliciformes de la mucosa del colon (Watanabe, M. y otros (1998) Interleukin 7 Transgenic Mice Develop Chronic Colitis with Decreased Interleukin 7 Protein Accumulation in the Colonic Mucosa, *J. Exp. Med.* 187(3):389-402; Takebe, Y. y otros (1988) sR alpha promoter: an efficient and versatile mammalian cDNA expression system composed of the simian virus 40 early promoter and the R-U5 segment of human T-cell leukemia virus type 1 long terminal repeat, *Mol. Cell Biol.* 8(1):466-472). La expresión constitutiva de IL-7 de ratón dirigida por el mismo promotor en ratones transgénicos desarrolla, además, una dermatitis severa caracterizada por deformidades macroscópicas y una infiltración dérmica masiva de células mononucleares que son en su mayoría células TCR $\gamma\delta$ (Uehira, M. y otros The development of dermatitis infiltrated by $\gamma\delta$ T cells in IL-7 transgenic mice, *Int. Immunol.* 5(12): 1619-1627). Los ratones transgénicos que expresan un ADNc de IL-7 murino dirigido por un promotor y un potenciador de la cadena pesada murina también exhibieron dermatitis y linfoproliferación en la dermis, pero según se informa células TCR $\alpha\beta$ y células que expresan Thy-1, CD3, y CD5 pero carecen de CD4 y CD8 (los timocitos CD4⁺/CD8⁺ están prácticamente ausentes en estos ratones transgénicos); estos ratones desarrollaron, además, linfomas de células B y T, presuntamente asociados con una linfoproliferación prolongada observada en estos ratones (ver, Rich, B.E. y otros (1993) Cutaneous lymphoproliferation and lymphomas in interleukin 7 transgenic mice, *J. Exp. Med.* 177:305-316).

La desregulación del gen de IL-7 se asocia con una variedad de estados patológicos. Los ratones que expresan IL-7 transgénica de ratón bajo el control del promotor de E α de MHC clase II tienen alta tendencia a desarrollar tumores linfoides (ver, por ejemplo, Fisher, A.G. y otros (1995) Lymphoproliferative disorders in IL-7 transgenic mice: expansion of immature B cells which retain macrophage potential, *Int. Immunol.* 7(3):414-423; ver, además, Ceredig, R. y otros (1999) Effect of deregulated IL-7 transgene expression on B lymphocyte development in mice expressing mutated pre-B cell receptors, *Eur. J. Immunol.* 29(9):2797-2807). Además, los tamaños de las células T son mayores en los ratones transgénicos, y se observa una expansión policlonal de células T (predominantemente CD8⁺, lo que indica una alteración de la regulación en estos ratones) (Mertsching, E. y otros IL-7 transgenic mice: analysis of the role of IL-7 in the differentiation of thymocytes in vivo and in vitro, *Int. Immunol.* 7(3):401-414). Otros ratones transgénicos que sobreexpresan mIL-7 (en aproximadamente 25-50 veces) a través del promotor de E α de MHC clase II parecen en conjunto saludables (excepto por una baja incidencia de tumores de células B) y exhiben un aumento de 10-20 veces de la cantidad de células T respecto a los ratones de tipo silvestre, caracterizado por grandes cantidades de células CD8⁺ que son, además, CD44^{hi} y CD122^{hi} (Kieper W.C. y otros (2002) Overexpression of Interleukin(IL)-7 Leads to IL-15-independent Generation of Memory Phenotype CD8⁺ T Cells, *J. Exp. Med.* 195(12):1533-1539).

Los ratones que expresan constitutivamente IL-7 de ratón a partir de un ADNc bajo el control del promotor de E α de MHC clase II expanden selectivamente células B tempranas sensibles a IL-7, y son una buena fuente de tumores que comprenden células pro-B y pre-B. Los ratones que expresan IL-7 dirigida por un promotor de K14 humano desarrollan una respuesta linfoproliferativa que da como resultado infiltraciones de células T en la piel que asemejan alopecia.

Los ratones transgénicos para IL-7R muestran grandes reducciones de células precursoras dobles negativas (CD4-CD8-) en el timo, debido, presuntamente, a la reducción de IL-7 por la gran cantidad de timocitos dobles positivos en los ratones transgénicos, lo que sugiere que los niveles de IL-7 deben controlarse de manera exquisita para promover el desarrollo normal de los timocitos (ver, por ejemplo, Malek, T.R. (2004) IL-7: a limited resource during thymopoiesis, *Blood*, 104(13):2842).

Tan temprano como la clonación de IL-7 humana, se ha conocido que la IL-7 humana puede inducir la proliferación de células pre-B murinas (Goodwin, R.G. y otros (1989) Human interleukin 7: Molecular cloning and growth factor activity on human and murine B-lineage lines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:302-306). Aunque se expresa en determinadas células de leucemia linfocítica crónica, la expresión de IL-7 de ratón en células tumorales implantadas en ratones induce inflamación y reduce la tumorigenicidad, sin embargo paradójicamente los ratones transgénicos para IL-7 tienden a desarrollar linfomas (reseñado en Foss, H.-D. y otros (1995) Frequent Expression of IL-7 Gene Transcripts in Tumor Cells of Classical Hodgkin's Disease, *Am. J. Pathol.* 146(1):33-39). Por lo tanto, es conveniente obtener ratones que expresen IL-7 humana (pero no IL-7 de ratón) a partir de loci endógenos de IL-7 de ratón de una manera fisiológicamente relevante, en particular, pero sin limitaciones, ratones que comprendan tumores humanos o de ratón, por ejemplo, tumores linfocíticos.

Los ratones que expresan IL-7 humana de una manera fisiológicamente relevante son útiles, además, para evaluar las propiedades antitumorales de agentes terapéuticos putativos (que incluyen la IL-7 humana y análogos de esta) en modelos de xenoinjerto de tumores sólidos humanos en ratones. Por ejemplo, ratones SCID implantados con adenocarcinoma de colon humano HT29 y analizados en una variedad de condiciones (por ejemplo, ablación de células T nativas y adición de células T humanas; adición de IL-7 humana recombinante, etc.) (ver, Murphy, W.J. y otros (1993) Antitumor Effects of Interleukin-7 and Adoptive Immunotherapy on Human Colon Carcinoma Xenografts, *J. Clin. Invest.* 92:1918-1924). Ese estudio descubrió que la administración de IL-7 humana con células T humanas da como resultado una supervivencia significativamente más prolongada que en ausencia de IL-7 humana (*Id.*).

Por lo tanto, los ratones que expresan IL-7 humana, en particular los ratones que son capaces de soportar un xenoinjerto (por ejemplo, un tumor humano), tales como, por ejemplo, ratones inmunodeficientes, tienen una utilidad específica y bien establecida. Se ha demostrado que la señalización de IL-7 es necesaria para el desarrollo y la supervivencia de leucemias linfoblásticas agudas de células T humanas (T-ALL) *in vitro* e *in vivo*. (Touw, 1. y otros (1990) Interleukin-7 is a growth factor of precursor B and T acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 75, 2097-2101) La T-ALL es un cáncer hematológico agresivo con mal pronóstico; la comprensión de los mecanismos que dirigen la proliferación y supervivencia de células de T-ALL se mantiene relativamente pobre debido a la carencia de modelos de xenoinjerto que puedan soportar el crecimiento de tumores derivados de pacientes *in vivo*. Por lo tanto, un animal inmunodeficiente que exprese IL-7 humana puede servir como un sistema *in vivo* inestimable para probar composiciones farmacéuticas contra dichos tumores malignos asociados a células T, por ejemplo, probar la eficacia de una composición farmacéutica dirigida a la señalización mediada por IL-7 en un ratón que expresa IL-7 humana y tiene un tumor derivado de células T implantado, en donde el tumor requiere la señalización de IL-7 para su desarrollo y supervivencia.

Ejemplos

Ejemplo 1. Humanización del locus de IL-7 de ratón

Se modificaron células ES de ratón para sustituir secuencias génicas de IL-7 de ratón con secuencias génicas de IL-7 humana en el locus endógeno de IL-7 de ratón, bajo el control de elementos reguladores de IL-7 de ratón, con el uso de una tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE®, para producir un locus humanizado como se muestra en la Figura 1.

Construcción de transformación. La recombinación homóloga en bacterias (BHR) se realiza para construir un vector de transformación grande (LTVEC) que contiene el gen de IL-7 humano para dirigirlo al locus de IL-7 de ratón con el uso de técnicas de BHR estándar (ver, por ejemplo, Valenzuela y otros (2003) High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis, *Nature Biotech.* 21(6):652-659). Los fragmentos lineales se generan mediante la ligación de cajas de homología generadas por PCR a casetes clonados seguido del aislamiento en gel de los productos de ligación y su electroporación en bacterias competentes para BHR que albergan el cromosoma artificial bacteriano (BAC) objetivo. El BAC bMQ-271g18 de ratón se usa como la fuente de secuencia de ratón; el BAC RP11-625K1 humano se usa como la fuente de secuencia humana, después de una etapa de selección, los clones que se recombinan correctamente se identifican mediante el PCR de las nuevas uniones, y mediante análisis de restricción.

Se preparó un vector de transformación grande (LTVEC) que contiene los brazos de homología y secuencias génicas de IL-7 humana. Las células ES de ratón se sometieron a electroporación con las construcciones LTVEC, se cultivaron en medio de selección, y se usaron como células ES donantes para producir ratones con IL-7 humanizada.

El gen de IL-7 de ratón (núm. de identificación del gen de ratón: 96561; Ref Seq del transcrito: NM_008371.4) se modifica mediante la delección de los exones 2 al 5 (coordinadas de delección NCBIM37:ch3:7604650-7573021; cadena negativa) y su sustitución con los exones 2 al 6 de IL-7 humana (núm. de identificación del gen en Entrez: 6023; Ref Seq del transcrito NM_000880.3) (coordinadas de sustitución GRCh37Lch*:79711168-79644608; cadena negativa). La secuencia genómica de IL-7 humana se proporciona en la SEQ ID NO:3 (NC#166E2F2). El locus genómico de IL-7 de ratón se conoce y se ha informado como una secuencia de 41.351 nt con número de acceso NC0000696; las secuencias 5' y 3' relevantes del locus genómico de IL-7 de ratón se proporcionan en la sec. con núm. de ident.:1 (flanqueante en 5') y la sec. con núm. de ident.:2 (flanqueante en 3').

El LTVEC que comprende el gen de IL-7 humanizado tenía un brazo de transformación de ratón de 48 kb aguas arriba flanqueado aguas arriba con un sitio NotI, y un brazo de transformación de ratón de 77 kb aguas abajo flanqueado aguas abajo con un sitio NotI. El LTVEC se linealizó con NotI para su electroporación.

Después de la construcción del LTVEC, se obtuvo la secuencia de nucleótidos del LTVEC a lo largo de la unión ratón/humano en 5', la cual incluía, de 5' (ratón) a 3' (humano), la siguiente secuencia con los nucleótidos de la unión ratón/humano en paréntesis: 5' - TGCAAGCACC AAAAAGGTGA CCACACTTCA CATTGGCGAT CGC(GG)GTTTC TATCTGAGGA TGTGAATTTA TTTACAGA - 3' (SEQ ID NO:4).

La secuencia de nucleótidos del LTVEC a lo largo de la unión de la inserción de humano y el extremo 5' del casete (ver la Figura 1) se determinó e incluyó la siguiente secuencia que tiene, de 5' a 3', secuencia humana/sitio de restricción/loxp/secuencia del casete con los nucleótidos de la unión de secuencia humana/sitio de restricción en paréntesis: 5' - GTTATGTGCT GATGGGCTTT ATTTGATCTA CAGAAGATGC TCTGGTGACA CCCTCAGTGT GTGTTGGTAA CACCTTCCTG (CC)TCGAGATA ACTTCGTATA ATGTATGCTA TACGAAGTTA TATGCATGGC CTCGCGCCG GGTTTTGGCG CC - 3' (sec. con núm. de ident. 5).

La secuencia de nucleótidos del LTVEC a lo largo de la unión del extremo del casete y el inicio de la secuencia de ratón se determinó e incluía la siguiente secuencia que tiene, de 5' a 3', secuencia del casete/sitio de restricción/secuencia de ratón con los nucleótidos de la unión en paréntesis: 5' - GTATGCTATA CGAAGTTATG CTAGTAACTA TAACGGTCCT AAGGTAGCGA GCTAG(CC)CAA TTGCGTACTT TGGATAGTGT CTCTTTTAA CCTAAATGAC CTTTATTAAC ACTGTCAGGT TCCCTTACTC TCGAGAGTGT TCATTGCTGC ACT - 3' (sec. con núm. de ident. 6).

Después de la electroporación de la célula ES, se realiza un ensayo de pérdida de alelos nativos (ver, por ejemplo, Valenzuela y otros (2003)) para detectar la pérdida de la secuencia endógena de IL-7 debido a la transformación. Las parejas de cebadores, los tamaños de los fragmentos, y las sondas TAQMAN™ son como se muestra en la Tabla 1. La sonda C1 se une a la secuencia genómica de IL-7 de ratón (NC0000696) en los nts 9.635-9.664; la sonda C2 se une a la secuencia genómica de IL-7 de ratón (NC0000696) en los nts 39.793-39.825. Para un ensayo de ganancia de alelos, la sonda C3 se une a la secuencia genómica de IL-7 humana (NC#166E2F2) en los nts 29.214-29.242.

TABLA 1, Cebadores y sondas de LTVEC

Cebador		Secuencia (5' a 3')	Tamaño (pb)
Pareja de cebadores	Directo	TTGCATTCTT TTCCAAATAA GTGG (SEQ ID NO:7)	
C1	Inverso	TTCCAGGATG AATAGGATAA ACAGG (SEQ ID NO:8)	81
C1 TAQMAN™	sonda	ATCCATCATC ACTCCCTGTG TTTGTTTCCC (SEQ ID NO:9)	
Pareja de cebadores	Directo	AGCTGACTGC TGCCGTCAG (SEQ ID NO:10)	
C2	Inverso	TAGACTTTGT AGTGTTAGAA ACATTTGGAA C (sec. con núm. de ident.:11)	125
C2 TAQMAN™	sonda	ATTTTTGTAA TGCAATCATG TCAACTGCAA TGC (SEQ ID NO:12)	
Pareja de cebadores	Directo	CTCACTCTAT CCCATCCAAG GG (SEQ ID NO:13)	
C3	Inverso	ATGGGCAGGT AGCATCCACA G (SEQ ID NO:14)	74
C3 TAQMAN™	sonda	TGAATCATCC CTTTCTCTAG CAGAACCGG (SEQ ID NO:15)	

Ejemplo 2. Ratones con IL-7 humanizada

Generación de ratones con IL-7 humanizada. Las células ES donantes de ratón que comprenden un locus de IL-7 humanizado se introducen en embriones de ratón en etapa temprana mediante el método VELOCIMOUSE® (Poueymirou y otros (2007) F0 generation mice fully derived from gene-targeted embryonic stem cells allowing immediate phenotypic analyses, NatBiotechnol 25:91-99). Se obtuvieron cuatro ratones F0 derivados totalmente de células ES donantes que eran heterocigotos para la humanización del locus endógeno de IL-7 de ratón. Los ratones F0 se cruzan para la obtener homocigosidad con respecto a la humanización. Los ratones homocigotos se genotipan para confirmar la homocigosidad. Todos los estudios en ratones se supervisaron y se aprobaron por el Comité Institucional para el uso y cuidado de animales (IACUC) de Regeneron.

Ejemplo 3. Expresión de IL-7 humana en un ratón

Se extrajo sangre de los ratones humanizados para el gen de IL-7 y de sus compañeros de camada controles no humanizados y se midieron las concentraciones séricas de IL-7 humana con el uso del estuche de inmunoensayo QuantikineHS Human IL-7 de R&D Systems, Inc. Los datos se analizaron con el uso de Microsoft Excel y se representaron gráficamente con el uso del programa informático de análisis estadístico Prism. Los ratones heterocigotos para el locus de IL-7 humanizado (designados MAID 5148 het) expresaron IL-7 humana en suero a una concentración fisiológicamente relevante. Esto se diferencia de los ratones transgénicos para IL-7 humana que contienen IL-7 humana transducida por lentivirus en ratones con desactivación génica doble, donde dichos ratones exhiben niveles elevados de IL-7 humana en suero, los cuales no son fisiológicos y además son potencialmente muy perjudiciales (10 a 100 pg/ml) (O'Connell, R. M. y otros. (2010) Lentiviral Vector Delivery of Human Interleukin-7 (hIL- 7) to Human Immune System (HIS) Mice Expands T Lymphocyte Populations, PLoS ONE 5(8): e12009). Por el contrario, los ratones heterocigotos para un locus endógeno de IL-7 humanizado exhibieron aproximadamente 2,4 a aproximadamente 3,2 pg/ml en suero (Figura 2), lo que refleja niveles normales, o fisiológicamente adecuados, de IL-7.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0113]

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Roedores con IL-7 humanizada

<130> 2010794-0291

<150> US 61/660,976

<151> 2012-06-18

<150> US 61/740,074

<151> 2012-12-20

<150> US 13/795,765

<151> 2013-03-12

<160> 15

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 8777

<212> ADN

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(8777)

<223> Secuencia genómica 5' de ratón presente en ratón con IL-7 humanizada (de NC0000696)

<400> 1

ES 2 626 965 T3

ggcagatcct acggaagtta tggcaaagcc agagcgcctg ggtggccggt gatgcatgcg	60
gcccctcttg ggatggatgg accaggcgtg gcgtgggtga gaggagtcag ctgcctgaac	120
tgccctgccc agcaccggtt tgcggccacc cggtgatga ccggggtcct gggagtgatt	180
atgggtggtg agagccggt cctgctgcag tcccagtcac catgactaca cccacctccc	240
gcagaccatg ttccatggta agcgtgctc tctggtgcgc acaagtaggt gcgcctagcg	300
cgcgggggac tctgggacag tccgggaggt gccaccgcc cccgcgcctc cgcacgtccg	360
ggaatagccc ggcttgcac tttggacagg ctgagagctt ggctctccc atggtcagcc	420
actaccgcg ctgagctcgg ttgccagaa ccattggcac ctgggcgtac aaccctggcg	480
ggcggggagg aacagttccc gaggcggtt tcatatccc agaccagag cttcagtgcg	540
ggagccgga cgcggtggc ccctgcagtc aagactcagt agtcagtggc tttcagccac	600
tttgtcccta gccagtacct cttcaatgca gcccttcctg gcttcctggc tgtgcagtta	660
ctcacaggct gcctgggttc agggcggtgc tgggctctcg cagctcagaa cttcatggag	720
aatgaaagag tcgctcccag gatgcgctt taaaccctaa aggacagatc attggaaaac	780
cccctcttct ccccgagta agtctgggag tttccgatcc aggctgtaag ttgacttggt	840
tgctgggaac ccaagtcctg cggctgagat tgcaaaaggc cagattttat tttccttcta	900

ES 2 626 965 T3

tatatattgct acttaaggga ggcagaactt taagtaccca tgagtacaaa ttcttagctc	960
cctgatcaaa tctaataaggc ttgcattagt tttaaataag taaggattta aagtggacaa	1020
gaacagaatt gacagaggct ggaatccatt tgtagctaga actaatagag atgagaacag	1080
aatggagtggt gaggaggtct acctaaggga atgcaggtgt tttaaatact tcctcaagca	1140
agagaacctt tggaggtgca ggccttagcc taaggctctt tccttttgca accccattgc	1200
aaaccattgt attggtttcc ggccactgt tttagggtaca attacttccc ctctcttagg	1260
tactagcgaa ccaaaaacat ttgagggagt acttatcaga aaccaaataa aagatgtgga	1320
gacctgagag actgcccag aaaatgatgg aaggctgcc aggtgccct gcaggagctc	1380
actgtacagc tagagacacc gcacccctgt cttctttgca atgccctggg ttctgaaatt	1440
gccttttact ttaacccttg gattacctac aacctggaga gataaaagga caaaggaaaa	1500
gcaaagggtgt aatttaaacg aggaggcttt tcccattgag atacatccat atcggacatg	1560
ccttattttc ttagtaaaaga aaatatgaaa atattaaact caccggagtt aaagtaagtg	1620
gctttttttt tttctttcat tttcggtcca aaatttacta gaggcgtggg taaactccat	1680
caaggctgtg tgctgtgttt ccactttgtt atgtcgggac accaagtaaa caaggattca	1740
ctcgtctgag ctcaattgtg ctgcctcatt atgaatcagc atacatttta tttgtatact	1800
aataaaagga aacaatgaga aacatagagc cttgggaata tggaggaagc ctgaagatct	1860
atctgtaaag gagaattaga aatttcatct cagtgtgtat acttcttgaa caaaaatgga	1920
aagttctttt ataaaaccaa tctcatggcc catgggtatg aagtactgtt atcctgactc	1980
ttgacagata attttgtttt ttaattaatt tatttttatt ccttaatctt tttttttaca	2040
gtacagactt tatacctctc ctgttctgcc ccccccaact gctctcctcc ccatacctcc	2100
tccccagccc ccacccccc cctgactcca agagaatgcc ctcatcccc atgccactag	2160
gcctccccac tccttggggc ttcaagtttc tcaacagtta ggtgcctctt ctctcactga	2220
ggccagacca ggcagtcctc tgctctatat gtgttgggga cagacaactt tataatatgt	2280
agaaatattt actttttccc ttgaaatagg agcatacgct gtagtttcag agcttggcca	2340
agaagccctc tcatgtagaa gacaatgaat atttgtactt cctctcacta tctgtgcatg	2400
cagttatggt gtaggaagtg taattcagta gctaatagcg gattccctag acacctcaac	2460
ccgaacatca aatgcagctc ctgaatccct agaaaaattg ttttgagaa ttgttctttg	2520
ggctccagat tctctactgt aaactgctag tgacctgtat atatatatat atatatatat	2580
atatgtatca tgaaatggct ataaaattga attatttgtt gaaatagact tgggaaagga	2640
cattgaaaga acacttctca aggaggatgg gaaagtcctc aaggctctca ccctagacaa	2700
actgttcagg ccacgaagaa atgctgactg acagtggaga aatagacatc ccagagagg	2760

ES 2 626 965 T3

agcatacaaa	ttgtttatcc	aaacagccag	ccctgaagac	atatgtgcaa	gtaagggttat	2820
acagactggg	cagggtgact	ttatgtat	agggagatag	atggatgata	gctagctagc	2880
tagctagagc	acaacactta	atgaaataaa	aggtcatgaa	tttgaaatag	agcaagaaaag	2940
gatataatg	agagtttagg	ggaagaaatt	gattgaggaa	ataaaataat	gatgttgtaa	3000
tctcaaaaac	taaaagaaac	tgatagatga	caggatatga	tggaactgagg	aatccaattt	3060
tattatgtcc	actttgacct	cataacttaa	gcagttgaag	attgtatgta	ttatttggct	3120
tacattttaa	accaacaaga	atTTTTtagac	agctatcatt	ctggtttaac	caaattcccc	3180
actgaaaaca	aattctccag	tttcaaacc	tgtaagcgat	ttaaagacaa	tactacaagc	3240
caacacttgt	cttgtaatgc	ttctacagtt	tgTTTTtatct	gtgacctaat	gaaaagttca	3300
gtggaggctg	aggagtgagc	tataaatcaa	aagtaacaaa	atatggtaag	tgctgaattc	3360
ggatgccatt	gggacaaaag	tgTTaaataa	actttcaaac	cagaaaaata	ttactttggt	3420
acggtgcttg	tatgtggaag	aaataactgt	aaccacagaa	caaaggtcac	actcctgatg	3480
gtggagccag	aaacccatgg	gatcatacat	tatcatacat	atcatacatt	agagagcctg	3540
gaaggttttc	atTTtagaaa	tcagggccag	gaagctgaaa	tgaaactcag	ctatttagtc	3600
agttacacaa	aatcctaaat	tctctatgct	ctaaatctcc	ttgtttataa	tatatatact	3660
atTTtatatg	attataaaat	attaagtata	tattataata	tattaaaata	tgtatggtac	3720
tgctctggtc	tgtcagcagc	tactttactt	gattgaaata	gtctacaaat	gaagggtgtg	3780
attgtaaaaa	tagtatagaa	ttgaaaattt	cacgtaacac	acacatgtat	tatcaaagca	3840
agtgtgaagc	aatgaaaaag	tgctgcccgg	tgagggtgaa	ggtcacatca	ttctggggaag	3900
cacatatctc	agaagaaaac	tggaatctt	ggaaagtatg	gcaaatgaac	ttattgaaac	3960
aggaaatgga	ctttgaaatg	actTTtagat	atagggtgga	attaatctct	tttactaac	4020
catcataact	ttctcctttg	agttcaagtc	acattccctg	tctctttcat	ttgcctggtc	4080
cccccaaaaa	cataattttt	agggacctat	aaggcaaaag	atgaaataaa	aagccagttt	4140
ctacaaaaaa	tgtagatggc	tataatccaa	ttgagtagta	attgatacct	gtgtatccca	4200
gtgaagggca	gtcataggag	aaggctgatg	aatgggtatta	tgagaagggtg	cctttcaaac	4260
agaatagcag	cagataagat	gttatcaatt	gattatgggt	atttaaaagt	gattgtcatt	4320
ttctccccct	cttgaagcag	atatagatca	gattaggcca	gattaaaagt	agataaaggc	4380
agttttgtta	ggaatcccc	ctctgggtggg	ttcatccatc	tcacaggtgg	aagtcagtga	4440
agtcacacag	ccaggctaaa	gcattgggggt	tttatagagc	ttaagcaggg	agtagtgatg	4500
tgccagaagg	agctaggatg	gtgtccatac	gtggtcaaaa	actgagcccc	tggtgggcac	4560
tctggggtgt	gttgacaggaa	cccagggatg	agacatggcg	acttattggc	ctagagtttt	4620
ttgtttttgt	ttttgttttt	cccaagcagg	ggttccgggt	gcaggcaggg	ttggggaaaag	4680

ES 2 626 965 T3

gagggtagct tccaagtggg gtttccctgc ttgttcagaa tatgagcagg agttccagcc 4740
 taacacccccg acctcttggg gtatagatac agccacactc tgctgaagag ggacgggaga 4800
 gttgggagcg ggtgggatca tactcatctg caggcatgct gtaggaccat tcggtggtgt 4860
 gttactttaga aacttttatg aatccgttcc tggatgaaga gaaggtagca aggtgctagg 4920
 aagatgtgca tgtgcaaggt gctaggaaga ctgaggctag ccatgtgaag agtaacactg 4980
 ctagagagaa ttgaatgtgt cttggttgtg ttgtgggaac tcttttagaca atttgcgag 5040
 tgactctgtc caggctctcca caaggccaga ctactgatg taagagtggc agggacatgc 5100
 agatgccgcc cttaccagtc atgaggatac ttttagggcc attgaagcct ataagaatct 5160
 tattaagttt acagagagag agagagagag agagagagag acagacagac agacagacag 5220
 acagacacag agacagacag agacagagat tttagacatg ttagacagta gacttatacc 5280
 tttttgtcat agtacaggct tcggaaacat taaaatttga ttattattaa agctttgaat 5340
 tttgaattct taatataaca gaaacatagc taggggaaga atctgaagca tttttttaa 5400
 aaaaatatatt ttatgtcatt ttttctcttt tgtcttttaa cttttataac ttgcatttat 5460
 taactttaaa catcttttat actatgaaag aactttctta catcctttga atttaaactt 5520
 ttatatactc agaccaccta tgggtttttc tctcttttta tccagatatt gaccatgact 5580
 cgtaggtagc tgatcattga gagcagttat tgcaaagtga gttccttttag ataaaggaat 5640
 attgaaaatt ttatattgaa tttttcagtc taataatgag ataaattgta tctagccaaa 5700
 gtagtggcat gtcttgaga gtgtcgtttg aggactgatt tttacacatg aagaggactg 5760
 ggaaggtagc tgaagtcttg gatcctgatg ttaaatgaat cctcaaacc accagagtcc 5820
 tgagaaggat caattttato tgagtaagga gggaactgca agagcaagca gtttctgagt 5880
 ctattaaaaa tgacacagac ttacaggact ccctggacag tcagtcatcc aggaattctc 5940
 tgtggtcagt ggggcatcca ttttggtat caggccaaga aaatctggca gactttgtgt 6000
 gtgtgtgtga atcaagacta tgagaaaaag actgccctac cttgtctagg caagtgaatc 6060
 agtcaacttc ccagtgtcct acctgtccac agtgtggccc atgtgctgtc aacagtgcga 6120
 gcaaagggct ctttatagcg agcaagcttc aggcagaagt tcttctgggc tgtgttcttt 6180
 ggaggagatc aggggtgctg tcaagagctg gtgtgtctct gttatgaaaa gctttttcat 6240
 tagccatttt aaatgccata ttttatagac ctctgaagcg tctgaggacc atttgtgtct 6300
 ctacagtata tctaaataga caaacgtttg ttttttggct attcaatttt tatttaactt 6360
 tgaaaatata gataggaggc taagtaaaac ttattttggt aattaatcat aattataagt 6420
 gtagttatga acatattaaa gaatgtgatt atttttgagg taactgataa ctaacttgta 6480
 tgttttaata atgtttaaca gcttataata aatgctgtat gttatattta acctgaaggc 6540

ES 2 626 965 T3

agtgttagga cagaaaaggc ttaataagtt ggaaaaatgt ctcagtagcc cttcatgggc	6600
ctaaggaaaa agagtcgctg tggcccaggc ataggtttta ggaagctgta gttactggag	6660
gaaatggagt gaccattaag ttaaggggtg tgggagaggc tgatgtgctc agtgtatgag	6720
caatgaggtc tcctcacagg acaggctgga ctgtgcagag tggatagggt ggacatggga	6780
gtgagtgtag ccttgcccca ttggcgagga gaaaagccag gttaccagga ggaagaggag	6840
gaggaggggg gggggaagtg gggggaggag gagggtgct gaagctttaa cagagtgcag	6900
gcgaactgaa aggaaggaat cctgcggggt tacaagaacc agagccatgt ggaacacata	6960
gcaggctaaa gaatcggact tcagaattta gaatcaaatt tccagacaag taagtgatcc	7020
atacacactt tgggaggatt agcatggttt ggagcaacca ttgcagttac aaaaggttga	7080
gtgtgtcaaa gagaagaagt ggggaagagtc tgggtctctgt caatacaggg gtttggggtt	7140
tgggatccag gtcttgagg gcaaggggtc ttttgagtg aacatccttg ctagtaggac	7200
gtgagcctta gaacattggc tacagaggaa gggacagggt gtggttccca acaaacctgg	7260
ccagaaggga ttcaggccat ttgcccgcat accaaaagaa atgttaagct taagatccgt	7320
ggagaathtt aacatcaaga atgctctctt gtggccgttt actgaagcga ggccatagaa	7380
caaagtctga gacagtccta atttggacaa cttttgtagc agtcacccca ggaatgtctg	7440
aggatcaggt ttagactccg tgttgcccat ctcctagact tgtggcgacc tatgatacag	7500
tgtcccactt ggtagcctgg ggtaaaacag tgaggagtaa agaaaccttg taaaggatat	7560
ctcagaatcc aaatactagg ccatggcttg gcagaggatc ttggttaagtt caaagttgat	7620
ccttcagatg aagagagaaa gggagagaaa ggagcagacc ccattgcagcc atgggtccctg	7680
cccgtgggc tgcaggctca acttctcccg cattttgaac caagatgata ggaattttct	7740
ctccatccat gaagcagatc tagggcagat ttgatgagat aaaaagtaga tacaggcagg	7800
tttattagaa gacaactctc aagtgggttc accgatctta cacatggaag tcagtcaagt	7860
cctatatctg ggctaaaaag caaggagggt tttatagagt ttaggtgagg aatgatgcc	7920
tgccagctag gaactgggat ggtgtgcata catggtcaaa aaatgagaaa aaaggagtga	7980
tagctcttct ctgtgcttag cacgatttag ttgcctgtag ttcttttgtc tatagttgta	8040
gctctgtgag attctgtaat ttcgaccaag catactttct ttacatatat atatatatac	8100
actcagctgc taatttatgg tggatttata aataaattta ttataaatt tataatttat	8160
tgccttttta ataccatgta taatagtatg atatatgca tcctatgata tccttacatt	8220
ctttaagttg ttccaatgt caattccttg ggttagaga aatattgttt agacttttaa	8280
atagagaaga tgcacataaa atgctgaaca ctgggatttt ataacgttaa tttgggaaaa	8340
tcattggaag tatattttca acataactga gttcaggga aaatgaaagc aagattcatg	8400
aagatatagg tggottaacg tttttatgta ccagaagttt ccattctaatt tatttaactcc	8460

ES 2 626 965 T3

aagtgatgat tccattttaa atctccttcc ttttaattaa acagttcact ctgattggca	8520
tgacttactt gatgtagtca taaacaccag ctgagaggtc tcgagtctat tgtgtgaact	8580
ttgcctaaca gggaaggaat ttaaagagag ctatgcttga acagaatcta ggtctttggg	8640
aaaatagata cacaaaataa tgacataagg gaaagagttt gcgaacatga tttagggggc	8700
aaagtaaaac tctgtaaagt ccatcacaaa gaatcgccat agtgcaagca ccaaaaaggt	8760
gaccacactt cacattg	8777

<210> 2

<211> 944

<212> ADN

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(944)

<223> Secuencia genómica de IL-7 de ratón aguas abajo (3') del ratón con IL-7 humanizada (de NC00000696)

<400> 2

ccaattgcgt actttggata gtgtctcttt ttaacctaaa tgaccttat taacactgtc	60
aggttccctt actctcgaga gtgttcattg ctgcactgtc atttgatccc agttttattg	120
aacacatatc ctttaacaca ctcacgtcca gatttagcag gagactagga ccctataact	180
ttgttaagag agaaaacact aatttcttgt tttatagtag ggtcttattc gtatctaagg	240
caggctagga ttgcagacat gagccaatat gcttaattag aaacattctt tttatgttaa	300
actcatgtct ttacaagat gcctacatat atcctatgta tatgcctgtt taaatccttt	360
tttgtaagggt ctgctgtctt ccttcagttg taatggaaag aaacactatg ttgtagaggc	420
caaatctctg aaagtgataa gggtttgctt gtactgaatt ctcatctcc ttgctttttc	480
cagccacgtg agcatctagc tatctatacg ctggatgtat ttgaccgatg cctgctccac	540
tggcacattg catgtgtggt agccatgctt tcttgcttct ccttttcccc aacctctata	600
atgctctact cagtgtgaca gatagctggg attatcacia ttttgagaga aacaccaatt	660
gtttaaagtt tgtttcataa tcaccatttg ccagaaaaac agttctctca acttgtttgc	720
aacatgtaat aatttaagaa actcaatttt gttaatggac tttcgataac ttccttagat	780
atccacatc tcctacgtgt cagtcctttg tcctgaggaa ctggtaaaat gggtaagccc	840
ttagctagcg aactgaaggc attcgcatgt gtaagataat ctctatacct gcaaggctgt	900
ctggatggct ccctaccaat attgaacaat attctgattt tggc	944

<210> 3

<211> 72752

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(72752)

<223> La secuencia genómica de IL-7 humana (NC#166E2F2)

<400> 3

acatccgcgg caacgcctcc ttggtgtcgt ccgcttccaa taaccagct tgcgtcctgc	60
acacttgtgg cttccgtgca cacattaaca actcatggtt ctagctccca gtcgccaagc	120
gttgccaagg cgttgagaga tcatctggga agtcttttac ccagaattgc tttgattcag	180
gccagctggt ttttcctgcg gtgattcgga aattcgcgaa ttcctctggt cctcatccag	240
gtgcgcggga agcaggtgcc caggagagag gggataatga agattccatg ctgatgatcc	300
caaagattga acctgcagac caagcgcaaa gtagaaactg aaagtacact gctggcggat	360
cctacggaag ttatggaaaa ggcaaagcgc agagccacgc cgtagtgtgt gccgcccccc	420
ttgggatgga tgaaactgca gtcgcggcgt gggtaagagg aaccagctgc agagatcacc	480
ctgcccaca cagactcggc aactccgcgg aagaccaggg tcctgggagt gactatgggc	540
ggtgagagct tgctcctgct ccagttgcgg tcatcatgac tacgcccgcc tcccgcagac	600
catgttccat ggtaagcgt cttctccctt gcgcacaagt tcgcgcgcc gacgcgcgg	660
ggcaatccca gacgcgtgg gggccctgc tcctaggcaa gtccgggaat agcccgccct	720
tgcacttttg acctgcggag agcactggct ctcccatggg cagccaacag ccgcgcctga	780
gtatcctggc acatagccac ttgaacctgg ggcggctgct gccctggca ggctgcgagt	840
aacagtcccc aacgcctgct ttctgtcctg agagggaacg ctgcagcctc cgcgcgcctc	900
agcggtgcca gccacagcc ggtctcagaa gcagccaaag gctctctgtc tggcgccctt	960
cccgtgctcc tggccgcccc aagtactca cgcaggcggc ccgggttcgg cgagtagctg	1020
ggctcttgca gctcagaact ccctagagaa gtgaaagcga agtcccacg ggacgcgctt	1080
ttaaacccta ggggaacagg tctccgaaa accccatttt tccccctga gtaagactgg	1140
gagtttccgg caagggtgt accttgcgcc tattgctggg aaaccagtcc tggggctggc	1200
gctgaggaag gccagcttct gggttttttt gtttttgtt ttgtttttgt tgttatTTTT	1260
tcctacgggc gcttcttgat ggaggcagaa tgaaataggc gtgactctaa cttccagacc	1320
agtattgaga cctaatatat cttatttgtg cagaatacgg atttagaatg gacagggaca	1380
gaattcagga gggttggatt cggatggcag tcatatatga ccaatgaaag agccaaaaaa	1440
cttactggaa ttaaaaaaga ggaaaaagga ttgtgagggg aaaagatctg cttaggaaaa	1500
ttggaatgct ttacagtaag tacttcctca agcaagaaga cagctggggg gaggggtcgg	1560
gaataggaaa ctgactgctc tttcttttga tggctactcc gttagatcaa gacttctttc	1620

ES 2 626 965 T3

cactctcgtg ggtaaagaat caagaattga cacaaccaag gagtgccagc tcagtaacaa	1680
aacaaagata gagagagcgg aaagaatagc caacgtaatt atggaggact tctaaggaat	1740
gtcctcccg agcttaatac aaaactaaaa attgagcaca accctatfff ccttgcaatg	1800
cccatagttc tgcagtttct tcttctggat cacccttggg tctaatacctt gcaacacctc	1860
tgctctaaag tagaaaggta aactgagaaa aggaagctag cgtgtgcatt ttccagaaaa	1920
agcctttact tctgaagca cagttatatg aatcatgggc tataagtttt cattagcaga	1980
caaaatatta aaattctaata aataatgatt ataatgcatg gcttcctgaa gtttgtttca	2040
agaaatttca ctagaagctt gttccattaa gagtgcacat aatgttactc ttacccttt	2100
gtccttgcca tttcttttga gagttgaagt agttgaggat ctactatgtg gtctccaact	2160
gtcttatctg gtttggttaa tttcatcata ttgaggacc aaaaagtga atagcaataa	2220
aaatagactc tactcgggag gctgaggcag gaggattgct tgagcctgga agtcaaggct	2280
gccgtgagcc atgatcttac cactgtcctc cagcctaggc aacagagtga tgccctgtct	2340
caaaaaataa taatagagaa ctaataattag aaaccctgaa caagcataaa ggagaattac	2400
aaactgcac acgttagtgt ttgaatattt ttttaaaaaa tggaaaaggc catttcatag	2460
aacgaactta cgtgtcatat tcacactcat ctatgtgact tttttttctg cttttaaccc	2520
tgacacataa cctactgtaa caagaacaaa tatttagtct ctttttctga aataaaagca	2580
tatgatgcag ttccacagtt tggccaggaa gtaccttagt gaggttcatg cacaggaaga	2640
tgggttttta tgcaatcccc ttgactacac atatatggtt attttttaag gaagcaatgt	2700
agttcagtg ctaaaagctg aggttctaga ctcttcaatg tgacagctct ggatttgaat	2760
tccatatcta tattatgtac aggaattttc tgactaggca tgggtggctca agcctgtaat	2820
cccaacactt ggggaggctg aggtgggcag atcaccttag gtcaggagtt cgagaccagg	2880
ctggccaaca tggtgaaacc tcgtctcaac taaaaataca aaaaaatttg ccaggcgttg	2940
tgggtggcac ctataatccc agctactcag gaggctgagg gaggagaatc acttgaacct	3000
gggaggctga ggttgacgtg agccgtgac gcaccattgc actccagcct agatgataga	3060
atgagactcc atatcaaaaa aaaaaaaaag agagagaaaa atacgaaagg aattttccta	3120
catgactgtc tttgtgcccc agattctcca tctataaatg tgaataactt gtagtactta	3180
cctacttctt catgaagtgg ttatggaatt aaattatcag tgaaaatagg tctatgcaat	3240
ggacattcag taaacactgg ttttaagac tgataaagac tggagttgat ggattgtaga	3300
aaactattta tgttaacttt gacccccata acttaagcag ctgaggattg aatgtattat	3360
ttggcttaca ttaaaaacca acaagaattt ttagacagac ctcttctggt ttaaccaaa	3420
ttcctactg aaaacaaatt ctccaatttc agcctcttca ggggaagtaa gggcaatccc	3480
acaagccacg cttgccttgc gttattccta tggtttatct tttcggtaac ctaatgaaaa	3540

ES 2 626 965 T3

gttcaggatg	gtggggagtg	tgggtgtgac	aacaatgcc	aaagcactct	caaaccagcc	3600
attcttaata	tgttactctc	tatgtgatgt	aggagaaagg	tcttcaatta	tggaccaaac	3660
taccaagcta	catcattaat	gggagagctg	ggaacctatg	agatgtgggt	ccaaggccct	3720
aggtatgttt	gcagcattgt	ccgtgaggca	atttcagatc	taaagagttt	ctgcatttgg	3780
aggaccaggt	agattcttag	aataaggtgt	ctgcaagatg	aaaaagatca	tttagtctga	3840
agttttcatt	ttagaaatca	ggtaagtgc	cttaagagat	gctgtgtcat	ttacacagtc	3900
acacaaacca	ttgtcttggc	aagtcaaaag	tctcaagttt	tgacttgact	actcagccta	3960
ggctcagtag	atcgtggctc	acggccatgg	cttacggcca	tggctcacgg	taagatcatg	4020
gctcatggca	gccttgactt	ccaggctcaa	acaatcctcc	tgctcagcc	tcccaagtag	4080
agtctgtttt	tattgctatt	caactttttg	gtcctcaaat	atgatgaaat	tacccaaacc	4140
agataagaca	gttggagacc	acatagtaga	tcctcaacta	cttcaactct	caaaagaaat	4200
ggcatagaca	aagggtaaag	agtaacatta	tgtgcaactc	taatggaaca	agcttctagt	4260
gaaatctctt	gaaacaaact	gcaggaagcc	atgcattata	attattatta	tgagaatttt	4320
aattccaaaa	cctctgtgct	ttatattgcc	atagtctgtc	tggggcta	tattcaatga	4380
caacaatggc	aacagaaaac	actcttaaca	ggcaaggcaa	attatgtttt	aaaattgaga	4440
aagtacgtgt	aatatacaaa	aagactgaat	tttccagcaa	ccctcattgg	aaagaatgca	4500
caaatgcc	tccggtgaat	aaataggttg	atttaattt	gaggagcact	taactactga	4560
aaattgaggt	gaagaagaca	gctaattgct	atagcaagta	aaacaacctc	atgtattaaa	4620
acaaaagggtg	gacctttgga	atatttatga	taatggtaaa	agtatccctt	tactctagc	4680
atttaattat	tttattatat	tctcctttaa	gtcattttca	agttatatgt	tatataattt	4740
ttcctctatc	atctactcct	cccgaagtat	accttttgga	cccctgtaag	atgacagaga	4800
aaataaaaag	tatgatttca	tacaatctat	acaaatctga	ttacaaggtc	agaatctggt	4860
gaataattag	caattgatca	tccaaatgtc	catcagcaga	ggtttggata	aagaaaatgt	4920
ggtatggccg	ggcttgtaat	tacagcttgt	aattctgaca	cttaaggagg	ctgaggcagg	4980
aagattgctt	gagcccagga	gttcaagacc	agtctgtaca	aaagagtaag	agccgtctgc	5040
taaaaacaaa	ttttaaaaaa	ttagctgggc	atgggtgggc	accctgtagt	cctagctact	5100
cagaacgctg	aggtaggagg	atcgcttgaa	cctaggaatt	tgaggcttca	gtgagctatg	5160
atcatgccac	tgactccag	cctgggcagc	agagtgaac	cctgtctcaa	aaagagaggg	5220
agaaaaaaag	aaaatgtggt	atatgtatac	catggaatac	tactcagcca	taagagttaa	5280
gtcgtctttt	gcagcaaaat	ggatgaaact	tgaggccatt	atctaagtga	aatgactcag	5340
aaagtcaaat	gctgcatgtt	tttacttata	actgggagct	aaacagtggg	acagatggac	5400

ES 2 626 965 T3

atacaggggtg gaataatagg cattggagac tttgaaaggt gggagagtag gagggggata	5460
aggattgaaa aattacctat tgggtaccat gttcactatt caggtgatag atacactaaa	5520
gcccagactt caccactgta cagtatatatta aatatgtatt agtaagaaat ctgctctggt	5580
cccccttaaa tctatgagtg tacatTTTTT taattgccaa aatattTTTT ttaaattagc	5640
aattgatcac tgaggatcct taggttgaag gaacaggagt agaagagaga ggcaaaactt	5700
cattcagaag acaaagtga ttacatgtta tcaatagatt atggccattt ctaatcgaat	5760
cctggtaaag caacaaattc aggttagcat ccaaacctgg cacctactat gtatgtgtta	5820
cagaaagact aacttgcaga actTTTTTga tatttataaa tcatatatat atatatgaga	5880
ttttatatat aaagttcctg acacatggta ggtactcaac taaaggtaac tagcatcatc	5940
atcattatct gtctcctaag ttaattcatg ctcacatgc atataggcac ttagtggcag	6000
agttattaat atatttgtat aaataaaatt atcaattttt gtttctctta ctatgttgtc	6060
acatatgcag atgagaagtt agatttatgt ttgttttcat aattgctacc cagaaaattt	6120
tctctatttg taacaacatg ggtcacttga tttattggga ggtgttattg attgttttat	6180
atgacagatc atgatataat agatgacaat gtactggaa actttatgat atccctaaca	6240
gtcttcaggc tgtcacataa ttagttcctt gggtttgaag gagtgttgct tgtactctta	6300
atcagagaag gcacacaagt gaaatatcct gcattcaagt acaattgaag ttcatttggg	6360
aaattcacag gaaatacatt gtcaacatgc ctcagagttt acaaaaagat acaataaga	6420
cactatggca ggtttatgaa gaaataggtc cctgtatgat cagattttta tgtttgtggg	6480
aaccttggc tttccatcct tctgcctgaa ataataccat tatttcagtc cttttgatta	6540
gacaattgct cctaattggg aagagttatc aaaaacagat agaaatcatt ggtttctatc	6600
tgaggatgtg aatttattta cagagttttt ctaacatgac aagaagctgg atagcgctgt	6660
gtttgaaaag aatctgggtc tctggggact cagagacaga agatagtga aggataggag	6720
agtagtccca aaatacaaac ataaactttg taagactttt gggaatgtaa acccttcagg	6780
gttcattatt aaaaagaaag agtgcactta cagtagttac agtgcaatcc cagggagatt	6840
aacctccac agtgttgccct ccaagaagca aatagacatg gactaccatc aaggtttaca	6900
aaaatataca attacgtgca gtacatcata aaattccaac aatatgtaac tcttcgaact	6960
gtagtgcacc tctttacctg tatatgcctt ttcttatggg gatgttcaac ataaattcaa	7020
attgattaac accctggagt gtttttcaga agcagtctat gatttcatca cccttgtttt	7080
gcactttcct aaagagtaat tgcaaaataa aaaagtgaag ggacgctata ctccaaaatg	7140
ctgttccact ttggttgtta cataagttca acttttgagg ttcttcctgt agtatctcca	7200
aaccaagatg tatttttaaa attattagaa attagtggc cagtccattg aaaccccaca	7260
atcaaatgca atacgatata acatttagct cattcttatt tactgtcaaa tttagtttct	7320

tttaggtata tctttggact tcctcccctg atccttggtc tgttgccagt agcatcatct	7380
gattgtgata ttgaaggtaa agatggcaaa caatatgaga gtgttctaata ggtcagcatc	7440
gatcaattat tggatatgta ttattttgtt ttactcacat ttcatgcat tgggaaaatt	7500
tgaacctttt tggatatgag ttttataatc aagtattcat ctttcttgac aagaaagtga	7560
agtaactata gaataaaatt taatgagcta ctaactgtat atttttatag ctgacataat	7620
tatgtagctt aaaaataatt ctttcctcga ctctaagatt ctcaacaata ttcatttcag	7680
tcctatttcc cttttagtaa atttcttgta agcataattc agtatcactg cctaaatttc	7740
ctcacctccc atttaccatg ttagtccctg tagaagcatt acattaagag tgggaaaata	7800
acagagtaaa tagttaagac ttatgggtga tagatgtgta ttttatttgg ctgtgtgtag	7860
atgcatagtt atttataatgt gtgtatttta tatctatgtg taatcaataa tttgttatga	7920
gttaaaattt ctatttttga tggttaaagc ttttctaatt aatagatttt atacctaga	7980
gccaaacttag gtttctagaa aattcgagca gaaagtagaa aattcccata tgctctctct	8040
ctctctgcac tgtttccctt attatcttac atcagtatgg cacatttatt acaattgatg	8100
agccagcatt gatacattac ataagtgcac agttaacatt aggattcatt ctttatgttt	8160
tatagtttta tgggttttga taaatgtata ccatcacata tccgtgatta catatcatc	8220
aaatcatatg gtaaaaaatc cctatccacc gactcactct tctctttctt cccctgaact	8280
cctagtaacc actgatttgt ttatgtctct gtagttttgc cttctttaga atgtcatata	8340
gttagaatca tgcggctctgt atgtggcctc tttagactgg attctttcac ttagcaatgt	8400
gaatcaaagc atccccatg attttttgtg gtttgatatt tcattttttc ttattgctgg	8460
ataacagtct attgaatgga tataaccacaa cttgtttatt ttttcaactga ttgaaaaatg	8520
tgtcacagtt gcttccaata tttggaaatt atgaataaaa cttctataaa catatacgtg	8580
cagggttttg tgtggacata agttttcaac tcaggtaaatt acctacaagc atgactgctg	8640
gatcatatgg taagactgtg tttagctctg tacaaaactg ccaaactttc ttccaaagtg	8700
gctgtaatat tttgcattct taccagcaat gaatgagatc ctaatgcctt ccatcttcgc	8760
cagccttttg tattatcagt ttgcagatt ttaaccattt taataggctt gtcatagtat	8820
ctcagtgttg tttcaatttt ccattccata atgacataca atgttgacca tcttttcaga	8880
tactttttgc catttgtata tctgctttgc tgagggtgtc gaactcacat ttttactgaa	8940
atcttaacaa tattgagtct tcttagccat tatcatgcac tatctctttt ttaatttttt	9000
tcatcattta attgtattat ctggacagag aacaaatgag tattactgtg acaacatttg	9060
taaataatta tatgtgtgta aaactctgca aaagaagatg caattgaaaa tgcaaaacttt	9120
catcagagct ttgttctttt cagcatataa atcctgtaaa tattttatta gacttatacc	9180

ES 2 626 965 T3

taaatatttc atatttttagt gctatttttaa atgggtgtgtt tctaatttca aatttttagtt	9240
gtttattgct ggtacatagg aaagcaattg atttttgtat attaacctat gtccctgcaac	9300
cttactataa tcacttggtt gttctagaag tctgttggtg attattagga attttctaca	9360
tagacaatca tgtcatctgc aagagttaat tttttccaag gtttcagagc tgtatcaata	9420
caatgtgatt gattttattgt tttaacagat aattagtcctc ttttcaatca gattgaaact	9480
gaatagcaaa ggaaaactct ctcaaagtgt cataagatgg gagaaattgt ctaatctgtc	9540
ccccgacttt tactccactg tctcttccac atactcatac tgaagtggca tgatgccttg	9600
aggaatttag tgttatacct ctgttaggaa tatggaaact aaaaagagat actgtgctac	9660
actgtacatt gtaatccaga gggtccctgat ttgcccatt gacaagaaaa aaaaatagtgc	9720
acagtaaattg gcaattgctc catttagatt tcttgctaat ttggacattg catttgatga	9780
tgctactaaa ttaatctttt gagtcaagat aatatttctc atttaatttt gttatctggg	9840
cagagaacaa actagtgcct gttcaacatt tataaataac tatatgtgta taaaagtgc	9900
aaataatatg ctattaaaaa ttacagtaaaa ggagagtttc atccaacaga ctcatgacac	9960
attttttttg tgggagaata tagaggagct tatctcatta acacacaaaa caagaacaag	10020
tacatcagca gcaataatta tattattttc aaaaaacaaa acatggctac tcttcttaag	10080
gaggttaatt cacaagacat ggaagagaac acagctaatac agtccaactg agtagttcca	10140
tagtaacctt aagaatgttt tctatacata gaaggtgata aatttgaggg aaggagaaaag	10200
aaagtctcaa tgaattatta atgtcaacat gactggtaga gcagatttag ttactcattc	10260
attcagtgtg gactagatgc ttgacagaca ttactgtgtt taagtcttg ggagaccata	10320
atactaatag ttatgaagtg ctgtttatgt tctcagtgtc ttccatgtgt taactaattt	10380
aatccttaca acagcccttg agaaagacac tcttactacc tccgtttcac aacagaagaa	10440
tctgaggccc agggttatcc agtttataag tgaccgagcc agaactcttg tccatgctct	10500
ctaccccact ctccctacct ccaaggacaa tctctgtgat agtttattca atcagcaaac	10560
atltatttag ggcctgatat gtacaagtta ctatgaaaaa cccatttggt taggtgatgt	10620
tgggtttggg tgtggataga atgatggacc aagtacagat cttttttcaa gaagcttaca	10680
ttttggtgag tgttaaagat tgggtgtgaa taatgcaagt tacagtttta aaagtaggaa	10740
gagtgaactc ctgtttgtta gatgtctgct tatcatctaa caaatagact ggttgtaaaa	10800
caagctcaga aacaaaaaga tgtaaatggt gttctggaag tagtaaagaa gcaatttttg	10860
cctgtgtaga agtttcagca agttatccag aaggtctagc taagatgatt ggtaaaagtg	10920
gctacactaa acaacagatt tcaatgtaga tgaaacatcc ttctactgga aacaggcgac	10980
atctagaact ttcatagcta aagaagagaa gtcaatgcct ggcttcaaag cttaagagga	11040
caaactaact ctcttggttag ggacaaatgc agctggtgac tttaagtttt agcaaaatat	11100

ES 2 626 965 T3

tactgctcat tgacaatgca aaactagtca cccaagagtg ctgatggata ttaatgtttt	11160
cataactgct aatataacat ctgtttttca gcccgatgaat caaagagtag tttcaacctt	11220
caagccttat tttttaagcc atgtattttt gaggcctatgg ctgccagaga taatgattca	11280
tctaatagat ctgggcaaag aattgaaacc ttgtgaacag cattcattgt tctgtagtag	11340
atgtccttaa aaacatttgt gattcatggg aggaggtcaa aatatccaca ttaacaggag	11400
ttcgggaagaa gttgattcca actgtcatag atgactttga ggggttcaag acttcaatag	11460
agaaagtaaa tgcagatatg gtagaaatag caagagaatt agaattagaa gtggagcctg	11520
aagatgtgac tgaaatgctg aaatctcagg ataaaaactgg aatggatgat gagggtcttc	11580
tcaggcatga gcaaagaaag tggtttcttg aatgattttt actttgagta aagatgctgt	11640
gaacattgct gaaatgacaa gaaaaaattt aggatattac acaaaattag ttgttaaagc	11700
aatggaagga tttgagagga ttgcctctaa ttttaaaga agttctactg tggataaaat	11760
gctttcaaac agtatcacat gctacagagg aatcttttat gaaagaaaga gttaatctat	11820
gtggcaaac tcatgttgc ctcattttta aaattactac agccaccaa ccttcagcaa	11880
ccaccactct gatcagtcag catccactaa cgttgaagca aggcctcca ccagcaaaaa	11940
agtttacaac accctgaagg ctcagatgat tgttagcatt tttcagcaa aaattctttt	12000
taaattaaaa tgtatacatt gttatttttag acataagact attgtacaca taatagacta	12060
cagtatagtg taaacataac ttttatatgc tgggaaacca aacaaaattg tatgactcac	12120
tgtattgtga tacttgcttt actgcagtgg aaccaaacc acagtatctc tgaggatgc	12180
ctgcaataaa ttatgcaatc attatcacta tctaattcta gaatattttc atcattgcca	12240
aaagaaatat tctacccatt agcagtaact ctttattccc catcactagc ctctggcagc	12300
cactattctg cattctgctt tctgtctcta ggaatttgc tattctggac atttcacatc	12360
tgtottgtat ataattcata tggatgatat gcagcttttt gtattgatct tgtttgcctt	12420
agtataatgt ttttaaaatt aatccatatg ataacaggag ttagtatttc atttctcttc	12480
atggctcaat aaaattctgt tgtatggata tgccacattt tgtttatcca ttcacatt	12540
tctggacatt tgggttttcc attgtttggc tatgcaagtt tttatacaat tgtcttgata	12600
tgttcctagt agtcaaattg ttggattata tggtcactct gttaaacttt ttgagaaact	12660
gcaaactgtt tctaagagg ctgcaccatt tgcgtttcta tcagcagtta aggcctgat	12720
ttttctactt tctcaccaaa gcttgttatc atctaacttt ttattctagc tatctctgtg	12780
ggtgtgaagt agtatctcat agtgatactg attggcattt ccttgatgac taatgatgtc	12840
aagcatcttt tcattattgg ctgttattat cagccatttt atatatcttc ttttgagaa	12900
ttgtttattc aaatctttca ccactttta aattggatta tttgtctttt catTTTTATA	12960

gttgtaagag ttctttatat gctctggatc ttagaccttt atcagatatt atattttttc	13020
ctcccatcat ttgtattggt ttttattttc ttgatagtgt cctttgaagg acatttttaa	13080
cttttatgaa gtccaattca tttactcttg ttgccatgt ttttgttttc atatcaaaga	13140
aactattgct taatccaaga caacaaagat ttacatctat gttttattct aagagcttta	13200
tagtttcagt ctacatggt ggtctttgat tcatattgag ttaatttatg tacgtgggtg	13260
gaggtagggg tocaacttca ttctttttca tgtggctata cagttgttcc tgcatctgat	13320
attgaaaatt atattttccc tcattgaatg tctggacacc cttgttgaaa ataaattgaa	13380
ctcaaatgta tgggtttatt tctgacctct ccatggtaat ccattgatat ataacccta	13440
tgccaggacc agacagtctc aattactgta gcttgggtgt tagttttgaa atcagttttg	13500
tctttcaatt atgtttttat tttcttaaaa tcattttatac tgatgaaatt gctgatattt	13560
attttatgga ttgactacct ttttttaggg attagtatat taaatagctt tataatttaa	13620
atgcaatcta aatctctctg gtgatgtcat atctctgagc aattactaaa ccatgtgact	13680
ccatatacta gtaagtatgg tcacgtgagt ggcatggaca gaagtaatga cagactgtag	13740
agaagtgggtg gggagcttaa gagtattctc ttccctatag ctctcaagat ccgttttcat	13800
tctcccatga gattttgatg atatgtctcat catttggtaa gagcacatga taatatatta	13860
agtataatgt tattgattta tttagagaca gagtctcact ccaccacca ggctggagtg	13920
cactggtgtg ttcttagctc attgaaatct ccacctcca ggttcaagca attcttgtgc	13980
ttctgcctac caagtagcta ggattacagg catgtgccac cacaccagc taatttttgt	14040
attttttagta gagatgggtt ttggccatgt tggccaggct gttctcaaac tctgacctc	14100
aagtgatctg cctgcttcag cctctcgaag tgctgggatt acaggcatga gtcactgtgc	14160
ttggcctaag tataactctg taattgtcct atctgtttaa aacatcttct cattcataat	14220
tcccttattt tottactttt gatataataa tttattttta tgtagtgaac tctatataat	14280
aaaatttcag atggttcaat ttgggcacca aggtgggagg gatcagggac tgggtgtgaaa	14340
ttgatacaga aatagttttc ctataaagcc acaaataagt gatacttga gaagaaagaa	14400
cttgtcttct ccccttgaat aatcttggca tcctcatcaa acatcacttc accagagatg	14460
tatgggttta tttctggact ctccaattcc attttgttca tctgtatata tgcctgggt	14520
cagtacccaa ctgtctttat tactctttct ttggataagt ttgaaatcgg gaaatatgaa	14580
tcattttact tttttttttt ttgagattgt tttgggtcat gcataaacta atttgggacc	14640
atcattttcg taataatggt taaaaatgct tgtgggtccat gaacatggga tttttgttcc	14700
atttatttgt atcttttaaa ttttctttta acaatatatt atagttttca gaatataggt	14760
tttaccttct ttttgttaaa tttattctta agtatcttat gtctctttaa tgctattgca	14820
aatggaattt tttctttatt ttaaaattat ctatgatttc taactctcca ctcttgtat	14880

ES 2 626 965 T3

acttacctaa gtatgtgtct tatttccccg tactagtcca tatgtatatt aaggacagat	14940
tttatgtttg agtcatcttt gtatctcaca gactattagc ccagcatctt acacgtagta	15000
gtttttcaaa tgtttaatta ataatttatg gattgttaat caacaccata aattaatgaa	15060
aaccacagagc taattttgaa taatctagga agcctgtttt tttaacatat gttctttgga	15120
aatttggtat gaattaaata tcagggtactt tttgatatca atatgaacta gttttggatg	15180
ttatacaata ttttttatcc ataaaaaatt attttaccta aatataactc acatggttga	15240
actacataac tcttagtcac cacagcaaag gctgtttcaa aatataaagg ctgctagaaa	15300
tggccaaacg ctttctagga ataactcagt ctaattgtag gcaaatacag ggctatocct	15360
ttattttaag ttgtaaactt ataaatctaa tgactaatcg gttataatat actttcacia	15420
cttccaatat ctttaactgt gactctattc cagaggcttt cacagattca acttctgtct	15480
ttgcactgac agctctcata tagcctgagg tctacatttc tcccattaac tctaggacca	15540
tttaattcaa atatctagta gatattctta ccagatgta ctatggcacc tcatgcataa	15600
tagtcaacta attgccatca catttagcct gttcctgctt ctgtattctc tatcttaggt	15660
aatttttagca ttttcttagt ctttcaattc tgaaagccta gaatcatctt tgatggcctt	15720
catctcatcc atcaccaaat tctatagttt aatatatcat cttaacacct gtattatcca	15780
tctattctat agacttctac tactagtctt agttcaagta gttgtcagat ctcaccggga	15840
ccacttctgc agctgtcagt gggccctgac taaccttctt gcctcccctg tgcactctggc	15900
ctttttaatg atgcttgagt tatctgtccc gattcaaato tgttaccatt tttcttcttt	15960
ttaaaaactc tttaatgaag tatctctccc ccagcaccta tcaggatttg gtcttgcat	16020
tgattgggtt gctaacagaa gtagccaaag aaggatcaaa ttctagccaa atattgcttc	16080
aaaaatatgt gttaaataat ggacaatgtt taaataattg tagttaacaa ataaggaaaa	16140
tgtaaattga ttacaataaa aattagtttt ttaatatcaa tttatgctag agtaaaatat	16200
aaatttctg tttatatgac tcagtagcat gactaatcag ttgcaattta acaagagaca	16260
ttgcttttta agaggcaagg ctttttggtt tatgaataac ttttttctag ttataaaaaat	16320
taaagaaaaa tagactaatt aaaagataga gactgcctga gtagatttta aaaaccctac	16380
tttacgttgc ctaaaagaaa cctactttaa atataaagat acatatagat tgaaagtaaa	16440
aggatgggga atgatacact atgttaacac taatcaaaat gggagtagct atattcattt	16500
cagtcaaagt caacttcaga gcaaggcgga ctatcatgga tataaagagg gtgcattaca	16560
taataataaa gggccaatta tccaagaaga cataagaatc cttgctctgt acatatctaa	16620
aaacagcatc aaactctgtg aagcaaaaac tgataaactg caagaaatac atgtatctat	16680
tattatagtt ggaaacttca cagccttctg tcagtaattg acagattcag caggagggaa	16740

ES 2 626 965 T3

atcagtaagg ttacagatga acttgaaaagc accataaatc aactggatct aattgacagt	16800
tataaaatac ttcatacaaac aacagcataa tacacatttt tctcagactc acatggaata	16860
ttccccaaaa ttgaacatgt actgagccgt aaaacacacc ttaacaaatt tttataaagt	16920
acaagtcatg cacaacatgc tctcaacca aatgtaattg aagtagaaat caataaaata	16980
agaaaaatag gtggaaaatt cccaaatatt tggaaattaa aaacacaatt tttgataaca	17040
tatgggtcaa acaaaatgtc tcaaaagaaa ttttaaaata ttttgaatta aatgaaaaga	17100
aaatagatat ttgcatgata cagtggagagc agtgcttagg gtattaaatg catagaaaga	17160
aaagaaaaag atataaaatc aatagtctaa tcttccacct taggaaaaca gaaatgagaa	17220
agaaaaattaa aactaaatta atcagaagaa aataaataat gaaattagag atgaaattga	17280
gaacaagaaa ttagtagagg aaaatcaatg aaacccaaaac tggttctttg aaaagatcaa	17340
taaaattaat aagcctccag ccaggctgac cagcaaaata agaaacaaga cacaaactac	17400
tactatcaga agtgaaaaga gagccatcac tactgattcc atggatatta taaagataat	17460
gaggtaaaag tattttgatg gttaatttta tgcattaact tatcttgcc aaggaacacc	17520
aaggattgcc agcagccacc aaaatctagg agaaagtcac gaagtggttt caccacagag	17580
cctccaaaag gaaccaaccc tgccaacact ttgatgtcag acttatggct tccagaactc	17640
tgagagacta aatttctggt gttttaagcc accctgttca tggacatttg ttatagaagc	17700
cctaggaaac tcaaataaat ggtgacaaaa gtggacaaca tcctgaaaaa aaattcacta	17760
acactccact ttgaagagag gccgtggaaa tgtctactgg ggaagagcaa gtgaattggg	17820
gaaatgaccc cttaaataatg tagtctctat gaaagcaaa acacctcttt ctcaagtggg	17880
aggaaacttg aagaccaaat gagcactctt tcctcatgca ggccagctca ccatacacca	17940
tgatgcactt taacaaaagg taaattgtta aaaagagagc acagtgttaa taacagggaa	18000
ggctatgcat gtgtggggac agagagtatc tgtgggaaaa aaaacagttt tcttattctc	18060
tccctcaaca acaatcaaca taggagactt ctatgaccaa atgtgtgaga gtttttttcc	18120
tcatattcta agcaaagaat caattctgca aaggacacaa gctggctgtc aattcaatta	18180
tgacactatc tatctgaaga cagcaccaca tagcacaggt tgaggctgtc ttcatgactc	18240
ctccttcccc ctocaccccc atttcagatg ccaatcacaa accctaggat gtctaacctg	18300
tgcttctgac caactggctg tacaatgggg atcccacaac ctgctccttg ggtttaacta	18360
atttgctaga gcagctctca gaacttgggg aaataactaat atttatcatt tcttataaag	18420
gatattacaa aggtacagat gaagagattc atgggcaaga tatgggagaa caggtctgga	18480
gctttcttgc cttctctggg catgccaccc tccaaatacc tccacatgtt cagctatttg	18540
taagctctct ggagagttag gcatgactga ttaaatcatt ggccattggt gatcaacata	18600
accttcagcc cctctcctct ccccaagaagc tgggggatgg ggccgaaagt cccaacctc	18660

ES 2 626 965 T3

tattttatgcc ttgttatcct aggggctggg actggggctg gagctggggg ctgcctaggg	18720
gctgccagat accagtcac tcattagcac agaaaaagac attcctttgg aggtttcaag	18780
gattttatgg gttgtgtgtc aggaatctgg gacaaagacc aaacatacag tcatacgaca	18840
caatgtttca gtcaatgagg gactgcatat accatgatgg ccccataaga ttataatgga	18900
gttgcaatat tcatattgcc tagtgacatc atatctgtgg taatgtctta gaatgcatta	18960
ctcacatgtt tgtgatgata ctgatgtaaa caaaccatt gcactgccag tcatataaag	19020
gtatagcaca gtagtgttca gtaatgtcct aggccttcac attcactcat ggctcactca	19080
ctgactcatc cagagcaact tgcagttctg caagctocat tcatggaagg tgcctatac	19140
aagtgtacta tttttaatat tttataccat atttttactg tacctgttct atatttagat	19200
atgttttagac acacaaatac ttaccattgt gttattatta tctatttagt gcatgctatg	19260
caggtttgta gcctgagagc aatagactat accttatagc ctaggtatgt aataggctat	19320
accatttagg tttgggttct atgatgtttg tggatgatg aaatcatcta atggcaccat	19380
tacaatgaca catttctcat aatatatccc ctatcattaa gtgacacata actgtatttc	19440
acagtatcac aatgtacatg aggaatctct ataccttctt ctcatttttt tgtggacct	19500
aaattgctct ataaaaatgt ctttaataaa aagagagaaa gaggacagtc cctgtccacc	19560
aacaaaattg accacagggt ttccacttc tcagtgcact accattgcc	19620
cgcatatagc tgtgttccca ggctttccaa gagcacacag agcagataat actgtggctt	19680
cacttagaaa ttcaacagag aagtgactgt gataaagtga aagaggatca tgagatatgg	19740
agtcaaataa atatcagcac agagtgggtcc actttaaat taagatgaaa ataacataca	19800
acgatacaga aatgccacag caaaataaaa agactaaaag aaacctagaa tataagcatc	19860
cattctggaa gggggcagac acgaagaaac agaataaaaa ctttcatttg tacttcacgc	19920
catagtttta aagtacacat gaattttaca acagaatatc aaagagtagt tgataaaaga	19980
atagaatgag atgaaaaaat attatacaac caaggaaata cattgaaatc caaaattatg	20040
cactccctcc atttttagat tgacaaaagt gttagcaaca acaagaagaa tgaacaaaaa	20100
atatgaaata gatttggtat aatcaccata aatgcacagt aaaaatacaa ataccaaa	20160
gttgctgaaa caataaaaga taagaagaga tgatagtgat ccattttatg aataattggt	20220
cctaccaaaag aaaattcatc gaatggaaga ataaaacaac ctatgataga ggaaattttt	20280
tccacaaatt gaggcaaat ggaatgaaca gtgctaggta gtatatcatg tactataaaa	20340
attgattcaa catgattggt actaagttat atcttgaaa agtgactgaa tttcaagagc	20400
aaggaagaat aattctaaag gtggaaatgg caagtcagtt ggaggagaat cagagtggct	20460
tcagattttt cacatctaaa tgcaaaagat aatggaataa tgtctacaaa attctgagag	20520

ES 2 626 965 T3

ataaaaatgt ggctcagaat ttgataccta gacaagatgt tgttcaaata taaagtgcac	20580
aggcagaaat ttatgtatgt cagaatttag gcaatagaac actcatgagc cttttcaagg	20640
agaagatgga gggggagggg agctactgga tataaaatcc aaccaaccaa gagaaaagtg	20700
aagacactgt agtaaaaggt caattgatag cacaaaattc acttccttgt agaattagag	20760
tagcctcttc aaaatatatt atattctttt attttcctca tggttcttgc tactgtctca	20820
aattatcata tttttaggac agagactctc tgtcttgata atccttgat cccaccatc	20880
tagaatgtta cctggtacag acaagacctc tcataaatat ttattgactg actgagtga	20940
tgaacatagt ttacattaaa aaaaacttaa atgttatttt aaagttataa aattacagt	21000
tagcataaaa ttatatgtta tatcgtgtat atagtataat tcaaaattat gttgtaaaga	21060
tgttgatata cataagtac tgtgttagac acttctggct gccatatcaa agaaccatgg	21120
actttggtac tttggtggct tataaacaag agaaatttat tcctcacagt tctggaggct	21180
ggaagtccag gattggggtg gcatatggtt gggttctggt gaaggacctc ttccagggtg	21240
tggactacca gcttctcata tcttcacgtg gcagaatgtg aaattttcag atggctagag	21300
agctctctgg tgtttcttta taaggcacta ccaccattca ttagagggtc accttcatga	21360
cttaattacc tccgaaggc ctcaactttct aacgacaaca cattgggggt taggatttca	21420
acatatgaat ttcgaggaga cacaaatgtt cagttcataa cagtgcatt ttaaaatcat	21480
tatatgactt atagtcttca ccatattggc tctatcagt acttctcact attggtttat	21540
gtgctactca tatatttact tgcagtttac ctaatggctc gcttattttt gcttaaccag	21600
gtggtgttta gagttatgct ctcaaacag aacactctct tctgacagtt tggtttatca	21660
tacttggctg ctttgcttta catatttctt taataaatct ttatctttga tctgcctgtt	21720
accacccac ttcagctcac tagaatcttc gaatatatcc atctcatact tcatctctca	21780
aattgtctca ttaatcacag gttatatagt tgaaattgat atttaaagtt caagtaaata	21840
gttataaagt acagcatata agcattttgt attataaatt tacagttgcc acatatgtta	21900
attggttaatt agatcgctgc ttgtaggatg gtatataacc attactgcat attaacctta	21960
agactaatga gtgagagctg ggccatgatg gctgactaga cacagttgca gttggaggcc	22020
tccaccgaga ataacaaaaa cagcaagtga atcctgtgct ggcaactaag gtatccagg	22080
tctctcattt ggactgacta ggtggttggt gcaactgaca gaaagcaaag aaatcagagt	22140
ggagtaatgg cccacctgca gggggttaagt gggactccca tccccagcca agggaggcag	22200
tgagtgattg gccatcctgc ccaggaaacc atatttttcc gtggatgggt gcaacctgca	22260
aatcaggaga ttcccatcat aagccacac caaaagggcc ttgggttcca agcacagagc	22320
agtgcataat ctctcagtgg ccactgggct ggggtctgcc taagactaca gagttcctag	22380
agggaagggt agccaccatc gctatggcta cctgctgcct aagatgactg aacttagaaa	22440

ES 2 626 965 T3

aggggcagca accatcactg cagctccagt ctgccttttc ccctgctggt gccagagata	22500
ttgggtggtt cagatccagg aggaattctc cacagtgcaa cacagcagct gtggcagata	22560
atcaccagac tgcctcttta ggctgcaccc ggacccatcc atcttcactg catgtggcct	22620
ccctctggga atttcatcat ctccagccag gggtttacgg acagagctct gatacccctg	22680
ggatggagct tctgggggga ggagcggctg ttgtctctgt ggatcagcag acttagtctt	22740
ttccccgctg gctctgagga atccaggcag ttccagacgag tgggattcca gccagagtgc	22800
ttcattaagt gggctcttga tctgtttctc ctgactgggt gagaccaccc ccaacagggg	22860
tcaccagata ctttatatag agacattccc actaacatga agtcaataac cctctgggat	22920
ggagctccca gaggaaggag cagtaagcca tctttgctgt tgcgcagcct ccactggtga	22980
cacccccagg ggtgggagag acccaggcaa atagggctctg gagtgaaccc ccagcaactg	23040
acaggagcct tatggaagag gggcctgact gttaaaagaa aagcaaacag aaagcaacaa	23100
caacaacagc atcaacaaaa aggcacccac agaaacccca tccaaaggctc agcagcctca	23160
aagatcaaag gtagataacc tcagcaagat gagaaacagt caatgaaaaa aactgacaa	23220
ctcaaaagcc agagtacctc ttcttgaaat gatcgcaaca cttttccaac aaggcacaga	23280
actgggctga ggctgagatg gataaactgg cagaagtagg cttcagaagg tgggtaataa	23340
tgaacttcac tgagccaaag gagcatgtcc taacccaatg caaagaagtt aagaaccatg	23400
ataaaacatt atagaagctg ttaaccagaa taatgtttag agagaaacat aatgacctg	23460
atggagctga aaaatacaac acaagaactt cccaatgcaa ccacagggtat caatagctga	23520
atagatcaag tggaggaaaag cacttcagaa cttgaggact atcttgctga aataagacac	23580
aaaattagag aaaaaaggca tgaagaagaa tgaacagaac ctgtgagaac tatgggatta	23640
tgtaaaccca caaacctac gcctgattgg ggtacgtgaa agagatgggg agaattgaac	23700
taacttgga aacatgcttt aggatcatcat ccaggagaac ttcctcaacc tagcaagaca	23760
gggcaacagt caaatcagg aagtacagag agccccagta agatacgcca tgagaagaac	23820
cactccaaga cacatgatca tcagattctc caaggttgaa atgaaggaaa aaaatattaa	23880
gggcagccag agagaaaggc caggtcacct acaagggaaa gcccatcgga ataacagcaa	23940
acctctcagc agaaacccta caagccagaa gagattgggg gccaatattc aacactctta	24000
aaagaaaaat gtttctaacc agaatttcat atccagtga actaagcttc ataagcaag	24060
gagaaataaa atcctttcca gacaggcaaa tgctgaggaa atttgtcatc accaggcctg	24120
ccatgcaaga gttactgaag gaagcactaa atatggaaag gaaaaatgat taccagccac	24180
tacaaaaaca cactgaagta cacagaccaa tgatactatg aagcaactac atcaacaagt	24240
ctgtaaaata accagctagc atcatggtga caagatcaac tgcacacata ggaatattaa	24300

ES 2 626 965 T3

ccttaaatgt	aaatggccta	aatgccccaa	ttaaaaggca	cagagtggca	agctggataa	24360
agagtcaagg	tccactagt	agctgtat	aaagagacaca	tctcatgtac	aaagacacat	24420
ataggctcaa	aatagtaaaa	tctaccgagc	aaatggaaaa	cagaaaaaat	caggggttgc	24480
aatcctagtt	tctgacaaaa	cagactttta	accaataaag	atcaaaaaag	ataaaggcat	24540
tacataattg	taaagggttc	aattcaacaa	gaagagctaa	catcctaaat	atatatgcac	24600
ccaatacagg	agcacctaga	ttcataaaac	atattcttag	agacatacaa	agagacttag	24660
actcccacag	aataatagtg	agagaattta	acactgcact	gtcaatatta	gacagatcat	24720
tgaggcgagaa	aattaacaag	gatatctcagg	aattgaactc	agctctggat	caagtggacc	24780
tgatagatat	ctacagaact	ctccacccca	aaataacaga	atatacat	ttcttggcac	24840
cacatggcac	ttactgtaaa	atcaaccaca	taattggatg	taaaacactc	ctcagcaaat	24900
gccaaagaac	tgaaatcaca	acaaacagtc	tcttagacca	cagtgcatac	aaattagaac	24960
tcaattttta	ggaactcact	caaaagcata	caattacatg	gaaattgaac	aacccgatcc	25020
tgaatgactc	ctcggtaaat	aatgaactta	aggcacaagt	caggaagttc	tttgaaatca	25080
atgaaaacaa	agaggcagtg	tgccagaatc	tctggaatgc	agctacagca	gtgttaagcg	25140
agaaatttat	aaaactaaat	gtccacatta	aaaagctaga	aagatctcta	gtcaacatcc	25200
taacatcaca	atgaaaagaa	ctagagaacc	aaggggcaaac	aaaccacaaa	gctagcagaa	25260
gacaagaaat	aaccaagatc	agaaaagaat	tgaagcagat	gtagacataa	aaaacccttc	25320
aaaatattta	tgaatccaga	agctggtttt	tgaaaaaaat	taataaaaca	gactgctagt	25380
tagactaata	aagaagaaaa	gggagaagaa	tcaaatatac	acaataaaac	gataagataa	25440
atatcatcac	tgacccacaca	gaaatacaaa	caaccatcag	agaataccat	aaacacctct	25500
atgcaaataa	attagaaaat	ctagaagaaa	tggtataaatt	cctggacaga	tatatactcc	25560
caagactgaa	ccaggaagaa	gttgaatcct	tgaataggcg	aataacaagt	tctgaaattg	25620
aggcagtaat	aaatagcctg	ccaaccaaga	aaaccgcgca	ccagacagat	ttagagctga	25680
attctaccag	aggtacaaag	aggagctggt	accatttttt	ctgaaattat	tccaaacaat	25740
tgaaaaggag	ggactcctca	ctaactcatt	ttatgaagcc	agcatcattc	tcacacccaa	25800
acctggcaga	gatactacaa	aaaaagaaaa	cttcaggcca	acatctctga	tgaacgtcaa	25860
tacaaaaatc	ttcggtaaaa	tactgccaaa	ccaaatccag	gagcacatcg	aaaagcttat	25920
ccaccatgat	caagttggct	tcatctctgg	gatgtaaggc	tggtgcaaca	tacaaaaatc	25980
aataaatgta	attcatcaca	taaactgaac	taaagacaaa	aaccacttga	ttatctcaat	26040
agatgtagaa	aaggcctttg	ataaaattca	acatcccccc	atgttaaaaa	ctctcaataa	26100
actagatatt	gatggaacat	acctcaaaaat	aacaagagcc	atttatgaca	aaccacacgc	26160
caatatcata	ctgaatggac	aaaagctgga	agcattcctc	tagaaaaacta	gcacaagaca	26220

ES 2 626 965 T3

aggatgccca ctctcaccac tcctgttcaa catagtattg gaagttcttg ccaggccaat	26280
caggcaaaag aaacaaataa aggtaggcaa ataggaagac aggaagtcaa actgtttgcc	26340
gatgatgtga ttttataatc agaaaacccc attgtctcag cccaaaagct tcttaagctg	26400
ataagcaact tcagcaaaat ctcaagaatac aaaatcaatg tgcaaaaatc acaagcattc	26460
ctatacacca acaatacaca aggagaaagc aaaatcatga atgaactccc atttacaatt	26520
gctaaaaaga ggataaaata cttaggaata cagctaacaa gggcaagtga agacctctca	26580
gggagaaata caaaccactg ctcaagtata tcagagagga cacaacaaa tgaaaaaaca	26640
tgatcatgctc atggatagga agaatacaaca ttgtgaaaat ggcatactg cccaaagtaa	26700
tttatagatc caatgctact ccatttaaat taccattaac attcttccca gaattagaaa	26760
aaactaccat aaaattcata tggaccacga aaagagccag tattgtcaag acaatcctaa	26820
gcaaaaagaa caaagctgga ggcaccatgc taccacactt caaactacat tctacaaggc	26880
tacagcaacc aaaatagcac agtactcata caaaaacaga cacgtagtcc aatggaaaag	26940
aatagagacc tcacaaagaa gaccacatat ctacagccat ccgatctttg acaaacctga	27000
caaaaacaag caatggggaa aggattccct atttaataaa tgtttcctta atattccatt	27060
attttaacaa tttattaagc atctgctaata agtaatctgt caactcaaat ctgaatgatg	27120
tattcccctc ttcaagaact ctagtgaact agagtggaaat aacaatttta atgggacttt	27180
gaagaatgta tagttcttaa ggaggcaaaa atgaaaggga atgccatttc atcagagagg	27240
actatttgag tcaaagcttc gaatcctgcc tttccatgca attttgcatg catttatgaa	27300
atggctgtta aagattgtgt gcaagctgtt aaataatgag cacaggtata aaaaagacca	27360
gtttaccaga ctatgagggt tagttttgaa agagagctag actcttaaat aaagaattgc	27420
aatgcaatgg gataatgctg ataattacag ttgaaaatgt ttagggatac caactaattt	27480
gacctggggg cttggtaatt agatttaagt caatggcccc atgtagctct agaggagatt	27540
tggaatgtag aaagttggaa ggtagggtat ggctagattt tgcaagacct tacataccag	27600
gccgaagaat gtgaacttga tctttaggac tatataataa ggagcgatca ggctttttaa	27660
ctgcagcagt gtagaattaa atctgggatt tagaaagata attcatatgc gccatataaa	27720
ataaatttgt gatgaaaagc attcagaaag ataggttatt tcagcattcg tagttggcac	27780
tgttgagtat ggcattgttc tttttaaaaa ccatagtaaa atttacagat ggcagctgat	27840
gtcctctgaa agtttgaggag tatgtgattg atgatattgt cattcaatca gtaattttta	27900
ttacatgaaa atacaatgga aaactcaaag attgataaaa tatagttctt gcattaggaa	27960
caagcaataa aaaggcagta gtgaatgcat ggagtcctta aaggtagttt cccaaaagga	28020
agagtaaaac tgaaatggcc cccagcacct ggagagaaaa aggagaaact gcaagttgga	28080

ES 2 626 965 T3

gcaatgagat gaatgctaata gccacaacat aattacaaaag tccgtcctag tgaagaagga	28140
aggcactttc agattgccct tttttatagg tgctgttgt tgtcaaggcc tgttctcata	28200
cctggccaga ctccattaa gtctgtgcat tcaactttga ggacaatgat gcgtctaata	28260
ctcccaggcc tgaatagcta ttttatgaaa attactatat tggatTTTT atttgTTTTg	28320
aaccacatc tatgcctgca ttagatatta taaactttat tatctagctt ctttaccatg	28380
tgcagataga ggtgaatctc aactagacaa ccgatgaaga cattgtcgat cacataatga	28440
taatatTTgt gcttcagttg tttttctctt aatgggtgctt attatgcagg ttattaattc	28500
aaagaccatc attgggtattg aggaatgtga gagtaggaat gtcatttata gagatgaaaa	28560
gtttctattc accatgaaga tcacagatgt tttcatctgc cagggagtaa tttatactgc	28620
atctacttat gttatgacct gtgtggacct tgtgtcaata ttgaatctga atatgccact	28680
tgctagctat gtgacattgg ataaattact taatccttct gtgccttagt ttcttattt	28740
ctaaagtggg gataaaatta ggaccatac ttcatagggt tattttaaat aaattaaatg	28800
ggctaataata tgtaaagctc atggaacagt gcctggaact taagcattca acaagtcata	28860
gttcttgtca tattattaat gttagaaata atgtctgcaa caatgctctc taaatttcct	28920
atctcacatc cttaagaaca gatgcaaata aaaacctgta atatttgaaa atggctagaa	28980
attgtgtgat ttatgagagc aaaattcaaa catacacaat atgattttgc attcacttta	29040
gtccccctct atccaacatt tcagcttctg tggtttcagt tacccaaaaa tcaatgaagg	29100
ttcaaaaaac ttctatggaa acttccagaa ataattcgta aattttaaat tgtgtgccgt	29160
tctgagtagc atgatgaaat ctgacctgt ctactctat cccatccaag gggatgaatca	29220
tccctttgtc tagcagaacc gggtgtgga tgcacctgc ccattagtct catagtagcc	29280
ttttagatta tcagattggc tgcagaggta tctcagtgt tatgttcaag tcattottac	29340
tttacttcat aatggcccca aaaagcaaga gtatgatgc tagaatattg tcataattgc	29400
tctatttcat tattaggtat tgttattaat ctcttactgt gcctaattta taaattaaag	29460
ttttatcatt ggtatgtatg cataggaaga aaagtaccgc atatataggg tctggtacca	29520
tgtatggtct caggcatcca ctggtggcct tggaaagtat cctccaagga taaggggtac	29580
tactgtagag aatgtagaag tggctattta ataaccacta aatatttatt tagcatggaa	29640
gtgtttgaag taaaatctta cacagaggtc cagtgaagtc ccaagccctg actatcctgt	29700
atcatcctta cgttacttc taagcgcgcc ccagttacc ttatgaaac ctaggaactac	29760
atggaatatg atctatgaaa accactgcc tagtccaatg tactcatttt gcttatgaga	29820
aaattcaagg agaggttaca gtaagtcagt aaaacgctac aggaagaaaa aggactggaa	29880
atgaaatgct ttggtcagag tccccacttt gcccttttgg ctatgagatg ttggacaatt	29940
cagttaactg cttgaaagcc tgatttttcc aattagaatt ttgattttca taatctctga	30000

gatccattcc tgctgtaaaa ctattcaatg tcagaaatgc acacagtcac ccacaaactc	30060
tagtttggtg ttcttttcat tgcactgatg tagaagtatc gactacttag gagaacccaa	30120
gaatgaatgc cctggatgaa ttccataata acctttctgc acatccagag taggatatgt	30180
ataattttgt gacgtatggc actgtaccaa gtacaggtga atatgccgtc aggttttcaa	30240
tagttatgca gtgtgtgtat ttaacatgaa cactgatagc taggcaaatc tgccaattgt	30300
tgaatcatat agttcctgga acaccatttc ttatcccaa acttatataa ccacacctgg	30360
attaaagtaa attaataaaa tactacgttg tgtacctaag gtgtgttggg aaagctggaa	30420
aaggcaactc atgaataaaa aatatatatt acctccagaa aaataaatgt aatgcataca	30480
caactttaca caagttaaag aatgggttta acaactaaga tttgttcatt accttttcat	30540
gagacattct tttgttctgt attcattaca ttattagatt ttctagttaa tttcaccaat	30600
tgatttttct taagttgagc ttcatcagag aaattctgta gaggtatttt cacaaatgaa	30660
aactcacaat cacaagtttt ctaactcttt tgcataaaaa agcactgagg acactttcat	30720
gatgatatta ttctgaaaca ccatatttaa gaatatagtc atttttattc tttgtttgtt	30780
ctttatgtcc taatgttctc tacagtggat tccatcaata ttaattgta aaatattaac	30840
tttctatttc tgccattgtt ttatgtacca cagagacatg tattagaaaa cagcgtatgt	30900
tatgggtgta agttaaatga gaagcacagt gccataaat tgcacgagaa ttgctttact	30960
tgggctattc ttggctatag gaaggactgg gaaattaata tagtcacgtt tttatagatg	31020
cagagctttt attaattaac atacagttgt taattagtag tatatgttca cctttgttat	31080
taacataaaa tttagtacaa aacacttttg ggatattaaa ttttggattt aaatatgtcc	31140
tatttcatac atgttagaat ataattaata tatacttatt gtcatacaaa agaataaatg	31200
ctaaagtcaa aaaattccag gtactttttt tcttctctgt taacctagca atgttgggca	31260
ttagatgaag aagaggcaag gctacagggg tagataagga tctgcagctc tagtctttgc	31320
aaatacttgg tatctcttgc ctctcctaaa cttaggcatt gaaaattatt ataagtaatg	31380
aaatccaaaa tgttagatag ggtaaacaca gttgaactca caaatatatg ttttttttct	31440
tttctctctc tcttttggtg gaaaatgtag aacatgatta ataagggttg agtttttctt	31500
ttataatttt tttcacagtg gcgttccaaa ctaaagaatg cttgtttacc taatatggcc	31560
aaattggagc cagtaccttc attcagctag atttaccoca gttgcatatt tgcaatgagg	31620
cagaattcct acagacagcc ttcttcttga tttttctgcc tttgttcctc ctcacactgt	31680
gtttctccca taattcacat ctacctctc cctaattggc ttctccagtc aaagtggata	31740
agcatctcag tcagaaatac attatgagaa cttcccaaac atgtactaat cgccacaaac	31800
caaggctcag atcatgccat atcgtgtctc aacaactttc cttaggttac cactcactgg	31860

ES 2 626 965 T3

ctattgcagg actaattcct tatgtgggca ttggagaagg aaaatctgtt ctttacattt	31920
ctagcctact tgccactctg tattgcccoct tacacgccca gcaccacaac caaattggat	31980
tacttactgt ttccaaaata tgetccacat ttttgtacct cagtgccttt gctgttttct	32040
cattgtggaa ttttctactt cccctgtctt gctccacaaa tcttcccgca cccaaattta	32100
aagacagcag gaattgaata acatcctttg ttcaataccg ttcgttatga cattgatgag	32160
aaaaaagtcc atttctggcc ctggaccact gtctgtgtag agttagcaca ttctccccgt	32220
gtctgtgtgg gttttctctg ggtactttgg tttcctccca catcccaaag acgtgccac	32280
tgggtgaatg ggtatgtcga catggtccta gtctgagtgt aggtgtgtgt gaatgcaccc	32340
tgtgatcgag ggtgtcctat ccaggactgg tccgtgcttt gtaatctgag ctgctgagat	32400
agactccagc cacctgaact agaataagca gtttggaaaag tgaccctgaa ctagaataag	32460
cagtttgtaa aatgaacaaa tcaatcaatg taaattattg tcaataaaaa atttgtaaag	32520
taaatggtca ttatacaaat acacaacaat aaatgatgca agacgaaggt gctcatccag	32580
ctgtgagtca gccttacttg tttgtgattc ttttttaact gtgtgggtga agtgctcctg	32640
acagttttag ctttgcaaac acttatttct tgacttaatc caccaccact atgaccatcg	32700
acactcactg atttacaaaa acatgggtaa ttatcttggt tttgttaatc tttcttaaat	32760
gtatgtgtag ctcatattta attcagtgtt taatattaga aatgtttggg gtcttcattt	32820
agaaatttgg cgatgttttt gtgatgagaa atatgccaca ggatcttaac tcttttttat	32880
atcaattaac ctacggtaaa attggtttct ttgtacaaca gtttacttaa agtcgcagtt	32940
tccaagaacc tatccgtgat gttagatgag gacttactgt gccatttaag gtcaagttca	33000
ggttctactt tattcataac gcaagtcaaa agtagtctta ctgttgcaact ttatcttgaa	33060
cactattaag gaaggatatca ttctatatatt tatgcataaa atctgaatat gcatatacat	33120
tcaatatttt ttttaaagta gacatgtaaa tgactaagca aacaaaatgt attacaggct	33180
atgtcatgtg gtcagggctt aggattcaga aaataatatg ttgtcttgaa ttttgctagc	33240
acttatattg tcaactcttc tattaaattc tgttgattga aaattttgaa tcaagctcac	33300
attacttata tgacaaattc gggtaataga aaaagcatgg gctttgtaac caggcaaacc	33360
agtatttgca tgctagccct gccaatcatt agtttttcca cttagtgttt ttgtgaatct	33420
ggtttctttg ggattgtgga gtgtaatgat agtgacagtt gttagatatt gcttgcaactg	33480
tccattattc taggaagaaa gtttcttgga ataggaaata taactgattg ttttccaca	33540
ggagaagaag gcacttcctc tctcttttgg ggctagaaat gacttacttt aaaaatctca	33600
gttaagagag gactaaagct gttccaatgt tatgattgta tttccctaac tatgtgaagg	33660
tacagcagga gcaagccttt catttgtagc agtggtgca acagaaaggg gggcagtttt	33720
tagagcggcc tggcacaggg tattagtttt tgaatcctcc aggcgaaga atgtgtgctt	33780

ES 2 626 965 T3

cctcagcatg	tgtaagtatt	tgtgtcagta	tgctttcatg	tataattagt	agaaaactga	33840
acataaatgg	acttaaacat	taaagagtta	tttaatggcc	tgtataactg	aaaagacccc	33900
agttgaatgc	tttcaactgt	ggcttagaat	ttcaacttaa	tttctttgca	atTTTTTgac	33960
tctgcgtttc	tccatgtggc	attaatcttc	atgttgtggc	ttaccagtag	ccaccagggt	34020
ttctttattc	ttccatatcc	agcagaatga	taattccttt	gcctataatt	aactaagttc	34080
ttagatgtac	tctgattgga	ttatctatga	aaaaatcctt	atgtcagcgg	aagaccagg	34140
tcttaactgc	cttagacctt	gtttaattga	gcaagttgct	ttggtcagag	agatgggata	34200
acctttatTT	acttagtatc	taagtcttag	accaatcaaa	actcaagcca	gagctggaag	34260
tggtattaac	tttcattaaa	aaaattactg	ctaaataatg	gagagagaga	aataggaatg	34320
atatgcaatg	aaaaccacaa	tgtctattgc	gttgggaggt	tttgagctc	caacagccag	34380
gaaacagcta	ggaaaacact	ttctgacata	ataagatctg	tccctctctc	acaaatggag	34440
tggaacatt	agtgattccc	actagagaag	tagctttacc	taggaaagtg	gtgatttcat	34500
gaagttcgtc	atttctatga	cagcaagttg	tggagaccaa	ggagaagaac	ctgaagagtt	34560
tattacagaa	cacacattag	ataacattat	gggaattttc	agaaattaca	tggtgctttc	34620
agaggagttt	atctccatca	gataggaact	taaaggctta	aattataata	atgtgtgtat	34680
aaaaaaagaa	gagtgatttt	attatataat	cactggatag	acaaaactgt	aaagatctcc	34740
tataaagcaa	aaggaaataa	tttgtgtatc	tgtctacata	ctatcttctc	acctatctca	34800
cttgtgtgcg	tgtgcgtgtg	tatgtgtgtg	tgtgtgcgtg	tctttgcata	ttggtctgtg	34860
tatgcatatg	tatatataat	taagagaaga	tgattgatac	catagacaga	gcagagagct	34920
aatctataaa	taataagtgt	ttctgaagag	aaaatagccc	atcaaaacag	aagcaaaagt	34980
tcagaataaa	agagagatat	atctctgtat	taaaatctta	aacttgttga	ttatgactca	35040
agggtaaagag	acaaacacta	ggatatatca	aggtgaattt	tttcaaggaa	gcacccctcc	35100
agtaagagag	gggaaacatg	tcgacaaaag	gatacaatta	ggtagcctc	tatTTTTTTa	35160
ccaatgttta	gctccaattg	accaagctct	actgaatttt	gtgataacta	ctaagttttg	35220
ttactgtggg	ttcacagtct	tagaccagg	caaattttat	tgaatgtacc	agaataata	35280
aagacacaga	taggccagca	agggtactgc	ttctttattc	aataaaaacc	tgaccttaag	35340
attagtcocat	ttggcttttg	ttgccactgc	ttttggtgtt	ttagacatga	agctcttgcc	35400
catgcctatg	tctgaatgg	taaagcctag	gttttcttct	agggttttta	tggttttagg	35460
cctaacattt	aagtctttta	tccatcttga	attatTTTTT	gtatcaggtg	taaggaaggg	35520
atccagtttc	agctttctac	atatggctag	ccagttttcc	cagcaccatt	tattaaatag	35580
ggaatccttt	ccccattgct	tgTTTTTctc	aggtttgtca	aagatcagat	tgttgtagat	35640

ES 2 626 965 T3

gtgtggcatt atttctgagg cctctgttct gttccattgg tctatatctc tgtttttgta	35700
ccagtatcat gttgttttgg ttactgtagc cttgtagtat agtttgaagt caggtagtgt	35760
gatgcctcca gctttgttct tttggcttag gtttgacttg gcgatgtggg ctcttttttg	35820
gttccatatg aacttaaaag tagttttttc caattctgtg aagaaagtca ttggtagctt	35880
gatggggatg gcattgaatc tataaattac cttgggcagt atggccattt tcatgatatt	35940
gattcttcct acccatgagc atggattgtt cttccatttg tttgtatcct cttttatttc	36000
attgagcagt gatttgtagt tctccttgaa gaggtccttc acgtcccttg taagttggat	36060
tcctaggtat tttattctct ttgaagcaat tgtgaatggg agttcactca tgatttggt	36120
ctctgtttgt ctgttatttg tgtataaaaa tgcttgtagt ttttgtacat tgattttgta	36180
tcctgagact ttgctgaagt tgcctatcag ctttaaggaga ttttgggctg agacaatggg	36240
gttttctaga tatacaatca tgcctatcgc aaacagggac aatttgactt cctcttttcc	36300
taattgaata ccctttattt ccttctcctg cctaattgcc ctggccagaa cttccaacac	36360
tgtgttgaat aggagtgggt agagagggca tccctgtctt gtgccagttt tcaaagggaa	36420
tgcttccagt ttttgcccat tcagtatgat attggctgtg ggtttgtcat agatagctct	36480
tatgattttg agatacgtcc catcaatacc taagttattg agagttttta gcatgaaggt	36540
tgttgaattt tgtcaaaggc cttttctgca tctattgaga taatcatgtg gtttttgtct	36600
ttggttctgt ttatatgctg gattacattt attgatttgc gtatattgaa ccagccttgc	36660
atcccaggga tgaagccac ttgatcaagg tggataagct tottgacgtg ctgctggatt	36720
cggtttgcca gtgacaaatg ggatctaatt aaactaaaga gcttctgcac agcaaaagaa	36780
actaccatca gagtgaacag gcaacataca aaatgggaga aaatttttgc aacctactca	36840
tctgacaaag ggctaataac cagaatctac aatgaactca aacaaattta caagaaaaaa	36900
acaaacaccc ccatcaaaaa gtgggcaaag gacatgaaca gacacttctc aaaagaagac	36960
atttatgcag ccaaaaaaca catgaaaaaa tgctcaccat cactggccat cagagaaatg	37020
caaatcaaaa ccacaatgag ataccatctc acaccagtta gaatggcaat cattaaaaag	37080
tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt ggagaaatag gaacactttt aactgttgg	37140
tgggactgta aactagtcca accattgttg aagtcagtgt ggcgattcct cagggatcta	37200
gaactagaaa taccatttta ccagccatc ccattactgg gtatataccc aaagaactat	37260
aaatcatgct gctataaaga cacatgcaca cgtatgttta ttgtggcact attcacaata	37320
gcaaagactt ggaaccaacc caaatgtccg tcaatgatag actggattaa gaaaatgtgg	37380
cacatataca ccatggaata ctatgcagcc atacaaaagg atgagttcat gtcctttgta	37440
gggacgtgga tgaaattgga aatcatcatt ctcatgaaac tatcacaaga acaaaaagcc	37500
aaacaccgca tattctcact cataggtggg aattgaacaa tgagaacaca gggacacagg	37560

ES 2 626 965 T3

aaggggaaca	tcacactctg	gggactggtg	tgaggtgggg	ggagggggag	ggatagcttt	37620
aggagatata	ccaaatgcta	aatgatgagt	taatgggtgc	agcacaccag	catggcacat	37680
gtatacttat	gtaactaacc	tgacattgt	gcacatgtac	cctaaaactt	aaagtataat	37740
aataataaaa	taaaaaagat	tactccattt	gaacaagata	ttaataaata	tcaataatag	37800
agaaatggtg	atataaaaaca	atcactatta	aatgctgcag	tatttggtga	tttctagata	37860
gctattgtaa	atattaaaac	acaaaaataa	cttgtttcac	ctaagcccta	agaatataaa	37920
aagtgcgtgg	ttatgggagg	actgagaaag	ctaaaaagat	gataaatccc	tccctttcat	37980
tagaatgatt	agtggatatg	tatactaatt	agattggtag	agaatataat	tttaataatt	38040
attggaaaac	actcttaaaa	gaattatagt	ctttcaaatt	acaaagaaaa	aggaaaatac	38100
aatgtagtca	cttaaatacc	aaaattatac	caaaattata	aaataaagga	aaaggaacaa	38160
aaagaatatag	aatgactatc	tgacaataaa	tataaattat	gttaaactcc	aaaattaacc	38220
tgattgttca	cactcacaca	cacacactca	cttgttcaca	ctgtatgcac	tatataagag	38280
ataaacacag	acacacacac	acactcactc	acactgtatg	cactatataa	gagataaacc	38340
taaagtaaaa	tatcaaaaat	ttttttaatc	ccttatataa	aattatcaac	tgatcattaa	38400
aagacaaaaa	acttataaga	aagtggataa	gaacagacta	ttcatagaaa	agaagatgca	38460
aattgttaat	taacatgaaa	tgatgttcat	cttcaagtag	ttacaaaaat	gcaaatgtaa	38520
gctataatga	ggcataattt	tttacttctc	aggattggta	aaaatggtaa	agactgatga	38580
catctgatcc	aaataagaat	gtaacagaat	ggcctccttt	atatgctggt	agaagcacaa	38640
attattttaa	aaatacatat	accattttat	tcagcaaato	tcacttttgg	gaactaagtc	38700
tacagaaatg	caagcattaa	tataaaatga	gataacaaac	acatacagat	acacatacaa	38760
agatgtctgt	tacagaattg	ttggtaggag	caaataattg	actattcatc	aataagtatt	38820
gaataatttg	tggaacacac	ttaatgtgga	atattacgca	gttataaaac	aattgttcta	38880
gtatgtttga	cctagaatga	cagtcatgat	ataaagtgag	aatgatacaa	aatcaaagt	38940
gtaatgtata	cactgtgatc	ctatttttta	acaaaatgaa	aaaggaaaat	accctcataa	39000
aaccctatat	atgcatgtat	atatgtgtat	tttctatgcc	tgacagaccta	acacgcatag	39060
gcatagggatg	ctgagctgaa	agtatagagg	tctcatatac	tccttggtgcc	cacagacaaa	39120
tttccccact	atcaacagtt	gctatcacag	tggtacattt	attatgatca	atgactctac	39180
acatcattgt	cacccaaagt	ctatagttta	gattaagatt	cactcttggt	gttgtaacata	39240
ctatgggttt	tgtcaaatgt	cttcaatcca	aattatatta	cagaatagtt	tcactctcct	39300
aacaacttca	ctgttcattc	tttgtgcctc	tcctattcat	ccacttgctc	cctcttaaat	39360
cttgacaaac	cacgaatcct	tttactgtct	ctagttttac	cttttccaga	atgttacata	39420

ES 2 626 965 T3

gttgactca aactgtatat agcctttttc agtttggcct ctttcaactta ataatatgca	39480
tttaagatcc ttccatgttt tcttgttgct ttatagotca tttcatttta gaactgaaaa	39540
aatattccat tgtctggaag caccacagtt tacttattca ttcacotact gaaggacata	39600
ttcattcctt ccaagttttg gtcattatga ataaagctgc tataattatt cacatggggg	39660
ttttgtgtgg ccacaaattt tcaaattcct tgggtatata gcaaggattg ctgcattatg	39720
tcgtaagaga ttgttttagt ttgtagaaga ccaccaaaact gtctttcaaa gtggctgtac	39780
tgtttacctt cccatcagca atgaatgaga attctttttg ctttcatcc ttgccagcat	39840
ttactgtggt cagtgttttg ggttttggcc attctaatag ggtgtcatgg tatctcattg	39900
ttgttttaat ttgcatttcc ctgatggcat atgctgttga ataacgtttc atatgcttat	39960
ttgctatctg tgtatcttct ttgctgaggt gcttattcag gttttttgcc aattttttat	40020
tgggttgtaa attgtcttat tttagatttt taagagtctt gtataatatt ttggataata	40080
ttattttacc agatatgtct tttgtaaata ttttttcag tctgtggctt gtaatctcat	40140
tctcctgatg ctgctttttg caaagcagaa gttctgaatt ttaatggagc tcagcttacc	40200
aatcacctct ttcatagatc atgccttttg tattttattt aaaatgtcat ctcaatgccc	40260
aagtccatca agaattttct ctatgtcatt ctctaagatt tttataatct tgcattttac	40320
attgaagtct atgatccatt ttgagctaatt ttttgtgaaa ggttcaaggt ctgtgtctag	40380
attaatgtta ggggtgtgga tgtgaatgtc cagtgtctt agcaccattt gttgaaaaga	40440
gactgctcca ttttattgcc tttgcccggt tgtcaaaaat caatggatta tacttaggtg	40500
agtcgatttc tcagctcata ttctgttcca ttgatctatt tgtctgtttt ttcactaatg	40560
ctatagtgtc ttgattactg taagtttatg gttaggtttg aaattgagtg gtgtcagtc	40620
tctaactttg ctcttttctt tcaatattga atttactctc ctgggtcttt ttcctcttca	40680
cataaacttt agaaccaatt tgtcaatttc tacaaaataa ctctctggga ttctgattgg	40740
aattgcattg agtctgtcca ttcatttgga aagaactgac atcatgacaa tattgagtct	40800
ttctaccat gacctggaat atctctccat ttattttttt ctttttttga tattatttat	40860
cagagttttg tagttttcct catatgtatt ttggacattt ttttttagat ttacacttaa	40920
gcatttttatt tttagggctg ctaacataaa gtggcaatgg gtttttaatt tcaaatttca	40980
cttgttcatt gatggtacat agaaaagtga ttgacttatt tctcttgat cctgcaactt	41040
ttatataatt gcttattagt tatcagagac ttttttacca atttaaaaaa attttctaca	41100
tagacaatta tatcatctgc aaacaaagac tgtattattt tgttcttacc aatctgtata	41160
catttttatt ctttttttgt cttactgcaa tagctaagtt ttgcagtaag atgttgaaag	41220
ctgaagtgaa gggagatagc ttttttttta ttatcaggaa acctacaaat ttcttattat	41280
taagtatgat attagctata ggacttttgt agatgtcctt taagttgagg aagtcctct	41340

ctattcctaa tgtgttaaaa ttttttatca tgaatgggtg ttgaatggtg tcaaatgctt	41400
tttctgcatc tattgatatg attgtgtgat ttttcttcat tggcctattg atgtgatgga	41460
ttagattaaa caatattcca atgttaaaac acctttgcat acctgaaatt aaatccactc	41520
aattgtggtg tagatgataa gtgctatccc caatagcaaa ttgaatocaa taatgtataa	41580
aagtatacag ttttatgtgg aggatttttg aatctatggt catgagaggt acttgtctat	41640
agttttatit tcttgcagtg tctttgattt ttgatattag ggtaatgctg gccttataga	41700
atgagttgag aagtattcct cctgctcctg cttacacaca ctgtcagata gtgtggagca	41760
ttgatacaat attgtcctta actatttgat agaattcagc aataaaactca tctgggatta	41820
gtatTTTTTg ttttgtaaca tcatttttta tttatTTTct tgaatagata tagtcttatt	41880
cagagtttct atttctTTTT gtgtgagttt tggtagattg tgcctTTTga gtaattgatg	41940
catttcatat aggttatcaa atttgtggat ttagagttgc tcataaatatt tgtttattat	42000
ctgtttaatg tctattggat ctaaagtgat gtctctgtat catttttata tgaacaattt	42060
tcacttaata ccaatctaaa tctacttcca aataacatta taccacttta taggaggtac	42120
aagtaattta tggtaataaa atattactaa tttctccctc ctaacctttt atcactgcta	42180
tcattcattt cacttataaa taaacatata agcataattg aatacatggt tgctatcatt	42240
atttgaaggt attaactttt atatcaatta agaataagaa aaacaggctg ggggcgtgaa	42300
gattaaccac cccatgtgcc atcactggca ccaacaaatg ctgtccaggg ggctgcatat	42360
tggccaattc tactcaccac tgacagtgtc tgtgtgcagc atctgggtggc atgaggacag	42420
gtgcacctca ccataatttt cactaacaac cagagcctaa gccaatgaag aactctcaga	42480
caatgtgac attgatcgca tccaaataga acatacagag acgacactac tgtgctagcc	42540
cagaattaaa gccaaaacat cttcccaaaa caatactata attacagcta caggaaaagt	42600
ctttctctat gaaagaagcc aatccatgaa attaaaagag aaactgttaa aatagatgca	42660
cagataaggt aaggacatga gaaatatgaa aattcaagaa aaaaatgaca cctctgaagg	42720
aatacaatac ttcttcagta aaatatccca aagaaatgta aatatgttaa aaagcctgaa	42780
aaagaattca aaataatggt ctttaagaaaa tgcagcgaga tacaagagga cacagataca	42840
aatacaagag gacacaatag aaaaaaaaa atgcattggg aaggcaattc atgtcttcaa	42900
tgagaatttc aagaaagaga gacagatata aaaaagaacc cggcggcttc tagcccgccc	42960
gcccctcccc cgcgcgctcg ccctgccgag ccggccggcc ggcttggttc ccctccccgg	43020
ccccgacggg cgggcggact gccctgagga ggcggggagg ggagggctgg accggccggc	43080
gggcgggcga cgatgccgaa cttctgcgct gccgccaaact gcacgcggaa gagcacgcag	43140
tccgacttga cttggccttc ttcagcttcc cgcgggaccc tgccagatgc cagaagtggg	43200

ES 2 626 965 T3

tggagaactg taggagagca gacttagaag ataaaacacc tgatcagcta aataaacatt	43260
atcgattatg tgccaaacat tttgagacct ctatgatctg tagaactggt ccttatagga	43320
cagttcttcg agataatgca ataccaacaa tatttgatct taacagtcac ttgaacaacc	43380
cacatagtag acacagaaaa cgaataaaaag aactgagtga agatgaaatc aggacactga	43440
aacagaaaaa aattgatgaa acttctgagc aggaacaaaa acataaagaa accaacaata	43500
gcaatgctca gaaccccgagc gaagaagagg gtgaagggca agatgaggac attttacctc	43560
taacccttga agagaaggaa aacaaagaat acctcaaata tctacttgaa atcttgattc	43620
tgatgggaag gcaaaacata cctctggacg gacatgaggc tgatgaaatc ccagaaggtc	43680
tctttactcc agataacttt caggcactac tggagtgtcg gataaattct ggtgaagagg	43740
ttctgagaaa gcggtttgag acaacagcag ttaacacgtt gttttgttca aaaacacagc	43800
agaggcagat gctagagatc tgtgagagct gtattcgaga agaaactctc aggggaagtga	43860
gagactcaca cgtcttttcc attatcactg acgatgtagt ggacatagca ggggaagagc	43920
acctacctgt gttggtgagg tttgttgatg aatctcataa cctaagagag gaatttatag	43980
gcttctcgcc ttatgaagct gatgcagaaa ttttggctgt gaaatttcac actatgataa	44040
ctgagaagtg gggattaaat atggagtatt gtcgtggcca ggcttacatt gtctctagt	44100
gattttcttc caaaatgaaa gttgttgctt ctagactttt agagaaatat cccaagcta	44160
tctacacact ctgctctttc tgtgccttaa atatgtggtt ggcaaaatca gtacctgtta	44220
tgggagtatc tgttgcatta ggaacaatcg aggaagtttg ttcttttttc catcgatcac	44280
cacaactgct tttagaactt gacaacgtaa tttctgttct ttttcagaac agtaaagaaa	44340
ggggtaaaga actgaaggaa atctgccatt ctcagtggac agggaggcat gatgcttttg	44400
aaattttagt ggaactcctg caagcacttg ttttatgttt agatggtata aatagtgaca	44460
caaataattag atggaataac tgtatagctg gccgagcatt tgtactctgc agtgcagtaa	44520
cagattttga tttcattggt actattgttg ttcttaaaaa tgtcctatct tttacaagag	44580
cctttgggaa aaacctccag gggcaaacct ctgatgtctt ctttgcagcc ggtagcttga	44640
ctgcagtact gcattcactc aacgaagtga tggaaaatat tgaagtttat aatgaatttt	44700
ggtttgagga agccacaaat ttggcaacca aacttgatat tcaaatgaaa ctccctggga	44760
aattccgcag agctcaccag ggtaacttgg aatctcagct aacctttgag agttactata	44820
aagaaaccct aagtgtccca acagtggagc acattattca ggaacttaaa gatataattct	44880
cagaacagca cctcaaagct cttaaagtgt tatctctggt acctcagtc atgggacaac	44940
tcaaattcaa tactttggag gaacaccatg ctgacatgta tagaagtgac ttacccaatc	45000
ctgacacgct gtcagctgag cttcattggt ggggaatcaa atggaaacac aggggggaaag	45060
atatagagct tccgtccacc atctatgaag ccctccaact gcctgacatc aagttttttc	45120

ES 2 626 965 T3

ctaagtgtga	tgcattgctg	aaggtcctgt	gtattcttct	gtgatgaagg	ttgagaatga	45180
gcggtatgaa	aatggatgaa	agcgtcttaa	agcatatttg	aggaacactt	tgacagacca	45240
aaggtcaagt	aacttggtt	tgcttaacat	aaattttgat	ataaaacacg	acctggattt	45300
aatggtggac	acatatatta	aactctatac	aagtaagtca	gagcttccta	cagataattc	45360
cgaactgtg	gaaaatacct	aagagacttt	taaaaacagg	ctttcttata	tttgatattt	45420
ggaagtaaaa	gccgtaaggt	gtatgtaggc	cacttaatca	ctaaatatct	ttgcctatag	45480
gactocattg	aatacattag	ccattgataa	tctacctgtt	taaatggccc	ctgtttgaac	45540
tctcaagctt	tgaagacct	cctgttcttc	cagaagagaa	cgttgaaagt	tccatgtttc	45600
cttttgctg	atctctgtt	acggcactct	ggaattgttt	cagttaagtc	attttagaca	45660
tagcatttat	tatcactgtg	gatctctact	tgttgggtgt	tatgaattct	ttgaaaaaat	45720
atattttgaa	gaggtgtggg	aggaaggaat	acattttata	aaatgttata	gttaagccca	45780
caattgacct	ttgactaata	ggagttttta	gtatgttaaa	aatctatact	ggacagttgc	45840
aagaaattac	cagagaaaag	cttgtgagct	caccaaacaa	ggatttcagt	gtagattttg	45900
tctttctcaa	acttaaagaa	acaaatgaca	aagtttgaat	ggaaaagcct	gctgttgttc	45960
cacatctcat	tgctgtttac	attcctttgt	ggagcctaca	tcttcctaag	cttttttagca	46020
ggtatatgtt	gaacacttct	gtttcatggt	tgagacagaa	tcagaggcca	tggtactga	46080
caactgattt	gtctggtttt	ttttttctgt	cttttttcca	tgactcttat	ctactgcctc	46140
atcttgattt	ataagcaaaa	cctggaaaac	ctacaaaata	agtgttgtgg	tttatctaga	46200
aaaatatgga	aatattgtct	gttatttttg	gtgaagaaaa	tcaattttgt	atagtttatt	46260
tcaatctaaa	taaaatgtga	gttttgttta	aagctaaaaa	aaaaaaagaa	cccagcagaa	46320
atcctggaaa	taaataattc	agtggatgaa	attaaaatat	atatatacaa	tcaagagttc	46380
aacaatagac	taaatcaagc	agaagaattt	ttgaacttgg	tcttttaaaa	taacaaagcc	46440
agattaaaaa	aaaaggtggg	ggggggaata	aaagaataaa	agagaatgaa	gaaagcctaa	46500
tgacatatag	gacaccataa	agcaaacaaa	tatttgaatt	ttataagttc	cataagaata	46560
agaaaatgga	aatgccatag	acaacctatt	tattgaaata	atatctgaaa	aattcttcct	46620
tcttgtgaag	gatatagaca	tctagatata	gaaagctaaa	atatctacta	gtagattcaa	46680
taaaaatata	agtgttctcc	aaggcacatt	aaagttacac	tgtgaaaggt	tgaagacaga	46740
gggagaattt	taaaaatagc	aagagaaaaa	catcaagtca	catgttgggg	gaaatcccat	46800
cagactagca	gcctattact	cagtaaaaat	cttgcaggcc	aggagagcat	gagaaactat	46860
attcaaagtg	ctgagagaaa	aatgccaatg	agaataacta	tgcccaggaa	agctatcctt	46920
taaaaggat	ggagaaataa	catctttttc	agacaagtaa	aaactgaagg	aaattcatca	46980

ctactagatc aaccatacaa taaatgcttc agggagtaca acatctataa gtaaaaggat	47040
gatgtctact atttagaaag cacaagaaag aattaaactc acgggtagag cagatacact	47100
aatgaaagca agaaagaaat caaagcttgt cactacagaa aatgacccaa ctgtaaagat	47160
aaatattaaa agaggaaaga gaaacaaagg atatacagaa cattcagaaa acagctatca	47220
aaatgacagt agtaagtctc cacctattat taacaacatt gaatgtaaat ggtttaaatt	47280
ctacaattat aaagtataga ctggctgaat gggtagaaaa gaaaacacaa aagacccaat	47340
tatatgctgc caacaagaaa ttcacatcat gggtaaagac actatattag tctgtcctca	47400
tgctgctaataaagacatac ctgagactgg gtaacttata aaggaaagag gttaaattgga	47460
ctcacagttc cacatgtctg ggaaggtctc acagtcatgg tgtaaaacaa gggaagaaca	47520
aagggatatc ttacatgagg gctggcaata gaacttgtat aaggaaattc tcatttataa	47580
aaccatgaga tctcatgaga cttattcact atcacaaaga cagcatggga aagaccaca	47640
atcatgagtc aattacotcc tactgggtcc ctcccacaac acatgggaat tatgggagct	47700
acaattcaag atgagatttg ggtgaggaca cagccaaacc atatcagaca caaatagact	47760
gaaagtgaag tgacggaaac catatcccat gcatatgaaa gccaaaactt tgcaggagta	47820
gctatactta tatcggacaa agtagactta aagtcaaaga acataacaag agataaagag	47880
gtctagtatg taatgatgaa gggatcaatt cattaacagg atataacaat tgtaaataa	47940
tatggactca aactggagc actaagatat ataaagcaaa tattattaga gctaaagaga	48000
gagatagact ccaatacagt aagagttgga aatttcagca ccccactttc agcactggg	48060
agatcatcta gagagaaaa caacaaagaa atattggact taatctgtgc tatagaccaa	48120
gtggacctag caggtattta cgtaatatat tatccaacag ctacagaata cacattcttt	48180
tcaccagcac atggaacgtt cttcaggata aaccatatgc tagtccacaa aacaagtctc	48240
aaaaaatttt taaaaatcaa aatcatgttg agtaccttc cagagtacaa tggaataaaa	48300
ctatagatca ataataagag aaattttgga aactgtacaa atacattgaa ataaagcaat	48360
aggcttcaaa gtgatcatta gattaatgaa aaaatgaaga tcaaaatgaa aaaaaatctg	48420
aaacaaatga aaatgtaaac acaacatacc caaacctatg gaatatagta aaagtagtgc	48480
taagagggaa tgttatagca atagccatct acatcaaaaa agtggaagaa tttcaaataa	48540
acatcctaac agtgcaccac aaggaaactag aaaagcaaga gggatccaag cccaaaatta	48600
atacaaagaa ggcaaaaata aagagcagaa aaaaaggaaa tagaaactaa aagctaaact	48660
aaactaaata ataaaactat taacaaaaca aaattttatt tcttgaaaag ataaacataa	48720
accacttgga aaataaaata aaaataaaat cctagaaaaa atttaaccaa ggagatgaaa	48780
agataaaaaa taaaccacta gctggactaa ctaataaaga gagaagaccc aaataagtaa	48840
atcagaaaca aataaagcac acattacaac tgataccaca gaaatataaa ggactatcag	48900

ES 2 626 965 T3

agattatattt gagcaactat acactaacaa attggaaaac ctagcggaaa tgaatcaatt	48960
cctaaatata tctaccctgt caagacagaa ccagaaataa ataggaaaca tgaacagacc	49020
aataacgagt aacaagactg aatcaataat aaaatttctcc caaaaaagaa aagcccagga	49080
ccagatggct ttattttctga gttctaccaa actttttaaag caagacaaat gccaatcttt	49140
ctcaagctat tcttaaagaa aaaaacgaaa aggagagaat tcttcttaat tcattctaca	49200
aagccagcat taccttgata gcaataccag ataaagagac aaccaaaaag aaaactacaa	49260
gccaatatgc aaagtttctc aacaaaatac taacaaactg aatctaacaa cacatctaaa	49320
aaataataga acataataaa gtgggattta tcccaaggat gcaaagaagg ttcaacatac	49380
acaaatcaat aaatgtgata catcacttca aaagagtga gaacaaaaac catatgatta	49440
totcaactag cacagaaaaa aagcatttga tataattcaa gaactcttta tgatgaaaac	49500
tcttaacaaa ttggcataga aacaaagtat tgcaactcaa taaaggccat atattattaa	49560
cccacagcta tcatcttaca gaatgaggaa aaactgaaag tctttcttat aataactgaa	49620
taagacaagg atgccactt ttaccactcc tattcaacat ctactggaa gccctagcca	49680
gagcaattag gcaagagaaa gaaataaaag atgtccaagt tagaaaagaa gaagtcaatt	49740
gtccctcttt gcagatgaca tgattatata tagaaaaatc taaatactcc accaggaaac	49800
tcttagaact gataaatgaa ttcagtaaag ttgccagata caaaattaac atacgagaat	49860
cagtagcatt tttttatatc ataatgaact agctgaagga gaaatcaaga aagcaatctg	49920
atttacaatt ttgtccagga aaataaaata aaaataaaaa cctagaaata aatttaacca	49980
aggaggtgaa gacctctaca atgaaaacta caaaacacta atgaaagact gaagagaata	50040
caaacaactg taagatatata atatgcctat ggattggaaa aattaatatt gttaaaatga	50100
ccatactaca caaagcaatc tacaacttta atgcaatccc tatcataata ccaatgacat	50160
ttttcacaga aagagaaaaa acagtcctaa aatttgatg gaaatacaaa ggacttgaat	50220
agcaaaagca atactgctca aaaagaacaa agctggaggt ctcatatctat ataatttcaa	50280
aatatactac aaagctataa ccaaaacaac atagcactgg tataaaaaca gacacataga	50340
ccaaggaat ggaatagaga agccagaaat aaatcaatgt atttacagcc aacttatatt	50400
tggaacaatat gaaagaacat acatgggaaa atgatggtct cttaataaaa tagtgctagg	50460
aaaactggat gttcacaggc agaagaagga aactagaccc ctatctctca ccatatataa	50520
gaatcaactt gaaatggata aaagacttaa acatgaaacc cagaaatata aaaccactag	50580
aagagaatat aggagaaatg cttcagaaca tttttagga aagatattgt ggctgagatt	50640
tcaaaagcac aagtagcaaa aacaaaaaga aacaaatgtg actgtattaa actaaaaact	50700
tctacacagc aatggaaata attaacagag tggagagaca acctatagaa tgagacaaaa	50760

ES 2 626 965 T3

tatgtgcaaa ttattcatcc aacaagggat taattttcag aatatataag gaattcatac	50820
agctcaacag caaaacaaaa caacaacaaa aacctgatta aaaagtgagc aaagccttgt	50880
agcatagttt gaagtcaggt agcgtgacgc ctccagcttt gttctttttg cttaggattg	50940
tcttggetat acgggctctt ttttggttct atgtgaaatt taaagtagct ttttctaact	51000
ctgtgaagaa tttcagtgat agcttggttg gaatagcatt gaatctataa attgcttttg	51060
gcagtatggc cattttcacg acattgattc ttctttccat gagcatggaa tgtttttcca	51120
tttgcttggtg tctctctotta tttccttgag cagtgggttg tagttctcct tcaagaggtc	51180
cttcacatcc cttgtaagtt gtattcctag ttattttatt ctctttgtag caattgtgaa	51240
ttggagtttt ctcatgattt ggctctctat tattggttta tagggatgct tgtgattttt	51300
gcacattgat tttgtatcct gagactttgc tgaagttgct tatcagctta aggagttttg	51360
gggctgagac gatgaggttt tctaaatata caatcacatc atctgcaaac agagataatt	51420
tcacatcctc tcttctattt tgaatatcct ttatttcttt ctcttgctg attgccctgg	51480
ccagaacttc caatactatg ttgaatagga gtggtgagag agggcatcct tgttttgtac	51540
cagttttcaa aggaaatgta accgaacagc atggtaatgg aacccaaaaca aatatataga	51600
ccaattgaac agaaccgagg cctcagaaat agcatcacac atctacagcc atctttgaca	51660
aacctgacaa aaacaggaaa tggggaaagg tttccctatt taataaatgg cgctgggaaa	51720
actggctagc catatgcaga aaactgaaac tggaccctt ccttatgcct tagaacaaaa	51780
attaactcaa gatggattaa agacttaaac atacgacctt aaaccataaa aacctagaa	51840
gaaaacctag gcaataccat tcacgacata ggcattggaa gacttcatga ctaaacacc	51900
aaaagcaatg gcaacaaagg cccaaattga caaatggtat ctatttaaac taaagagctt	51960
ctgcacagca aaagaaacta taatcagagt gaacaggtta cctacagaat gggagaaaat	52020
gtttgcaatt tatccacctg acaaagacct aatatccaga atctacaagg aacttaacaa	52080
aatttataag aaaaaataa acaaaccctt caaaaagtgg gcaaaggata tgaacagaca	52140
cttttcaaat ttatgcggcc aacaaacata tcaaaaaaag ttcatcatca ctggtcatta	52200
gagaaatgca aatcaaaacc acaaagagat atcatctcac accagttaga atggcgatca	52260
ttaaaaagtc aggaacaac agatgctgga gaggatgtgg agaaatagga acgtttttgc	52320
actgtttgta ggagtgtaaa ttagttcaac cattgtggaa gacagtgtgg tgattcctca	52380
aggatctaga actataaata ccatttgacc caccaatccc atataccag aggattttta	52440
atcattctac tataaagaca cattcacata tatgtttatt gcagctatto acaatagcaa	52500
agacttgga ccaacccaaa tgcccatcaa tgtagactg gataaagaaa acgtggcaca	52560
tatacaccat ggaatactat acagccataa aaaataatga gttcatgtcc tttgcaggga	52620
catggatgaa gcaggaaacc atcattctca gcaactaac acaggaacag aaaaccaaag	52680

ES 2 626 965 T3

accgcacggt ctcactccta agtgggagtt gaacaatgag aacatattgg cacagggagg	52740
ggaacatcac acattggggc ctgtcgcagg gtgggggaca aggggagaga tagcattaag	52800
agagatacct aatgtagatg acgggttgac ggggtgaaca aaccaccatg gcacatgtat	52860
acctatgtta caagcctgca cgttctgtat cccagaactt caagtataat aataaaacaa	52920
aagtgagcaa aggatgtgaa tagacattta tgaaactaaa acatacaaat ggccaataag	52980
tatgagaaaa aatgctcaag atcactaatc actggaaaaa aatgcaaadc aataccacaa	53040
tgagctatca cacctgtcag aatggctatt atcaaaaaga caaaagataa gtgttgatga	53100
ggatgtggag aaaaggaaac cattggaatt gttgggtgga atgtgaatta gtacagccat	53160
tattgaaaac agtatgaagt ttccctcaca aattaaaaat ggaactagca tgtgctcctg	53220
caatctcact accaagcagt tatccaaagg aaaggaaadc agtctattaa agggacacct	53280
gtaacttaat gtttattgca gcagtattca caatggctaa gacatggaat taacttaggt	53340
gtccatcaac aaacaaatgg atgaagaaaa tgtagtatat atacactcaa tgaaataacc	53400
ttcagggtata aaaaaagtat gaaatcctgt cactcacagc aacacagatg agcctggagg	53460
actttatatt aagccaaadc ggtcagtcac agaaagataa acaccacatg ctgtcattta	53520
tatgtgggag ctaaaacata attgagttca tggaagtaga gaataaaatt gtgggtatta	53580
aaggcacaaa agggtaggag ggaggggacg ataggagaaa gttggttaac agatgcaaaa	53640
ttataactag ataggaggaa ttagccctgg cattctgcag cactgcaggg tgaacatagt	53700
ttaccataat ttattgtata tgctcagaaa gctagaatag aggatttgga ttgttcataa	53760
cagaaagaaa tgatgaatgt tagaggggat ggatatgcta attaccctga tttgatcatt	53820
acacattgta tatcacatat ggaaatatat cactgtgtca tccataaata tgtacgacta	53880
ttgtgtcaac taaaaataaa aggaaaaaaa gtaaaaaataa gggaaagtat ttattttacc	53940
ttcacttatt ctctgatgtt gttccttcct ttatttagat ccatgtttct aacttatgta	54000
attttccttc ttctgaata gcttctgcta agatttcttg caaggcaggt ttacttgtaa	54060
caaattctct caatttttgt ttgtctgaga aaggctttat tcctccttca cttttgaagg	54120
ctaaattcac agagtacata atttaaacac tggtttttta ctcttaacat tttgaatatt	54180
tcattcctct ctctttttgc ttgcatgatt tctgtggtga atttgatgt aattcttadc	54240
tttgctcttc tataagtaag ttgtttcttt tctccacttt gcattctttt ctagatattt	54300
tcttcacccc ttgatttttc tttttctgtc tcttctcctt ttttatattc ccattacatg	54360
tatgctactc cttttgtagt tgtccacag ttcttagata ttctgttctt ttttatcagt	54420
tttttttttt ttgaattttt gcttctcagt tttggaagtt tctgttgtcc tatcattaga	54480
ctccaagatt ctttcctcag ctatgtgaag tctactaatg agcccatcaa aggcataatt	54540

ES 2 626 965 T3

tctttctgtt	tttgatcttt	atcattttta	aattatttcc	tagaatttta	atctctctgc	54600	
ttaaatttcc	tatctgttct	tgtctgttgt	ctaatttttt	cattacagct	ctgacagctc	54660	
tgagcatatt	aatcatagac	tttatttatt	ttcttttttt	gagacggagt	ctcgtctgt	54720	
tgcccaggct	ggagtgcagt	ggcacgatct	cggtcacag	aaacctccac	ctctcaggtt	54780	
cacgccattc	tcctgcctca	gcctcctgag	tagctgggac	tacaggtgcc	cgccaccatg	54840	
tccagcta	at	tttttggtat	ttttagtaga	gacgggggtt	caccgtgtta	gccaggatgg	54900
tctcgatctc	ctgacctcgt	gatctgcctg	ccttggcctc	tcaaagtgct	gggattacag	54960	
gcgtgagcca	ccacgcctgg	cctcaatcat	agacttttaa	aaagatttct	gttctgataa	55020	
ttccaacctc	atggccatag	gtaagtctag	tccttatgct	tgctctggct	cttcaaactg	55080	
tgtgttttgc	cttctagtat	gccttgta	at	tttttttttc	atagctgatt	ataatgttct	55140
gagtaaaaga	aactgtgata	aacaggcctt	tagtgatgtc	acaatacgg	gtggaaaaag	55200	
gggatgtgtt	ctataagcct	gtgattaggt	cttagtcttt	tggcgagcct	gtgacctgga	55260	
ctgtgaactt	tcagtgtctc	tctttttttt	ccctcctta	ggtggtagac	ggcagccttc	55320	
caacatgtga	aaaactagag	gacccttgag	ctgggtat	ttttcccag	gcagatcaga	55380	
ctctgataaa	acctcagaag	gttaggctct	ggtaaaatag	tcaccttga	gttagggccc	55440	
tttaaaggag	aacagactat	tcagcttttt	agaaattagt	at	ttttttttt	tgagacaggg	55500
tcttactgtc	accagggctg	gagtgcagt	atataaatca	tggtcactg	cagccttgac	55560	
ctcctgggtt	caagtgatgc	tcctatttca	acctgagtag	ctgggaccac	cagcatgtgc	55620	
caccatgcat	ggctaatttt	tttgtaattg	tttgtaaaga	taggatctca	ctatgttgtc	55680	
caggctggtc	tcaaacttct	gggtcaagt	gaccccca	cctctggctt	at	ttttataat	55740
agttttttcc	cctcctccta	ccagaagcac	aaggagactt	tctcatctga	tacttactgt	55800	
gaggacctag	tagttagagc	tcctaaagat	caaactcata	aaagtatata	gccccacaa	55860	
ctatgactgg	gtaccttgg	agttttta	at	tctctaagtt	gtttcacact	gagccttcag	55920
caatttgcca	attacagttt	aattttttct	acccccacaa	tggttgctat	ggaggtttct	55980	
gctcatggat	ctctgcttca	gtaagttgtg	gttctatctg	tttctcta	at	ttggggatcc	56040
tctctttctc	tccaacttta	gggcagtgg	ttgcctgtg	acctcacttc	tctgatctaa	56100	
gaagagttgt	tgattttttt	ttaatgggtt	tagcttttta	cttttaagta	tggaattggca	56160	
acttctaagc	ttcttatatg	ccaaatggaa	aagtagaagt	tctcaaaaca	actattttat	56220	
actaatattt	tattgattta	tatagtatta	agtattataa	ttaa	atgcta	agtataactt	56280
agtgttaagg	aattgactta	gtcaataagc	aactgaaatg	gtgggagaaa	atatacacga	56340	
gtacataaga	aactaaacta	ctagtttgg	gtcttcattg	ttctctgggc	attagtgaat	56400	
atgttttgac	agaaggaata	gaaactattg	atcatccaga	aagtcagtta	aatgacagtt	56460	

ES 2 626 965 T3

aaacttctgg tagataagtg tgttcaagtg tctacatatg cattcacatt taaatatagg	56520
cttctacata gtaccttttt ctcttaagt tttattatag atttaccact tgtttatgaa	56580
cattacctga aaacaaatat atctgcttaa ttttttattt ttttttccat catctatttt	56640
accattocat tattagcttt cttttctatt ttagctgttt tctttatgta gataaathtt	56700
gaacaagact caatttactt gaccttttaa ttggcattta ctatggacca ccacttcctc	56760
aaaacaatcc attctcttgg ctttccttct aactctctgg ctttactatt tgtctatttg	56820
acatctgttc ctgaatcttt gaaagtcagc tcaaacgtca tctgtttaaa acctaacaca	56880
taatttatac actccacctc ttcttctatt tcttatctca atggcaacac aatactgatg	56940
gtaaccagct taccatagtt aggcttataa tttttgaatt tacaatgggc ttattggaat	57000
gtaaaccocat tgtaagttaa ggagcatctg actcttttgt tgtactcacc agacaactca	57060
agaatgatcc ttgatatgtc catcttgctt aatttttatt ttcaaatcac attaaatttg	57120
cttattttctc aaatctattc atgtatttct agattctctc ttactatcaa gtgcaataaa	57180
taattatgtt aagcactgac tatgtaatag cctcataaag attcaccocat atactttctt	57240
gaatctctcc aaaccatctg gcatatggct gtaatatga ccattgaaaa aagtaaaacta	57300
gaaaaactgt tcccatgttt gtaagtacaa atacattaat tattgctttt aggattgata	57360
caaaacttct taaaatatcc ttaaggccac acataatttg gtctcttcca gctctggctt	57420
tatgtcaaac cagttctgtc tcttctctc tcagccatat tctactttc ccttgcctc	57480
ttctttctag ccacatacag gccatgatcc ctctctctc aaagtagtca cctatactat	57540
ttgctactga atccccctt tccctaaggt acttatgatt gagatctctt gtgaagtatc	57600
cttctccggg aagtattcat tgaggttttt aagtaaaatc ttcttgtata ggcttcattg	57660
cagcatatat cttgtattca taacagttct caagttggga attgattgct gttattggat	57720
taatgttttt gccaccaa ataaacttc ttgagggaag gagccacgta tgattttgat	57780
ccctgttgta ttctaatac taaatggcac atggtaaatg ctcaaatatt tgatcaaaga	57840
ataaatgact ttaattttaa ctaagaatta actaataagt catactataa tctgctaagc	57900
tacctgacaa atggtaaaaa ttgtagcaat tgagatagaa ttccaggaa aatatacacc	57960
tttttcaa at ttcatacaga gtagattttc taaaaataa gcagcgcatt ttaaaaggcc	58020
ccctaataa ggcttcagat ggcacaaggc catggatagg ttgtcatagt gatgatcaga	58080
aatgaaaaat atttctactt tacttgaggt aaggagtttg aggacagcct ggccaacatg	58140
gtgaaacca gtgtctacta aaaatataa cattagctgg ctttggtggt gcatgcctgg	58200
aatccagtta cttaggaagc tgaggcagga gaattgcttg aaccaggag gcagaggttg	58260
cagtgagccg agaccatgcc actgcactcc agcctgggca acagaccca tctcaaaaaa	58320

ES 2 626 965 T3

aaaaaaaaa aaaaagcaat gaagtatat tctatagga ccaactttat ttatagcaag	58380
agacatgaga ctgaatatat tctatgcaa aactttccaa tccttagaat cagccctaca	58440
aaaagaaaga aaaaagaaca gaaaggaagc agcaatcagc tatgagcaat aattagacat	58500
tcgtttgcta gctctagcac atgtgaccat gaagagtaac tgtgaacat attgactttc	58560
tctcctgaaa agaaaaatat gaaaaaatt cagaagaaaa ctgtcctatc acaaagaata	58620
cagaaattgg gtaagaatga acagctgttt catttcatta cctttgccct tttccacctt	58680
tatttttgga caattagttg atctaaaaag caatagtctt ctatcagtca gtttttgcta	58740
caaacacata cacacacaga aagagagaaa ggcatacagt aatatgcatt taccttaggt	58800
tcacagggtat gcagtttggc tgagttogat tacctccatg tgtttcattc taagtcataa	58860
gatggaagga gcagctgtat gggagtttta acatatgcac aaagatactc caccttaca	58920
gaggtacagc ttaaatccct tcctcttgag tgtggattag aattagtgc tcaactgcaag	58980
caactgaata atgaggaaat ggcagtgtgt gacttccatg taataaaaga catggcttcc	59040
tccttgcttt ctcttacatt gatacttggg ggaaagtcag caactatctt ggaaggatat	59100
tgaagaaagc ctgtggagaa actcatgttg tgagaaattg aggcattctg ccaatacctg	59160
catgaatagg tcctcttggg aatagatcct ctaatcctga tggagtccag atgactacag	59220
acatgaccaa catcttgact gcctcctcat gaaagatgaa ctagaagctc ccggttaggc	59280
agcttccaaa ttcttgatcc acagaaactg tactgaaagc atcaatttct taccacatgt	59340
cttttgga aactcaacat taatggacag aggagcatac ttctctatag taggctaaat	59400
aatggccacc cagataaaaa aattctaata tgaaaatgta taaggtaaag gaatctacag	59460
atgtgattga attaagaatg ttggtgtgat aagtttattt tggattatct tgggtggccc	59520
taaatgctat cacaagttcc ttctaagaga aaagcaggag aagacttgac acccacacaa	59580
agaagggtgat gtgaagatgg aggcagagac tggagccact aggcacacag ccaaggaa	59640
ctaaggaatg ctggcagaca ccagaagata gaagaggcaa acaatgcatt ctctccaga	59700
gcctctagaa atgtgagata ataagttttt attgttttga gcctccaaat ttttggtaat	59760
ttgttacatc agccatatgg aatgaaaaca tcctctcatt tgttgagttt agatgttaaa	59820
tactggctga acaataatct actctacttt agcatctttt caaaaataat cacaaaattt	59880
aaaaggaaaa ttatgcaactg gtactagcaa aataaatgaa caaatgaatt aacacaaaat	59940
aggcaaaagg aaaatgaagt atctagacca aagtttaatt atccatgaaa gcaatggaaa	60000
atgtgaagtc tctaagaaac caatgtaaaa agagctaaaa acaatatagt atgaaagaaa	60060
ccagaaagaa acaaatgttc tttggatttt ggagaaatac agagactaaa ataaaaacca	60120
gaaatgaata ctccattaaa acaggcatat gaaagacagg atgggtaaaa accacacaaa	60180
acgaaattgt gtgtttgtgt atatatacgt gtgtacacac atacacgaaa agaaaaagtt	60240

ES 2 626 965 T3

caatagaaga ttcatttttt atgtaattag tgtttctaaa gaagatactt aaaatgtaat	60300
ttaaaaattc aaagatagaa gaaaactatg ctgaaattaa agaagatata attctacaaa	60360
tgtaaagaac attatgtatt ttaagaactt gaaagaaaag gagtggggaa gtggccaaga	60420
tggccaacta gaagcagctc gtgtgagtgg ctctcacaaa gagggacaaa agggcgagta	60480
aatacagcac cttccactga aacatccaag tactcgcact gggactaatc aaggaaacaa	60540
cttgacccat ggagaacata gaaaacaaag gcagagcgac agcccacctg ggcacgacac	60600
ccagccaggt gaacctcccc tgcccagaga atcgggtgagt gaatgtgtga ccctggaaac	60660
cacactcttc ccacgaatct ttgcaacctc gagtggggag atcccctctt gaacccactc	60720
catcagggct ttcagtctaa tacacagaga tacgggagtc ttggcagaga agctgctcag	60780
gcacatgttg gagaaccagg aactgtagat attccacctt caggcttccc ggcaaaagta	60840
actgcaactc cagaaaagca ggagattaga tccttgtgca tacccttagg aaagaggctg	60900
aatccagtgg gccaaagcagc gatggtctgt aggcctact tccatggtgc ctcaaaggat	60960
aagacacatt ggcttggaat tccagccagc caccagcagc agtgttgtgc ctacctggga	61020
cagagtcccc agggagaggg gaaggccacc atcttccactg tttgggcaag tcaccttttt	61080
cagcctgcag actttgaaga gtccaaaccg atcgggcaga agggatcccc caacacagca	61140
caattgctct accaacacgt ggccagactg cttctttaag caggtccttg agccatccct	61200
ccttattggg caggacctcc caaccagggc ctccagccat ccccgctggt gttctctggc	61260
ctacagagat ttgaaaactc cctgggacag aggtctcaga gggaggggtg ggctgacatc	61320
tctgctatct gggtactgaa cctgtccagc ctgtgggctt tggagagccc aagccaacag	61380
gcggtgaagc gttaccccag cactgcgcag ctgctctaca aaagcatggc cagactgctt	61440
ctataagtgg gtccccaatc ctcttctctc tgactgggca agacctcca accaggatct	61500
ccagccacct cctgcaggtg cgttccacct ggcaacaggt tcataacctc ctgggcccaga	61560
gctcttagaa gaagtggcag gctgccatct ttgctgtttt gcagccttca ctggtgatac	61620
cttcagctac cggaaaatcc aaggcaacta gggactggag tagaccccca gcaaaccaca	61680
gcagccctat ggaaaattgg ccaaattgtg ccagggggaa aaaaaaagggt aggcaacgtc	61740
gaacattgaa ggtagattag ataagctcac agaaatgaga aagaatcaga gcaagaatgc	61800
tgaaacctca aaaagcctga gtgccctctt tcctccagct gacctatta cctctccagc	61860
aagggttcaa aatagccagt atagagaagt acttaatcct cctgataggg ctgaaaaaca	61920
cactacaaga atttcgtaat gcaatcacia gtattaatag tagaatagac caaacagagg	61980
aaagaatttc agagcttaat gaaatatggc aggcagacaa atgtagagaa aaaagaatga	62040
aaaggaatga acaaacctc cgagaaatat ggaataccat atcacaccag tcagaatggc	62100

ES 2 626 965 T3

tataattaaa aagtcaaaaa ataacatgct ggcaagggtg tgaagaaaa ggaatgctta	62160
tacactgttg gtgggaatgt aaatcagttc agccattgtg gaagatggta tggcaatttc	62220
tcaaagacct aaagacagat atactattca acccagcagt cccattactg ggcatataac	62280
caagggaata taaatcattc tgttataaag acacatgcac atgtatgttc attgcagcac	62340
tattcacaat ggcaaagaca tggaatcaaa ctaaaggcc atcaataatg gactggataa	62400
agaaaaatg gtacgtatac accatggaac actatgcagc cacaaaaaag aatgagatca	62460
atgagatcat gtcccttgca gggacatgga tggagctgga ggccattatc cttagcaaac	62520
taatgcagga acagaaaacc aaataccaca tgtttctact tataagtggc agctaaatga	62580
tcagaacaca tggacacata cagggggaaca atacacactg gggctttttg gaggatggag	62640
ggtaggaaga gggagaggat caaaaaacaa ttaatggata ctaggcttaa tacttggtg	62700
atgaaataat ctatacaaaa aaaacccatg acacaagttt acctatgtaa caaacctgca	62760
cttgtacccc tggacttaaa ataaatgttt aaaaaataga gaaagaaaa gacactaaaa	62820
acatgaaaag atatgaaagc atataactca ctgtaaagat aaagcataaa attcaccata	62880
aagataaaat atagtcaaat tcagagggct gtaatgaatt tgtatgtaat taagtgtata	62940
ctgtaattat agtttataag ttacttttcc tctactataa gagttaaaag acaaaagtat	63000
taaaaaataa cttcacctaa aaaaaagaac ttagccaatg tcatgtttta tactagaaaa	63060
tactgcagtt cagtcttata atcctggctt ttctctcttg attttccata tttataaaat	63120
atttgaagaa atttgtttct tatgtacatc ttgacatatg tgatatatga tttgtttctt	63180
tttatttttt atttttttct gagacagagt cttgctctgt tgcccaggct ggagtgcagt	63240
ggcgtgatct cagctcactg caagctccgc ctcccagggt caagcgattc tctgcctca	63300
gcctcccaag cagctgagat tacaggcatg tgccaccaca cccggctaatt ttttttttt	63360
ttttttgtat ttttagtaga gatggggttt caccatgttg gccaggctgg tctcgaacta	63420
ctgacctcac gatctacca ctttggcctc ccaaagggtt gggattacag gcataaggca	63480
ccatgcctag ctgtgatttg tttcttattt gcatctggac atatgtgaca tgtgaataag	63540
aaacaattat tgggactttg gtcaagtaat tctattcttt gttaaatcaa aagatggcca	63600
tctaagtttc ttttcaacac catgtatcta taattcttac tctgagccat tcttctgata	63660
gggcatgaat gaaaagaatt ttagaaagca acagtaattg gcaatcatat agatctatat	63720
tagatgcatt aataaaatgt actaaggctg atgaattaat aactgtgacc totataggag	63780
tcaacctttt aagggtatag taacacattt acattccata tcaagcatta ggtaaaaaat	63840
aatcaactgg tataacatta tctttctgtg gatctgccaa aaataagttt tattaataac	63900
ctagaacagc cacctaacca atatggcttt ttaaatattc atgtgtcatg caatttgcta	63960
acatgttgca agaaattggc attcattatg tgacatattg tctcatacga tatttttggg	64020

ES 2 626 965 T3

gaattggaag ataacatata gagtagctac acgtttcacc ttcttttttg aaggatgaca	64080
tggtaaaaat taaatactct atgtttttatc aaagaaaaaa ttatgtatga gttattgtcc	64140
ttgggggatg ggggaagtcaa catgaaaatg acttaaatagg caaatattaa ttatccacta	64200
aattttcagg aatatgtaca atggcaatgt gaagatagtt attgaaaatg tatcttttac	64260
acttgagatg tatgtattca gacactttctt gcagataaag ctgatagtat atacatttta	64320
aaatcagggt aaaccagac atcatcatgc ttttcacagg tgataagagt aatgaatact	64380
tttctgagag gcagatgagg attcaaagcc catgactaaa tcctgccatt gctccacttc	64440
ttatcctgtt tctctggaga cattacatag gctaagattg ctttcagtc cagaagctct	64500
gatagcatgg agttgctagt ttgctggaca gagctagtc aaccgggtgc ataagaaaat	64560
ctgaaacctt aggaggtttt tcctaataatc aactaaatta ttgatttaga taatctctac	64620
cttcttctac tacattcctt gtaaatgaaa aaaaaaatag cgcacatatc agtctgcttt	64680
ctcactccta tgtttataat acacacatat aattacactg tctcaggaaa attctacctc	64740
aaccatccca gaaaattgga ttgctaaaaa tgttgtgaac aaatttcaac cttaattctc	64800
actgtcaatt tcaaagtact aatgcagatg gttttatatt ccttgacat ccaattaatt	64860
agttgtgact gttgaaaata ctatgttgat tataagcctg tagtctcagc tcaactgaaa	64920
agagtgtaaa acagacaact gatatgaagg ggtaaagggt ttaggtatgt tatacatttg	64980
tgattctttc tcttatgtgt tgagctttgt atggatccct tcattctaata ataaattcct	65040
tttcttgta tttgttgatg gcaggaaatt tgactgaata acctcttaag ttcattctcaa	65100
cttaatgact tcacatttta taatactttg tctataaagc ataacttcta aaataggtac	65160
ttctatttcc ctagatgagc cagattctct tagagaattc tgggattcaa ttatgggac	65220
tgggaggggc tctaaatatg ggaggatttg tgtatacact tatttatacct tcaactatag	65280
aaaatgattc ctcattgcta gtcagctgag ccaggcaaaa cttattttcc ttaaaatgca	65340
catataaata tcagatatta taagattatt attttttata attacaagat attagaaaag	65400
tactcagttt taaccatatt attttatgtt atttattaca ggacagcatg aaagaaattg	65460
gtagcaattg cctgaataat gaatttaact tttttaaaag acatatctgt gatgctaata	65520
aggtaatgat aattatttgg agtttgtcat tcaagcttga ttttatagaa gcttctattt	65580
tttgtgcctc tgtagacaa ttatatgaat actattaata tttgcagcct gatcacataa	65640
ttcccattga ttaaatacata ctatggccca attttatatt tttgttttac aaatagtcct	65700
gtgcttatta aataacaagt tttttttgtt tcaccattct attttttacc ttgaaaatac	65760
tagaattgtc gaattcaaag acacacctat ctcttatttt ctttctttct ttctttcttt	65820
gttttttttt ttggaggcag agtttctgctc tgtcaccagg ctggagtgtg gtggcgcaat	65880

ES 2 626 965 T3

ctcagctcac	tgcaaaactcc	gcctcctggt	ttcaagcgat	tctcctgcct	cagtctcccg	65940	
agtaactggg	totacaggca	tgaccacca	cacccaacta	atTTTTgtat	ttttagtgg	66000	
gacggggttt	caccatgctg	gccaggatga	tctcgatctc	ctgacctcat	gatccgctg	66060	
cctccgcctc	ccaaagtgct	gggattacag	gcgtgagcca	cggtgccctgg	cctctaaatt	66120	
tcttatacag	aaaaatactt	gttaatgtga	atgcttgcac	acatacaaat	ataagtcatt	66180	
gggtataat	agttggaagc	gtcttgaaaa	tttttctttc	aatatttgct	tatctctaaa	66240	
tgattaccac	atctagtgtg	tataatatta	cacttttaaaa	aacctaaaaa	gtttatatca	66300	
tttctcccta	cagaaacaag	tgtgctat	catagtcttt	taaaaactca	cagtagctaa	66360	
gttagcctca	tggtcatctc	caaccataaa	ttcttttttt	taaatttctt	aatttaaata	66420	
tctgcaaaac	ttatgtttta	ggtgactaca	gtcctttatt	ttcttattat	cagctattct	66480	
tccatagctc	aaaagatgca	agaaatacta	agaaaaaac	acacatacct	cttataatac	66540	
attgttgctt	ccagaagtct	tctccttogg	ttatcatggt	taaaattgaa	taatcttcta	66600	
atatgttcac	acataagcga	taagatcaca	taagcataat	agagaaaaca	aactttaaaa	66660	
gtcaagataa	ttattaaacc	aagttctaag	aacttcatgc	tgtcacctag	gagccaaaca	66720	
gttttagttc	tgttacttgt	caatcacatg	attaactgga	atagaaagct	ggggtggagg	66780	
cggggcatta	cctagcaaca	tagctcaagc	tctaggctcc	ttaagaaagc	ttataatttc	66840	
ttaatat	at	tttgaacca	tggcccttct	gactttttcc	tataatagga	aggtagttt	66900
ttattccgtg	ctgctcgcaa	gttgaggcaa	tttcttaaaa	tgaatagcac	tggtgatttt	66960	
gatctccact	tattaaaagt	ttcagaaggc	acaacaatac	tggtgaactg	cactggccag	67020	
gtaagctaag	gactattttac	tttgaataaa	aatattaaat	actcctgtgc	caagatacca	67080	
ctattctctg	atgatcacat	ccattatcat	agaatcctaa	gtgtttatta	tcatctaaag	67140	
ttgaagtatg	tttactcaat	cctagaagag	gaaaggctca	gtttggaaat	acctattttat	67200	
ctcttggtta	gagtgaattg	tttgtgaaag	gggagtaaaa	aataaataaa	taaattcttc	67260	
attgccataa	taacttccaa	ggatactagg	gtgatataat	gggtggggaa	tggtaaattt	67320	
ctatatctaa	aacttattaa	tagctttaat	ccatatatgt	acacattttac	aagaactcct	67380	
agtcaataaa	acaggaaatc	aaatgtat	aaacaaatc	tttataggct	taaaactagac	67440	
ataaacatgt	ccaacaattt	tcccttcttt	aaataatttt	gatacaataa	gggctaatat	67500	
tttctactct	ttctactagt	ggttatgaac	taaaacaaca	aaoccaaata	tggaagacat	67560	
catctagaga	ctagacagca	gtttccttat	ctacaaaatg	cagaaaaaca	tatctacatt	67620	
gtgggatttg	aaaggattaa	atggcataac	acatgtaaag	tgcttagtac	taaaaagt	67680	
tcaatat	atacagtgtc	ttattttatt	tgtatttttt	acctcttttt	ggattttacc	67740	
agctgccaca	caaaacccaa	agtttttttt	atgggttttaa	atattttctt	aaataacatt	67800	

ES 2 626 965 T3

tttatgactt aaaaaagaat ttigtgttgt ttgagcacta gtagtttccc atagaaggt	67860
aatggtaag attatctttg aatcctattg acagtataa aaatgtagat tatctattat	67920
ataacttga tagcctcatt tatcattgct ttatgtactt gatggaagca agtctcctct	67980
tagtgtgctg gatttgccaa acttatttcc aaacttgcgt ccttacgttt gtcccctaga	68040
gagcatttct actttttttt tctataaatt ggatctatct tgttctatgc cttcaaggct	68100
cggctcaaga ttcatgaaga cttoctactc tagtctacca tttcttcatt cctacttaac	68160
agcggtttca aagtactgtc taatgcagat aggttttatg ttgcttgac atccaattaa	68220
ttagtttga ctgtgaaaa tactgtgttg attataagcc tccactcttg gttcaactga	68280
aaagagtga aaacggaaaa ctgatatcac ctcttggtct actaagaggt aaaggtctta	68340
ggtatgttat atatttgtga ttctttctct tatgtattga gctttatatg gatcatcatg	68400
ttccaaaatt aactgtagag aaagaaaata tgcaataat ttaaactctt gaaattaaat	68460
tatattacat tgattaactt gatacaagtc accttttctt tgaaataaca aggcaagatg	68520
ttaaagcagt cagctacact gaattttctt catgagccag gcacgtaca agctttttac	68580
tattgtttta ttccattttg tttctgataa gtgaagctta ataaaatga tggccaggat	68640
ttaacaattt cttgttaact ttatttttat attgattaaa attcaagttt tatctctgct	68700
actataccct actatgttaa tttttcatc ctcacagtag ttaacacagt actaggcaga	68760
cctacaaaat tatggattct gggatttcag aagactgaac tatcttgctt cttoctttac	68820
cctgatattc catttctaaa tcatattaat attttacttt cttacaata agaaatttaa	68880
agtagagtct caaatagatt agatgagctg aaggcaatat gaaaattagc aattacaaac	68940
aactggagga gcaatgaaga aatattcaat attataaatg tgactttgtt ttaaggta	69000
aaggaagaaa accagctgcc ctgggtgaag cccaaccaac aaagagtttg gtgagaataa	69060
ttgtataatt ttcttatgg ttcatcaggt ttttactcaa ctttaattcct aatttttcat	69120
tttgaattgt ttctttctta tagctggttt tgaataaatt tattataaca ttgataaaag	69180
gagaagcgag gtgcccctca aaaatttgat tcctttaaat tgcattttta aaccactat	69240
tttaaaatag aagctgttag ggcaataca aaagcatgat tttttttttt tttagaagaa	69300
gcagcattaa aatattgcag ctagcacgta aaagaaatga acaataaatt tatataggag	69360
aaaataaact agatgacaaa tacatgaaga aaaaaagcca tccctgttag ttgtaaaga	69420
aataaaaatt aaacaataag gacttatctt atatatacct cttttattag ttagattgt	69480
acagtataaa taatatataa tagtatataa acatatattt atacatatac tactagacat	69540
tattagataa attatacaat aatatggaaa atatttatga atgacttaat aaggcagaat	69600
acttaaatgg atctgactaa actttaaaat gatataggta ctaattaagt tgaggcatgg	69660

ES 2 626 965 T3

aaaaatgagc acacctggtt cataaaagtg atggattctt cttttatatt tccattattt	69720
gaccaatagc tacatggcaa catggaaatt ccttactctt ttcagaaaag caaagtgagc	69780
ctgtacactc tgagatttag gaaattctag ggattctatg caaagtggaa catctgaagt	69840
gaatacagaa gctaaaagca atataatcac cctgaaggct tttcactaag agaatttgga	69900
aagtttagaa aagaaagggt ggggtcgggt gctcacgcct gtaatcccag cactttgggg	69960
gtccgagggt ggcggatcac aagggtgaaa gatcaagacc atcctggcca acatggtgaa	70020
accccgctct tactaaaaat acaaaaatta gctgggcgtg gtgcacgcct gtagtcccag	70080
ctactcagga ggctgaggca ggagaatcac ttgaaccag gaggtggagg ttgcagtga	70140
ccgagatcgc gccactacac tctagcctgg gcaacagagt gggactccgt ctcaaaacaa	70200
aaaacaaaaa acagagcaaa aaaaaaaaaa caaaaaaaaa aaaaaagaa aagaaaagat	70260
aactattttc ccaggatgca ggggtaaaac caagattctc tgttttttac tttttagtga	70320
atgcttattc tcggtgtgca aggaaaagta tgaaattttc acatctgtat atttcaaato	70380
tgcttaggca aatcaacttc aactgttact taaaaaaatt gtccaggacc ccctattgaa	70440
aacaatatga aaagtttgcc tttatatttc cctttgagat ctggtgttta atctttgaaa	70500
tgtattcttt aaaaagtatg tgctagtgtt actaaatata tgacaaaaag agatctgaat	70560
ttgtggccaa attaaaaata ggacagagga gctcaagatt cagtcattat atttacttga	70620
catatattta tttacttgac cttagcagct tatttatctt ctttgccgat cagtttcttc	70680
atctgtgaaa tgagttcaaa tcatcaagtt catatgatga ttaagcaaat aaaatgaagt	70740
aaattatggt aaacactgag cacaatatat gactgagaga ataccaata acttggtatc	70800
taaattatct agttacccaa taactagtta taatagtttt tatattgctt gcacatccat	70860
ttacttgcta gtgattgttg aaaacactat gttgatttta accctgaagt ctgggctcaa	70920
ctgtgaagag tgtaaaacaa acaactgata tcacctcctg gtctaggaag gggtaaaagt	70980
cactgggtatg ctttatattt gtgatcaact agttgttata taagtgaaga attactctac	71040
cctgcactat tccattctc acaggtcaga ggactcagag aaatataact gagtctatac	71100
agagttactc ctttatatgt ctgttcacgc caagtatctc tttcttccta caggttgta	71160
aggtagccct ttttaagatt cttgtcaggt gctaaaacct agcttatgag gcaggcatct	71220
gacatactct ggtgaagggt agttgttgga ggagacctta gggtaacaagt tccatcagct	71280
atatccttat tatctttggc aaaataatct gagtattttc aatgttgatt attcttccca	71340
ctaaaaatac atttttctac attaaagaaa ctcaactgag taacctacaa ttacctttct	71400
catgaaattc caaacagtgt tattatgtcc actgttaaac tgtgaaaatg gcggtcagct	71460
gatatagctc tttggagaat cctaagtcct taatcacacc aacctgaat tttctacatg	71520
tcagttatca caaagatagt tagaaatcat cgtctttaaa atgtcacaca ggattctacc	71580

ES 2 626 965 T3

ttttcattgc accagttttt cagtataaag taatatgatg aaaaatagta ttttaaaata	71640
tatatTTTTg taaaaatgtg aagtttaaac ttttaaaact ctattctcta ggaagaaaat	71700
aaatctttta aggaacagaa aaaactgaat gacttgtgtt tcctaaagag actattacaa	71760
gagataaaaa cttgttgga taaaattttg atgggcacta aagaacactg aaaaatatgg	71820
agtggcaata tagaaacacg aacttttagct gcaccccca agaactctatc tgcttatgca	71880
gtttttcaga gtggaatgct tcctagaagt tactgaatgc accatgggtca aaacggatta	71940
gggcatttga gaaatgcata ttgtattact agaagatgaa tacaaacaat ggaaactgaa	72000
tgctccagtc acaaaactat ttcttatata tgtgaacatt tatcaatcag tataattctg	72060
tactgatttt tgtaagacaa tccatgtaag gtatcagttg caataatact tctcaaact	72120
gtttaaatat ttcaagacat taaatctatg aagtataata tggtttcaa gattcaaaat	72180
tgacattgct ttactgtcaa aataatttta tggctcacta tgaatctatt atactgtatt	72240
aagagtgaat attgtcttct tctgtgctgg agatgtttta gagttaacaa tgatatatgg	72300
ataatgccgg tgagaataag agagtcataa accttaagta agcaacagca taacaaggtc	72360
caagatacct aaaagagatt tcaagagatt taattaatca tgaatgtgta acacagtgcc	72420
ttcaataaat ggtatagcaa atgttttgac atgaaaaaag gacaatttca aaaaaataaa	72480
ataaaaaaaa aataaattca cctagtctaa ggatgctaaa ccttagtact gagttacatt	72540
gtcattttata tagattataa cttgtctaaa taagtttgca atttgggaga tatattttta	72600
agataataat atatgtttac cttttaatta atgaaatatac tgtatttaata tttgacacta	72660
tatctgtata taaaatattt tcatacagca ttacaaattg cttactttgg aatacatctc	72720
tcctttgata aaataaatga gctatgtatt aa	72752

<210> 4
 <211> 78
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> sintético

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(78)

<400> 4

tgcaagcacc aaaaagggtga ccacacttca cattggcgat cgcgggtttc tatctgagga	60
tgtgaattta ttacaga	78

<210> 5
 <211> 152
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> sintético

ES 2 626 965 T3

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(152)

<400> 5

gttatgtgct gatgggcttt atttgatcta cagaagatgc tctggtgaca ccctcagtgt	60
gtgttggttaa caccttcctg cctcgagata acttcgtata atgtatgcta tacgaagtta	120
tatgcatggc ctccgcgcgc gggtttggcg cc	152

<210> 6
 <211> 153
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> sintético

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(153)

<400> 6

gtatgctata cgaagttatg ctagtaacta taacggctcct aaggtagcga gctagcccaa	60
ttgcgtactt tggatagtgt ctctttttaa cctaaatgac ctttattaac actgtcaggt	120
tcccttactc tcgagagtgt tcattgctgc act	153

<210> 7
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> sintético

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(24)

<400> 7
 ttgcattctt ttcaaataa gtgg 24

<210> 8
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> sintético

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(25)

<400> 8
 ttccaggatg aataggataa acagg 25

<210> 9
 <211> 30

<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> sintético

<220>
<221> sintético
<222> (1)..(30)

<400> 9
atccatcatc actccctgtg ttgtttccc 30

<210> 10
<211> 19
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> sintético

<220>
<221> sintético
<222> (1)..(19)

<400> 10
agctgactgc tgccgtcag 19

<210> 11
<211> 31
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> sintético

<220>
<221> sintético
<222> (1)..(31)

<400> 11
tagactttgt agtgtagaa acatttgaa c 31

<210> 12
<211> 33
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> sintético

<220>
<221> sintético
<222> (1)..(33)

<400> 12
attttgtaa tgcaatcatg tcaactgaa tgc 33

<210> 13
<211> 22
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> sintético

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(22)

<400> 13
 ctactctat cccatccaag gg 22

<210> 14
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> sintético

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(21)

<400> 14
 atgggcaggt agcatccaca g 21

<210> 15
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> sintético

<220>
 <221> sintético
 <222> (1)..(29)

<400> 15
 tgaatcatcc cttgtctag cagaaccgg 29

REIVINDICACIONES

1. Un roedor modificado genéticamente que comprende en su línea germinal una sustitución de los exones 2 al 5 de IL-7 de roedor con los exones 2 al 6 de IL-7 humana para formar un gen que codifica IL-7 humana o humanizada, en donde la sustitución es en un locus endógeno de IL-7 de roedor, en donde el gen que codifica IL-7 humana o humanizada está bajo el control de elementos reguladores endógenos de IL-7 de roedor.
2. El roedor modificado genéticamente según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en una rata, un ratón y un hámster.
3. El roedor modificado genéticamente según la reivindicación 1 o 2, en donde el gen que codifica IL-7 humana o humanizada comprende no más de cinco exones humanos.
4. El roedor modificado genéticamente según la reivindicación 1, en donde el roedor es un ratón y el locus modificado comprende una sustitución de los exones 2, 3, 4 y 5 de ratón con un segmento genómico humano que comprende los exones 2, 3, 4, 5 y 6 de IL-7 humana.
5. El roedor modificado genéticamente según la reivindicación 1, en donde el gen que codifica IL-7 humana o humanizada comprende un ADNc que codifica una proteína IL-7 humana o humanizada.
6. El roedor modificado genéticamente según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la IL-7 humana o humanizada se expresa en un patrón de expresión que es igual al patrón de expresión observado para un roedor de tipo silvestre de la misma especie.
7. El roedor modificado genéticamente según la reivindicación 6, en donde el nivel de la IL-7 humana o humanizada expresada en el roedor es aproximadamente igual al nivel de IL-7 de roedor en un roedor de tipo silvestre correspondiente.
8. Un método para producir un roedor con un gen que codifica IL-7 humana o humanizada, que comprende modificar la línea germinal del roedor por sustitución de los exones 2 al 5 de IL-7 de roedor con los exones 2 al 6 de IL-7 humana para formar un gen que codifica IL-7 humana o humanizada flanqueado aguas arriba y aguas abajo con secuencias reguladoras endógenas de IL-7 de roedor, en donde la modificación es en un locus endógeno de IL-7 de roedor.
9. El método según la reivindicación 8, en donde el roedor se selecciona del grupo que consiste en un ratón, una rata, y un hámster.
10. Un locus de IL-7 humanizado que comprende un exón 1 de IL-7 de roedor, un exón 2 de IL-7 humana, un exón 3 de IL-7 humana, un exón 4 de IL-7 humana, un exón 5 de IL-7 humana y un exón 6 de IL-7 humana, en donde el locus de IL-7 humanizado opcionalmente comprende, además, regiones no traducidas en 5' y 3' de IL-7 de roedor que flanquean el exón 1 de IL-7 de roedor y el exón 6 de IL-7 humana, y en donde el locus de IL-7 humanizado opcionalmente comprende, además, una región no traducida en 3' humana, o una porción de esta, que es contigua con una región no traducida en 3' de roedor.
11. Una célula que comprende un locus de IL-7 humanizado según la reivindicación 10.
12. La célula según la reivindicación 11, que es una célula madre embrionaria.
13. Un tejido aislado de un roedor según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende una sustitución en un locus endógeno de IL-7 de roedor como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
14. El tejido según la reivindicación 13, que se selecciona del grupo que consiste en tímico, esplénico, epidérmico, e intestinal.

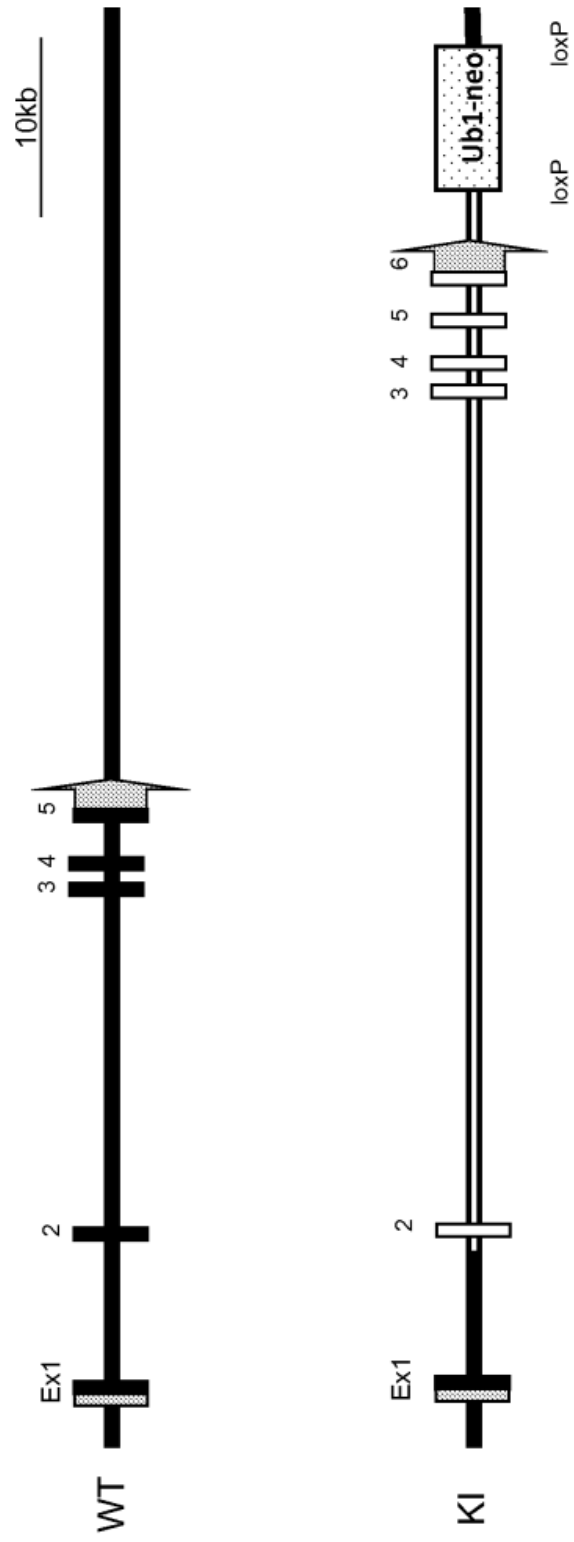


Figura 1

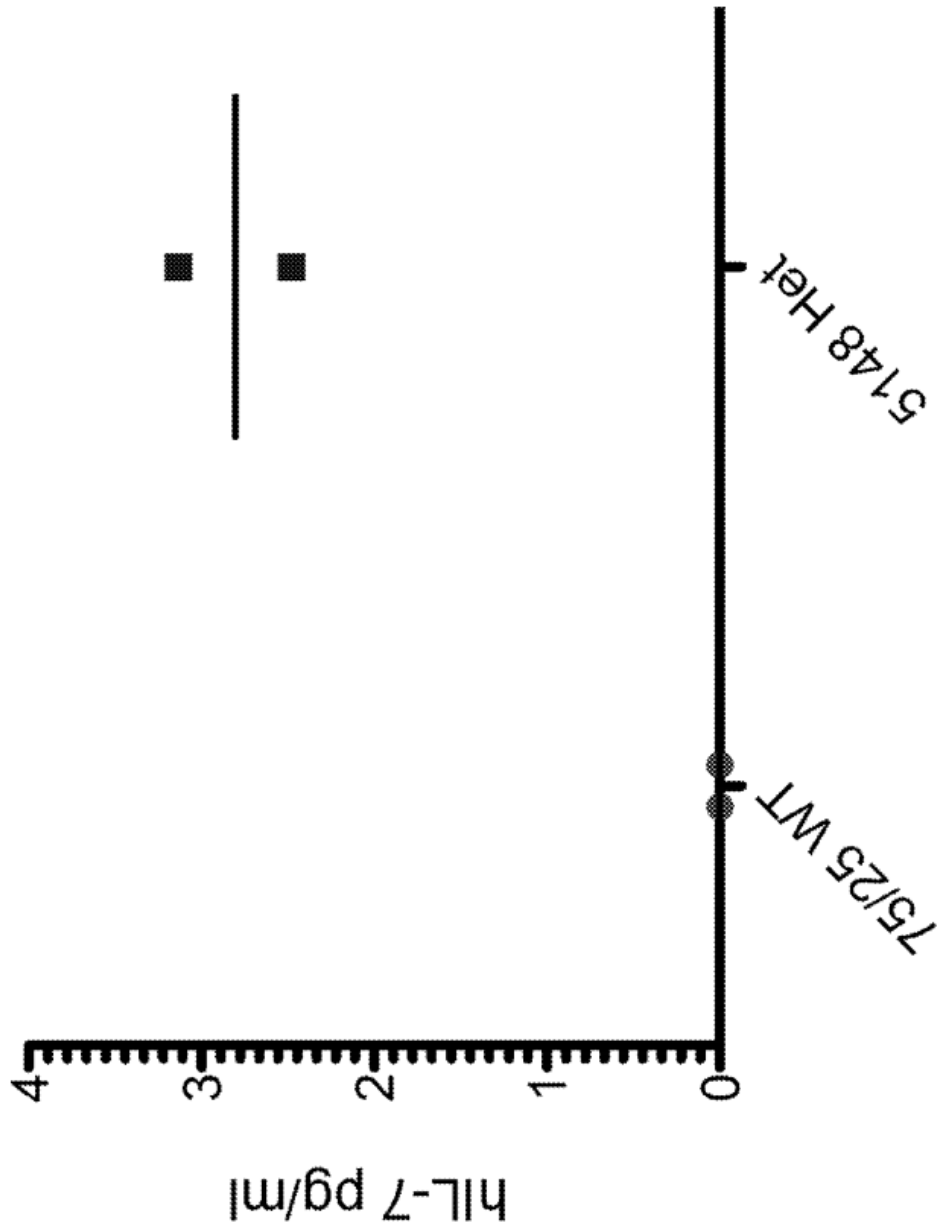


Figure 2