

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 469**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014 PCT/EP2014/051937**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014 E 14705056 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2951317**

54 Título: **Procedimiento de predicción del beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama**

30 Prioridad:

**01.02.2013 EP 13153755
01.03.2013 EP 13157350**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2018

73 Titular/es:

**SIVIDON DIAGNOSTICS GMBH (100.0%)
Building S19 Nattermannallee 1
50829 Cologne, DE**

72 Inventor/es:

**BRASE, JAN CHRISTOPH;
KRONENWETT, RALF;
FISCH, KARIN;
GEHRMANN, MATHIAS y
SCHMIDT, MARCUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 469 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

Procedimiento de predicción del beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a procedimientos y uso de kits para predecir el beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia basado en las mediciones de los niveles de expresión génica en muestras tumorales de pacientes con cáncer de mama.

Antecedentes de la invención

- 10 El cáncer de mama es el tipo de tumor más común y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres (Jemal y col., CA Cancer J Clin., 2011). Se han realizado progresos considerables en términos de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en los últimos años.

- 15 Después de la extirpación quirúrgica del tumor primario, los pacientes con cáncer de mama a menudo se tratan con radioterapia, terapia hormonal y quimioterapia citotóxica para reducir el riesgo de reaparición. En la actualidad, las estrategias de tratamiento basadas en antraciclina y taxano son de uso común en el hábito clínico, ya que estos regímenes han demostrado ser superiores en comparación con otras quimioterapias convencionales.

Varios grandes ensayos clínicos demostraron que la adición de taxanos a las estrategias de tratamiento basadas en antraciclina da como resultado un resultado clínico mejorado (Martin y col., NEJM, 2005, Gianni, JCO, 2009). Aunque, los taxanos se encuentran entre los agentes más activos, el beneficio absoluto del tratamiento basado en taxano es modesto (3-5 %) y debe equilibrarse de acuerdo con los efectos secundarios graves.

- 20 Para reducir el número de pacientes que padecen efectos secundarios sin un claro beneficio del régimen de terapia, existe una gran necesidad de novedosos ensayos predictivos para identificar a un grupo de pacientes que pueden tratarse de manera segura con quimioterapia convencional y a un subgrupo que tiene un beneficio significativo de tratamiento basado en taxano.

- 25 Se han realizado esfuerzos considerables para identificar biomarcadores que permitan predecir un tratamiento específico mientras se minimiza el riesgo de efectos secundarios innecesarios. Ki67 -un marcador de proliferación celular bien conocido- se ha descrito para predecir el beneficio del tratamiento adyuvante basado en taxano en el ensayo PACS01 (Penault-Llorca, JCO, 2008). Sin embargo, ni la asociación entre el índice Ki67 y el efecto del tratamiento ni ningún otro parámetro clinicopatológico o biomarcador predictivo de la eficacia de los taxanos se ha validado hasta el momento.

- 30 La decisión de tratamiento más desafiante en este contexto se refiere a los pacientes con cáncer de mama ER+/HER2, para los cuales los factores clínicos clásicos como clasificación, tamaño del tumor o afectación de los ganglios linfáticos no proporcionan una respuesta clara a la pregunta de si se debe usar quimioterapia o no y qué tipo de terapia de tratamiento es adecuada para el paciente individual.

Definiciones

- 35 A menos que se indique otra cosa, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

El término «tumor» tal como se usa en el presente documento, se refiere a todo el crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos.

- 40 El término «cáncer» no se limita a ninguna fase, grado, característica histomorfológica, agresividad o malignidad de un tejido afectado o agregación celular.

El término «predicción», tal como se usa en el presente documento, se refiere a una evaluación individual de la malignidad de un tumor, o a la tasa de supervivencia esperada (SG, supervivencia global o SLE, supervivencia libre de enfermedad) de un paciente, si el tumor se trata con una terapia determinada.

- 45 Un «beneficio» de una terapia determinada es una mejora en la salud o el bienestar que se puede observar en pacientes bajo dicha terapia, pero no se observa en pacientes que no reciben esta terapia. Ejemplos no limitantes de uso común en oncología para evaluar un beneficio de la terapia son supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis, desaparición de metástasis, regresión tumoral y remisión tumoral.

- 50 Se entiende por «riesgo» la probabilidad de que un sujeto o un paciente desarrolle o llegue a un determinado desenlace de enfermedad. El término «riesgo» en el contexto de la presente invención no pretende tener ninguna connotación positiva o negativa con respecto al bienestar del paciente, sino que simplemente se refiere a una probabilidad o a una verosimilitud de una aparición o desarrollo de una condición determinada.

El término «ganglio positivo», «diagnosticado como ganglio positivo», «afectación de los ganglios» o «afectación de los ganglios linfáticos» significa un paciente que ha sido diagnosticado previamente con metástasis de los ganglios linfáticos. Abarcará el ganglio linfático de drenaje, el ganglio linfático cercano y la metástasis de los ganglios linfáticos distantes. Este diagnóstico previo en sí mismo no formará parte del procedimiento inventivo. Más bien, es una condición previa para seleccionar pacientes cuyas muestras pueden usarse para una realización de la presente invención. Este diagnóstico previo puede haberse alcanzado mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye, pero sin limitación, extirpación de ganglios linfáticos y análisis patológico, análisis de biopsia, análisis *in-vitro* de biomarcadores indicativos de metástasis, procedimientos de formación de imágenes (p. ej., tomografía computarizada, rayos X, formación de imágenes por resonancia magnética, ultrasonido) y hallazgos intraoperatorios.

En el contexto de la presente invención, una «muestra biológica» es una muestra que se obtiene o ha estado en contacto con un organismo biológico. Ejemplos de muestras biológicas son: células, tejidos, fluidos corporales, fluidos de lavado, muestras de frotis, muestras de biopsia, sangre, orina, saliva, esputo, plasma, suero, sobrenadante de cultivo celular y otros. Una «muestra de tumor» es una muestra biológica que contiene células tumorales, sin importar si está intacta o degradada.

Un «gen» es un conjunto de segmentos de ácido nucleico que contiene la información necesaria para producir un producto de ARN funcional. Un «producto génico» es una molécula biológica producida a través de la transcripción o expresión de un gen, p. ej., un ARNm o la proteína traducida.

Un «ARNm» es el producto transcrito de un gen o una parte de un gen y debe tener el significado habitual entendido por una persona experta en la técnica. Una «molécula procedente de un ARNm» es una molécula que se obtiene química o enzimáticamente a partir de un molde de ARNm, tal como ADNc.

El término «nivel de expresión» se refiere a un nivel determinado de expresión génica. Este puede ser un nivel determinado de expresión génica como un valor absoluto o en comparación con un gen de referencia (p. ej., un gen de limpieza) o con un valor de expresión medio computarizado (p. ej., en el análisis de chips de ADN) u otro gen informativo sin el uso de una muestra de referencia. El nivel de expresión de un gen puede medirse directamente, p.ej., obteniendo una señal en la que la intensidad de señal se correlaciona con la cantidad de transcritos de ARNm de ese gen o puede obtenerse indirectamente a un nivel de ADN o proteína, p. ej. por procedimientos de inmunohistoquímica, CISH, ELISA o RIE. El nivel de expresión también se puede obtener por medio de una reacción competitiva con una muestra de referencia. Un valor de expresión que se determina midiendo algún parámetro físico en un ensayo, p. ej., emisión de fluorescencia, puede ser asignado un valor numérico que puede usarse para el procesamiento adicional de información.

Un «patrón de referencia de niveles de expresión», dentro del significado de la invención, debe entenderse como cualquier patrón de niveles de expresión que puede usarse para la comparación con otro patrón de niveles de expresión. En una realización preferente de la invención, un patrón de referencia de niveles de expresión es, p. ej., un patrón medio de niveles de expresión observados en un grupo de individuos sanos, individuos enfermos o individuos enfermos que han recibido un tipo particular de terapia, que sirve como grupo de referencia.

Como todos los resultados de medición, también los valores de expresiones génicas o puntuaciones combinadas, que consisten en una combinación matemática de uno o más valores de expresión génica, requieren ser comparados con un «valor de referencia» para obtener un significado en un contexto clínico. Como tal valor de expresión o puntuación combinada que excede dicho «valor de referencia», a modo de ejemplo, puede significar una verosimilitud mejorada o empeorada de supervivencia de un paciente. Dicho «valor de referencia» puede ser un valor de corte numérico, puede obtenerse de una medición de referencia de uno o más genes diferentes en la misma muestra, o uno o más genes diferentes y/o el mismo gen en otra muestra o en una pluralidad de otras muestras. Así es como debe entenderse el «valor de referencia» dentro del significado de la presente invención.

El término «combinar matemáticamente los niveles de expresión», dentro del significado de la invención, debe entenderse como obtener un valor numérico a partir de un nivel de expresión determinado de un gen y aplicar un algoritmo para obtener un valor numérico combinado o una puntuación combinada.

Un «algoritmo» es un procedimiento que realiza una secuencia de operaciones para procesar una información.

El término «tratamiento citotóxico» o «quimioterapia citotóxica» se refiere a diversas modalidades de tratamiento que afectan a la proliferación y/o supervivencia de la célula. El tratamiento puede incluir la administración de agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, alcaloides de plantas, inhibidores de topoisomerasa y otros agentes antitumorales, incluidos anticuerpos monoclonales e inhibidores de quinasas. En particular, el tratamiento citotóxico puede referirse a un tratamiento que comprende fármacos estabilizadores de microtúbulos tales como taxanos o epotilonas.

El término «quimioterapia neoadyuvante» se refiere a un régimen de terapia preoperatoria que consiste en un estudio de panel de agentes hormonales, quimioterapéuticos y/o de anticuerpos, que tienen por objeto reducir el tumor primario, presentando así una terapia local (cirugía o radioterapia) menos destructiva o más efectiva, lo que permite la cirugía conservadora de la mama y la evaluación de la capacidad de respuesta de la sensibilidad del

tumor hacia agentes específicos *in-vivo*.

Un tratamiento o terapia «basada en un agente estabilizador de microtúbulos» es un tratamiento o terapia que comprende taxol o derivados terapéuticamente eficaces del mismo, epotilonas o derivados terapéuticamente eficaces de las mismas u otros fármacos citotóxicos estabilizadores de microtúbulos.

- 5 Un tratamiento o terapia «basada en taxano» es un tratamiento o terapia que comprende taxol o derivados terapéuticamente eficaces del mismo. El mecanismo principal de la clase de fármacos taxano es la alteración de la función de los microtúbulos.

10 El término «procedimiento basado en la hibridación», tal como se usa en el presente documento, se refiere a procedimientos que transmiten un procedimiento de combinación de ácidos nucleicos monocatenarios complementarios o análogos de nucleótidos en una única molécula bicatenaria. Los nucleótidos o análogos de nucleótidos se unirán a su complemento en condiciones normales, de manera que dos cadenas perfectamente complementarias se unirán entre sí fácilmente. En bioanalíticos, muy a menudo marcados, las sondas monocatenarias son para encontrar secuencias diana complementarias. Si tales secuencias existen en la muestra, las sondas se hibridarán con dichas secuencias que luego pueden detectarse debido a la etiqueta. Otros procedimientos basados en la hibridación comprenden procedimientos de microagrupación y/o biochip. En este caso, las sondas se inmovilizan en una fase sólida, que luego se expone a una muestra. Si existen ácidos nucleicos complementarios en la muestra, éstos se hibridarán con las sondas y, por tanto, pueden detectarse. Estos enfoques también se conocen como «procedimientos basados en agrupaciones». Otro procedimiento más basado en la hibridación es RCP, que se describe anteriormente. Cuando se trata de la determinación de niveles de expresión, los procedimientos basados en la hibridación pueden usarse, por ejemplo, para determinar la cantidad de ARNm de un gen determinado.

25 Un oligonucleótido que puede unirse específicamente a secuencias de un gen o fragmentos del mismo se refiere a un oligonucleótido que hibrida específicamente con un gen o producto génico, tal como el ARNm o ADNc del gen o con un fragmento del mismo. Para detectar específicamente el gen o producto génico, no es necesario detectar toda la secuencia del gen. Un fragmento de aproximadamente 20-150 bases contendrá suficiente información específica de secuencia para permitir la hibridación específica.

30 El término «un procedimiento basado en RCP» tal como se usa en el presente documento se refiere a procedimientos que comprenden una reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Este es un procedimiento de amplificación exponencial de ácidos nucleicos, p. ej., ADN por reproducción enzimática *in-vitro*. Como la RCP es una técnica *in-vitro*, se puede realizar sin restricciones en la forma de ADN, y puede modificarse exhaustivamente para realizar una amplia agrupación de manipulaciones genéticas. Cuando se trata de la determinación de niveles de expresión, un procedimiento basado en RCP puede usarse, por ejemplo, para detectar la presencia de un ARNm determinado por (1) transcripción inversa del conjunto completo de ARNm (el denominado transcriptoma) en ADNc con ayuda de un enzima transcriptasa inversa, y (2) detección de la presencia de un ADNc determinado con la ayuda de los cebadores respectivos. Este enfoque se conoce comúnmente como RCP de transcriptasa inversa (RCPti). Además, los procedimientos basados en RCP comprenden, p. ej., RCP en tiempo real y, son particularmente adecuados para el análisis de niveles de expresión, RCP cinética o cuantitativa (RCPc).

40 El término «RCP cuantitativa (RCPc)» se refiere a cualquier tipo de procedimiento de RCP que permite la cuantificación del molde en una muestra. La RCP cuantitativa en tiempo real comprende diferentes técnicas de rendimiento o detección de productos como, por ejemplo, la técnica TaqMan o la técnica LightCycler. La técnica TaqMan, por ejemplo, usa una sonda fluorogénica doblemente marcada. La RCP en tiempo real de TaqMan mide la acumulación de un producto a través del fluoróforo durante las etapas exponenciales de la RCP, más que en el punto final como en la RCP convencional. El aumento exponencial del producto se usa para determinar el ciclo umbral, TC, es decir, el número de ciclos de RCP en los que se detecta un aumento exponencial significativo de la fluorescencia, y que se correlaciona directamente con el número de copias del molde de ADN presente en la reacción. La preparación de la reacción es muy similar a una RCP convencional, pero se lleva a cabo en un termociclador en tiempo real que permite la medición de moléculas fluorescentes en los tubos de RCP. A diferencia de la RCP regular, en la RCP en tiempo real de TaqMan se añade una sonda a la reacción, es decir, un oligonucleótido monocatenario complementario a un segmento de 20-60 nucleótidos dentro del molde de ADN y situado entre los dos cebadores. Un indicador fluorescente o fluoróforo (p. ej., 6-carboxifluoresceína, acrónimo: FAM o tetraclorofluoresceína, acrónimo: TET) y un interruptor (p. ej., tetrametilrodamina, acrónimo: TAMRA, del tripéptido dihidrociclopirroloindol «aglutinante menor del surco», acrónimo: MGB) se unen covalentemente a los extremos 5' y 3' de la sonda, respectivamente [2]. La estrecha proximidad entre el fluoróforo y el interruptor unido a la sonda inhibe la fluorescencia del fluoróforo. Durante la RCP, cuando comienza la síntesis de ADN, la actividad exonucleasa 5' a 3' de la polimerasa Taq degrada la proporción de la sonda que se ha hibridado con el molde (de ahí su nombre: Taq polimerasa + TaqMan). La degradación de la sonda libera el fluoróforo y rompe la estrecha proximidad al interruptor, aliviando así el efecto de enfriamiento y permitiendo la fluorescencia del fluoróforo. Por lo tanto, la fluorescencia detectada en el termociclador de RCP en tiempo real es directamente proporcional al fluoróforo liberado y a la cantidad de molde de ADN presente en la RCP.

60 Por «agrupación» o «matriz» se entiende una disposición de emplazamientos o «direcciones» direccionables en un

dispositivo. Los emplazamientos se pueden organizar en agrupaciones bidimensionales, agrupaciones tridimensionales u otros formatos de agrupaciones. El número de emplazamientos puede oscilar entre varios y millones. Lo más importante, es que cada emplazamiento representa un sitio de reacción totalmente independiente. Las agrupaciones incluyen, pero sin limitación, agrupaciones de ácidos nucleicos, agrupaciones de proteínas y agrupaciones de anticuerpos. Una «agrupación de ácidos nucleicos» se refiere a una agrupación que contiene sondas de ácidos nucleicos, tales como oligonucleótidos, análogos de nucleótidos, polinucleótidos, polímeros de análogos de nucleótidos, morfolinolinos o porciones más grandes de genes. El ácido nucleico y/o análogo en la agrupación es preferentemente monocatenario. Las agrupaciones en las que las sondas son oligonucleótidos se denominan «agrupaciones de oligonucleótidos» o «chips de oligonucleótidos». Una «microagrupación», en el presente documento también se refiere a un «biochip» o «chip biológico», una agrupación de regiones que tienen una densidad de regiones discretas de al menos aproximadamente 100/cm², y preferentemente al menos aproximadamente 1000/cm².

El término «modalidad de terapia», «modo de terapia», «régimen» o «régimen de quimioterapia», así como «régimen de terapia» se refiere a una administración secuencial o simultánea oportuna de agentes antitumorales, y/o antivascuales, y/o inmuno estimulantes, y/o proliferativos de células sanguíneas, y/o radioterapia, y/o hipertermia, y/o hipotermia para la terapia del cáncer. La administración de estos se puede realizar en un modo adyuvante y/o neoadyuvante. La composición de dicho «protocolo» puede variar en la dosis del agente único, el marco temporal de la aplicación y la frecuencia de administración dentro de una ventana de terapia definida. Actualmente, se están investigando diversas combinaciones de diversos fármacos y/o procedimientos físicos, y diversos programas.

El término «medición a un nivel de proteína», tal como se usa en el presente documento, se refiere a procedimientos que permiten la determinación cuantitativa y/o cualitativa de una o más proteínas en una muestra. Estos procedimientos incluyen, entre otros, purificación de proteínas, incluyendo ultracentrifugación, precipitación y cromatografía, así como análisis y determinación de proteínas, que incluyen inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, ELISA (inmunoensayo ligado a enzimas), RIE (radioinmunoensayo) o el uso de microagrupaciones de proteínas, reconocimiento del doble híbrido, procedimientos de transferencia que incluyen western blot, electroforesis en gel unidimensional y bidimensional, enfoque isoeléctrico así como procedimientos que se basan en espectrometría de masas como MALDI-TOF y similares.

El término «gen marcador» tal como se usa en el presente documento, se refiere a un gen diferencialmente expresado cuyo patrón de expresión puede utilizarse como parte de un procedimiento predictivo, de pronóstico o de diagnóstico en neoplasia maligna o evaluación de cáncer, o que, como alternativa, puede usarse en procedimientos de identificación de compuestos útiles para el tratamiento o la prevención de la neoplasia maligna y el cáncer de cabeza y cuello, colon o mama en particular. Un gen marcador también puede tener las características de un gen diana.

El término «inmunohistoquímica» o IHQ se refiere al procedimiento de localización de proteínas en células de una sección de tejido que aprovecha el principio de los anticuerpos que se unen específicamente a antígenos en tejidos biológicos. La tinción inmunohistoquímica se usa ampliamente en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Los marcadores moleculares específicos son característicos de tipos de cáncer particulares. IHQ también se usa ampliamente en la investigación básica para comprender la distribución y localización de biomarcadores en diferentes partes de un tejido.

Una «puntuación» dentro del significado de la invención debe entenderse como un valor numérico, que se refiere al resultado de la enfermedad de un paciente y/o a la respuesta de un tumor a un tratamiento de quimioterapia específico. El valor numérico se obtiene combinando los niveles de expresión de genes marcadores usando coeficientes preespecificados en un algoritmo matemático. Los niveles de expresión pueden emplearse como valores de TC o delta-TC obtenidos por RCP-TR cinética, como valores de intensidad de fluorescencia absoluta o relativa obtenidos a través de microagrupaciones o mediante cualquier otro procedimiento útil para cuantificar los niveles de ARN absoluto o relativo. La combinación de estos niveles de expresión se puede lograr, por ejemplo, multiplicando cada nivel de expresión con un coeficiente definido y especificado y sumando dichos productos para obtener una puntuación. La puntuación también puede obtenerse de los niveles de expresión junto con otra información, p. ej., datos clínicos como el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos o la clasificación del tumor, ya que tales variables también se pueden codificar como números en una ecuación. La puntuación se puede usar en una escala continua para predecir la respuesta de un tumor a una quimioterapia específica y/o el resultado de la enfermedad de un paciente. Los valores de corte se pueden aplicar para distinguir los subgrupos clínicos relevantes. Los valores de corte para tales puntuaciones se pueden determinar de la misma manera que los valores de corte para los marcadores de diagnóstico convencionales y son bien conocidos por los expertos en la materia. Una forma útil de determinar dicho valor de corte es construir una curva receptor-operador (curva CRO) basándose en todos los valores de corte posibles, determinar el punto único en la curva CRO con la proximidad más cercana a la esquina superior izquierda (0/1) en el diagrama de CRO. Obviamente, la mayoría de los valores de corte del tiempo se determinarán por procedimientos menos formalizados eligiendo la combinación de sensibilidad y especificidad determinada por dicho valor de corte que proporcione la información médica más beneficiosa para el problema investigado.

La «respuesta de un tumor a la quimioterapia», dentro del significado de la invención, se refiere a cualquier

respuesta del tumor a la quimioterapia citotóxica, preferentemente a un cambio en la masa y/o volumen del tumor después del inicio de la quimioterapia neoadyuvante y/o la prolongación del tiempo a la metástasis a distancia o el tiempo hasta la muerte después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. La respuesta tumoral se puede evaluar en una situación neoadyuvante en la que el tamaño de un tumor después de la intervención sistémica se puede comparar con el tamaño y dimensiones iniciales medidos por TC, PET, mamografía, ultrasonido o palpación, generalmente registrados como «respuesta clínica» de un paciente. La respuesta también se puede evaluar por medición del calibre o examen patológico del tumor después de una biopsia o resección quirúrgica. La respuesta se puede registrar de forma cuantitativa como el cambio porcentual en el volumen tumoral o de forma cualitativa como «sin cambio» (SC), «remisión parcial» (RP), «remisión completa» (RC) u otros criterios cualitativos. La evaluación de la respuesta tumoral puede realizarse poco después del comienzo de la terapia neoadyuvante, p. ej., después de unas pocas horas, días, semanas o preferentemente después de algunos meses. Un criterio de valoración típico para la evaluación de la respuesta es tras la finalización de la quimioterapia neoadyuvante o tras la extirpación quirúrgica de las células tumorales residuales y/o el lecho tumoral. Esto es típicamente tres meses después del inicio de la terapia neoadyuvante. La respuesta también puede evaluarse comparando el tiempo con la metástasis a distancia o la muerte de un paciente después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con el tiempo hasta la metástasis a distancia o la muerte de un paciente no tratado con quimioterapia.

El término «terapia» se refiere a una administración secuencial o simultánea oportuna de agentes antitumorales y/o anti vasculares, y/o anti estroma, y /o inmunoestimulantes o supresores, y/o proliferativos de células sanguíneas, y/o radioterapia, y/o hipertermia, y/o hipotermia para la terapia del cáncer. La administración de estos se puede realizar en un modo adyuvante y/o neoadyuvante. La composición de dicho «protocolo» puede variar en la dosis de cada uno de los agentes individuales, el marco temporal de la aplicación y la frecuencia de administración dentro de una ventana de terapia definida. Actualmente, se están investigando diversas combinaciones de diversos fármacos y/o procedimientos físicos, y diversos programas. Una «quimioterapia que contiene taxano/una antraciclina» es una modalidad de terapia que comprende la administración de taxano y/o antraciclina y sus derivados terapéuticamente eficaces.

El documento WO 2008/006517 A2 desvela procedimientos y kits para la predicción de un posible resultado de la quimioterapia en un paciente con cáncer. Más específicamente, la invención se refiere a la predicción de la respuesta tumoral a la quimioterapia basada en las mediciones de los niveles de expresión de un pequeño conjunto de genes marcadores. El conjunto de genes marcadores es útil para la identificación de subtipos de cáncer de mama que responden a la quimioterapia basada en taxano, como p. ej., un taxano-antraciclina-ciclofosfamida (p. ej., Taxotere (docetaxel) -Adriamicina (doxorubicina)-ciclofosfamida, es decir quimioterapia (basada en TAC).

El documento WO 2011/121028 A1 se refiere a un procedimiento o a la predicción de un resultado de cáncer en un paciente que padece cáncer, comprendiendo dicho procedimiento: (a) determinar en una muestra biológica de dicho paciente el nivel de expresión de al menos un gen marcador seleccionado de AKR1C3, MAP4, SPP1, CXCL9, PTGER3 y VEGFC; (b) comparar dicho nivel de expresión con un patrón de expresión de referencia, en el que una expresión incrementada de dicho al menos un gen marcador es indicativo de que dicho paciente tiene un beneficio de la quimioterapia citotóxica basada en un agente estabilizador de microtúbulos.

El documento US 2011/306513 A1 se refiere al esclarecimiento de un gen que puede actuar como un marcador novedoso para el diagnóstico de cáncer de hígado y a las mediciones de diagnóstico y pronóstico del cáncer de hígado usando el mismo. Más específicamente, se refiere a un kit de diagnóstico que permite la medición diagnóstica y pronóstica de un cáncer de hígado usando una preparación que mide los niveles de expresión de al menos un gen seleccionado de un grupo de marcadores de diagnóstico de cáncer de hígado que consiste en PS100, NK4, CCL20, CSPG2, PLAU, MMP12, ESM-1, ABHD7, HCAPG, CXCL-3, Col5A2, MAGEA, GSN, CDC2, CST1, MELK, ATAD2, FAP y MSN y/o a un procedimiento para la medición diagnóstica y pronóstica del cáncer de hígado usando el mismo. Estos se han descubierto usando tejidos hepáticos normales y tejidos de cáncer de hígado recogidos del mismo paciente con cáncer de hígado de la presente invención y representan los marcadores cuya precisión y fiabilidad se han mejorado enormemente como marcadores de cáncer de hígado. Los marcadores de la presente invención se pueden usar para el diagnóstico preciso y el pronóstico de cáncer de hígado.

El documento WO 03/001985 A2 desvela procedimientos no invasivos para detectar, controlar, determinar y diagnosticar melanoma maligno en una muestra de piel de un sujeto. Los procedimientos incluyen analizar la expresión en una muestra de piel de uno o más marcadores de piel de melanoma. Los marcadores cutáneos de melanoma incluyen IL-1 RI, endotelina-2, efrina-A5, proteína 7 de unión a IGF, cadena pesada HLA-AO202, activina A (subunidad beta A), TNF RII, SPC4 y CNTF R alfa. La muestra de piel puede incluir ácidos nucleicos, y puede ser una muestra de piel humana de una lesión sospechosa de ser melanoma.

Yuexin Liu, y col., concluye que un distintivo genético descubierto en un gran conjunto de datos proporciona robustez para predecir con precisión la respuesta a la quimioterapia en el carcinoma de ovario seroso. La combinación de los distintivos moleculares y morfológicos produce una nueva comprensión de los mecanismos potenciales implicados en la resistencia a los fármacos (análisis integrado de expresión génica y perfiles de imágenes nucleares tumorales asociados con respuesta a la quimioterapia en el carcinoma de ovario seroso, DOI: 10. 1371/journal. pone. 0036383).

Objeto de la invención

Es un objetivo de la invención proporcionar un procedimiento para la identificación de pacientes, particularmente pacientes con cáncer de mama, que se benefician al recibir taxanos como parte de su quimioterapia.

5 Es otro objeto de la presente invención evitar los efectos secundarios innecesarios de la quimioterapia basada en taxano adyuvante y/o neoadyuvante.

Es otro objeto de la presente invención ofrecer un sistema de ensayo de diagnóstico más robusto y específico para muestras de tejido fijas de hábito clínico para seleccionar modalidades de tratamiento individualizadas.

Sumario de la invención

10 Esta divulgación se centra en un ensayo predictivo que ayudará al oncólogo a identificar a los pacientes que se beneficiarán de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia y, por tanto, ayudará a tomar decisiones sobre los regímenes terapéuticos. El biomarcador y los algoritmos se identificaron en un estudio de sensibilidad *in-vitro*.

La presente invención se refiere a un procedimiento para predecir un beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia de acuerdo con la reivindicación 1.

15 De acuerdo con un aspecto de la invención, un alto nivel de expresión de PS100 y PCSK6 generalmente indica una mayor verosimilitud de beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que dicho nivel de expresión se determina como un nivel de ARNm.

20 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que dicho nivel de expresión génica se determina preferentemente por al menos uno de los siguientes procedimientos:

- un procedimiento basado en RCP,
- un procedimiento basado en microagrupaciones,
- un procedimiento basado en la hibridación,
- una secuenciación y/o
- 25 un enfoque de secuenciación de próxima generación.

Una forma preferente es RCP-TR cinética o cuantitativa usando, p. ej., sistemas disponibles en el mercado tales como Taqman, Lightcycler u otros.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que dicha determinación de los niveles de expresión está en una muestra de tumor embebido en parafina fijado con formalina o en una muestra de tumor recién congelado.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que el nivel de expresión de dicho al menos un gen marcador se determina como un patrón de expresión relativo a al menos un gen de referencia o a un valor de expresión medio computarizado.

35 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que dicha etapa de combinar matemáticamente comprende una etapa de aplicar un algoritmo a valores representativos de un nivel de expresión de PS100 y PCSK6.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que dicho algoritmo es una combinación matemática de dichos valores representativos de un nivel de expresión de PS100 y PCSK6.

40 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que un valor para un representante de un nivel de expresión de un gen determinado se multiplica por un coeficiente.

45 De acuerdo con un aspecto de la invención, se determinan uno, dos o más umbrales para dicho nivel de expresión génica o puntuación combinada y se discriminan en (1) «beneficio previsto» y «beneficio no previsto», (2) «beneficio previsto» y «efecto adverso previsto», (3) «beneficio previsto», «efecto indiferente previsto» y «efecto adverso previsto», o más grupos de riesgo con diferentes probabilidades de beneficio aplicando el umbral en la puntuación combinada.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente, en el que la información con respecto a los parámetros clínicos del paciente se procesa en la etapa de combinar matemáticamente los valores de nivel de expresión para que los genes produzcan una puntuación combinada.

50 La invención se refiere además al uso de un kit para realizar un procedimiento como el descrito anteriormente,

comprendiendo dicho kit un conjunto de oligonucleótidos que pueden unirse específicamente a secuencias o a secuencias de fragmentos de los genes: PS100 y PCSK6.

5 La invención desvela además un producto de programa informático que puede procesar valores representativos de un nivel de expresión de una combinación de genes, combinando matemáticamente dichos valores para producir una puntuación combinada, en el que dicha puntuación combinada predice dicho beneficio de la inclusión de taxano en la quimioterapia citotóxica. La puntuación combinada se puede transformar a una escala determinada en una etapa adicional. Dicha transformación puede ser lineal o no lineal, continua o discontinua, limitada o ilimitada, monótona o no monótona.

10 Dicho producto de programa informático puede almacenarse en un soporte de datos o implementarse en un sistema de diagnóstico que puede producir valores representativos de un nivel de expresión de un gen determinado, tal como un sistema de RCP en tiempo real.

15 Si el producto de programa informático se almacena en un soporte de datos o se ejecuta en un ordenador, el personal de operación puede introducir los valores de expresión obtenidos para el nivel de expresión de los respectivos genes. El producto de programa informático puede entonces aplicar un algoritmo para producir una puntuación combinada indicativa de un beneficio de la quimioterapia citotóxica basada en taxanos para un paciente determinado.

Los procedimientos de la presente invención tienen la ventaja de proporcionar una predicción fiable del beneficio de la inclusión de taxanos en un régimen de quimioterapia citotóxica basado en el uso de solo un pequeño número de genes.

20 De acuerdo con un aspecto de la invención, dicho cáncer es cáncer de mama. Los genes marcadores descritos en la presente invención no son genes específicos de cáncer de mama, sino generalmente genes relevantes para el cáncer o genes relevantes para el mecanismo terapéutico de fármacos estabilizadores de microtúbulos. Por lo tanto, puede esperarse que los procedimientos de la invención también sean predictivos en otros cánceres, en los que se administra comúnmente terapia basada en taxano, tales como cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario y cáncer de próstata.

Breve descripción de las figuras

30 Fig. 1: Correlación entre los niveles de expresión del gen PS100 y las puntuaciones de respuesta de taxano (procedentes de los datos de quimiosensibilidad *in-vitro*) en las 29 muestras de cáncer de mama. Una puntuación de respuesta de taxano aumentada se asocia con una verosimilitud mayor de un mayor beneficio de un taxano en comparación con 5-fluorouracilo y/o epirrubicina en pacientes con cáncer de mama.

Fig. 2: Correlación entre los niveles de expresión del gen PCSK6 y las puntuaciones de respuesta de taxano (procedentes de los datos de quimiosensibilidad *in-vitro*) en las 29 muestras de cáncer de mama. Una puntuación de respuesta de taxano aumentada se asocia con una verosimilitud mayor de un mayor beneficio de un taxano en comparación con 5-fluorouracilo y/o epirrubicina en pacientes con cáncer de mama.

35 Fig. 3: Correlación entre los niveles de ARN del metagen (expresión media de PS100 y PCSK6) y las puntuaciones de respuesta de taxano (procedentes de los datos de quimiosensibilidad *in-vitro*) en las 29 muestras de cáncer de mama. Una puntuación de respuesta de taxano aumentada se asocia con una verosimilitud mayor de un mayor beneficio de un taxano en comparación con 5-fluorouracilo y/o epirrubicina en pacientes con cáncer de mama.

40 Fig. 4: Correlación entre la puntuación de PS100/PCSK6 (combinación no lineal de los niveles de expresión de PS100 y PCSK6) y las puntuaciones de respuesta de taxano (procedentes de los datos de quimiosensibilidad *in-vitro*) en las 29 muestras de cáncer de mama. Una puntuación de respuesta de taxano aumentada se asocia con una verosimilitud mayor de un mayor beneficio de un taxano en comparación con 5-fluorouracilo y/o epirrubicina en pacientes con cáncer de mama.

45 Fig. 5: Plataforma de transferencia -PS100: Los resultados de los datos de Affymetrix (log 2 de los datos de expresión) en muestras de tumor recién congelado fueron transferidos a una plataforma de diagnóstico (RCP-TRc, nivel de dCt) y tejido embebido en parafina fijado con formalina usando 56 muestras técnicas emparejadas.

50 Fig. 6: Plataforma de transferencia -PCSK6: Los resultados de los datos de Affymetrix (log 2 de los datos de expresión) en muestras de tumor recién congelado fueron transferidos a una plataforma de diagnóstico (RCP-TRc, nivel de dCt) y tejido embebido en parafina fijado con formalina usando 56 muestras técnicas emparejadas.

Descripción detallada de la invención

Los detalles adicionales, elementos, características y ventajas del objeto de la invención se desvelan en las subreivindicaciones y la siguiente descripción de las figuras y ejemplos respectivos. Sin embargo, estos dibujos no deben de ninguna manera entenderse como que limitan el ámbito de la invención.

Los procedimientos de la invención son particularmente adecuados para la predicción de un beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia, preferentemente en pacientes con cáncer de mama. Se identificaron dos genes marcadores predictivos (PS100 y PCSK6), mientras que un alto nivel de expresión indica un beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia (Figuras 1/2).

- 5 PS100 ha sido descrito por estar asociado con la resistencia/sensibilidad a paclitaxel en líneas celulares de cáncer de ovario. PS100 fue sobreexpresado en líneas celulares estables procedentes de las células de cáncer de ovario y fue silenciado usando ARNsi dirigido contra PS100. Ambos experimentos mostraron que el nivel de expresión de PS100 contribuye a la sensibilidad a paclitaxel (Wang y col., *Cancer Lett.*; 2008, pág. 277-289; Gao y col., *Chin Med J.*, 2008, pág. 1563-1568; He y col., *Oncol Rep.*, 2008, pág. 325-332).
- 10 Villeneuve y colaboradores llevaron a cabo una detección de microagrupaciones para comparar los perfiles de expresión génica entre las líneas celulares de cáncer de mama de tipo natural y resistentes a paclitaxel. Se identificaron varios genes desregulados y PS100 estaba entre los genes que mostraron un nivel de expresión disminuido en las líneas celulares resistentes a paclitaxel. (Villeneuve y col., *Breast Cancer Res Treat.*, 2006, pág. 17-39).
- 15 La técnica anterior indicada no sugiere necesariamente que PS100 sea un marcador predictivo para los pacientes con cáncer de mama, dado que los perfiles de expresión génica y los mecanismos de resistencia pueden ser considerablemente diferentes entre las líneas celulares («*in-vitro*») y los tumores primarios de pacientes con cáncer («*in-vivo*»).

- 20 En este caso, se muestra por primera vez que PS100, así como PCSK6 predicen la eficacia de taxanos en pacientes con cáncer de mama («*in-vivo*»). La combinación de los niveles de expresión de los genes PCSK6 y PS100 mejora el rendimiento predictivo en comparación con los marcadores individuales (PCSK6 o PS100) solo (Figura 1-4).

Por lo tanto, la invención comprende el análisis de expresión de ambos genes de interés, mientras que los niveles de expresión se combinan matemáticamente para producir una puntuación, que es predictiva para dicho beneficio de una quimioterapia citotóxica basada en taxanos (Figuras 3/4).

- 25 Los genes y los algoritmos fueron identificados en pacientes con cáncer de mama. Se extrajo el ARN y se usó para la caracterización de expresión de genes (microagrupaciones HG-U133A de Affymetrix). Los archivos cel de las microagrupaciones fueron MAS5 normalizados con un procedimiento de escalamiento global y una intensidad de diana de 500. Los ensayos de quimiosensibilidad *in-vitro* se llevaron a cabo usando diferentes agentes citotóxicos (p. ej., paclitaxel, 5-fluorouracilo, epirrubicina) para determinar la respuesta de un tumor hacia un agente específico. Los tumores primarios se trataron con una mayor concentración del agente citotóxico respectivo. La vitalidad de las células tumorales se determinó usando un ensayo de ATP y un área bajo la curva de dosis-respuesta (ABC) se determinó para cada muestra de tumor y todos los agentes, respectivamente. Un aumento del ABC indicaba una mayor sensibilidad hacia un agente quimioterapéutico específico.

- 35 Los resultados de la sensibilidad de los ensayos de quimiosensibilidad *in-vitro* se usaron como el criterio de valoración principal para la evaluación de respuesta al tratamiento. Las tasas de respuesta ABC se normalizaron y se calcularon las diferencias entre el ABC normalizada de taxano y el ABC media de 5-fluorouracilo y epirrubicina, dando como resultado una puntuación taxano-respuesta. Una puntuación de respuesta de taxano aumentada se asocia con una verosimilitud mayor de un mayor beneficio de un taxano en comparación con 5-fluorouracilo y/o epirrubicina en pacientes con cáncer de mama.

- 40 Los niveles de expresión génica a partir de los datos de Affymetrix se correlacionaron con la puntuación de respuesta de taxano. Se descubrió que los niveles de expresión de dos genes (PS100/PCSK6) se correlacionaron significativamente con la puntuación taxano-respuesta (Figura 1-4).

La Tabla 1, a continuación, muestra Affymetrix ID probeset y el mapeo TaqMan ID design de los genes marcadores de la presente invención.

Gen	Design ID	Probeset ID
PS100	SVD0018	204351_at
PCSK6	SVD0016	207414_s_at

45

La Tabla 2, a continuación, muestra los nombres completos, Entrez GenelD y la localización cromosómica de los genes marcadores de la presente invención.

Símbolo oficial	Nombre oficial completo	Entrez	Emplazamiento
PS100	Proteína P S100 de unión al calcio	6286	4p16
PCSK6	Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 6	5046	15q26. 3

5 [0077] Los resultados de los datos de Affymetrix en muestras de tumor recién congelado se transfirieron a una plataforma de diagnóstico (RCP-TRc) y tejido embebido en parafina fijado con formalina usando 56 muestras técnicas emparejadas. La plataforma de transferencia se realizó usando los datos de microagrupaciones de Affymetrix (muestras tumorales recién congeladas) y los datos de expresión RCP-TRc (muestras FFPE) de las mismas muestras técnicas (Figura 5/6).

Tabla 3- cebador de RCP-TRc y secuencias de las sondas

SEQ ID	Símbolo del gen	Cebador ID	Sonda
1	PS100	SVD0018	CTGCAATCACGTCTGCCTGTCACAAGT
2	PCSK6	SVD0016	CTGCTCCCCTGTTTGACGACAGTGC
SEQ ID	Símbolo del gen	Cebador ID	Cebador directo
1	PS100	SVD0018	AAGTCACTCAAGTAGCASAAGCA
2	PCSK6	SVD0016	AAAGCTGGAGCAGAAAGAGGTA
SEQ ID	Símbolo del gen	Cebador ID	Cebador inverso
1	PS100	SVD0018	CATCATTTGAGTCCTGCCTTCTC
2	PCSK6	SVD0016	TCTCTCCAGCTCACAGGTGACA

10 En el presente documento se desvelan combinaciones exclusivas de dos genes marcadores que se pueden combinar en un algoritmo para el nuevo ensayo predictivo aquí presentado. Técnicamente, el procedimiento de la invención puede practicarse usando dos tecnologías: 1.) Aislamiento de ARN total de tejido tumoral fresco o fijado y 2.)RCP-TR cuantitativa de los ácidos nucleicos aislados. Como alternativa, se contempla medir los niveles de expresión usando tecnologías alternativas, que incluyen, pero sin limitación una microagrupación, en particular agrupaciones Affymetrix U-133A, secuenciación o por medición a un nivel de proteína.

15 Los procedimientos de la invención se basan en la determinación cuantitativa de especies de ARN aislado a partir del tumor con el fin de obtener los valores de expresión y posterior análisis de la bioinformática de dichos valores de expresión determinada. Las especies de ARN se pueden aislar desde cualquier tipo de muestra de tumor, p. ej., muestras de biopsia, muestras de frotis, material tumoral resecado, tejido tumoral fresco congelado o desde tejido tumoral embebido en parafina y fijado con formalina. En primer lugar, se determinan los niveles de ARN de los genes que codifican los genes PS100 y PSCK6. Basándose en estos valores de expresión una puntuación de predicción se calcula mediante una combinación matemática, p. ej., una combinación lineal o no lineal (Figuras 3/4). Una puntuación alta indica una mayor probabilidad de un beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia, mientras que un valor de puntuación bajo indica una disminución de la probabilidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 25 <110> Sividon Diagnostics GmbH
- <120> Procedimiento de predicción del beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama
- 30 <130> 132597WO

<150> EP 13153755
 <151> 01-02-2013

 5 <150> EP 13157350
 <151> 01-03-2013

 <160> 8

 10 <170> PatentIn versión 3.3

 <210> 1
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 1
 ctgcaatcac gtctgcctgt cacaagt 27

 20 <210> 2
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 2
 ttcagtgagt tcatcgtgtt cgt 23

 30 <210> 3
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 3
 catcattga gtctgcctt ctc 23
 35
 <210> 4
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 40 <400> 4
 ctgctcccct gttgacgac agtgc 25

 45 <210> 5
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 50 <400> 5
 ttcgacctc gtctttctcc at 22

 55 <210> 6
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 6
 tctctccagc tcacaggtga ca 22
 60
 <210> 7
 <211> 3332
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 65 <400> 7

ES 2 654 469 T3

tgaggctgcc ttataaagca ccaagaggct gccagtggga cattttctcg gccctgccag 60
 ccccaggag gaaggtgggt ctgaatctag caccatgacg gaactagaga cagccatggg 120
 catgatcata gacgtctttt cccgatattc ggcagcgag ggcagcacgc agaccctgac 180
 caagggggag ctcaaggtgc tgatggagaa ggagctacca ggottcctgc aggtgagcca 240
 ggccggcagt gctggactca gcgggggctg gggaagaagg ggaaggcgtg gcaggcagag 300
 ggctgagagc tgccgtgggg tcggcggctca aggggctcag aggcaagagg gacagatcct 360
 gaaatgcctt ggaagcccag ccaaggaacg gacccaccct ggcataaagg caggggaggc 420
 gggagcatct gacgaggag aggggtgtgt cagcttgatc cttgaaacat ggggttgacc 480
 ccagtgtatt tgtgacaggc ctgggtgggag agtgggactc aaacctgtgc agtgggggca 540
 gggggggaat gcaatccagg gctgccattt gcaagtttgc caagcttgc aagcccttga 600
 gccctcgggg ctgtcctcca aggctgccgg ccataaacgc cccagctctg cctcccactt 660
 gcccgcttcc cctgtcctcca ttcccaggcc cctgttgc tggtattagt gggctcggca 720
 ggaaggacgg gaggaggctc catcctggca cctgtctgag cagagctgtg gacctccctt 780
 gggctccctg ccagggagga gccaccggcc tgagcctcac agaaggccc tcaggcgggc 840
 caggaccagc ttccctccgc ccggggcagc ctccggctgg gctgaacaga agccgtaccc 900
 tctccatttc ccctccctt tgaccctgt cctctcctc tttctcactc ccccacttcc 960
 ttcttcctt ccctccctt tcgggcccc ccagactctg cctacctgct aaggggctaa 1020
 cccacataga tgctgataat caaaaatgaa agcctgaaat tttcagcctt agaatcactt 1080
 caaagacatg aaacacttca gaatattgct tctattttct tttcttttct ttttttttt 1140
 ttttgagaca agatgtcact ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcagg atcacggctc 1200
 actgcagcct cgacctccct gggctcaggt gatcctcca cctcagccta ccgagtagct 1260
 gggactacag gtgcatgtca ccataccgg ttaatttttg tatttttttt agagacaagg 1320
 tctcaccatg ttgcccaggc tggctcaaaa ctctgtgct caggcaatgc gtcagcctcg 1380
 acatctcaaa gtgctgtgat tacaggcgtg agccccgaca cctggcctag ttctattttc 1440

ES 2 654 469 T3

taaatgtgaa ttctgtaaag atatctttta aaaataaagt tctgtttttg gtagaaaatg 1500
 taaaaataga taaatatgga gggaagaaat cccccctgga atacagacgc ttcctctccc 1560
 ttccagcctt ttccccatat gaacattgct gtgagtgaga tttacatgca atgtaatttc 1620
 tttttgagct taacattaca acataaattc tcaaactctg atgttcatta aacaccccag 1680
 ccccatcctg ggaacttggg ctctgggctc ggggtgttct gataatgatc aaagtatgag 1740
 aattgaacct atgaggactt tgatccaaga tactgggggtg tggggagggg caggcacagg 1800
 tgtcctggga acacactttg agaagcaatg gcaaagctgg gggccagct aatgtgttac 1860
 attagaatca cctcggggag gccctgggtg ccttctcag cctccctcc ggaggctgct 1920
 gaagcccagc aaagccggag tcagagaaca atgtccgcct gagggcaggg ctgggctggg 1980
 ctggccttct gccctatct gctccgtgcc caaccagcg cccgcacag tggagcttt 2040
 gtaaatacga ggtgactgtc tgctacaaa ctttgtaaac atcacttgaa atggccgcag 2100
 ggtattgtga catggccata ccactatttg tttgctattg aatttgact tcctgcctt 2160
 acttttgcta ttgcaaacca tgctgtcact aaggcttca tgcacacagt tgtgtcttgg 2220
 tcagatgata tgtttctacc aattttaatt gtgtttcttt ccacctggac acacagctct 2280
 ctggcccagc gctgggtcat cagcacacc tgctgtgtct gttcagatct gcacctggg 2340
 cccgcttggc cccacagtga gaacgctttg ctatcacatg ggcaggctct gagagccctg 2400
 ccggcctggc cttctcaaag aagacctgag agcttgggac ccaagcagag aggaagaaca 2460
 gggctcaggg tgcttgctcc atgctcgctc cacacctggg gctcaaccct ggcttcccc 2520
 ggctccctgt gtgactcag ggcaggtccc ttgggcccctc tgggccttat catctctac 2580
 tgtaacaggc cgatgcctct gccgtgtctg gtggtgttga ggagttcctg tttgtgtaag 2640
 cagctagttc agtgccagca cgagatggga ggcccatgaa gttagcagt cacaanaaat 2700
 agagcaaaga ctggatgcat ttctgagaa caaccatcac tgtaagcac tttacaaatc 2760
 caaagacaac ccccgcaaa aactcaaat gaaactccct ctgcagagc acaattccaa 2820
 ttgcctctaa aaacattaca agttagttca tgtcatgcca gatagctgaa ggcagctcac 2880
 aagttcttaa ggcaggaat gccatgtgtc tgctatgcac agctggccct ggcctgaca 2940
 gcaaaggatga cgcagatgtg ggtgccctgc tctgcccag cagcagtgtc tgggtggaggc 3000
 tgaggccctg cacaggcacc ctcactgctg accttgagcc tctctctct ctagagtgga 3060
 aaagacaagg atgcccgtga taaattgctc aaggacctgg atgccaatgg agatgccag 3120
 gtggacttca gtgagttcat agtgttcgtg gctgcaatca cgtctgcctg tcacaagtac 3180
 tttgagaagg caggactcaa atgatgcct ggagatgtca cagattcctg gcagagccat 3240
 ggtcccaggc ttcccaaaag tgttgttgg caattattcc cctaggetga gcctgetcat 3300
 gtacctctga ttaataaatg cttatgaaat ga 3332

5 <210> 8
 <211> 186055
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 654 469 T3

<400> 8

tcgcgggccc	aggacgcctc	tggggcggca	ccgcgtcccg	agagccccag	aagtcggcgg	60
ggaagtccc	ccggtggggg	gcgtttcggg	cctcccggac	ggctctcggc	cccggagccc	120
ggtcgcagga	gcgcggggcc	gggggcggga	acgcgcgcgc	gccgcctcct	cctccccggc	180
tcccggccc	ggcgggtgtg	gcggcggcgg	tggcggcggc	ggcggcgcct	ccccggcgcg	240
gagcggcttt	aaaaggcggc	actccacccc	ccggcgcact	cgcagctcgg	gcgcgcgcgc	300
agcctgtcgc	cgctatgcct	ccgcgcgcgc	cgctgcgcgc	cgggccccgg	ccgcgccccc	360
gggccgccc	cgccaccgac	accgccgcgc	gcgcgggggg	cgcggggggc	gcggggggcg	420
ccggcgggcc	cggttccgg	ccgctcgcgc	cgctccctg	gcgctggctg	ctgctgctgg	480
cgctgcctgc	cgctgctcc	gccccgcgc	cgccccgtct	acaccaacca	ctgggcggtg	540
caagtgcctg	gcgcgccggc	cgaggcggac	cgctgggcgg	cgcgccacgg	gtacctcaac	600
ttgggcccag	tgagtgcggc	cgccccgcgc	cgccccaaac	tttcccggcg	gcctccggcg	660
cgcgcgaggg	gggcgcctcc	gcagtcctgt	ccgcccgccc	ccggccccgc	gcgcgcgtgg	720
gaaggctccg	ggaccgcttg	gggacggcgg	gcggccgggg	cgccctgcgg	gggggggtgt	780
cgccccgggg	ggcgcgcgcg	ggacactcgg	cggggtgggg	gggactgggg	tcccgcgtgg	840
gcgcccacgc	aggtccggcg	cgccgaccgc	aagtcccccg	gcagtgcgcg	ccaacccccg	900
gctcggaaat	gtggcctcag	aagccggggc	ggcgcggaca	cctgccgggc	tccgggggag	960
tctgggctgc	ctcaggcgtc	gcgcgcgcgc	cgccgctggg	tctggggcgc	ccacccggct	1020
ctcccccgcg	ggggagcggc	ccctctgccc	tgcacggggc	gcgcgagctc	cggaccgggt	1080
gcgcgcgcca	aggcggccgc	ggccgctgct	tgggtgacat	gagcgtggcc	cggcgtctcg	1140
gggactcgcg	ctccctcggc	gtccgcggct	cccgggggta	gatggccggg	agcctgcacc	1200
ctggagcccg	gcgcgcgtcg	gagaggcctt	gggacagcgc	agggccgggg	gtcctggggt	1260
taaaacctct	ccaggagcgg	agggagggcg	ctttgtgtgg	gggcttctgc	cgcggttctg	1320
atggccgagc	ggtgtgacct	ttggcaagtc	gctcccctga	caagctcctt	tgcagtcagt	1380
ggcaatgtct	acaccgctgg	gttgtcggaa	agatctaata	ctgcgttgcc	acagagcctg	1440
gaccggggcc	tgaccctcac	cgccccccac	ggggccctcc	cagccccgca	gccctcggct	1500
gtccctctt	ctgtcagtga	gcaagcaggc	cacgcctcgg	gcacaaaggc	ggcattaccc	1560
tcaaaggacc	tcccggcggg	tcccttttcc	ctctctcaac	cagctaccgg	gctgaggggg	1620

ES 2 654 469 T3

ggtgagttgg ggttgatcca tgtttatggc tcctggagag gccgttattt tgaggtcaca 1680
 ccaggggacc tctcagtgca gttaacaaat ctacaaacta cacactcaga gggttaagtg 1740
 aagtgacagg gaagcaccga ctcataactc taaaccttag tgccaggcag tgttaaagt 1800
 agtttcatcg ttatccgtgg cagaagccag caaggtgtgg tggcgtccct gattgataga 1860
 aatgacatta gttctgcatc ccaagcccca cgttgatgta ctattaggtg tgtggctgga 1920
 ggggtggatt ccaccattcg aatgaaggaa tcttcacaag gcaggttcga gtttactgaa 1980
 agaatgctag cacatctttg gagacctttt aaatatatgc atatatatat ataaaatgtt 2040
 acatatatac acatatacac acatacatat acgcacatgt atatccatat agatatttag 2100
 ttttttaac cactcaaggc cctccaaaca tcctgtgatt tcagattttg ccgtcgggta 2160
 gcaactgactt cgtttgtctc tgtagttctt gactctccct ggctgattgt ccaggctgaa 2220
 gaaggtgttc ctcatgtttg cgtagtgcct ctggctcctg ccacacttgg ctgctgtgcc 2280
 caggtggccc agcaatttgt cttcagctaa aagtgactct taaactacgc gataaattac 2340
 aaagtgcctg ggttttggga ttctaaaatt aaatgagcag aatggagctg aaattgagct 2400
 gtgagctcac actgcaagag agaggcagag aggcacaggt aactctcccc ggaaatttct 2460
 atctgtggga ataaaaatgc ctaacccttg gccatgccgc ccctttgaga caacctctgt 2520
 caggctcact gagtcttag tgcagtctgc tctcctggtt ttgcggatgg gagagaagat 2580
 tcgccccgat gcacactccg taccaggat attctgggga gttaatcggg gtctccccag 2640
 ctctgtctag tgcagccagc atgaatgcc agcagccggg tcaactcaggc atggtgctgg 2700
 cagtggcact gcggtgacat tcaactaacag agattagctg gttggggata ggagctgtct 2760
 cagaggcttg tgtgtgatta ctcacggagg gcctattact ctttattcca aaacgagctt 2820
 ttctttcccc cctctaagtg cactgctaata gtggaaaagg cctggagcat ttgagcctct 2880
 acccactcaa taagaactct ttgaaaacct tatttgctt tttttcagcc aggagaattt 2940
 gtgactcata aataagatgt agatattatt agctttgact tacagatgag taaatggggg 3000
 tgaagtaagg gaaggaagct gtttgtgttc acatggtaag catatgtcac ctctgacagt 3060
 tccatccctg ctcatctgct tctgccgtat tctctgttct gaggtctcct ttgtgaaact 3120
 ctttctccaa gcccttaatg ggcaattagt gttatgttct gtacttgcct gaatgcagc 3180
 cctggttttc tcccagatag tcgctgtgct caaggttctt gcttgtttta ctttcttcca 3240
 tacaactaat aactggattc agtttatttc acatggccca gaggtaattt agactgggtg 3300
 ttattcacct ttcttgtgtc atggctccct ttcagcacct gataaaggct gtggatcctc 3360
 tccattgtaa aatatgcatc accagggaca agacaagaca gcctctcttt gtccctctac 3420
 tcatcagtcc aggtaacacc acaggatttc aaaggaata aaaatgtgga agtgtccaat 3480
 gtcattatcg gcagatgaca taactacatg gataatccaa aagagcctgg agattaacct 3540

ES 2 654 469 T3

ctggagctaa taagggagtt gatcagcaac agccacctgc atggcagcac atctgagaag 3600
 acgaaagaaa ccattcttca ttcttgcata aaagctgtta gatacgttga aataggtcct 3660
 ttaaaaaggt gagactttta tagagaaaca taaaatattt agaagaagga ctgagaaaaag 3720
 aaagtttagg ctgggcatgg tggctcatcc cagcactttg ggaggctgag gcaggcggat 3780
 cacctgaggt caggagttcg agaccagcca gaccaacatg gagaaacct gtctctacta 3840
 aaaatacaaa aattagctgg gcttgggtgac acatgccgggt aatcccagct acttgggagg 3900
 ttgaggcagg aaaatagctt gaacctggga ggcggagggt gcagtgaacc gagaccgcac 3960
 cattgcactc cagcctgggc gacaagagtg aaactccgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020
 aaaaatttaa ataatggag agatgcgctt tgttcatgca tgggagggtt ggctctcata 4080
 gttgccccaa tttaatctgc aaattcaatg taatctagtt taagctgtga caagatttaa 4140
 tgtggaatat gaaatcacac aatgaatta taaaattcat atggaagagt aaggtccagg 4200
 aatacctcag acaactctgg gaaagaagag gaggagggga gttgtggtaa cgacagtcca 4260
 gcagtagagt caactcaaac ccaagcatgt gtgggaactt gtatgtgtga gctgaagagt 4320
 tacaatataga tggggaagga tgggctattt actaaatggt gctgggagaa caggctctcc 4380
 ccatgaaaaa acaattagat cctcacatta cacacagta cattccagat gggattaaag 4440
 actgtatata aaactttaga aagagctgca gtggaatacc tttgtcacac cgggaaagga 4500
 gtccttacac aagttatgaa aataaatttc aaaatgaaga gactgataca ttaagataaa 4560
 aattctatgt aaacaaaggc atcctaacag agttaaaaag caagaataga ccaggaaagt 4620
 atttacaata tataacaaat acattagtac acagattatt ttgaaaacta taaatcacta 4680
 agaaaaaag atacacgcca ggtagaaaaa tggggaagtt tatgaatgga gaagtcaatg 4740
 aagagaaatc caaatgacca gtaaacataa gaaatgatgc ccagcttcac tcaagttcgc 4800
 tgggggttat tggagcactg caatttaggc aacgatgaga taccatttca cacctattgg 4860
 atttcccgac acggaagagt gttagcatca cgtgctggca aggatataga gcaatgggaa 4920
 ctttcagatg ctgctggtgg agattggtat cgtttggaga gcaatttggc gatacacggt 4980
 gaggctggac ttgctagtcc acagccagac atatcctgga agaactctcc cacgtgtgca 5040
 caaagagact tgtataagaa tgtccatgca ggcgtttttt taaatgaagg aaaaccacc 5100
 ttccctgaag tagaatagag aactaaatca aaatagtcac accatgcaag actctacagt 5160
 ggttagaaat gaataaacca gatctatatc tacacagata catctotcaa atagtgttga 5220
 gagagaaaaa aggcaaattg taggtgtcca atgtgatcat attcatgtaa acgttaagaa 5280
 acacacaaag caggccgggc gtggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggca 5340
 gaggcgggtg gatcatctga ggtcaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac 5400

ES 2 654 469 T3

cctgtctcta ctaaaaaaat atgaaaatta gctgggcgtg gtgggtgcacg cctgtaatgc 5460
cagctactca ggaggctgag gcaggagaat ggcttgaacc tgggaggtgg aggttgacgt 5520
gagctgagat gaacaggact gcactccagt ctggccgacg agtagagtga aactctgtct 5580
caaaacaaaa acaaaaacaa gcaaaaacaa agcacaaagc aatactgtat taattatgga 5640
tgcttataga thtagtaaaa gtataaaagt gtgggctgta aggatctgca tcaaattcta 5700
gttagcaatg acctccaaga agggagggag gggagaggaa cttcaaactt tatctgcagt 5760
gtactgcttt acaacacacg cttatgtgtg tgggtgtgtg tatgtataaa catacgtgga 5820
ttatatacaa aattgtgcct agacatthtg tactththth cththgtatca gggatatta 5880
catgtgggta tgtgtacaag tgtgtatata tacacacgta taatatataa acacacgtat 5940
attgacgcat atacctatat acatagacat atacacagat acacataaaa cattgaagag 6000
agaaaaaga aaaggagat gcacatggta cacctaccgc atgggtgctt tggaccatct 6060
gaagcccacc gctggaggca ggtgcctgca ggcccatgtt aagaagtccc tactthtagat 6120
gtccagactg ggccgatcca cttgtcaagg aatgggtgac agagaaacag aatgtctggc 6180
tgcaggtcgc atgggcgtht ggacagagct ggacacggag cccaggaacc cttcccttct 6240
cccctgcttc thtctccttc cagtcaccct cgctctaacc tgtgtgcatt gtcacctthg 6300
acattgtgac tcagaaaaga caagthgctt gtgtggagag gatggcagca aggtattctc 6360
cacataccaa atcacaaacg ctcagcgtct gctgctcttg gaaatgatgt ttatcttaag 6420
ggthgthctt ggatgccatg cthtcccttg gthththgct thgcctgggg tattgagcta 6480
atthgthgct thtgagthg aacataaaaa ggcaagctgg ctgccagggc cctaaaagat 6540
ctaagagcct taaatgatct tgaacthgcc thaaatagth thactthaaa tagctactga 6600
gcaggacata cctggcccag aaththcagth gagcctgcac gathcathth tcagcagagth 6660
aaaathgthca thgthgcagac aactthgthct thgcaatgaaa aacaagccga agcctthaac 6720
aggtgthtaaa atgatgggccc agaactthgth ccagccacag cgtcaggggth thgthtaggga 6780
caaggggaga cccggaagag cagthcacctg thacctagth ctctgggath gthththcgt 6840
ctaaggctgt cthgththta thgctctgagc caagctggac thgctgtgth cggctggcct 6900
gthgagagth cthgthgthga actgagggac agagthcaaga thgagggthgth gaagctcath 6960
gtctthaaccc thctatctga cgtctthcacc cggatgthga thcctthtaag thggcagagth 7020
ththathgac cggactgccc thctgagthca thggagctgg thcggggagth gthgatcaaa 7080
gcccagcccag ctgcatctc thgagccaga aaagctccag aagthcagth ccagggcaga 7140
ctcagaatca ggactgagca gthgthcaggg cagactcaga atcagggagca gactcagaat 7200
cagactgag cagthgthctc agctgactgg accathagaa aggtthgagth thctctgggc 7260
ggaaaccagth gaagcaaatg agaaacagth agctgthcagth gggctggggg aggtgthgac 7320

accgootgat actcctgcoo gctttgagct ttgggtggtg acagggacac tcagggctgt 7380
 ccagaccctg ttctocagtg tccgccaact gcatgocggc tgggaacgto ctgagctttt 7440
 ttggatctct gagcctctac acagattgtg gcatctagaa agtagttcct ctgatcttct 7500
 gcagctcagc caggctgcoo acaoctctcc tctcctttc accctgcoct gggagggctt 7560
 ccgggttgta cttgocctgg gtggctggcc tctcctggc tctgggact gggcttggc 7620
 cttgocacog accagaagcc ctggtcttgc tcccaocagc tgatgtttct cctgactatt 7680
 gctcogaagg cctcaccag ccctgcaggg aggtgtcacc aggcctggtt aatggatgatg 7740
 aggccttaga ccaggtacc ttctgacaaa ccagtgactg acagggcagg gccggacccc 7800
 acaccctctg actcaocttc tactgctgtc acctcgtacc tgcttcccag acaaggtaa 7860
 atcatcagac agaaaagcct ttcggttctt gccagaatga acagacaaga ggcatagcaa 7920
 cctccggaga ccccaccage cgcctttctt cctctgtcc accgggtgcg tgcacatgcg 7980
 tgtgcgtgaa cgcgcacaga ctcaaagggc tgcacaccag catggctctg tctcggggaa 8040
 tctgtactgg ctctgtctca tcagcattgg aaccactcac acctctctct attggagggg 8100
 aaaagaaaag ccctccagtc cttctaggaa gccactcaa ctacacattt gagtcaactca 8160
 catttcagtc actcaagctg cacatctatc agctggacta atcatctttt gctgaaacct 8220
 cctcctcgtg tgggtccctg totacaagaa gagaccctg tctaccttag tggcagagct 8280
 ggaggcctag aggtcaccat cgcctcctcc tgotccogtg ctcccccaag cctgtctcac 8340
 tgtctcctga atggctctca ggctccctgc attgcccctg ccaccgcca gcacaggctg 8400
 tggcctctgt ggctctacc tgctcaggg cctcctcctg ccccaccca ccgctcgag 8460
 ccctggctgt agctgcagct ctgcccctcc cccatcttca tgcttttctt tctttcagg 8520
 ctttgcttct gttgtttctc ctgcccagaa cggctttacc tgtcaccagg ttogccctc 8580
 agccttccca cccgtcacca ggttcgccc tcagccttcc caccogtcac caggttcgcc 8640
 cctcagcctt cccaccogtc accagattcg ccctcagcc ttccaagtto tgcctgactg 8700
 tcagttccat cagcogactc accccgattt cccagcccg ccggatgtac ccttcgtctg 8760
 ggcccccagg cccctgcca cctggacgtt gcctgctggc ttgctgctt ctgacactgg 8820
 gctctgggt tctcgggtga gtcagcccaa agttaggcct ctggctgctc tctaaggtta 8880
 gttccgattc tgccacctct gtgggtggcc gcagacgtgc gttcatttat tcagcgagta 8940
 ttgctgtgtg ctctcactgg cctgggcaact tagagataag aaaatgtggc ccctgccttg 9000
 caagagtctt aagagactct tggttatgag tctttgtgag ggaccaaggc caggcacctg 9060
 cgctttgctt aagtgtcatt tattgaacca cccccacct cgctttctca tcccaatcgt 9120
 ttgctttttg gagtcaactc ataggccctg ccacgtacgt acttgtacat gaggacaccc 9180

ES 2 654 469 T3

tctttgtgat gctgtagttt gcctcttggc caggtcagct ccacactgat ctgagagccc 9240
tgtgtccctt gaaggcccca ctagtgcctt ggaggcccca ctggtgccct ggagctcact 9300
gtggatgctt cacaccctgc gggccccatc atcccatcaa gctgtggttt ttctgatgt 9360
ccttgtgcct ctgccctttg agcatctgga ggaccagca gcaggcgcaa ggccccctgt 9420
ctagtccctgc aaggaagggg gatgaatagc catcagctgt caggagcctc acgctccatg 9480
ggatgggatc agcagcctag ggttcccatg gcaaccagcc catcaatgcc ctcaagtgtca 9540
agacaggggc accgtggaaa ggaagaaagt ctcaattgtct tgccttggct gcttgggcat 9600
aaacaagctg cgctccacag ggccccgag ccacgcccga cctgtggctc tgcccagcog 9660
cacatggacc catttactga attgggctgga gaagaggctg tcaactgttag ttctctaatac 9720
ttcctggggg gctcttgtat ttctgccacc ggccagcacc catcacttct agagtccctg 9780
ttgggaaaat ccatcttctc agtgagagtg ggcagaaaaca gcccaaatgg agcagactac 9840
cgaagctctg agtgatcagc cagaccgcc tggggggaat ccatcagtgg gtaatggcat 9900
cactcacggtt cctgcaagga acctggactt ccagacttct ccgcttgggt ttcaaacacc 9960
ctgatgacaa ctctcagaca tatctcctgt gatcatttaa gcagatcacc ttgagatgac 10020
cactgctggg cttgccacag ggggacagtc taagaaggct ctgtccctt tcttggactg 10080
tccccctggg aggaccccag cagtggctac ttacaagagc ttcttctctg ccttcaaaag 10140
gccaagttc acctccctga tcattgcog actcttccct ggggtggagat ctgggaaggt 10200
gggtggagggg aaggagggg ctgcctcgtg ttggataagg gccctccac cagaggtcag 10260
gctgctggtt cctgtctag tagaaggctg catggaggct ctctgtgcc ccacacogtt 10320
ctgctcaact atcttgtacc ccgtcctca gatgggaaac cagatgtctc tctggattcc 10380
tcccaccagc ctctgcatgc accgaccaca gccctgtccg accagcctct gggctcttct 10440
ccctgccac ccagcccatg gccacagccg aggcggggcc tgctcactca tactctcact 10500
gggtgtgagt gtoctgggta ctgcctcaact ggcttccctg cctcccttcc aggccatttc 10560
ccacacggcc atccgtagga ttcttcagag cccactgct ctgtgctcac ccagaacct 10620
tcacttttac cacacgcac ttcatgaagt ccgggccttt gacattcag acactttcca 10680
tatgcttttt ctttctctg cacctatctg ttgctgtcgt tttaacctgg ggcccccttc 10740
cttgtgtggt ctaccggggt cctgcccttc tttggcatta gccaaagtgc tgcttctga 10800
cctgcctgca gccctgtcct ctccagctc cacggagggg ctccggccatg gcgtgcgggg 10860
tgtctctctc ccogctagac cctctggacc acagcgtctc atagtctgct tctttactgt 10920
actcattttg ctctctgagg ccctagtga gttcctggca ctgagaaggt ttagtgaatg 10980
agaaattggt agaatttttt atatcaggac ctgtgatgtc ctgattccat tcaccaaagg 11040
caaatcatcc ttaagcgtga gtatggagaa aatgctgacc ttgttatctt cacttctgct 11100

ES 2 654 469 T3

gagctotagc aggtttgtga gcagcaaata tttgtgatgt ttctgtatag tcaaatatcg 11160
cttatgcttt ccacoccttg acatctcttg gtaccttgct tttgggttct gtgtttcctg 11220
ggactgagtc ttgctgagtg attccagtgt cacctgcagg gactctgctc tcaaggccaa 11280
ggcagatggt cagtoatctg tgccacgtgg ctactcggag gcagaaccgg caagtctgga 11340
cacacotagc atcctagcct ggtgtttctc gaagctcaga acgagcatct tgctccttgg 11400
tgggcagaag aacaagagga aaggaagcca gaaaaagagg accggggaag ccacagaaga 11460
gggagggagg gaaagtggga aggaggactg aggacaggag gcatgggtgt gtctgcgggc 11520
cttgggtggag cctgtcctgt ggaaggttta ttttctgtaa agaagcagtc tggctcgtgc 11580
ctgtactcag cctctctgtc cccacacgtg actgtcctta gaatagcaac tgggtcctcg 11640
gattocagta ccccaccatg actgccgcca gccactccta tgtcagtctt ggctgtctgc 11700
caggcactgc tgatgattgc ccccagaacc gtactattaa tcccattaca cagatgagca 11760
aactgagacc cacagaggct gagtaacctg ctatagtagt aagggtcaga gcaaggcttt 11820
caacctgggc aacttgcatt ccaggccttc ctcatagaca gagtctgtgt ctattaggaa 11880
aggctacaag gagcaggtgg catgtgagcc gccacggagc ttggcttggg gctttctaag 11940
tggctagggc agaggggtgc agtcacaggca gatggagggt tggggcagaa gggacctgtg 12000
aagaagtctc cctgtactat gggatcctcc cctccttacc agggctctgg cctggagctc 12060
agttcaaagg cttatctatg caggaatgaa ggcaacattc ttgatgtaga gtctaagagt 12120
ctgaaggtea gggaaacctt cttggatacc ctctttctg cctaccagaa ccctgtgttt 12180
cctgocctgt gggaggcaag tggaaacacag tagaaccaga tcccagagg agagaagagg 12240
ctggaggggg acccacagtt gcatagaggg tagcatggcc tggttataag actgtttaca 12300
ctacttgatt cctctcagta taatacagaa aggatatgtg gatacagaat atttttgcaa 12360
tacagaaaag aacaagaaaa ccataaaaat caccatagc cccaccacc caaataatc 12420
actgttgaca ctttgggcca tgactttttg ttttgtgatt ctgtgtctga gtgtgtgcgt 12480
gcacactcat atgcaggttg aatatcctgt atctgagatg cttgggaaaa gaaatgtttt 12540
ggagttccaa ttattttaga ttttgaata tttgtgttat gttcacttgt tgagcatctc 12600
taacotgaaa atctgaaatt ggaaatgctt tgagtgtcct gttggatttt ggagtatttt 12660
agattttcag gttagggata ttcaacctgt gtaggtatgc atgcacacac acacagacac 12720
acagacacac acacacaogc acacacatat attcaccaat gtcttataca aataggattg 12780
tctacttttg caacttgtac ctcccacgtc aataagtctt ctatggcgta acttgtaatg 12840
gctgctcagt gtaccttggc gtagctggcc catcatttgt gtcattcttt cctgacgttt 12900
aggtcagtga gttctttacc actgcgtggg gaggtggata gtgctgcagc tgctgtggaa 12960

ES 2 654 469 T3

ggtcaggacc gtgcagggag gtggaagagg ctctgccact gcgctgcttc cccgccccac 13020
 atgccctggg tccctgggta tggcgtctca tcccacctac ctgcatctcc cgtccggcat 13080
 caccagcctt gcagagggtc cacacttggg aacatctggt cagttcaact cattaggatt 13140
 ttatcgagca tttttattta aaaaattata cattgcatat aaatttataa atttagagta 13200
 ttatataaat gctcccccat tgtaaagaat tcacacagtg caggtgtaca aagcaaaatc 13260
 caaaatctcc ttccctccct catccgatcc ctgatttact ccttccctga gatgtcacca 13320
 ctgttcacac attagtatat gtgtcctggt tctgtgcctt aacagacaga tacgtgcgca 13380
 tatacacaca aaaagaattt ttgttgtttt tttttttttt aatataaatg gaatcacact 13440
 aaacatgttt ttttttttgg acctacctag gttttcttca ctaacagtgg gacgtcttgg 13500
 gaatcttccc atgctcgtac atagagacct acctcattct ttttaaatag ttttatggca 13560
 ttttagagat gcaacatggt ttgttatacc acacctgtga atgttccttt gatttgcctc 13620
 cagttttttt ctgttataag cagtgttgca gtggttatcc ttattcatga ctctgcactt 13680
 gtgagaattt ctgtaggato cataagaaca aaacaaatac tagttataat aataaatggt 13740
 gattgctggc ccttactgtg taccaagtaa ctttcatgtg gotttccttg tattgactca 13800
 tttaatctta gaaactctat ggggtagggt ttattattac cctcatttta cagatgtgga 13860
 aacaaaagca cagagagggt aagtaacttt tcccagtta cacaacttgt aggtgccaga 13920
 gccagattt gaaccogaat agtctgactc cagagagggg acctgctgag tcaatgtatg 13980
 tgtgcaagtt acattgtggt agatgttggc catggctctc ccaacagata gtgccagttg 14040
 aactgcccc cagaagtgtg tgtgggcccc accgattttg tgtagtgatg accaattgtc 14100
 atatttgcca gttcttatag gtgacaaatg agatctgggt gttgttttaa tatgcttctt 14160
 ttccctcatt gttattcaag ttaaagtgtg cttggccagc acagtggctc aacttgtag 14220
 tcccagcact ttgggagggt gaggctggag gatcatttca gccaggagt tcgagaccag 14280
 cctgggcaag atggcaagtt cctgactcta caaaaaaaaa aaaaaaaaaa ttagccaagt 14340
 gtggtggtgt acgcctgtgg tcccagctac tggggaggat gaggtgggag aattccttga 14400
 gccagagag ttgaggagtc agtgagccaa gaccacatca ccgcaactca gcctggacga 14460
 cagagcgaga cctgtctca aaataaatga gtaaataaag ttaagtgtct ctttatttat 14520
 taggcatttt aatccttctc tgaattgctt atttatattc tttgcccatt tttcagtggt 14580
 ggctgtttgt cttttaatga ttgctttctc tgtgtttag atattcatcc cttgttttta 14640
 agtacgttgc ttttcattga aactgttca gagtgttgt tggctttgcc tgttgttgtt 14700
 tgaagtaaaa tctgcagcac ctttgtttg ccaggctttg ggctcgtcac tcagtgtaat 14760
 tcagagatga gtaagacaaa gtccccacct aaaatagaca gcacgtaact cttgcgagag 14820
 gagtagtgaa cggaatatag gggcggagtc caaatgtttt aggataagtg aggagaatgg 14880

ES 2 654 469 T3

ggcagcctct caactgggga ttcaggggaag cctttgtgac cagtggcget agggccagac 14940
 ctggaggggt ccatagaatg ttcacagagg aatgggaagt gggggtgtgt ttgggcagat 15000
 ggatcgtgag tgctttaatc tgcacccat ccgaaaacaa ctcaacctca atgaccact 15060
 ggaaaagagt ctcatgaaga ggctacttac aggggtgtgca tggggacaag ggaaccaaca 15120
 gaggggtgtg aggtaccggg ggactgggta ggcagtggtg gggagctgct gcagggatgg 15180
 aggcaaaaca gtgttagcag atcctgtggg agctggagct gagtaggggtg cagcctcctt 15240
 ctggtgcctc cattggcctg ggcagtattg cctggagggc ttagtcttct gcagcactga 15300
 gcagggcaga gaatggtgga gagtgggtca gaggtgtcag gggaggtgga gggagaaaaa 15360
 tcagctcagt aaggataaaa gcagagatag aagttocaga tgtgtgaagg cctcagcaat 15420
 cctcgatgcc attagagggt aggggggttc atttgcctgct ggttttactt agcaaacatt 15480
 tattggatgc tggctcaaag cctggccccg gacgaggtgc taagttataa agatgggtca 15540
 ggcaggctgc gcacccagat gatcacccgc gtggcgccag ttttagcttt ccacgtgtcc 15600
 tctccgaggg tcacagcaga ggctgtggt tttatgtctg ttagacccca tgtacctgga 15660
 tctgtgctc cttgtoccag ttggagtta tttagggtgtg tctgtctgag gacagatfff 15720
 aacatggaaa aataagtcca tttttggccg ccattgaatt cagtotaaca tacatcttga 15780
 tcttctgctg tttttttcca acttaaacaa acaaacagaa atcccaattt gtgttcctct 15840
 tgataaagcc caatttctat agaaagaaaa gaaaccttat tgctgtccta tcaaagtaac 15900
 catttatgac tgagctcatt aacagtctta tacacggttc tgtttctcat ttgcaggaat 15960
 atgatgccgt tagccaagaa caagaagtta gatttgtttc agaggcttag acaactttat 16020
 gtatcatgac tttgataatc taagaccctc acaaccattc attcattcoat tcattcatta 16080
 tttatttatt tatttactta tttatttgag acatgagtct cactctgtca ctcaggggtgg 16140
 agtgcaatgg tgcgatctca gcttaccgca acctctgctt ccaggttca aggaattctg 16200
 cctcagcctc tctattagct aggattacag ggcacgcca ccacctccag ctaattttta 16260
 tatttttaat agagatgggg tttcaccatg ttggccaggc tggctttgaa ctctgacct 16320
 caggtgatcc acccacctcg gctacaacc attcatttta gcacaagatg caaaagcctg 16380
 tctgtgggaa tagatgcttt ctcttcccca tggagttctg tgaactcatt agtactttct 16440
 aggatfffft tttgcttgcc tgctttttca aggaatttgc tattctacct tgttctgata 16500
 tttggtcaaa tcagaaaacg ttagaaaacc aaattgattc tttcttacac taataatct 16560
 taaaatccaa atgaaggcta ggcattggtg cttatgcttg taatcccaac actttgggag 16620
 gccgaggtgg gaggatcctc tgagcccaga agttcgaggc tgtagtgagc tatgatcatg 16680
 ccactgtact ccagcctgga tgacagagtg agacactgtc tctacaaaaa ataaaaaat 16740

ES 2 654 469 T3

tagccagtca tgggtggcatg tgcctatagt cccagctact caggaggctg aggccagagg 16800
attgcttgag cctgggaggt cagggctatg cagtgagcta tgatcatgcc actgcactcc 16860
agcctgggtg acagagcgag actctgtctc tagaaaagaa aagaaaacaa acaaaaacc 16920
aatccaaatg aaacctcaga ggtaggtatg gacacattag ctctgggaga ctgtcaatac 16980
aaggctcaca ttgagggacc agaactaaca gaccacact atcacaagcc aggtcttaac 17040
agccttcctt ttccaaccag ggaagggcag ctctcaaacc taaccagagg atctttccac 17100
tttctctttt gattgttact cataaagagc cctggatgta ttttctattt tcttctgtca 17160
aaagttcaat ggctacagag aactatagaa aatcctgtct taacccaatt tattttctta 17220
ttccaagttg gttctacttt ccagcaattg gttcctttcc tggaggtagt tgctttgtgc 17280
ttggtgtgtg ctgatggctg tgccagcctg ggcattctcat catgccaggg agctgctcag 17340
cctcctcctt ggtctctcct gaaaactgac ctctcagtg gagtctcagt gaccaggcgc 17400
caccattgag agatcctttt gtctctccaa ggttgagga acctgtttgt gcacttgcca 17460
ctgtcattct ccccaacagcg tcagttttgt ttgaatcgtg ctgtcagggt gcatgaatta 17520
gattgcaagt ctcgagcttg ggccatgttt ctgcatgca cgtgggtgtg aaactgatgc 17580
ctggcagatt gtcccatcgt tagaaacact ggacagagcc ggaagggagc agccatgctg 17640
cccaaccctt tttcaatgcc atgactttgt cctgaggcct cttcagggag ctgtgttaac 17700
gttgagccca gtttgatttc tgcgtcggcc ccttcatagc agaagacgac ctgctgactg 17760
ctgtggccag gccacctggc cgtggggctt tgaggagaga ctcaagccaa caagtgccgt 17820
cagtcagagc atgtctctgg tctgcctgtg tccccttgct gggttctcag caatctgggg 17880
cgatgcctcc gttogatttt ttttctcctc gaggattatg gagttttctg ggtcatttag 17940
ctttttttta tcacaatttc gtgtttctta ggtccatcca taggagaatg gaaaaacaaa 18000
tgtgatacat tcattcagtg agcactcttt tattcagcaa tagaaaggaa cagacaacca 18060
gcatgcataa caacgtgcat gtgtctcata gacaggccaa gtgaaagaaa ccttacatga 18120
gggtgcctga ctccattcag aggaggttct agaactggca aaaccaaagtg tgggggcatg 18180
aaagctggag gttgaccggg aaggcacatg cgagactttc tggagtgatg gctgtcttct 18240
gaatctcagt aggggtttga gttatacaag tgtgtacatt tatccaaact caacaaatgt 18300
gtaatttact tttgcttggt tcatcatatc taaattttat ctcaaaagaa ataaatctat 18360
aagcaaataa tgatgtgtat gttgaagtct ttaggagat gtatgttgtg tactgatact 18420
gcagtttact ttggaatgca caaaaataa gatgtgttga caaatggata gaaggatgga 18480
tggatggaga gaagtttgat caagtgattt tagtgaatat gttaatggta gaatcaaggt 18540
aatgggcata tggatgtctg ccatacaatt cattcaacat tggatgatgt ttgaaaaatt 18600
tcatagcaag atgttgggag aaaggtattt ttgtggacgt gggagagacc ccatgttgtc 18660

tttgaagaca taatcataaa tttatgttta gagatgagga ttagaagcct ttctagggat 18720
 ttagtagggc aatgatgtc atcaaagaaa tctcctggaa tctgggttca ggggcatttg 18780
 cttttgtaga ggatgttctg gggctacact ggcatctgaa aggattactg tggctctctg 18840
 agccactaac ttgctaggct ttccccaggc agagtttcag ccccagggag aagottccca 18900
 gtaaagttaa atgagcagag tccgtggttt aaggaccttc ctgcgagga gagagaagga 18960
 ggagagataa gcgcagaca cccctggcac ggcaaggtag gctgggttgc ttgcctgcta 19020
 attatcttct cggctctgct cgcagtggt tctctagttt cagaatttga attgctgact 19080
 ttgtgtagaa ttttcagcct ctcgagtgt tgaattgaag ggcagcacca cagccattcc 19140
 ctacagagtc ctaacggaca ggcgtcctat gtcggaatcc tgatcctgtg taacccggg 19200
 gatgtaccag ggcaaagca gcaaagacac agcggtcaga ctcttctgtg gagaaccccg 19260
 gcctaggaga agctgctggt aaatttaggg cacgttgag aagtgggggt ggggagagaa 19320
 gagaagaatg aaagcattat tctaaggagc tacttttatt tatagattct cctaattcta 19380
 ttaaaatgaa tgccggaggg atgtaaaact tggaacacat aacacataat agaaatgaaa 19440
 ggacattaaa ctaaaatagg gaaaaatggt aaaatgagaa gagaatctta gtaccaagag 19500
 gaagatgtga catttttctg aaataaaata atcttacagc acagtgtatg gggaaagtga 19560
 attaaataaa gtaaggactt ggtagcaga aaacttgga ggaaacaaaa tatttcataa 19620
 tgaaaaggag aaagtgttaa gctgactcaa ggggaaaaca catacagata ttacactaat 19680
 tacattataa agacagataa ataagatgtc attgttgtaa aaggaaataa aactaattaa 19740
 atgtttaatg tgctttaaga gacattggtg aaataaaata tattaactat ggtaaaatat 19800
 gtgaacaggc ataattcgcc tgcctgttc tggcagccag cacagtacct cacctcctgt 19860
 gtacaaaaca agggacgttt gatcctgag ttggaatggt tcagctcttt cttcaaaaaa 19920
 aatggcagtt agaagcacct ccaacaactg aatgtttgca ataatgccag tcccgaagtg 19980
 agcactcagc gcgtgttgtt gccagtcata ttgatatcat cacggcgatt atcattagca 20040
 ctggatgaga gagaaacagc acgtccttc agcgtcaggc cttggagtca gactaggaaa 20100
 gcactathtt taaagtagga atttaagct agtaaaaagt gtcacggaga agatttcaga 20160
 tccactgttt cttttacctt ttgtgttggc cgatttgaaa agcttaggat ggaaaaggca 20220
 gaagttaagc caaactagga gacaaactgc tgagccatga ttcagcagct gggacatttc 20280
 cagcctgcac accgtcctca coggtccca gcgaggcacc cggctctagc cgctocattc 20340
 agcagcgtgt ggacaccctt gctcagctct tcgcctgcct ggcattgtct tggggctctg 20400
 tgcccaccac cactgacgca aaagaggacc ctcttgctg aaattaatta actaaggatt 20460
 ctctcttaa gatgaaagaa aataaaaactt ggggttaaga tgacagacgg agggctctct 20520

ES 2 654 469 T3

ggcacttcac ccattgtggc atcttggagc cagcgtagaa gcttatgaag gaatggtttc 20580
 tcgcctgcac acagtcaagc agggcatgta gcagctctct acacacgtgc atttgcctgt 20640
 aaactacaaa tgctcaactgt cttcattccc aagagactga agtgccctgga gaggtctgat 20700
 tattatcctc tccccagct tttcttgctc tgggcatcac ttgggatgga ttgtacagaa 20760
 aactgaccat ctttaattaa tgagcaggag ttgtaaggct cttctagaat gggagggcaa 20820
 aggtgggagt gttttttctc cctgtaatag tcaaatttcc ccagaatgcc taaaaaaca 20880
 cgtgtttctc atagcgtat tttgatctag tagttcttgc aaaaagagct agtgacaaaa 20940
 tgagaacttt gagatcagaa gagctgggta cgaatcccag cactttcgac gacaccttga 21000
 tcaacagctg gggacctctg acatccttga atgtcaaata attcacctgt aaaatatgat 21060
 tgcaacaatc attgccaaaa tagaattcta tatccagctg ttgtgaggat tgcagcataa 21120
 acttaaactc ccgtgagagc agctgtcctc actagtgcag atgtgaggtc tgtctccttg 21180
 cctgacgggc aactccatg ctgatcctag agagagctgt gccttcctgt gtggatacct 21240
 aacagcagtc catactgtga ccactggccc agcatcaagg acgtggatgg ccactcccag 21300
 ttattagtac caactgctgt ctccttcctg gacattttgc ctgggatggt tctttattgg 21360
 attttgagg agccatacaa ttctgggtgt ttgtggagtc ctggagtcac ggcccacctt 21420
 ctgacacgag agctgaaatt tggaagcctc agatttctgt gattttattt aaccagtaat 21480
 ctaaaagctc ctgctggaaa tggagagttt gcatcctgct aaggaataat atgctggatg 21540
 tcaccaatc ccagagcctc atcaaacagt agctaggaat gtattcagat gcaaaaagta 21600
 gatgatagtg gcttaaaaaa agtggggctc actgttttca cacagtgaat atgaagatgg 21660
 accatccagg gctgggtgctg tgacgatgat gatgatggtg acaatgacaa ggatgacaaa 21720
 ctcttactgg gcaagaaact gctctgaggc cttgatctca tttactactt actgctaacc 21780
 cacaaactag gtactttccc tgtctccaca tcacagatga ggaaactgag gcacagagca 21840
 ttcagatgac ttaaccaat tagaatggc agagccagag ctgacaccac actttttctt 21900
 cctttgttat ttttgaaaca tgtttaacat ttaaaatcta ttatttgaca catataaaat 21960
 atttcccaca atatatttgt tggttataca aagtataaca atagaacctg tgaagccacc 22020
 acccgtccag tgactaggct attaccagta ttaoctacgc gttccttgca ccctaccacc 22080
 tgccagacac ctccggctcc cgcaggaagc cactgtccgc gtggcttgcg tatctccggc 22140
 gtagatgtgc ttagacaacg tgttgcttag ctttggtttt gagcactgtg ggaatgatgt 22200
 actgtgtggg gtattctgag acttgctttt ctccccccag tttaacatcg tgtttctaag 22260
 gtttagccac agtgtggcta tggccccagc ttagctgtgg ttctcttact ttcactgctg 22320
 tgaacactac cgtgtttttt ggccagcaca tctcaatgta tctgtccatt ctctggcat 22380
 gtttgaatt cttttttaag aattgttgtt ggccagctct ggtggctcat gcctgtaatt 22440

ES 2 654 469 T3

ccagcacttt gggaggctga ggcaggtgga tcacctgagg tcaggagatc gagaccagcc 22500
 tggccaacat ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaaattagct ggggtgtggtg 22560
 gtgggcactc gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaattgc ttgaactggg 22620
 aggcagaggt ggcagtgagc cgtgatcgtg ccattgcact ccagcctggg cgacagagcg 22680
 agactctgtc ttgaaaaaaaa aaaaaaaaaaga attgttgcta agaacagcct tatacaagac 22740
 cgctagtaca caaatgccag agtttctttg ggggtgtgtgc ctagaattgg gattactggg 22800
 tgtacatata oggcatatga atcctttgtc agttaacagg agtgggaaac cgtgtttccc 22860
 agtttatgaa ttttttttac ctgtatgggg tgtctctcga ttaaactgga gagttaactt 22920
 ttacataatt gtatataaaa atttattctc ttttaataac aattctgtta agttataatt 22980
 cacataggat gcacctatct agagcatgca gctcagtggtg ttttggtaga ttcagagagt 23040
 tgtacaactg tccccgcacc ccactctgata acattttcat caccocagaa agaaatgcta 23100
 tccccgtctt agcagtcagt ccccatctac cccactccct taaccctaag cagccactca 23160
 tctactctcc gtctctctag atttgccat tctggacatt tcatataatg gaatcataca 23220
 gtaataatag ggtctttttg tatctggctt ctttgactta gcatgttttc aaggttcatc 23280
 cattttataa catgtattaa tatgtcatga tttttatcac cagataacat tccactgtaa 23340
 tgaattgcc acattgtggt tgcctattta tcaaccgatg gacatttagg ttgttcccag 23400
 gttttttgct gttgtgaata acgctgctgt ggatattcac gtgcaagttg tatgtggacg 23460
 tatgttttta cctttctagg gagottatct agctgtggag tggctgagtc atatggcagc 23520
 tctatgttta catttctgag aaactgocag gctgtggacc caccctcac ggtctcacca 23580
 gccatgtctg agggttccag tgtcaccaca tctcatcag cacttgtgat gatgcgtctt 23640
 tttttctgca cccatctcat agatggagtg gtttgcattt cccttacggc taatgacgtt 23700
 gaacgtatgt tctgtgctt tttggctatt tgtgtctctt ttttagagaa ccgtctgctc 23760
 agatttttgt tcatgtttag tgggtttatg tggcttttat tgttgtatat tctagatagc 23820
 agtcctttat cagacacgtg acttgcagtc attgtcatcc ttctctgggt tgtcttttca 23880
 cttctctgat ggtgtccttt ggagcaogga cattgttttt ttaatccact ctgacattct 23940
 ctgtcttttg attggtgtgt tgagaccatt cacatttaaa gtccttgctg gcgttgttgg 24000
 atcagtatct accgtgtttg taacttttct gtttgttaca tttgttctcc gcaccctgc 24060
 cctccoccaa ccccaactct ttctgccttc tctggttttc attgagcctt ttagataatt 24120
 ccattttgtc tcttgetta atgtgtcgat tatacttctc ttaaaatfff tttagtgggt 24180
 tccttaaaga ttacaataca gttcatactt aactgattta agtccacctt gaagtaatac 24240
 cgtgcggcat cacgtgtagt tcaggtgctt tagatcatta ccaatgtccc cctcacggcc 24300

ES 2 654 469 T3

ccattcttta ggacaccatt gtcttccttc agtttagcgt tcctctgttc ttgtttaaga 24360
 aatccttctt accccacagt cagaaagatc tcctctagtg ctagtcagtg tctcagaagg 24420
 caacaggtgg cccctctgtc ctcttctaata agccctcacc ccgccagctc agagccagag 24480
 tggagcctca gccgttctct ggtgtgtccg cacactctgc tctggagctg gggaatgacc 24540
 tcaggagggg ctgagctgca ctggacgtac catcagatgg tcctgtttcc atgagcagaa 24600
 caagacgtgc tgtttccacc cagctcagga cctgtgctgc tcagtagcac atcagggctg 24660
 tagaatcagt gcgggttag gccctgtgtt tagtagccag tgggaggtca gcgtgtgtcc 24720
 ctgtccccag cacacagccg cctggcaaca agtggccatg cgagtctggg gaacgtgtga 24780
 ggacaggctg aggacaggct caccacacac gctgattgcc cctcgcaggg ccctttctta 24840
 aaggtccca gcctccccgt cattggtctg gacactggat gatgttgcaa atccccacta 24900
 tggttctgct cagcagacc agtaggtccc agcttctgtg tgtcaagcgg catctgatca 24960
 ggottgccct cttttctacc ttggagctc tcccaggctc ctgcgagtca agtacactga 25020
 gtagcctctg tccccttgct taggtgatca ctctggtatg cccgccgctg gccctacta 25080
 cccaggatcc cgcagttccc gtggagagtg ggaacctggt gctgtgggag catcccttgt 25140
 caccggcggg atagagcggc cagcctccat ggacttcttt aggaggacgc tgaccctccc 25200
 ccaggcattt tcctaaccct ttggtgagga gaccagctcc aggccctccc agggagtata 25260
 ggccaggtgg cttaacaggg tgtcaagcag tagatccctc cagcctccca tttccctgca 25320
 ttcccagcag accagcagca gctacatttg ggaccttgtt agaaatgaaa atccttggac 25380
 cccaccacag cctgctcgat cacagactcc gggagagggc ccaacaatct ggctttaata 25440
 aacogtctgg ggctggagaa ccacagctct gcaggatgtc ccggaggctc agcatactga 25500
 cctcatcagc gattggtttt tattaattct agacttggat tagccaatct tgtagactat 25560
 acacaccctt cgatgttcaa ggttcacatt aatgaccaa attgtgaggg aaccaccttg 25620
 tccacacgtg tgggtacata tgacctactt gcatttctgc ccgcttggag cccacctccc 25680
 aggctcctgc ccccacacag tggacatctc cttctgacgc agttcctgtg ccttggggtc 25740
 tgcttgttt tatgggcca ggtggcgcag gatgtgggtg agtctgtgga gaaagggcac 25800
 cagcttgcaa ggcagcagcc ccaggagcag cctgggaagg ctttgtgcag aggaggcctg 25860
 tttcctccta cgtgttggga gagttgtctc tgcagatggt ggtgagagt togctgcca 25920
 aaccactgtc ttcctgccc tgcggacact tcttctcac cttcctaaaa ctgtaagaga 25980
 cctggagccg ttgagcatca atgactcttt gactcaggaa tcttaaaaaa tcacacctg 26040
 gggctaccat gggggccttc tggttctctt tgtgtattac tagttgaatg tttatagctt 26100
 tcaatttctt tttcccttc tatatgctct ctaaggacat aggaagaatc tacctgacct 26160
 cacagctttg gtaggactg ttattgccac accctcttct cccagtgggc accccacacc 26220

ES 2 654 469 T3

ccaactcccc ggcacgttgt tcagtgggac tgccagtatc atgtataatc atgaatgctg 26280
 tggattatcc ttattcaccac acacagactc acaccctcac acccagaaag gcaactatcc 26340
 cagtgtctcc agaatagatg aacaaccgaa tcccagattc ctttcgtgag gatttatttg 26400
 aagaccactt tcagtaacaa ttactttatc agtggaggtc tcagcaggaa agatacggca 26460
 catagtagag cactttgagg aaggctacta gaccggttcc caaggcatgg gcgaggttca 26520
 gagaaaccac caggaactgg tagcagcaga attgttgcaa cgcttgccc caaaggaaga 26580
 ggggagggaa tgttgatggc acctggaagg agaggttgta ttgacaagtc tccttggtag 26640
 agcagtgata ttcggggaga aacacggcca gccagaagtt accctgtaga agggggcaga 26700
 ggagaaaaca agccaattcg acctcctcc caacctgcct ctctcgtctc tccattttc 26760
 tgtttccaaa accgaccac agtcagaggg caaaggagcc aaccagaagg cccctgtgtg 26820
 tgatttttaa gattcctgag tcaaagagtc attgatgctc aacggctcca ggtctcttac 26880
 agttttagga aggtgaggaa gaagtgtccg cagggcaggg aagacagtgg ttttggcagc 26940
 gaactctcac ccaccatctg cagagacaac tctcccaaca cggaggagga aacggcctc 27000
 ctctgcacaa agccttcca ggctgctcct ggggctgctg ccttgcaagc tggtgacctt 27060
 tctccacaga cttgggccc catagccatg tgcctggggc tgaaagcaag gtagaggaaa 27120
 ccgaaagtg gatttagagg gacaaacaga agatatcaa cccactctca gacgtcctcc 27180
 tacaagtttt agttttactt ctcaactta agtatttaat ctagctcaa tttggtttgt 27240
 gtttgatgtg aagtagggat tttattttat tttttctca tatgaataac cacottttcc 27300
 cagcatcatc agtggattag ttctccttt caaactgat attctatcag taaatcaagt 27360
 tctgtatttg catacagatt gtctccttt tctgttccac gagttaaact tgtctgtctc 27420
 tgaccagtg cctcacagac ttcagtaactg tatcttcata ataaggcttg atatgtggtg 27480
 gggcaagtct tattcttttt caggagtttt aggctattct tggcccttg ttgtttcata 27540
 ttaactttga atcaacttga caagttccac aaaacaaaag ctgttgggat tttgactgaa 27600
 attttattta atatatacat ctatctatct aatgtatctt tatgatatgg gacotttcta 27660
 tccatgagca tggtatctct ttatttaggt ctctttaag tattagtaaa gtttgtaaat 27720
 tcttatatac acaacttaca catctctgat aaaggcatag gtacottaag tgtotaacag 27780
 ttgttgctag tatatagacg tgcagttgat tttttagatt ggtctcacat ctageccact 27840
 ttcaataaag tcccttattt ctccaataa tttgtctatt ttttatgtaa accataggaa 27900
 accatagatt tgatatggtt atctatgtag atagtcatat catctgtgaa taattgtagt 27960
 tttgtctctc cctaatcaat cttaagcta attatttatt tatcatggct gttgttgact 28020
 agaactttca gtataatgat gaataaaagc attgattttg ggcagtotta tcttgttctt 28080

ES 2 654 469 T3

gattttaaag ggagtgcttt cagggtttcc acattaagat tgatatttgc tgtttgtttt 28140
ttgtaaagtc cttttaaca ggtaagaaa gcttccttct tgttttaatt tgctaagagt 28200
ttttaatcat atgggttttg aattttatct aatgcttttc ctgtatcttc tttattctgc 28260
tactgtaaaa attacagtta ttgactttct aatgctaaaa tacccttgca tttttggaat 28320
aaactcacca tggtcatggc agactatctt tcttcctcgt tgctgaattt ggctttctaa 28380
tattttagtt aggagttttg cttctatatt ctgggtaaag tggacctaga gtttcccttt 28440
cttatactgt tcttgtctgt ttttaggatt aaagtattct ggctgataa atttttactt 28500
tttctgttct ctggaagagc ttgtttaaga ctgggatgat ctataccttg aaattttggt 28560
acagcttacc tgtgaaactg tctaggcctg ttctgtgtga gagagatggg tgtttaagca 28620
ctgtttcagt ttctttagtg gaaagtttga caagtcctgt atttgttttt tagttagtgg 28680
tttcataaat tacaattttc taggaatttt ttaatgtggc ctgtgttttc agaattatga 28740
gtgtaacggc attggtagtg tttccttatt gtttttaaac ctctgcttga tctgcggtta 28800
catccttttt ccacttatca tgttatttat tegtttgcgc ctttaattttt ttctttatca 28860
gtggtgccat gggtttggtt atattgccag atttttaaag aactgcattt ggccctttta 28920
attctattgt aaatttgttt tctactttta cagagttctg gtcccaattg tattacctc 28980
ttctcatttt tttttctttt aacttttttag tttgatgett aatcccatga attttcagca 29040
tttctcttac cacgaacacc tcaggttaca cacatcttcc cgggggtcat gtccacagtt 29100
cccatgagtt gtccaaata gtattttcat tatcattcca ttctaagat ttttttatcc 29160
caattatgat gttttctttt accatgagtt atataaacat gtgtttgtga atttccaaat 29220
gtgtgacatg ttagtctttt ctttgccctg ttgacctca gcttaattgc attacagcca 29280
aagactatgc tttcttgaa atcagttctt agacatttg ggggtgtgct tgaagtctg 29340
gtactgggct cagtctttga aaacgttgtg tgtctctaga gagaaatgtt attctctgtt 29400
gttgggcgtg gagttctaag tctgctggat tacacctctt gacagagtgg ctccagacct 29460
ttccaactgcc attggctttt tgtctagggtg accctctgct acccctgtcc cttatggccc 29520
ctggaatcag ggagcttatg taggaggagc aggtgtttg gctggccctg gagggtgagg 29580
aagatttggc ttgatggagg taggcagggg gcctgggtag aggggacagc ataatactgg 29640
tgaaggaagg ccagggaatg gtgtggcatc tcgaaagagg gccagagggc aggaaaaggc 29700
tggggcaggg accagaggcc ctgggaaaga cccctcttta gaagaggggc aggagagagt 29760
cttctgaggg gagatgagag agagcccaca gagaggagga cacggagggg tggggttggg 29820
taggcccagg ccatcgtggg gggctcttct gggcaggaga gggacctgtg tgacggttca 29880
taggggcata gtggtggcca tgtggctgtg tggggaggag gccctcagtt cagtgtgggg 29940
cctgggatag tgggtggcaa acatcagatg gaatttcaca gaacctaacg cacatctctc 30000

ES 2 654 469 T3

tcocctogagg tgaatTTTTc tttacagacc tgtgaatcta agagatgatg taacgcctga 30060
 actcatttta taacatcaga agtttgogac ttaaaaatgt ttcagaaggt gggggcgtgg 30120
 gctgtctagg gttctaagga gaacgtggtt gaaacagctg cctaaagggga ctgaggggtgt 30180
 tggaggaccc ggtggcaggc gcatggatgg aggaccagga accaccaagg tcaccatggg 30240
 tgggaggcat cagggtgagg gaggggtgtt ggtgaggggc ccagctggag ctgtgttcat 30300
 agttgctggg atggagggga cagggcagga ttcaggggtgt cagcagagtc agttacctgg 30360
 gaggcgtggc acaatggtga tggaggaggg ggagcccaat gatagtgcag tgaggaatgg 30420
 tgggggggac gggaatggtg gcagctggtg gtgtggactt aggggtggggg gacgggaacg 30480
 gtggcagcgg gtggtgtgga cttagggtgg ggggacggga atggtggcag caggtgatgt 30540
 ggacttaggg agaggagacg cggagcaagc cgggagaact ggggtggcct ggatttgtcc 30600
 tttcctggta ggattactgt ggccacagaa tttattgtgc aaccaggatg tttctaggaa 30660
 gtaaaagggga gagcctggac acttacagct gggcaacagg atggaggaag ccagcacaca 30720
 catgattccc tgtgcaggca cgtaggggct ttcagctaag ccaaggggtgt gtgaggaagc 30780
 accaaagtg cagaggagt tctcccttgt tttggcttca aaatagatgt ttgtatataa 30840
 tagggattcc caagggtca gtgggcggag ctagcagtga ggctgggaga ggagaggtgg 30900
 cctggagagg gtttctctc tgtccggaag cctttctccc ttggctgaga gaagctacac 30960
 acacgccact tctctctgaa cacgtggctc gtgaaccaca gtccctacagc tgtcagtagt 31020
 aaaatccagg cccatccagc atgcttgccg gatgtcgggg tggttaaatg aaatggaagg 31080
 cagtttgttt tttccaagt agatggatgt gaaggaatta ggtagaagct gacagaggtta 31140
 taccctaaac tgctaaattt agcctggatt caagaaagag gttagagagg tggcattgtg 31200
 agtaattaga cgcgtcgcag agagcgtgaa tgattgacag agtttgtgtc tgtggttggc 31260
 gctggggaga aacagagcag agtgggagtc ttcggaagga gcgaggagcc aatctgctgg 31320
 gtatgtggag cctttgggac cgtcagtcgc gcttcgggtg ctggggtctg tttgcgctgg 31380
 agaagataca catggtgaaa gggagagtga ggcacagtcc ctggagacag acgatggtct 31440
 gtaaatggtg agcaacaac agtcaggagc cttgctggag tctgtaccaa gggccctcct 31500
 aagaagccgg gtccctgtgg ggtccagtga ctgtgtacag cccgggggtc cagtgaactgt 31560
 gtatagcccc ggccacattg cccagctcgg gtctctacgg catttgggtt tatgcctcag 31620
 ctcaaagcct tgcggaacc cctttcaaca tgtgcgctgt ctgctgcaga gactcaaacc 31680
 cactggggca aagcgaacac acagcactgg agttgggttt cacgtcccta tcaccacgac 31740
 ctgtgcccac caacctagaa atagttgggt gaacttgctg gttgtttgct gagatagtgc 31800
 acatggcagt cacataggtc tttactgtgt cttgcctgat agcccagcat gagtagaaca 31860

ES 2 654 469 T3

gccatggaga cctctgagag agcaggacga atgtgtctga ccatgttggt gcaagccacc 31920
taaaaagctgg ctggaccag ctccacctct ggagggacgt accacgggca accatctgtg 31980
agggtattgc agacaccaga tgtcagcgt ggtagggggt aagcaaacat cagatggaat 32040
gtgagcataa gagatgacat aaggccagaa tgtgttttac aaaatcagaa gttttggact 32100
taaaaaatgt ttcagtctgg aattggacag atagcgcagg ctcatthtat ggataagaaa 32160
taagttagtt tcaagaaaat ggattgccag acacgaatgg tattgcacac ccagaggggt 32220
ggccagggct gcctgtgtgt gggctgtccc cggcacagct cctcggctcc cctctgccct 32280
gcaccctgta ctgttcacct tggccctgta tggctcctgc taggtgggat tatcttcccc 32340
acaggggcca ctgataaaga agcactctat atatthttaa gaattgaaat caaagggcaa 32400
atgggatttc totaactttg caactagctt tattgcaatg cacttcccc cacaagggga 32460
gctgcatcct tgttcttttc ttaagaaat actatgaaa aaccagctg accagcctgc 32520
gccctgggag gotggggctg ctctctgtgt gccagggcgt gagccgagca ttccatagc 32580
atcacgcctc atthtcccc ctagaaacct tgggcaagga aatgctgcta atcccaatgc 32640
atggaaaggg aagctgaaga gaaatthagg aacttgctca gagatccttt tcaactaaac 32700
agaggagttg ggattcagat ctgggtagtc cttggctcca aggcccaaga cctcaactgc 32760
tgagttgaga thttthatta thtthtatt thtthtatt thttthttt tgagatggaa 32820
tctcactctg ttgctcaggc tggagtgcgg tggcaogatc ttggctcact gcaacctccg 32880
cctcctgggt caagtgatc tctgcctca gcctcccaag tagctgggat tacaggtgtg 32940
caccaccaca cccagctaat thttthatt thtggtagag acggggthc accatgttg 33000
ccaggctagt ctgaaatcc cgaccccagg tgatctgctt ggctcccaa agtgctggga 33060
ttacaggcat gagccactgt gccagccca agctgagatc ttgatactcc ctctggagtg 33120
tcttggtca tgcaaggcaa ggctgggggt ccttcattg ctacctctt gcctcccttt 33180
gacctcacc ttgtgtatc cctthtctc tccccgctc catcttgct cgaaagacga 33240
gtagagaaga tgttccctcc actgctagga ctccagctc taagaatgtg ggtccctggt 33300
thtatccagg ggtgcatctg gcagattgcc gttccttggt atgcctctg agagcccgt 33360
aggcaaagcg gthtctatg tgctctctc atcttgctgt gtcatgctc ctctgtcag 33420
cctctcccc ggatccagc cctgggccc tgtgggccc tctgggtccc tcatgtctaa 33480
aatacctggc tccagcagct gccagatat ttgttgaggg aaggaatgag ggaatggaca 33540
gacgcctctg gagacctgca gtggcttgag aaaacaagga caagggthc agacagaaga 33600
ggaaggaaag gttggagcag cccaggagtc aggggtggcg tcaactattga taaacgcaca 33660
gacggtgact gcacagagtc tctgctactg ggggtgggtct tccaagtc cctgttgata 33720
agctgctggt acgtgaatca gcactggag gggaccatcc gtccttccat cctggagta 33780

ggatgatctg tcttctctta ccctccttcc aagcaattac ttctcatctg taaattagt 33840
 ctgctgaagt tttactttga gtatgcaagt tctgttgaaa tcatttattg gcaaatttc 33900
 cataagccac agatgttagt gcaaattgga tggagagaaa aggcaatgta gtgcctcccc 33960
 gatagagtag aaactgtggc cagcaagggc gcagagatgg gctgggacct ggtccccctga 34020
 cttcttagca tacagcttgc cggagaaatc ccaaattgcca tttttaaaga gccatatgaa 34080
 aattgcacaa agtctatfff tagtttaca gccaaagatat gctttgcaac cyggaaagga 34140
 tgtccctcag ttgtatfff gtgaagtcac gacagctgcc tcatcagtag cttcttcatt 34200
 ttttaattacc agcgtggggc tgagtcacag aagcagaatg acagtgcag tttctctgtg 34260
 cctggtttta attgggtgtga ttgagttggg gcattgatgc agctggatga aagctttctg 34320
 tatcttcag cactgggagc tgccgacctc agcagggcaa gctgtcacia ggccagcagc 34380
 ataggagctt ggtcactgtg ccacctggc agcaggcctt tgaagccatc atttgggata 34440
 ggctccagga taaaaggaag ctgagcttgc atgggtgttg gctgacactc tcaccacca 34500
 tgactgtcag tcccggtcag gtgactctgg ccgtccctga gatgattgcc acctccttcc 34560
 tgtgtccttg ttcctttta gggaaaccac acaatagaga gggccaag atgggaagcg 34620
 ctttccggag ctaagagctg ttaataataa cagctgggca gactgcctg gcttggctgt 34680
 gccttggggc cggtatgcc ttctccctct caggcctcca gatgctgctg gtacactgga 34740
 gccatagtcc cagcatcctg agtgacacia gagaggtggg aaaggtggg acagaatgca 34800
 gaggagagtt tttgtttgt ttgtttgtt gctgtggtca aatacacata atagaaaata 34860
 tatcatctta cctgtttgta agtgtatagt ttggggcatt tagtattttc acgttgttat 34920
 gcaaccatca cactgtcca tctccagaac tttttattt tctcagactg aaactctgta 34980
 cccttttatt tatttatta ttcattcatt cattcattca ttcattcatt cattttttga 35040
 gatggagtct cactctgttg cccaggtgg actgcagtgg tgtgatcttg gctcactgca 35100
 acctccgct cctgggttca agcgattctc ctgcctcagc ctcccaaata gctgggatta 35160
 caggtgcacg ccaccatacc cggctaattt ttgtatfff ggtagaggcg gggtttcacg 35220
 ctgttggcca ggctggtctc taactcctga cctcatgtga tctgtccacc tgccctggcc 35280
 tcccaaagtg ctggaattac aggcagaagc cactgtgcct ggctgaaac tctgtacct 35340
 ttacacacca actccccact cctccctccc ccacagcccc tggcaaccac attctgtctc 35400
 tatgaatttg gccattccag gtaccgcata cagggagaat cgttcagtat tctccttag 35460
 tgccctggctc atttactga gcacagctc ctccaggtc atctgtgttg tagcatgcat 35520
 cagagtttc tcccttttc aggtgagcc atattccatc gtgtgtccct gccaggtttt 35580
 gtcgatccac tcaaccagcc acagacacct gggttgctcc cacccttgg cttttgtgga 35640

ES 2 654 469 T3

aaatgctgct gtgaacacgg gtatgcagat atttgttcag aaccccgttt tcacatcttc 35700
 gggtagagga ggtatatatt ttttaagtga aatttgaaga ttaatttttc tagaattcct 35760
 tttgatttcc cttgggataa cttgctctca agtgatggtg ttttaggtat taaaatgtga 35820
 atttccaaca tgtctttcat aaagacaaaa tcttattttt aaaaaccttg tagcctcctc 35880
 caacatgacc tcccttggcc aagtagccat gagctgcagc ccagcactga cccttctttc 35940
 tggggagtcc aggagggggc ctggcaggag ccagacgggc tccccctgac tgccttgggt 36000
 gctcagtgtg gtttgttctc tgatccatga tgtaagcagc gtgcccaggt gtgctgtgca 36060
 cagccttttg tgctcaaggt cacagacaca gtccactctt cagcagcaga gctgccctat 36120
 gctgagagta gacctggact cgtaccggag cctctctccc ctggcaaatt ctctagatga 36180
 gactttcttg aggataaggc accccctact tctcgcatac tcagaaagaa aaaagtaaac 36240
 agtgggcctc ctcaagttgg gaaagtctca accaaatgtc tcgatcccca ctttccaggc 36300
 gacaggctgc ctgtagcctg caggcatgtg ttaggcaggc tacacagtgg tggtaacatg 36360
 tacaatgagt tgccattatt aaaaactcgg gagagcgcac gtcggatcca aatgctggct 36420
 tctctggaag agttcaggag atctcgcagt tctgggttcc tggagcctcc gcaggctcac 36480
 ctctccctg acatggggtc ccaggctggg ccctgtgggc atcgggggta cctcaccocaa 36540
 ctagagaggc caaacatggc acaggaagt tagcagcagc caggagatg tggctcaaat 36600
 ccattcccac taacacatca gctgcacagg ggcagcctgc ggggagcagg ggcgtgtgct 36660
 ctgcctgggg gtgaggtatg ggccctgggc acatggggca gggccaggcc tcaagcagcc 36720
 tcctacccc agaggtcacc tgccctttaa atacacctca ttttctgtct cttttacaaa 36780
 ataattcctg gatcccacgg gccctccttt gatgggagga aggaatgggg cagctctgag 36840
 aagcagtctg tcgccccttc tcagcatggg gttagagaaa gagttttgtc ttcagtttag 36900
 accatacatt ctttaagctt tatttgggaa aggggctaaa aggtctggtt accttgtttt 36960
 attacaatta aaaatttctt ttacaatttt ttgaaacaat cacaaaotta cagaaaaatt 37020
 gaatgcacag ggcaaagctc aactgacca gcgcagagaa cctggtgacc ccggccccgc 37080
 cagccccagt gctccagtgt gtcccttgca taaacaagga ctgtgtctgc agagccgtgc 37140
 agcacagcca tggacaccgg ggaattccac cggctcttat cagttgtaag ggcccctaatt 37200
 gtagtaacat gttccatctg tgctctgtgg gtaaccaatc tgccatgtcc tgtgtcttca 37260
 ctttccctga gtgggcagcc tggttatctg cctggactga catctggagt agcctgttcc 37320
 caccctagc cccacgggct cgattccacg tcccccatg tgagcgcctt cctcaccttc 37380
 tgagttgcag cagtgccttg ttctgggcca ccccgatct tcccaccca cacacaccat 37440
 gttcttcccc atatgatgac ttttagactgg aatttttcag gaaaaagaag agttttacag 37500
 cttatcttaa aattaaaca aaacaaaaca aaaatgaata ctcaagagggc attggattta 37560

ES 2 654 469 T3

ggaatccggt aaaacaacta attccagaca gcogtaaaga aacctgcaac caggaaatga 37620
 tttaaaatgg agatcttcaa agtcaggatt gtagtttttt caggtagctt tttgtagacc 37680
 ttgaaaatat aggccgagac cacatgtaga aattaaacgt tctcatccga agccggacca 37740
 tttggtttgg cgacttaagg gaagagaaaa atgaagtttg ctaagtaaga attaagtatt 37800
 tctcaggaat ttttaggatg ttgaacagct taattgcata gtttgggtgg atatgtgttg 37860
 aagaaagtaa ttttaggaga ctgggaaatt gtgcaatcat cttaacttgg gtcaggattg 37920
 taattattgc aataacagaa tgttgctatg tgtatatgtg actgaaatgg gaagcagttt 37980
 ttaaaaaatg cttaagaaa taacaacaaa atgtccattc tctctctctc tttctggact 38040
 tcoctaatta taaataccag gtaatccagt gctggctaaa tataggtcca gtggtcattc 38100
 atatttataa cgtttttttc aggcggaagt cactagagca atacagaatt aatttgggtg 38160
 gtaggttttt atagagtcta attagttgtg tttttcttaa gcaaaccaac cgggatcaat 38220
 aacattatat aactgaactc ggacgaccat gacttttaga catagactct tcccagaaag 38280
 ccaaggccct cggcagatgc cggccctgaa gacagacaag cggctccgga agcaggcacg 38340
 ctgcagctgc ggagcggacg gggtttgaa catctgtttc cagccaaggg caggctttgg 38400
 gagtgataaa gtacagtttt tttttgcaaa gtcagaagcc tcatctgcag tccattcctc 38460
 actgaggcct tgaattgaga cattctgtgg ctgcttatca gctgttcccg tgtggaaggg 38520
 tttggtggtg ctggcctggg gaggtgggtt ggggattttg cagacttacc aaagtatgcg 38580
 cttagccgac ccacccccac caacaacgca gcctgctcga gggctacgaa ctgcacctgt 38640
 gtctgcagtc acgtccattg gagagctgag tgggcgggtg gacctttgga actatttgat 38700
 gtcatttggg gtagattcgg cgtgcttctc ggtgactttg ctgcaaatta aacatgtaaa 38760
 gtagattggg ctttctctct ccattctctc ggatcttcaa aaaacattta gtcttttctg 38820
 gcagagtgaa cccgagctgg cagcgcaccac tgagattttg tttgaagoca gctacattca 38880
 catttaaaga aacgacatga tgggggaggc cctttctgta aacccaagc caggcctttc 38940
 ccctcgtgag ggttctacc cctcccttgt gtggccctgc aagccgcttc tgcttgcca 39000
 cacctgcgcc cgagagttct tctcatggct ggtgcgtgcc atgaatgaag ggcactggcc 39060
 agtgaaggg agtgcccggc caggccttgc ctgcctcaag tctcagacc agagaggcca 39120
 gtgggggtct tgcccagacc atacagccgg gaggtggtct gcctggctcc atagcctcct 39180
 cccgacctca cagctgtcct gggacgggga ctgagagaga gctcaaagac aggacagcag 39240
 agcccgggcc agaaggcact gggggcatgc tcaccccaacc tctggatgcg gggcctcact 39300
 ggacagctgg acacagatgg gatgggggga gacctgtgta tctoccaat gtcatttggg 39360
 gacagaagtc tgttcatttc atcaggcaga tttcaagctc ctctgtgttc cagacacagc 39420

ES 2 654 469 T3

caggccctga gaattgacag acaacatagc tcctgccctt gaaggcttat ggtggagggg 39480
 gggaggacaa aggtgtcat agccatgtct gggcatacag ggctgggag gcctgagagg 39540
 gcttcctgga gtcagtgaca gccgagggga tggtaaag cagagtagga gttgagggga 39600
 cttgagcgag cacaggggtg tgaacgggtg tgtgagggca gggcccctta cactggatga 39660
 cagagggcag tgtgggcagg gccaggcctg tggctggaga ggggtcctgg ctggtcgtgt 39720
 attctccgag acaaggagga gtcaggggtg gagtgtcagt gcggtggtac gggagagact 39780
 aagaggccag cgaggtcca agcagagggg tgggctgcc tgactaggg ctggtgcat 39840
 gaggggagcg ggttgggag ccattaagag cccctttgg gaaggtttg tgggtgcttt 39900
 taccaagaca agaacgcct caggaggaga ggttgggt gcaggatggc gagggtgca 39960
 tgttgtgat gctgctctgg cgtggtgaa gttatgtgct gacctaggg tcctgccagg 40020
 agccagtga taaagatggt gcagatccgg ccagcccct ggaggactca gccattatgg 40080
 ggccacgtgc ttggacccc cttaggcggg agaggctccc cagaggagat gatgctgagc 40140
 tgagcctgga aggaccag attggttggc aggaaatgaa gaaacagcct tctgggctg 40200
 tcttctcgg atctcatgca gttcctggat acagctcagc ttctcccgca gaggattca 40260
 gaaccacct cccagtggc tgttcagacc tctggaacca gaacgtccat ctggggccaa 40320
 gccccaccc acatggggt gctcaagcta ctcaggtgaa gctgacatgt acgaaggtgg 40380
 cgagccatag atctggagtt ctgagttagg gcaaccagc agtggcccca ggaggctcac 40440
 tcggatgtga gaactgtggg aaaaccaagg acctacctg tatgtttcag agtcatttgt 40500
 ttatgaacct tacataaaca cacacacctg gatatgtata tacacgtgta tatgcacaga 40560
 tacacacaca cgctgaata catatgcagt tggctgtctt tatccacggg ttccacatct 40620
 acacattcaa ccaacctcag gtcaaaaaca tgaaaaaaa atgtatggtg gatgtagaaa 40680
 ctattttctt gtcatttttc cttaaacaat atggtataac aactatttcc acagcattta 40740
 cattgtatta ggtattataa gtagtctaaa gatgatttaa agtattggag gatgtgtgta 40800
 ggttgtatgc aaatatgatg ccattttata tcagggactt gagcatctgt ggattttggc 40860
 atctgcaggg tggcctggaa ccagccccc acggatgcca aggcattgact gtatacatat 40920
 atatacatct gtatacaaac acttgccat ccatatacat atgcacacac acacaccggc 40980
 atacgtatat acacgtgat acaacactca cacattctat acatccacac atatgcacac 41040
 aactcgtat acagacataa tggataata tgtacctgaa acataatata ggctcccat 41100
 gatttctta ttgaaatgaa ggaaagtgca cacatgctga gggtaactgg tctctgggaa 41160
 agaacctgcc gcaaaggaca aggaccaagg tgctgaaat tcccatggg aactaacaat 41220
 cttaacatg ccgagaggca gaaggttcaa cgggtaagaa tcctgactgt tcattgacta 41280
 aatgaatctt gaacagtttc actgctctgt gcctcagttt ccccatcagt cagatgagga 41340

tggtcataac atctactccc tacagttggt atgaaaatga agcttattaa ttcactctgaa 41400
 ctccaagctt gctgcctgga atggggcatg tgcccagcaa gcgtcagctg ttgtaatgag 41460
 ccagggggcac tcggtaatag tgaggatccc tggctggggg acaggtgaag gagggggaat 41520
 tgctgttccc cactaactct gtaccctttt gtaccctcca tgttttgtat catgtgcaca 41580
 tattacctat atttttttaa atgtcagagc atcttgtaa agaggattac actacattaa 41640
 actctcttca ctgtgagttc tttgatctca ttccttccag tgttctggtc aagaacattt 41700
 agcaaggttt gtaatgatgt tctaataatg ttatcagttt gatcaagtaa tgcatataat 41760
 cgcctatcaa cgttgagtaa agaaacatga gcaccctgta ttcagcaaat tgtttatttt 41820
 cttgaatggt gcatgagacg ggctctaatt aattcattgt gaagatacca cgggcaccaa 41880
 agagaacaag aacgtattta aatttcatgt tatgacatta caaagacaat gccttgtgga 41940
 ctagcagtca gattcattga tgaagagcag atggaggtca ggggaggaca cggggctgag 42000
 caggactggg acgcagcctg ggatggtgga ggcagcgcct cccttctata atcgagggaa 42060
 ggaggaggag gctgccaggg ccctccgata gcggcagtcg gtggaagcca ccgctcctga 42120
 ttctaaaggc gggctgctca ggcaccggct ggagaagcgg tgcgtagtcg atgagctgtg 42180
 agcacgggag cagagccagc gcctggtgtg gacaccgtcc gaggccacag ccaagcagca 42240
 gccaccagg acgtccaggc tgctgagcag ggaggaacac ctgccatcag ggcaaatgcc 42300
 acataaaaaa agaacctcac tttacctgga agattatttg gaattttgtc tttaggccgc 42360
 ccccttctg agtccaccgc tgtccatttg accctgaaga ggtcctaaaa gtgtggcagt 42420
 catcttaaac cctactcgtg tatctgtatg tcatttagta tcaaattttg tcacctgctt 42480
 gtctgtgagc agaatgggga ggctgctggt ttaggaactg ggagccccac agtgtgacat 42540
 agtottaacc tcctggggcc tcagtatact catctgtgaa atggggacat ctctgtgggt 42600
 ccttgtcaca ccctaactct tgagtcaggg ccagagggca gccaggtgtc cttcatgttc 42660
 aaccaggcca gtggccacat cccacaggt gaccctgcgt gagcctgggg gcctcacagc 42720
 ctggcatcct gtcccccttc cccatgaagg caccagaga tgtgaaggaa cagcctccct 42780
 cactggggag gggcagaacc tcctcgtacc tgggggtggac cctgctgtgg taggtcagat 42840
 gagaagccta gaagggctta ggtgggtggg gaggacgaga gacagcaatg gctgtatcat 42900
 aaacgcagca tcatccgggc cgacgagact ttcaatgggc ctgtgttccct gggcagctgc 42960
 tctgctctcc tgctgtgtca cctttgatc tctcactggt tttgcccgtg atgaaaacct 43020
 cacactcctg acctggtgcc tgatgttgca aagggagggc agagggcagg accacatgag 43080
 tcagacagaa ggacggggcc tcttgagca tctgacaagg tttatggaaa aagcacgtct 43140
 cagagactca atgagatgct gaaggctag gcttgcagcc gcacctgtgt ttgagtcact 43200

ES 2 654 469 T3

ccgtgtatgg accgccactt cccagcccta gagaaccott gcttgacatc agagactttg 43260
 gtgaactccc ctgatactct cagcagcaaa tgctgtacat cacaggctgg cagccttttc 43320
 tgtttcagag ttcacatatg aactctttga tcctcgtggg ctctagggtc tctggtgcaa 43380
 ccactcagct ctgctattgt agtaggaagg cagccatgaa cagtagggaa aggggtgggtg 43440
 tggctatggt ccaagaaaat ttatcaaaaa acggtaggty gatataacc caaagaatt 43500
 gaaagcaggg acacgagcag atatttgtag acagcagcat tattcccagc agccaagcag 43560
 tgggagtaat ccacgtgtcc ataatagat gaatgaataa acaaatgtg agatgtgcag 43620
 ataacggaag attagtcagc cttaaaaagg aaggaaattc tgacacatgg tccaacactg 43680
 atgaaacatg agcacattat gctgaatgac ataagccagt cacagaggac gaatgtgtga 43740
 ttccagcttc ttctgcagct ggctttgcaa gggcagcctt ggctgggtgc cccttctccc 43800
 ctgcagtggg agcgtccctc cccggccccc cagctctcat gctaggccgg acataagtgt 43860
 ccaaacagat ggagttctgg ccgctgctgc ctccagaggt ggttggcctg gtcagcattc 43920
 tggggactgt ctgtgccttt cctggatcgt tcgtggagaa cagttgacat cagcccagac 43980
 ccaggggcct ttgcaaagga cagtcatggc ggccccgggg cagggggctg gatggctttg 44040
 ggactggcct ttgaggggaa aggtggcttc cccaagcctg gcttagctgg tcaaaggcca 44100
 ggtgctgccc tgaatggott ccaggccccc ctgtcatgag cctgctaagg gtcagcactg 44160
 ctgcaattag tctctttgcc agcaagtttt attcaactct tcgttcctcc atgtccctga 44220
 ctgggaattg actcgaatgc ccagagttaa aagaccaaaa gttacgtaac gtctcccagg 44280
 gatgatggca gcttatgagc aaacatgttg attaaacact gcggcaagtt gagactcggg 44340
 gattgcctcc gtagctaaat aacagctcta gtgcgggtga ggaggagcct tttgacacgt 44400
 gtggcagtta actttgttga agaagtgagc aaggtgactt atctgtagga agaaaaataa 44460
 aagtgcttgt gagcaaaata gggcagaaat aatgagttt atgatggcag aaaaatgtga 44520
 gaatcagaat tgcgaaaaac cgtgtatcga gcacttacta cctgcctgct gggctctctgc 44580
 tagctctttc acacgtaaat atcgcgttca aatttcggag caacccttca ggggtgggtg 44640
 tattagtctc ataaggaaac tgagagaggg taagcccagc tcacccagag ggaagggcca 44700
 cattagatgc agacctggat ttggccaaaa gctaaagcat cccagacca gagaaggag 44760
 tggaggagcc cgagagagaa tcccagctcc caggaccacc agcatttgct gaatgcccac 44820
 taggttctag aactcagct aggetctata taggtgattc ccattgattc ctcatgactg 44880
 tcttcgtatt tgatgtctg tggttgtaag caacagaaac aactgggagc aagctgaagt 44940
 agaaaaggga actctttatt tcgaggacaa agtgggtgtc cctaaacca cgaacaggag 45000
 acagcaaggc tgccagggtt gccggaaagg agaactgaag ggaagcaaag gggctgggag 45060
 gctctctctt gcactcctgc cttatcttct tgtgtaaaga tatgaaatg gccacagcat 45120

ES 2 654 469 T3

ccaagtccct ccaggtctcc acctgggccca gtcaactcta ttgaggtcag actatagcag 45180
 actaaatggc tatgaatgag gtggaggcag ccaaggagtt gtgagtcggg taggctttag 45240
 tcctacttaa cttttaaagg taagtacott tatccccatt ttacacataa ggaattgaga 45300
 ttcccatgag tcaaagtcc ttgtccaagg tcacatggct aatcttggtg gaggggtagg 45360
 aagggtttgg accaaatcga tctgactcaa aacccatgtt tgtaatcatt atatagaact 45420
 gctgtagagg accattagtc ttaaatttac cctttaatca agctagaaaa gaaaccagga 45480
 tggtttagcc tgagaagatc aacctgaggg tctgtatgat atccagtcca tcttgatttt 45540
 aaaatccttt ttggaggatg gtgatcaact agcccttctc tacagccaag aagcaggcct 45600
 ccgataacaa tgtcccatg ctcgagcccg gacagacgtg aggacaagct ggtgctacag 45660
 cgagggccag cccttctga aggccagggg ctggggcaca gggctgctgt tggttccatc 45720
 cggtcctcaa gctgaaatct gtccctgacaa actgcccttg gcagaaaatt gggacacctc 45780
 ggaggtttag atgttctcat ctgacccttt cacaatcccc aagcagatgg atccatgtgt 45840
 tttctttggc tgcctgttg cactggagag tgagtgttca ttcttcgata tttcagttta 45900
 cccatggggg ggagaggatg gggtttgttt ataaatgaat gttttggtgt agacctgact 45960
 tgacaccaac ttagctactt cagggattct tggccctaaa cgaacattca tttctgtcta 46020
 aaaaacttgg ccatgatagt ccaaacttta aatgatgtta atttaacctg agatgtgatg 46080
 gagtatgtgg tccatgggaa atatgactta gtgttattta tctaaaaatg agtgtctgaa 46140
 tccaccttca cgtttataaa cactgcacac atgccagaga tatgaggagc aggggtgatg 46200
 aggggtgtgt tcctctggga gaatgagccc ctgagataag ggggagattc ttgtgggggtg 46260
 gaagattttg gaagctgttc gtgagactat taattgatgg cattctgctt ottgtcttgc 46320
 agattgaaa cctggaagat tactaccatt tttatcacag caaaccttt aaaagatcaa 46380
 ccttgagtag cagaggccct cacaccttcc tcagaatgga ccccaggta cagagtgtcc 46440
 ggatgcttcc ctaagggetg gagggtttgg gtctgtggtc ttaaaaatgg cggagtctgg 46500
 attttaatgt gattctggat agacatgagt tttccatatt cactttaaat acagcaagac 46560
 aggtgtagct acgaatcaga ccatctgaac taaatcatgt gagtgaggat ctctcagcat 46620
 tttaaaatca acaaacaca atactcacag gagatacata tatgaatctt acccatgaaa 46680
 caaaaactct aagcaattca agcaagtatt ttaataatga aattagagat caggcaggtg 46740
 gatgtttttg tggttgtcat aacatgtatg ttaatggta ctatgaattt gaaaactgag 46800
 gcagtaacta tgactttttt tcctcaaaga ttcacatgat cttcaggatt aaaacaaatg 46860
 cgatttgaaa ggaggctaac attttaaat ttaacataac ccgtatttat tgggtggtta 46920
 attatacttc ctttctgcat agatttgaaa ttaatatttg agaaagatca atcaacagtt 46980

ES 2 654 469 T3

atgtgtcaag attaaaaatt taagatggcc aagtgagcct ccagtgagtt cattcatttg 47040
 gcaggatatt ttggaatacc ttccatgtgg ctggctctgt ccatagcagg gcccgtggag 47100
 ctggcggcag ggctgacaga aaacgaagca ggaaatagaa aaatatgtga tatgtcacag 47160
 ggcgatgagt gctgagaagg aaaatgaagt tcacgtgaga agcagtagca gccccagcaa 47220
 ggaacggagg tcattggtaa atcatagttt taggtcacag aaatcatctt ctcttaaaag 47280
 ttaacgtata tactagatgt ttgtttgggc cccctggctg gtgcacaata ttatttcagc 47340
 tatttccaga aaatacttag agtaaagttt ttatggaaaa atgggttctt ggtggtgccc 47400
 caaccacact gcttcaatga caatcagggc tctttttgta ttgactgagc agggatctgt 47460
 tggagagacg cgttatctct gggctctgta cctgaattat ccttctctgg ggcacgcat 47520
 ggtgagggtt ttgattttaa gcatatgagg aagtggctcc catggagctc acccatggac 47580
 ctgggctgtg aaaagacaga cttgtcttga atatatttct ggattggttt tataggtggg 47640
 tggatggatg gatgaatgga tggatagata gatacggata agtcgaacga gatagatatg 47700
 aaacattgtg ctaattccat tattccttca tagcaaggggaggagttaag tgtttactaa 47760
 gggatggctg tgcttgggca ctttacatgc accgtctcac cccatcacat gggggtgaga 47820
 ttacgtctac ttgtgcttac accatggaac atgaaggaat gtttttcaa gggggccagta 47880
 tatttaatoc tctaggaaaa aagccagatt gtagttgctc ctccocaaag agtggggcac 47940
 ttggggaagg gtggatcagt agaaaactga gcagcagggg gcctctgtac aggggtgcata 48000
 ggctgatccc ggaggaggcg tgagttctgt gcggttgaga gaccgtcatc tgtcatcttg 48060
 gaggaaattc taagctagga aagaggtcga cgcagcatcc ctccacactt tcaacttaag 48120
 caagcacttg atctgccgtg tgaagaaaca tctcattct tcaactgaag tcttttgagt 48180
 tgttgaattg ccaccacgcg gatagttaca atgaaagcaa gctgtttgca tgcaggaagc 48240
 ccatctcata agcatgctct gagaagagac ggggaccgtg gatttcttg tcttcttcc 48300
 atgaggcctt ccaagaatta ataaagcaga ttcttaatgg ttagaactaa ggcagagtcg 48360
 aaataggaga cttaatctgt gtttgacta catcctctgt tgttggtagc tatatttta 48420
 aacttttaa ggtactcagg tcgactgctc atcccttct tccaaaaata ttaatggtgc 48480
 acctgctgag tgcaggacc tgtgcctgag taatgcagag ctgccagca ggtctctgtg 48540
 ttgctgagtt ctccgtgaag atgggatgg gagacctgt catgagcaag gcaggctgag 48600
 gcagcagaga cagactctgt gggggcttg agggccacca taccctggac ctgcctctc 48660
 tctgcagcac ctgagctgct tgattgacct attttaggtg tgttaaaagt cctatattca 48720
 gtttgggtct gagggcaaag cattcccagg cattagttgt ctctcgaag tcagcagaag 48780
 gaaggataga gacttctag gcaaaggcta acgtagcagt taaattttt caaataaaaa 48840
 tctcctctc acagagctt ttaataagct cctggcaagg cttctatcaa tgcactctgc 48900

cagtaaagaa gaaaggaaga aaggtaaaca gcctgggcat cccaggcett cctggaacgt 48960
tcctaggatt ggctgattgt ttctcatagt tctaattaa ttgtagccc cagggaaagc 49020
acacagacat ctgaaccgat tatgaattca gaatcgcaac tgaataacct ctgtttaaat 49080
ttgtctagct ttaatgcaaa ccaaatcaat tagctgtcag tctgactaat atttactcca 49140
cccagtcatt acaattaaac acttggtgaa attagctggt ttatggaagt atttagtggt 49200
atcttttatt gcagtgcatc agaacgtttc cctacgttgg caaagcattt ttatgatacc 49260
ttcacatctg gagagttgtg taattaatat tattaacaaa aggaaaagat gatttaatat 49320
tattcagaga cttcggaatg cgaggctgcc attgtgttca aatgaccaa ctggaaatga 49380
atgttatggg gcttaggata aagttccatc aatgcagac ggtatcttat ttaattagt 49440
tccagtcctt attgtatagg agtgctttga taagtgatgg aatgtacagt ccaccccatg 49500
tcacataaaa gcagatagaa tgtacatttg ggaaagcaaa acaaaactca agggggtgtc 49560
agcagcagga ctctgttaag cacgtgtgtg cacgcacact tattaggcat cttcttcgca 49620
ctgatcctgt accggaatgg tacagtcatt ttcttgcac tcttaattac ctttacttga 49680
tgtttttctt accgtctttg aaaagggcca ttttgcctag attgctttgt tactcagccc 49740
tgtccttggg ggaacagccc aagtgttcgc agtgtgcagt tatcggtcgc tgggtttttc 49800
caaggcttgt catttaagca aactgaaagc atttgttttt aacttgttct tttgcaaaa 49860
gtctggagaa ggggtgatat tacagaagcg tcgaccaatc actgaaaggg ctcaaaaatt 49920
tttttaaaat tacttgttct gattatgttc caagctggct tatagttagt cgttgcctgcc 49980
tgtgtcttcc agaccttaca ttttagcatg atgacttggg ttcagctctt ttcttccct 50040
acagatctca gccagattgg tgatggaaat ggaaggataa agatgttcag agggagcctt 50100
gggtggctct tctagggccg taggaggctt ggggtcaatg cttcatttca gtgctttaa 50160
gcttagaagt tgcaaaatga ttgcaaggac cagaggaggc attctgtttt gtaggatggg 50220
actttgccc cggagtttaa tcaaagctcg ggtttcttc cagcagtgat gcaatgttga 50280
agcagatctt tccattaacc acagatggaa ttttatctaa cagttttgtg tgctagagca 50340
attcaaagtg caaacaaca gaaagttcct gacaagagca catagacagt aagtgaccac 50400
attggtctca ggggttgatg aactgtgtca tgggctgagg gcagggccag gcagctgccc 50460
agggcccaga ggatttgcc acgtggggac ggtggactgc tccccatga gggatgatcga 50520
atgacagtga caagttggct gttcacattt tcagcaccac ccagctggtt ctagtggcat 50580
ggctgctagg aattggtaaa aagtttgaat gtgtaaattt acctaaaag acagcatttt 50640
attctttcac gacatgctct gcccttccgc ttagatatct caaagacaat ccaaagtcag 50700
tatgtoccaa acccagctca ctgtctctga ccctagtctg tctcagaggg aagcctcat 50760

ES 2 654 469 T3

cgcattcca ctgcagtgcc agcggcctct ccttcccccc tacacttggt ccacctcccg 50820
 tacaacctgg ccctgccatg tctgtgtct cctgccctag gccagctcc tgtcatctct 50880
 tgcoctgcacc actgcactgc cctccttget ggcctcatgt gggcatcctt gccccggcca 50940
 gtcacctccc atgctcctga gggatcctct gaaatacggc caccactggc ctttaagatc 51000
 ctcoctcgggt gactttcget ctttttccct ctgcagagct tttgcacaga cggctcccca 51060
 ccttcccctg ctgttgctct cttccccacc ttcccctctg ggetccaata tccctgccac 51120
 caggaagcct gctcagaggc tgcggacttg gcctgctctt ctagcagctg tatgtttgta 51180
 ttctagatct ggccttagag taggagcaca cagcagtggt tgttgggaac gatgactagt 51240
 tcagtttggt tgggatctgt cagggacaga cagagtcggc aggggagctg caggtggctc 51300
 ctgggggacc tggatcgtca ggcttgggag ggcgttcagt gttccagaac cagaggagag 51360
 gcgatgggaa ggcggactga cgctgctgtg cggatgcctc gggagagagg aacttggagt 51420
 tcaaagcatg caagcccatc tcttgccaat gcaacaggag gttatcgagg gtcaaggcca 51480
 catatcattt gcttttactc cttacaagt ccagcagcaa cccagagaac agtagacaat 51540
 gcttctgaa gcatatctca agttccagag atgtgactcc tataagcaag ttgtgtgtaa 51600
 cataagcaac ttctttctat gtaaatactt tagaagtaaa ttctgacca ccttggctaa 51660
 attatggaaa aatcctaaat atagttttca gttgacaaag ctgtatcctg tattgctgaa 51720
 gctaaaataa cagaggtaca gacagtgact gcatgtcaga cacgttgagc agtgttggac 51780
 ctcatagttt gttagtctgc gggggcagtt gtaacaaagt cccacaggat gcggggactt 51840
 caaccgcaga accgtattgt ctcacactta ggaaggttg aagactgaga ttacggcgct 51900
 ggcagggttg gtttcttctg aggtctcttg atcctcacgt ggttgtccct ctctgcgagt 51960
 ggotctgtcc taatctcctc ttctcatggg acactggcca gattggatta gggctccccg 52020
 catcatgacc tcatattaac gtaactacct ctttaaggcc cttatctccc attacagtca 52080
 cgttctgagc taccocgggt taagatttca acataagaat ttaggggttc acaggtcagc 52140
 ccctaacaat aggtgaagct gggctccagc tgcctctct gttgtcagtg agtggaggtg 52200
 ggtggcgggc ggtggggaga ggggcacctt ctgtcccctt tcagcaaaat aagaactaac 52260
 ttacaaatga gtagctttac tttcccaaag agctttcaca cgcactgtcc catttccgtc 52320
 atcggcagag cgaggacttc cctctctcat gactgttaag caggggtctt ctggcacctg 52380
 tagtttaact tcaatggaaa gaattcaaga aatggtctct acgctgttgc agttatgget 52440
 gcaggggagg cagtggggag ggagctgggc tcgcagctgc ctggatgaca cgggaggtgg 52500
 tgggtgggggt ggctttctag gctgagttag aatgtccttt attttctggt tcctcctccc 52560
 cctcctctac tgcccgggct tactcaactgg gttcccctg tgtgtttgcc atggcagcct 52620
 ggggtttccc ggcgccccc ctaggtgagc cagtgetgcy ccggaggtgg gcctgggcat 52680

ctogcoatga tgggctctca ogaaaccatg taatcgtctc tcaactgtca cgatggcoct 52740
cttgcocctgc tggaagatga cagccacagg accaatccct cactcggaga acttggatct 52800
gctttctgcc tctgtctagc ttggttcagt ggttcttagc catttggggg aatcacaggc 52860
ccctttgaaa agctgttgga agttgtgggg cctctcgtctc tccagaggaa aaaagacatc 52920
atgctcatgc oggcaocatt ttgcatacag ttctgggggtt tctgggactc gagcctgtcc 52980
ttccactcct tgagggactg tgggatccag ggcaagatgg ctccagtgtg ctgcatgaat 53040
cgtcgcctgt cagtgagaga agggccaagt tgcacattat gcagtgcgg gcacttgtcg 53100
gggagtggga tttttctttc tttaaattca ccagtcagct ttctcactga gctcttttagc 53160
tggttggatg ttggcccagc gaggtgctca gagcagtcga ggttgatggg aatcaagatc 53220
taagcgccac agactggtga gtgcacaagc tctgagagag ggaccgggcc cagcccctgc 53280
tttacagtgt ggagggagag gcccaggcag ggtgccacc tcccacacag agagaataac 53340
aggcttattt tctacgggtgc cctgattggt ctctcctgga ggaggctttg gagcttggtg 53400
gctcctgggt gccgaggtat ggccctccagc tccctccctt gatatgccct ggtggacagt 53460
caggtctggc ttgcagtccc cttgttcttt cacagttaca gaataaagta accttcgctt 53520
tgatgaaacc agggagaaaa gagaaaagaa agagctggcc gagctgtctc ccttgcgctg 53580
gctacaactg tgcagaacct gtgtgaacct ggtgtccgca gccctgccgg tgcgtacttc 53640
aaagaacctc agcagcttga ctcccttgat gctgtgtggg acccctggac cgctggggga 53700
gggtgocctg gtatgccctt cgtggccttc cctccatctc agagcaaaga ctgaagcccc 53760
tctcctttta ggactctcca gctcccaaga acttctaggg gccttctga gccacagcag 53820
ggcccctctg aataggcaca ggcttgaagt tagggcagaa ggacatggtg gctttgggtg 53880
gacgtgcaag tgggagggat ttcattgctct ctttggtgac actggctcat gagtgaaagt 53940
ttcaaacac octcccctgt cgcttgtcac acctgggaat gatatgtcag caagcttctg 54000
gcccaoctgt ggcccacagg gaagaagaca gggccaaggc tgcccatggc tgctcgctga 54060
aaggatgctt ggacaaggat cacaactcgg tggcatggac agcctgcagc atggcaagcc 54120
atttactgga acgcgggcag ggccccctcc tgggtctctg cttgtttatg ttacccttta 54180
ggaacatcct tagattttac ctcgtcttat caacagaggg acagtcaacg gatgcctcat 54240
tttaacttgg cttctcgaga aggaagctgg aggaagcaca cactacaaaa gaaagtgttg 54300
ctgcgcacct gtcttgagaa gacgatgaag ccttcttcat gattagaact ccctgcccc 54360
gagcgtagct tatctataac tgtgctgcat gtttagcagg aacatacat ttggaaaata 54420
gagaaaagga taaaaaggtc agagtgaagt tctatcttca aagtatgacg ttaaagaaat 54480
cctggcactt tctacagatt tgcagagaaa gacggtttct gtttgggcta gaagtggcat 54540

ES 2 654 469 T3

ttggcaaacc ttgcctttgc cccaaatcac ttatagttga tttccacaa gaaaagtcaa 54600
 cagatgtcat ctagcagtc ttagaccta atcacatttt cttctttct ttctttcttt 54660
 cttttttttt ttgagacaga gtctcactct gtcacccagg ctggagtgca atggtgcaat 54720
 ctctgtctac tgcaacctgt gagggttgc tccattcgat gggagggctg gagttttagt 54780
 cgcttggttt ggggctggtg acacacctct gacctccaca gagtgtccag gtggctcctg 54840
 gtttcacccc gagggggcat tgaaggcaga gctttgcac ccagctgggg atgggagggg 54900
 gaggcacttt ggtcctggcc ggaaccagg tatgttcag ctgatcttc cagaacctag 54960
 cgccagacac acaggaagac tcagtgcatt tttgttgagt gagccacaga ataagtgacc 55020
 ccaggatgcc tgctctctgg agacactggg gaaggtgaac ctggaaaatg gctttctctt 55080
 tgtggtgggt aggaggtggg atccgggatc cccttgtgct gtccctggagc tgggtgagaa 55140
 gcaagggagt gactggaacc cagaggaagg gacacagtc cgggagaatc agcctctgcc 55200
 accgcgtgt ctgcctgcat cccgtctcca cggagaagcc cccacgcctg gtcagtcac 55260
 tgtgtacag tgttcgggtc cattggcctg agagcacctc acttgccgtc agagacttac 55320
 aatgagcagg tgtgttagca gagagagggc tgcccctgcg accacgacag agagagagcc 55380
 ccaaactgtg ctgctggccg caggctatca cagtccccct cagaactgtg tgccagtgtt 55440
 gtggggtttt gccagagcc cagcaaggac caagggccgg gatgccagc ctcttccatc 55500
 ctgctgagga accctcttat gactctggc tctacgcttt cccacatctc ccagctgatt 55560
 agtggggtgt caccacttg ggcttgaag ggcagagtgt gcctcctct ctgactggaa 55620
 gtgtggtctg gtgggcacag caattggaag gggctggatg ttgttagaac agagagttca 55680
 gggcccctta gcacaaacag ggctcagcct ggcaggaggg cgggacatcc ctgggagctt 55740
 tgggctgtgc gggatctaca taccactgta ttttgaata gcgtgctgaa cagattatga 55800
 aatattgttt gcggcatctt agaccaggta aaaagccttc tagttcaggc agtaatatat 55860
 ggggacattg caaaatgcca tcagccggtg ttaggaacaa aatatctcat tttatagttt 55920
 tattttctgt ggaagtatct gtcagcggc attataaatt atctaggact tgggtctgag 55980
 gattttttaa gtgtgtgacg tgaactggt tttgagccct ttgcagtgtt tctaaggcgt 56040
 ctggtctgct ggtgttttat agacgaatta catcggggtg ggacaggctg ggatgcctct 56100
 cttccggcat ttgcccctgt acaccaagga tgtcttgag gccatcccc gccctaaatt 56160
 tgagctgtgt atgcaggtgc tccgtctctc ttgctcaggg tgatgtggg aggccaaggc 56220
 tcagggagga ggaagagaaa tcttgcctt ttgctcttgg ggactgttac tccctgcccc 56280
 ctacgcctca ggtagctctg ttctagcttc cagcacgacc ctgggtcgc agccttgggt 56340
 caccttgggg ccccgcccc ttctctgtt cctcccctgc ctctagctgc ctctccagg 56400
 cagcctgccc tgtttggaac tcacatcatc ctctgattgg tgggatcccc tgaatgtagt 56460

ES 2 654 469 T3

gcagactoct ogagagcaag gccctggcgc ccataccttat cccacccatg tcaggcecca 56520
gagccaggct gaaccccagc tttgagcatt attcaatcag gtggagctgc cgtggtaaga 56580
ccaaagaaaa cattcccact cagggcccaa gaagtcttta cccaagatc cttttaaaat 56640
gaaaaagttt ttccagcttg aaaagaatgt gtacacggga tgataagagc aggagtgtc 56700
caggcactgg tctgagggct ttatatgtgt tgtttcttat attaaccctg tggcaacca 56760
tgactgtccc cactgtgtgg gtggacacca ccctgaggcc atggatgtcc actgtcagct 56820
ccaagtcaca cagctgggga gcacggggct gggttttatt gcaggtggcc tgggtgccttg 56880
atccttggtc ttaaataatca gtgatacagc cttgtgaact ttttcccttg atcgtgaaaa 56940
caaatcatgc tgattgaaag acatttatga catcctgaaa gtaattgtaa aattttaaat 57000
tagcaataat gtcaccaccc aggaactgat gctactacta ttttgctgta ttccttteta 57060
gattttttctc tgtgcatggt ttggtacat attgctgggtg gctgccaat attccaatat 57120
atggcttacc atatttactt atgtccttac tgtaaagcaa attccaatac cagttaacca 57180
aacactttct tcattcactg ctttcccctg tgtgtatttc cttttcttc aggacaagga 57240
tcaccagata atttatggc aatttcacaa ggctggcttc cttccttctc tccctctctc 57300
cctcccttcc ttcttgtctt totgtctctc tctctctctg tctttttttt tttttgacag 57360
ggctcttgctg tgttgcccag actggagctg agtggcacca atcatggctc actgcagcct 57420
tgacttocca ggctcaagca atcctttcac ctcagctctc tgaggagctg ggactacagg 57480
catgcgccat catgcccagc tagatttttt tttttttttt tttggagagg tggggtttca 57540
ccatgttgcc caggtgggct tcaaaactct gggctcagge gatcttctg cctcggcctc 57600
ccaacgtgct gggatgacag gogtgagcac tttctttctt ttagtacaac gacttcaaaa 57660
tctatcagag tgggtgttatt tcttctctg tatacacaaa caacttctca tctttcaaat 57720
gtagtcactt tgaagtgaaa atgtcccag gaacttacca tctaaaatat ctgctatgac 57780
acagatattc acgcacaagg aaggctgtag cacctgcaaa gaggctacat aaaatcaaga 57840
aatcatttct aatataaaca gtaattgcat ttcttctggt aggtgaaatg gctccagcaa 57900
caggaagtga aacgaagggt gaagagacag gtgcgaagtg acccgcagge cctttacttc 57960
aacgacccca tttggcccaa catgtggtac ctgggtgagta ggacaggacc tctgtctgcc 58020
ccaggacact tgcactgcca ggtctctgaa atgggttaat ttccctcaac aaagctaaat 58080
tcaaacacaa tctocagaca gacacacttc accttgaggg tgtaaacca ctaccgcaag 58140
gctgtgcagt accggctttc ctgtggattt tttctgaaac tttgtgcagc aactctggg 58200
atgggggctc tttgagaagg gaagtgattt gatgcaggct gtatgactaa atggcaaagc 58260
ccagcccctg gacagagctc ctgctgggag gcgatgcctt gggaaaatat agattgcagg 58320

ES 2 654 469 T3

tgcagaaaaa gcaagggagc cgtctgcatg attctcgatc cgagtgggaa agaggagctc 58380
 tgctatgtaa ggcagggata ggtgttcocct ccttttttac ttgcaagcct aagcgcctcc 58440
 ctgtgggggtg tgcaccgagt gtcagttctg catctggaat gtccatgtcg gggggacttt 58500
 gtgtccttctg tgcttacagc attgtggcga caagaacagt cgctgccggt cggaaatgaa 58560
 tgtccaggca gcgtggaaga ggggctacac aggaaaaaac gtgggtggtca ccatccttga 58620
 tgatggcata gagagaaatc accctgacct ggccccaat tatgtaagtc aatcctcgga 58680
 actgacatgc aaatatattc aactgtgctg gtcattaagt aaatgcaagt ttaaaaaacag 58740
 taaggtcccg atctcccccga gccccatta agttaggcag taaagaaaac tatgctggaa 58800
 agaattagga agatgaatat tctgctactt gctactgtca ggggcaaggg ttttgacagag 58860
 ggattcatcc acatgcttgc acagtcacat acacttttag gaatggagcc taaagaacta 58920
 agaaatgcat ggagggggat catcagcgtc cagatagtag caacacgaac agtgacaggg 58980
 tgacagtgtg aaaacaoggg ctctaggccc agagtgcctg ggttcctatc ctgggtctgc 59040
 aatgattag ctctgagatc ttgagtaagt tacttaactt ctctgtgcct catctgtaaa 59100
 cattttaccg tctgtaaaat ggttcataag agaacgactc tctcacggag ttattgtaag 59160
 gactaaatta gttaaatgta aggacacaag cttggcatat cgtaaatatc atagatgcaa 59220
 gaaatactct aagggacttg ggcacctacc ggtgattaag taaaccatat tgtatccatc 59280
 tgacagatcg ttatgcagcc cttagaaatg aattttgcag actacgtgtc aacaacactg 59340
 gaaacctttt atcatatatt ttaaaaggag aatgtaaaat tatgtgaata ctgctgttac 59400
 agtcatataa acaaaagcat acctattgaa aatataaaat gaaggaaatc ctgaccacag 59460
 tggaaacgtg gataaacctt ggacgttatg cgaagtgaaa taagccagtc acaaaaggac 59520
 aaatactgcc tgattcoact tacacgagtg actcggagta gccaaactct tagacaaaaa 59580
 ggtggagtgg gggttgccag ggccctgggag aggggagtgg ggagttagtg ttgagtgggt 59640
 gtggggtttt gcaggttgaa agggttctgg agatgggtag cagcgatggc ctcaagcact 59700
 gtgaattaat gccactgagc cgcacactcg agaatggtta aggtcgtgta tttccogtca 59760
 catatatttt accacgataa aaacgtatat gagattatag ctatagtaag agaggagccc 59820
 cgcgtgtggt ttctctatth gccaacggaa cataaaatcc atttcaaca gagctgtcac 59880
 atgccatttc tctcactca ccacgattcc atttcttagg attcctacgc cagctacgac 59940
 gtgaacggca atgattatga cccatctcca cgatatgatg ccagcaatga aaataagtac 60000
 gtcacctcgc ctcatctccc cggttctctc tcccctccct gcagcgtcac tattgaatgt 60060
 gtgtgcgagg gagctggaga ggcgggtggt gccggcgtat cttccctgcc tgggcgcgag 60120
 gcaggettct ccaggagtca caggccatgc caggcacagc ccttcaggca cggccagctt 60180
 ctgtggagt c agcctgttcc tctgggggtg caccgctgcc gggcagctag aaatgggtgt 60240

ES 2 654 469 T3

ttgacagaca tcgttcctgt ttccaacttt cttgaaatat tttaaaagag aaacccttaa 60300
 gtctaaccgt ctccatgacc tgctgtgtga agacagcagt ttggtctggt tgagcacaca 60360
 ggtcacgtgc ctgagctttt gtgactctgt gaccttagga atgagggtga aggggcatga 60420
 gtaatgctgg atagaccag gttcagatcg cagctctccc acttactggc tgcgtgcatg 60480
 ccgggtgagc tggttgaaac ttcattgtctt agtgtcttag aggctcgtcc aggccagtga 60540
 tgtcccctac ctccacagggt cacaggaggg gtcagtgaga tgatgcatga ggaatgcacc 60600
 cagcagattc ttccgaaatg gtgggcgttt ttgtgtcact gtcattttgc aagtggaggc 60660
 agtggggctc ggagagccca ggtgactttg cagtgtaaac ggcagccctg gggtcagtcc 60720
 tgggaattca tttgctgtct ctttcttctt ccatcagcat gcccataacc ctgagctctt 60780
 atcattcctc taaaaatatt tagagggaaa taataaaagc ttttcttcc tccccactgt 60840
 tgacaagact cttgctgagg ggcgtctccc gattatagtc ttttagttg tggtcgcttt 60900
 gattctgaga ttcacaaacg ggtgcgagg caatgctgtg caggaagcct cggccactgg 60960
 agttccacac agcaggctgc agagctcccg cgagcctgca gcagcccagc ctcatgcacg 61020
 tcccaagggtg ccttctctgc tgccagtgag gatgcctggg gcaaaggagg aatgaccac 61080
 ataccacgca gtgacccttg aagggcagga ttcaatcca tcccgagcca tccattgagc 61140
 tctgtgaccc cgggaacagc cctggccttg aagctgtgtg gcttccaggg aaggacagat 61200
 gactctcttc cagagggctg ctgcctgggg cgatttttaa aggcagcttt aaatttgaat 61260
 caatgattcc catcctctgt ggactcttct caaagatgtg ctatttcaag ttgctoctat 61320
 tttggcccc gctggaggaa ctgaccggac gtggcacatc agagaatggg gtcattactg 61380
 aggaaaacgc atttgttttt ctggtcattt cttcatagtc tcccagctgc tgagtgttta 61440
 atttagagcg ttcttctca gctccagctt aatggcctt agaagcacag gaaggctgc 61500
 ctcagggtaa gcatggtgtt gtaggtgcat aggggatgag gcaggtgaca tcagcaccag 61560
 actgttctt ctttcatcct gccaggcagc aggtgtccct gctgccagcc acaggagaca 61620
 cgaggccgag gtggcgagc acccaccta cacagcagtg gccatgtgcc aattacagt 61680
 gctgggagga ggaaggtata ggaccacggg cactggggca ggcaccttcc tcccacatgg 61740
 gggtcagggg aggcattgctg gaagaggtga ccatgogtga gcacttgcca cattcaggat 61800
 gccaggaagg gctgtacca ggctgacttg gtgccttctc ccagagtggg gttggtgatg 61860
 agaggggatg caggaaatgg gctttaatga catctctggg cttcggacaa ctgactctct 61920
 tgttgcatg aactgagcca ggcactgaat tcaactgaaac ttgctgggct gcgtcctcac 61980
 ttggtttttt cttttgttcc agacacggca ctcgttgtgc gggagaagtt gctgcttcag 62040
 caaacaattc ctactgcac gtgggcatag cgtacaatgc caaatagga ggtaaggccc 62100

ES 2 654 469 T3

ggctggcag cctgcgagcc gagggcctg gggcaggggc agctgggagc tccctgtccg 62160
 ctggtctcag cagcctcctg ttttttggct ttggccatgt cagcagaccc ctgggccaga 62220
 cgcagcagtg ccgtctgtat catggcccag gcagctgacc cacagggatt ggggcctcaa 62280
 gacagaggaa ctgcttactg ttttgctga aaagccattg cagttcccat cagaaaggta 62340
 ccctctctcc tctggctcctg ctggcctggc tgctgactcc tagaagtctg cgttgattcc 62400
 ccgtgccca tagccctcag tggetccgtc acttcccaga cagagtgaca gcttttacc 62460
 gggaccagag ctttccctgg gttctgactc ccactcaagc ctgctggccc acttctcctg 62520
 cccctgctct gaccttagag gacatttttc atagtcccc ttagacacat ctggtcttcc 62580
 cgattgatgc ctgggettga accattccca tccccgcctc ccccgctctt ccacttggtc 62640
 ctgtccacct gtgccttatg gcagcctcat gctgctctg ttctgtgaag tgctccctgg 62700
 atccagctgt cccccgtctc attcaccagc gaatcagctc ttcttggctc ctttacggag 62760
 cagcagccgc cctgccccg cgtgctctg gtcttgccat ttagcttctc aactgtctca 62820
 gtcaagctgc ccttgcctag atgaggctt ggagtaaagt attgaatgtc ttcctattcc 62880
 ccacgggagc cgggcagtgt gacagctcag tcacccaagt gctctgaagg cccctctagg 62940
 tgcatgtcac tgaccggga actgagcaag tgggggcagc agagaggagt gccagagggc 63000
 ctccagggac tgcggcctca cccaggagc ctgtctgctt ctcagtcoga aggtgctcct 63060
 gctcactcag gtggctgcag tgggaaacca ccttcccggg ggggcactgc catcctgcca 63120
 ctgagccttg gtgaggggtgc ctgcagccgc tttctgcctg tctgccaccg agccttggtg 63180
 aggttggtc cagccactt ctgcccctt gccaccgagc cttggtgag gtggctgcag 63240
 ccgctttggc tccacttatg agcagtacca ggcagggagg ttgggccacg gttccctgga 63300
 tcaccagtc ttgggggaat ttcttgtgt togaaaagag ggtccttagc ttttacttaa 63360
 ttaggactct gcctgcctt tcccgtgaa atcttgaagg tggcttggat tttcatttta 63420
 tagcagaatt aacccccag ggcgcgttct gcagaacaaa tcaggagact ctgtcaactg 63480
 gcctggctcc tttgtggata gttcttcaa actgagatat ataagttctc cctggagcct 63540
 ttgatgatgg gtgcagagcc ctgagacgtc tctccaggat ctgtagaatc gggccaacct 63600
 ggtgccagt tccattccca ccactcactg tctgtgtgtc cttgaacaac ttacataacc 63660
 tctctgagcc aaggtttctt tacctgtggg gtgaaatgac caccaggcag ctgcctcccc 63720
 agttttgtta tgaggatgaa gtcagatacc atgtgtgaaa ccatcggctt gggctaagtc 63780
 tgcaggggat agctgagctc ctccctccct cttgctgaga ctctcagtgg gagaataaaa 63840
 accatttgtg ttgctttgag tgaggggtgg accccacctt tggagttgct tgagccttgc 63900
 tcccccaagt ccctagactt tgagcatggc atcctctggg agccgtaga aatgcagaat 63960
 cccacccca ggcctacgga gtcagggtt gcattataac aagatcgcag gggatttgtc 64020

ES 2 654 469 T3

tccacgtcac aatgtgagaa gcgctggttt agaggactcc ctgggggtctc acaggtaggt 64080
 aacacctgca tcatggattg cggggaggag tcagtggaag taacatgcat aaagatcctc 64140
 ccagatgagg tgcacagtaa atacagcatt accgttagat agctctacac tcatcgccaa 64200
 actctttccc tacgtttccc gagtcctgca agtgaagggtg ctccctccag atctggaaaa 64260
 tgtagggata gaatttggca tgtgtttaaa acaagaataa tagcaatgca ctgtgggttt 64320
 ataacgtatg aagcaatata tatatatatg tatataaaca acagcaggaa tggtaacagt 64380
 catggtgaat ggaaacgctc tatottagat ttatacatta tacagaaaat agtatactat 64440
 taattccaga tagactggga taagttagga tatgcattat agtctcttga gtgacaacta 64500
 acaataaaga catgaaaagg aagagctcta tggtcagctc cagggacatc ccagggaaat 64560
 tccctgttgt gtgcccagcac acacagagag ggagctgtgt tagagcacct caccagagg 64620
 tgggcttggg gggagaacca ggaggaagcg ggttggctgc ctgtgtggag aggctaaagc 64680
 tgtttgcagc agctttggag ccagtggcta tcaactggatc cttgggtcaa ggccagcctc 64740
 aaccccacac ctacctcca gagaggtgtg agctccacct catgtcctcg atctttatgt 64800
 ggctgtctca ccccagcccc agcccgcaga cgtaattgtc tctcagcac tctcacgggt 64860
 agtcaagtcc tgcogtgtca agctcagcca caccctcatg ccctgctctc atgggggtgcc 64920
 tgctctgcca cccctggggc tctacctgc cctttaact tcaataggtg gttctgtgcc 64980
 atcttcttgg ttggttccct ccaaagacat gctgagctcc tagaggcca gaactgtgac 65040
 cctcatctct ttogtctctc tgtcagggc atatccagta ttatacatgc agcatgtgct 65100
 caaccatatt caatgcgtta attaaaaaat atccctgtta tcatgcatat cccaacttat 65160
 cccagttctat ctggaattaa tagtgtactt tctatataat gtgtaaactc aagattgttt 65220
 ccattoacca tcaactgcat tgtttgtgct gttgttttta tagattctac ttcacatggt 65280
 ataaaccac agtgcatttc ttgttttaa catgtagttg accgcaact acttatgaca 65340
 agaaatacat ttacctgact gtgtaccatt ccaactgactg gtcttcctta cttttctag 65400
 cttcagattt ccatctttcc atttatcttc agcctgtcgc caggctcttt ggtatttatt 65460
 gaggttatct ctcaoctctt ttggtatttg ttgaggttca ggtatgctag tgaaaaatto 65520
 totccaattt tatotgaaag tggottotct tcatttttct taaaagaaat tatgctgaac 65580
 acgaccttct aacttttttt ttgtctttca acactttaaa ggtgttattc tgttgtcttc 65640
 tggtatccat tgtttccgac gatgagtoga ttgttaattg ccatccttat tgttgttccc 65700
 ttttaagaaa cgtgatttgt tccatggct cctttttttt tttttgaaga gatggggtct 65760
 tgctctgtca cccaggttgg agtgcagtg cataatcata gctcactgca gccttaaact 65820
 cctggcctca agtgatcctc ccaccggagc ctccaagta tctgggactg caggtgaaca 65880

ES 2 654 469 T3

caacctttcc cagctaatta aaaaaaacac acaccttttt ccttgtagga tgagatactg 65940
ctgtgttgcc caggctggac tcaaactcct ggccctcaagc gatcctccca cctcagcctc 66000
ccaaagtgct gggattacag gcatgagcca ccatggccct tcctgttagc tgctttcata 66060
atgttatfff taaaaatcct tgtgctttgc ctgtggctct aacattcttt tatgtagttt 66120
tcttcgtatt aattccatct tgggttttct gtgcttotta gtgggttatt ctttttaaag 66180
aaaatttggg aaaaaaattg tcaatatttc ttcaaatttt ttttaagttcc attttctttc 66240
tactctctgt gggcacagtt atagttgtta gattgcttaa tacgcctcac aggttactga 66300
ggcactgttc atttttttaa cccttttttc tctgcttoga atggaatgat ttttattgaa 66360
cttcaagtta actaatcctt ccttttgttg tgttcagtct ggtctttaa aaaaaattca 66420
gggctgggca tgggtggctca cacctgtaat ctcagcagtt tgggtggctg aggtgagtg 66480
atcacctgag atcaggagtt caagaccaga ctggccaaca tgctaaaacc ccgtctctac 66540
taaaaataca aaaaatcagc caggtgtggt ggcacatgcc tgtaatcca gctactcagg 66600
aggctgaggc aagagaattg gcttagacct gggaggcgga ggttgcagtg agctgagatc 66660
ataccactgc attccagcct gggtagcaga gcaagactcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa 66720
aaattcagat atttactttt ctgtcttatg atttccattt gactcttttt ttactgtttc 66780
ogaatccctc atgtgtctcc atctctcag tcatgatatc tatcttttat tctagactct 66840
ttaacatggt tgtaagaaat actttaaagt cttttgcact taattccaac atctaggcca 66900
ttttaggagt atgtttataa tgactgattt ttctctttac agtgggtcat gtatttctct 66960
ttctttgcat atgtctagta attttttatt gtatggtaga tattgttaca ttgtagagac 67020
tctggattct gttgtctttg aatatcatta agtttctttc ttggccaggc gcggtggctc 67080
acgcctgtaa tcccagcact gtgggaggct gaggcgggtg gatccccgaga tcaggagatt 67140
gagaccatcc tggctaacac agtgaaacct catctctact aaaaatgcaa aaaattagcc 67200
gggcgcggtg gggggcgcct gcagtcaccag ctacttggga ggctgaggca ggagaatggc 67260
gtgaaccocgg gaggcagagc ttgcagtgag ctgagatcgc gccaaactgca ctccagcctg 67320
ggcgacagag cgagactccg tctcaaaaaa aaaaaaaaaag tttcgttcta gcagttggtt 67380
aaatgtgagc ttgtggagac ctgattatc ttttttttaa tgtttgctat ctttctgatt 67440
ttcgcatagc ottagggaaa atccattagc cctagcatat ggtctttact cctagacat 67500
gaccttttg gtatttcagt ggaaagcctg aaatgtttaa acccagacct ctaacttagc 67560
aagtctgaaa ctccagatgg actgccctgt agtgggcagc agctgaaata cctgctcagc 67620
tctocagcc tctcagctgc tgttttcta ctggacttct tagtgggttg cccatgtata 67680
cttcagggtt cagccaagtg gttgtgagga gtttatatgt tctctctctg agatctctcc 67740
tttctgaaat ttctctctc aattccagc agctctgaca gtcccaactc tatccctga 67800

ES 2 654 469 T3

ctctctgga gaataagatg acattttact gtacttcagt atttgagttc tagcctctct 67860
 gcacccaaaag aaatggaaaag ttccctcaag aggaaaagtc atgtcaactt ggagcatacc 67920
 cagtatgggtt tgtcaagaat tgaaccccct gcctacctct gcccttttct ggttggttctt 67980
 cagtggctctt aaaaagttaa ttttttctaa gtaaatattt tttcagagtt tataattatt 68040
 atctttaata agaagagtta gtctgatata agcaactctg tcattgttga acttaaaact 68100
 tgtggtttat agttatcaat tagattgtgt attagttatc tattgctgag tggcagtcac 68160
 tctaaaaatg cagctgctta aaacaacaaa cacttgtttt ccagcacaga tagtggcttt 68220
 gctgaatggt tctgattcag ggtcactggg gaagttccag tcaagctggt ggctgtgatt 68280
 gtagtctgaa gacttgactg agtctggagg attcacttcc aagatgggtt acttatgggg 68340
 ctggtggctg gagtcctga ttccctcactg tgtgtacctt tccagagggg tgcttgagtg 68400
 tccccataac atggtagctg gctttcttta taacaagtga ttcaagagaa aaagcaaac 68460
 caaaccagca atgtctttta tgacctcacc tcagaagtca tgtaccatct cttcagccat 68520
 actctgtgca ttagaaatgg atcactaagt ttaacaatac actcaagggg aaagaaattt 68580
 ggtcgcacct tttgagtaga aagggtgcaa aaaacctgtg gacatagttt aaccaatttt 68640
 ctttgtaaaa ctgcacattc cttataaatg ttgtcacata aaaataatta aatcaactga 68700
 aagaaacagg aactgtccaa attatatctt aagaaatagc caggcgtggg ggctcatgcc 68760
 tgtaatocca gcactttgag aggcggaggt gagcagatca cctgaggtca ggagttcccg 68820
 aacagcctgc caacatgggtg aaacootgtc tctactaaaa atataaaaat cagctggatg 68880
 tgggtgtagg ggcctgtagt cccagctact tgggaggctg aggcaggaga attgcttgaa 68940
 cctgtaaggt ggaggtttca gtgagccaag atcgtgccac tgcaactccag cctgggcaac 69000
 agagcgagac tccatctcaa aaataataaa aaagaaacaa aactccttca acccccagtt 69060
 tccctaggtg tgttgcttc aggtgcatta gcacctacc tggggagaaa ttttactctg 69120
 tcaggaatcc acagaggcat gtgccatctt cattgtttcc agagaggaga gtgggggtacc 69180
 cctgtgoggt cactggctcc tgatgtcttt catttttagag agactttaat tttatattaa 69240
 gttgtcaagc tgtacattga tgatttgtgc ccccttttca tatataattt ttaataaaaa 69300
 atctgtttaa agtttttatg ggctgggcat agtggttcac acttgtaatc ccagcacttt 69360
 gggggttgag gcaggaagac cttttgagcc cagaaatttg agaccaacct ggtcaacata 69420
 gtgataccct gtctctacaa aaaattttga aaaatttagc cgggcatggg ggcattgtct 69480
 tgtagtccca gctacttggg aggctgaggt gagaggacca cataagccta ggaggtcgag 69540
 gccgcagtga gccatgattg cgtcattata ctccagctgg gtgacagagt gagaccctgt 69600
 ctcaaaaaaa caaagtaaag ttcttatgat gtcacatttg ttcattctcc ttcattgactc 69660

ES 2 654 469 T3

ttgagtttgg gatcttgccc aagatagtaa acctgttttg tatttcctct aaaaacttag 69720
 ttttaggaca ataattggtc ttaaaatfff tatggttttc tctttcctgt ttagotffff 69780
 tttttttttt ttgagacaga atctcactct gtcacccagg ctggagtgca gtagcatgat 69840
 ctgagctcac tgcaacctcc acctcctggg ttcaagcaat tctcctgcct cagcctcccg 69900
 agtacctggg attacaggtg cccaccacca tgccctggcta atttttttgt attttttatg 69960
 taaagacggt gtttcactat gttggccagg ctgatctcgg actcctgacc tcaggtgatc 70020
 cacctgcctc agctgcccac agtactggga ttacaggtgt gagccactac aaccagcctt 70080
 tctgttcagc tttttgatcc atatggaatt tattttctgtg agtagtgtga aagagagatc 70140
 ccccaaatc aatatttggg gattgccaca cgtggccctc atcacatcct agatccccat 70200
 atggacactg ggtctgcctt tacgtttcct tagtcagttc cttcataagc cctaacaata 70260
 ccacgctttg aattattaca gtcagtttag gagagttttg gggttttgtt tttgtttttt 70320
 tggttaactga tagggcaaat tttctcttat ggttcctttt caaaaattac ttggctattc 70380
 ttgcacattt tctctttcag atgaacttga gaatctgctt gtcaagttcc attaaaaaaa 70440
 aaaaagccct gttgggattt tgattgggat tgcttggaac ttatagatta attgggggag 70500
 aatgacatct ttacaatatt gagtcttccc acccaggagc atgggatggt tttatttatt 70560
 caggtcttct tttacattgt tttttaaagt tttatcactt tctccatctc gattttatac 70620
 atttcttatt agatataat ctgattttt taaaaatttg tatttctaatt tggtcattat 70680
 tgaaacggat ataggaaagc tattgatttt tgtatggttg gttttgtttc tggtcacctt 70740
 attgatctct gtgggtgctg ttgttttccc gttggattct cttggctttt ctggagagat 70800
 gttaaataat agctatctgt aatatataat gtgggttttat ctctttaata ttaataactc 70860
 tctttttctt gccttatttg aatatgtagc agttcctgat gaatattgaa tagtggtggt 70920
 ttataggttc tgtttgattt ctgacttata caggaatact tctaatttta tgccatttgt 70980
 aatgtcttc cctgtagtta cctttatca agttgagaaa attttattat attcctagat 71040
 ttctaagaga tttaatcagg aatggatggt gaatatttaa aagtatctat tgagattatt 71100
 atattgtttt tcaactttat tgtttaatct gtgtagtgta ataagttaca ttaatagatt 71160
 tcctaaactg ggctaggcac agtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggtcaa 71220
 agtgggtgga tcacctgatg tggggagctc gagaccggcc tggccaaaat gttgaaacct 71280
 tgtttgact aaaaatacaa aaattagctg ggcattggtg caggcacctg taatcccagc 71340
 tactcgggag gctgaggcag gagaatcgtt tgaacctggg agacaaaggc tgcagtgagt 71400
 cgagatgaca ccaactgcact gcagccctgt aagactttgc ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa 71460
 aatcctaat tggaaacttt ttctttcatt tttgaaataa gttccatttg ctcatgagta 71520
 ttgttgtttt gatacatctg cattcaactg ctgatgtctt cttatggttt tacaacttoa 71580

tttataaaat ggatagaatc acagtttctg tgttttgtga tgtttctctc taacttgttt 71640
 atcagagtca ggccagtctc gtagaaagag ttaggaaact ttcttttctt gtgctctgaa 71700
 atagttaata tattgtggat agtgccctgat ttctgaagtg ttggtagagc tgattaacta 71760
 gtctgattgg atatggtgac tttcaaaagg actagacctt ttcaggtttt ctgtttcttc 71820
 ttgaggagat ttttgtaatt aatcttctt agaaaatcat caatttttca agattttcaa 71880
 atatatgaca taaattcaat atcatatgct cgtaatttaa aagtacatcc tccatgttta 71940
 tagttataat tgtttctaat cttatttggg acatctctc ttttttctt gattgatgaa 72000
 aaatttctat ttttaataaa ataggttttt tcacctcagt gtcatacaat atacctatgt 72060
 aataaatttg cacatataac cctgaatct aaagtaaaag ttaaaattat aaaaaatagt 72120
 gtacgtaaaa ataaaaaaaa acaggctttt gcagagaact aggttttttt taattgagtt 72180
 cctttatttt ctgcatcata aatttctgct tttacttatt tattaattcc ttcagctttt 72240
 aaatttggtg ttgctgtggt ctaattctt gaatggaatg tgtatttagt tctttatttt 72300
 caggatttta tgtgttctaa taaataaata aataatcata cattctctt tcatcacctc 72360
 ttactagttt aattatatgg tgcctttctt gctatatatt tctgaataat tgtacgtttc 72420
 agcttagatt tttctcttta acccaggagt tatttagaag agatttataa aatttttcaa 72480
 ctgcgtagat tttctgatgc tccttttgtt gtttaattttt aagtttotta tattgggttc 72540
 acagaatgtt ctgtatattt tctgcctttt ggaatttctg gagaatatct ttgtgtccta 72600
 atacacgttc agtttttgtg aatatgcaa tgggtggttg cattagtccg ttttcacact 72660
 gctgataaag acatacccaa gactgggaac aaaaagaaat ttaattgaac ttatagttcc 72720
 acatggctgg ggaggcgtca gaatcatggt gggagggtgaa aggcacttct taacatggcg 72780
 gtggcaagag aaaaatgagg aggaagcaaa agcagaaacc cctgataaac ccatcagatc 72840
 tcataagact tattcactat cacgagaata gcacaggata taatataata tagtagcttt 72900
 tcaggcaca tggtaacaagc tgccagtgga tctactatc tggggtctgg aggatggtgg 72960
 ccctcttctc acaggctcac taggcagtagc cccagtaggg actctttgtg ggggttctga 73020
 ccccacaatt ccttctgca ctgcccctagc agagggttctt catgagggcc ccaccctgc 73080
 agcaaagttc tgcttgggca tccaggtggt tccctacagc ttctgaaatc taggtggagg 73140
 ttoccaaacc tcagttcttg acttctgtgc aoctgcaggc tcaacacaca agtggagtt 73200
 gccaaagctt ggggtccca cctctgaag ccacagccca agctgtacgt tggctccttt 73260
 cagccacgac tgacgtggct aggacacagt gcaccaagtc cttaggctgc atacagtacg 73320
 aggaccctgg gctgtggcca tgaaaccaact ttttctctt gggctctgg gcctctgatg 73380
 ggaggggctg ctgtgaaggt ctctgacatg gctggagac attttccat ggtcttgggg 73440

ES 2 654 469 T3

attaatgtta gattccttgt tacttatgca gatttctgca gccggcttga atttctcctc 73500
 agaaaatggg attttctttt ctactgcac c atcaggctgc agattttctg aacttttatg 73560
 ctctgcttcc cttttaaacc agaatggctt taacagcacc caagtcacct tttaaatgct 73620
 ttgctactta gaaatttctt ctgccagata ctctaaatca tctttctcaa gttcaaagtt 73680
 ccacagatct ctggggcagc ggcaaaattc tgccagtctc tttgctaaaa cataacaaga 73740
 gtcacctttg ctccagttcc caatgagttc ctcatctcca tctgagacca cctgaccatg 73800
 gaccttactg ttcatatcac tatcagcatt tttgtcaaag ccattcaaca aatctctagg 73860
 aggttccaaa ctttcccaca ttttctgtc ttcttctgag ccctccaaac tgttccagcc 73920
 tctgcctggt acccagttcc aaagttgctt ccacattttg gggatatctt tcagcaatgc 73980
 ccactctatg ggcaccaatt tactgtatta gtccattttc atgctgctga tgaagacatt 74040
 cccgagactg ggaagaaaa gagatttaat tggacttaca gttccacgtg gctgggaagg 74100
 cctcagaatc atggtgggag gcgaaagcca cttcttatat ggtggtggca agagaaaaat 74160
 gaggaggaag caaaagcaga aaccogtgat aaacctgtca gatctcatga gacttactct 74220
 ctatcacaaa aatagcacag gaaagactgg caccatgat tcaattacct cccctgagt 74280
 cctcccaca acatgtggga attctgggag attcaattct agttgagatt tgggtgggga 74340
 cacagccaaa ccatatcagt gtttgaagag tatttttatt ctatgctcat tgagtaaaaa 74400
 aaatctgtat cagattaggy attgcaactg gtagccata agctgccttt ggctgcaga 74460
 catgttttgt ttgactcaca caagtgtatt tttgaaaact tgagtaaaaa tttacaaatc 74520
 acagtatttt atgtaaaaa atggatttgg ggctttctat gaaagcttag aagctctggc 74580
 tgtgctgggc cctcattcct taatggcaac agtcggctac gattgctcct aactcaaagg 74640
 gcagtctacc cgtccccggg tggccttcc agacctggct gcttcagcca tttaccctgc 74700
 ctgcctgata cctttaggca tcagcctcta tcacctgtgt gttctatcaa gttcattcag 74760
 aagttctgga gtctttctta ctttttctct acctgatctg tttctgagaa ggaatgctgg 74820
 tttccatgat gattatggat gtgtcagttt ctttccgttt tcgctgtaca cattttatag 74880
 ctatttaca ggtacattac aaggtataat gaatcttcat caatataaaa tctctctat 74940
 ctcatTTTTG ccctttaaatt gtactttggc tgatataaca cctgtacttt gattgataaa 75000
 agtagcacac ttgcgaattt attttatcat ccttcttctc atatattctt tatttctaat 75060
 gttggtttta taagcagcat gtatctggat ttatatttta acacaattga agagtctctt 75120
 taaagaagga ctttgttata ttcatacatg tgctgatttc agatatcttt ggatttattt 75180
 ctattgtatt tgttttatc tattrocca tccatccatc catccatctg tccgtccatc 75240
 tgtctaccaa tctgtcttta cctgcctttt gctgggtaga tgtagtttct tctctttctt 75300
 ttcattctaa tgggttgaaa tttttacatt ctaaactctgt ttttctgtta ctctttaaacc 75360

acagttattg ggacttatgt ttctctacag tgtttagcgc taatcagtac ttaactcttt 75420
 cacctgagca acataagaaa cttaccatag ctccactcct ctgccatctt ctgtctgtcg 75480
 tcacctcctt gaattgggat aattcaaaaa ttttaactcca tattatcttt aacaagttta 75540
 catcatgcat caacaattgt gtgagcttaa gtataaagtc taattaattt ctttggtcac 75600
 cattgtttct tttttcttac atctttgtat gtgatttttt tattttacta gattttctca 75660
 tctattaaat tattcattct cttaaagat attttgagtg cttgctatag gtatgaatgg 75720
 ttatatagat agtaaatttt ctgagtcctt gaagtcataa aatgtcatta tttctcctt 75780
 acaaatttgg ctaggttttg actttaagtt caagataatt ttcactcata atttaaaagg 75840
 tattaccca tggctcttgg tattcagtggt tgctgacaag gggcgtctct ttgtctcagg 75900
 tgaatttttt tgctctgaag tctactttat ctgatattaa tatagctact tctactttcc 75960
 tttgattaat ggttgtacag tatacgtttt tccatccttt tactttcaac ttgcctatat 76020
 tgttatattt gaattgagtc tctgttagat aacatatatt tgggocattt tttaaaattt 76080
 atttttcttt tataaaaatt tttattaatt tgaagagtac aatacagtag aaattgcctc 76140
 tttttctttt tattgataaa tgacatttca catatttaag aggtacctgt gaatgttttc 76200
 tacatgcatg gaatgcagaa tgatcaagtc aaggcatttg gggtatcctt catcttgggt 76260
 gtttatcatg totatgtggt ggtaacattt caagtcctct cttctacact gaaatattta 76320
 acatattggt gctaactgta gccccocggc ctgctgtcaa acgtgggcca tgtttttaga 76380
 ttcacttggc aatctctttt agttactata tttagatggc taatatttaa tgtaattatt 76440
 gatacattag gggttaagtc tgccatttta acttctctat tattttctct tgtatttagt 76500
 ttctctggtt ttttttctt gcttctctgt gggtaacttg aacaottttt aaaatctcac 76560
 ttggtttata atgtttttga gtatgtcttc ttgtatagct tttttagtgg ctacccttgg 76620
 tattacatta tgcacatgta acttctcaca atcaatttta tgggtggtgt cactttacca 76680
 gcgtgaggta cagaaacctt accttctttt atatccattt attctctccc atttatattt 76740
 gtaatataca tacatattaa acatacatte atttagaacc acatcagaca gtgttgtaat 76800
 ttttgettca accatcaaat gtaatttaga aaacttgaaa gtaaacttgg tgaatctgta 76860
 ggtttatata tcttgccaaa tttggagagc gtttagccat tatttcttct agaacttttc 76920
 cagccccac tacttttttt cctcctctct cctcctctcc tctcctcctt cctcctcact 76980
 cctcctccat tattagagac aggtctctgc tgtgttgctc aggcctggagt gcagtggggc 77040
 agtcatagct cactgtaacc tccaactcct gggcacaagc aatcctcctg ccttggcctc 77100
 ccaaagggct gggattacag gtgtgagoca ocaotcctgg coctttttcc tctcctctg 77160
 tccactctag tgacatgaag tttaggtctt tgttatagtc tcacaagtcc ctaatgctct 77220

ES 2 654 469 T3

gtccatattt ttaaattttt ttctttatgt tgttcagatt gggtaatttt atatatatat 77280
 atatatatat aattttccag ttcactcttt cttctgtcct gtgggttcta ttaactgagcc 77340
 catcactgag ctttttgatt attgtatttc cagttctaata aattctactt ggttcctctt 77400
 tatatcgtgt atttctttgc tgagactttc agtttcttta ttgagacttt ctattttttc 77460
 atttgtttta ggcatatttg taattgctca cctaggtggt tttttcatgg cctctttaa 77520
 atctttatta atatacaact agtatatcct taaaaattaa aaataatttt aaaaggtaaa 77580
 cctaaaaaga ggaagaaaat gaataaaaatg tctgtcagat ggttccagca tccgtttcct 77640
 ccatgttggc atcgggtgatt gtctgtcttt atgcatttga gatcttcta ttcgttcttg 77700
 gaatgacatg tgatattcct ttgaaacctg tacatttttg cattatgta tgaggctata 77760
 cctgacttca gccttctgtt tcagctggct tctctggccc tgttgctgca gaggacaagg 77820
 ggtaccattt cattattgtc aggggtaggt tgtccagggc cccattcag cctccgctga 77880
 taccoaagcg tgggaagtct ccttatcagt gctgagaagg ggcagtgggt cccactcct 77940
 gtgtgcctcc catgaccca cagtgcaggt cccctcatta ctgtgagcag cagtgagcct 78000
 cctgactctc caccaggcat cctgacacaa ctccagggga tggaggggac acgttgttac 78060
 tgcctgggtg gggttgaaga ccaggctcat ggcattggtat ctgctggcac catgcaagtg 78120
 ggcccctttt gaggttgctg gaggtaaaag cgtctcttc tacctgctgt ttctgacat 78180
 gcccagcag tgaggtcggg cacctcattt cgtcctcga tgggtggagg tctaggctcg 78240
 ccaactcaggc tgtgctgcca taggtcgggg tggtagcacg gttccttgc gtggtatttg 78300
 gcctacttat tgtgtatggt ttttccatt tgttctattg gccctgtctc gtccgggtccc 78360
 tctgttcttg ttcattgtgc ttttaattg ggtgcccctc tttcttggga tgggttttcc 78420
 tcaaacatgg gctgcttctt ggtcgtccac cctgcattg gctcacagat cccatgtgg 78480
 ctgtgggtgg ttgtctggtc tgacggcagg ggtctttctg tgatgtggag tggagggagc 78540
 tgttgcttga tagcatttct tctgagaagg gtgogaggcg gactccccgc tcccagggca 78600
 tcgtcctggt gctctggcct taggaccctg tctcactgca ccagcctcaa gatgactctg 78660
 ctgctgtccc cactcagcct ggaggtgag acctgocacc ctactcctt actccgaggc 78720
 ctgtttgggg ctctctctgt ccttgcaagc ccagcctggc accttctca gctctggaat 78780
 tgttccccac tcagaagtcc tcgcgccagg accccgcctc ctgctgctac ctgatgcct 78840
 ctgcttcccg tctttctca gtgcctcaag acagctcgtc tgtgctgatc ttgtttccca 78900
 aggtggttc agattgttc gttetaagtt ttattcctag ggatccagc cctggggaga 78960
 ggtaggctgc gtgctcagtc ttctcctgg gttgggtctc ttgagtctt tcaactgtggt 79020
 gcagatggtg acacctctg ccgattgtg ttggttgcca agcaettgta gtcactttg 79080
 catccagttc ttagtgtgcc tctgtgctt ggacatgatc atggccgtt cccaccaggg 79140

gagactaaca gagagatgaa ttgccacatc tggggtcaca cagctgccaa gaggcagcgc 79200
agaggcttga gctcaggcct gttgcoctga agcctggatt ccacotttgc aatcatagcc 79260
ttctgatgct aggacatcgc ggtgaccaga tgagaacagc tgccaccaag cccagtggcc 79320
agaaacagaa gcagaagggg aagccttcgc agtgtataac tgtatacttc ttgactgaat 79380
tctgattcct tccaagcata ttttggcctc gcctcttctc cctggcctaa aaaggtatga 79440
taatgggaac agcacaggag ggagcgagag agggcagcag gcatttccta gcccoctctc 79500
ttattcatcc tttctttgct ctcttgctct gttcacottt ttgtcttttt aattttgacc 79560
tggcacatag ttctccttct ctctctctct aatgctcctt cctcccagc ccttctgctt 79620
caggggtggca ttggtggtgg ggggctccag acttggtctc ctccactgcc atcagctcac 79680
ctccaaggtg agtgcaggct gagcttcatg gcaagccctt cctgctgggg cctgcagaat 79740
tctaaaggcc ctggccaagc acagtggctc acacaaaatc cctgcagttt gggaggccaa 79800
ggcaggagga tcacttgagg ccaggagttt gaaaccagcc tcaacaacat agtgagaccc 79860
tgtgtctaca aacaatttaa aaattagcca ggcattggtg cttatgctg taatcccagc 79920
cactcaggag gctgaggcag gaagatctct taagcctaga tgtttgaagc tgcagtgagc 79980
aatgattgtg gcactgcact ccagcctggg caacagagca agactcaaac tcaaaaaaac 80040
aaacaaacaa aaaagtgtga aggccctctc cagaatgcag gctgaggatg tgateccatc 80100
cactgcacca ggtcctcctg gcttctgtgc ccatgcgcca tcctttgaga aaagcttgct 80160
ggggagccag gtgtgctggc ttggccggag tggaaacctc tctctcaggg aggcttgcaa 80220
tatgcagggg aggtgagtgg agccctcacc cctttaactt taccaggctt ctacccttta 80280
gcaagttcct cacgtgtgct gatacttaac cagattcaga cactttccta aggcaggagg 80340
ggtgtcatga gggacactgc attatggtac actttccctg catttttttt ttttttttga 80400
gacggagtct tactctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg cacgatctcg gctcactgca 80460
agctccgctt cccgggttca cggcattctc ctgcoctcagc ctcccagta gctgggacta 80520
cagggcgccg ccaccgcgcc cggctaattt tctgcocttt tagtagagac ggggtttcac 80580
tgtgttagcc aggatggtct cgatctcctg acctcgtgat ccgcccgcct cggccgcca 80640
aagtgctggg attacaggcg tgagccactg cgcctggcct tgtattttta atagagacag 80700
ggtttcacca tgttggccag gatggtctcg atctctgac ctctggatec gcccgctcg 80760
gcgcccacaa gtgctgggat tacaggcatg agccccgcg ctcagcctcc ctgcttttca 80820
gaagcatcgc cagtccacag ggcaggatcc ctgaggctgg tctggagtag gctgcatttg 80880
gggcctgcag caagggcagc tggagaccgc agggagccct cccacctgac aacagaaaa 80940
gctcccctgc tccggcccc ggatataggt gcatttttcc agaccatggt tgcctgttt 81000

ES 2 654 469 T3

ctggaagga aaagtaaacg gcagcgacca gattcctggt ggtggttttg ctccatattt 81060
tgattgggga actgaatcat gtttttcctt tcataaacac gaaaatgta agtacataac 81120
agctaaatta atccatgcc ataaattggt taattatggt aattctgagt cacagaattc 81180
agtctcgta gtgtttccat taagcagttt aggcctgtga gcattttaag agaacagttt 81240
aagctgtaga ttaatcttca aaggttccca gcgcattttc aactgcaaga ggattttaaa 81300
tgcaactggg ggcttgggg gatttggtga atgttaggag ctgctgctgt caggagcgg 81360
gtgttccca ctctctctc cctcacctcc cccaacacat ccaaggcccc tgcctgctag 81420
atctgagcat cgccaggcta agcaggagcc ataggaagga ggagatgggc aagaactggc 81480
atagcccctt ctgccctgtg tctccctggt ggccatgcc tctcaggcc gccctgctgc 81540
agacaccgc agagaatgg tgaggctagc tctcgaatgc tgtgggctgc atagcccctg 81600
gttctgaga ggctgctga ggggctttct tctgggtgt acataagaaa gaagcagaga 81660
gacaggaaga gagcacgctg agtcttagaa acaagctcct ggggtggcctt tgttcatggc 81720
ggcatgaacg tctccttttc gccgtccgtg tccccttcag aggtccgttc aggatatggg 81780
tttgccttct tggcacgtgc gctcctcta gggttccttg ccgtacttgc gtgtggtgca 81840
gatgtacggg tgctccatct ggctcagaag cctgctgtcc tgcctgcat cccaagctgc 81900
oggctctcac tggcttctg tgtgtgctg ggccatgac ttctgttctc cagccctcat 81960
tcccagcgg ggagaccgtg aaagggtcag cctcgatgtc aaacctctag accatggcta 82020
aggcttttcc aggttttgta ttgttctttg aagaatcaac aggaccgat tatcaaagag 82080
agacctgtt aaatatgtac aatcattttc ggtattattt aggtttggca aggccagcag 82140
atgaggagac cactgccatg cattgaaaag gtggtttggt ccagttccca agaggatgag 82200
tcccagtacc gtatgtgggg ccacacagag aagcagcggg ttctgtcagg aggcaggaga 82260
gaggggaaga cacgggccag aggccttgtg gtggtttctg tgggaaggag tgggtgaggc 82320
agagaaggca agttcagaat cagctaggct gaataatttc agcagactca ggggaatag 82380
ggctgtccct agctgcctga cacctggcct tgggtggtta ggttaagga gtagtgacct 82440
gggtgtgag agcccatgat ggaggtggct ggggtgtaga ctctggattg gttggcttgc 82500
atgtgaaaag cacactcctg atgggtagtt tactatcccg agaccctggg tagcgcctga 82560
aggaacagtc tcccagggt cagcaagccc cagatgtcaa agcatcagat actgaaaata 82620
caagaggaag gggagaagat ggatgatacc aaagtatcc cagacgcagt accaggcca 82680
gggectcaac ttagcttttc attaattctt tcaactgcct tggcagataa atattgtaga 82740
aaacatgatt tagagaggct gagactatgg cccaaggtca tgcagagccg acattccgct 82800
ccaggactct ctgaccccag ctgtcttccc cctaccatga gctgctctgt atcttgccag 82860
gggccatacc cttgccacac cacactgcca gcctcccacg ctggtcacgg cccttctctt 82920

ES 2 654 469 T3

ggaggtcgct ggctgagaga gctgcgcacc tgtgtccgtg acacagctgt ggagatggga 82980
 cgccagacac atggaccaca gactggggaa ccagtctcag ttatcaoggg acctgacctg 83040
 ggacagacct catctcctgg atccagggtt gcatgcagga catgcccata aggagcgtcg 83100
 ctggctacag ctgtgtttcc actgtagaag gaggtggagt ggctccatca gggcatcagg 83160
 aacagaacag gaagcaggaa gagatgttgc ttggtgatcc cccgcgcgtc cccacacact 83220
 tcatgtcacg atggcgaacg taggtctgcc ttgacaactc ggcagaccac agctccctgg 83280
 agctcctaga acaaggtgtt cctgtggggg catagttagc aatttgaaag ccgtgtctat 83340
 tgtcttaggt gataatgagg gttgacagaa accttttagg attgtagcat ttctaagtaa 83400
 ctggtgaaac ctacttggc ccggaatggc tgctcataga acagaatgtg ctatagtttt 83460
 actgaaaaaa acaaaaacaa aacaaaacat aattctctgt ggacttacta aaataaaccc 83520
 agggctaatt agcaaaatgt gttggggagg cctatattgtc aactcagga agcagcagtc 83580
 taattttatt tgctcctgtt cattgcttct gcattgccat tcattcgtg aaggcaaaat 83640
 acattacttc tcaataaaca aaagtgggcc cagcgtgtcc cgctccctgc ctctcctcag 83700
 ccgttatccc ccgggcagc agggctgact tgtattgatg tgcattgtgt cgtgtgtgtg 83760
 tgtgggtgtg tgggcttgtg ggtgtgttct tcccattgct cttaatgttg agcttccctag 83820
 aaagttttca ggggaaatgc tgtgtctcgt gctgactggg gccggctgca tgttgatagg 83880
 ttcaccttgc cttatacaaa cctgctattt ggaaagtoga gatataaatt agaagcaggc 83940
 ggccgggtac ggtggttcat acctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggtgggcaga 84000
 tcaactgagg tcaggggttt gagaccagcc tggccagcat ggcgaagccc catctctact 84060
 aaaaatataa aaattagcca ggcgtggtgg tgtgtgctg taatcccagc tactccagtg 84120
 gctgaggcag gagaatcgct cgaacctggg aggcgaggtt gcagtgagct gagatcaogc 84180
 cactgcactc cagcctgggc gacagagga gactctgtct gaaaaaaaaa attagaagca 84240
 ggggaaatgg aggaaagaca ggtcactacg gaaaaaaaaa ggttttgtt ttttttttag 84300
 cttactaag tgagttgtaa aatcattcat tcatcaagt tctcccaggg catttaaaat 84360
 attattgggt ttaggagatt ttataggaat gcacgtatta tttaaagcaa ggcaaacctg 84420
 tgtgattcct tcttgatgg agcttctgtg ggcagctgca attgtcagtg ggggattgg 84480
 ttcccatagc accccaggtt ctccctcaa acacaaaggc accaggttct ccaaagcaac 84540
 catcttctt cactcaaca ctctcccgc ctcaacacca cagactcgtc cttagagtgg 84600
 actgggcagg cgggttcatt gtgccacgct gtgctctgaa cccagcatgc ccaaaagcag 84660
 tcogttagca agctgaccat ggggagttca ttgccatcaa tgccatcaaa acaatttggc 84720
 caaatcaaat ttatacctga cattttatag taaatgggcc tttcttttct cattagagaa 84780

ES 2 654 469 T3

atcattactg tttttcttct ccttggcatt tccagagagc cattcacatt taaagctcat 84840
gttggaacag caggcttcta ctgaaaatat ttaccttttc tttgttggca acttgtcagt 84900
gttggggaaa atagatgctt cattaagatc taagcgcgtg atgcttgctt tcccacacat 84960
cagtcagtct tttccaaga tgaaaagcat ggtgagaggt gttgggaaat cattctggtc 85020
atatgttttt atgtattttt ggatgtcttc tggcatcccg ttcttcttgt tcaaaaatag 85080
gcatttcaac acctataact tgtagagaga atcctagaac aggatcagct tcaccactta 85140
gagcatcaga attggtcttg acccccgggt ggccagtgag gtctcctgcc ctggagatcc 85200
atggctgaaa gtaagggcaa agagaaccct gctgccattt atccagcagt tccggggcca 85260
gggcctcaac ttagcttttc gttaatcttc ttaactgccg cggtagataa aaattgtaag 85320
aaacatgatt tagagaggtt gagaccatgg cccaaggtca tgtggaagcg agattacacc 85380
ccaggactct ctgacccccc tctcttcccc taccgtgagc tgctctgtat cttgccggcg 85440
gccacgatct tgccagcctc ttgcaactggg cctggccctg acccttctct tggaggttcc 85500
tggctgagag agctggacac ttgggcccag tgtccctgac acagccatgg agatgggatg 85560
gcaggcacat ggaccacaga tttgggaaag accccacttc atgtccacco gaccctcct 85620
ctccaccag aaaggacaaa atacagtgag ctgatgccac agcccatgtg agctgggcct 85680
agaggtggct ctgccctgcc tataaaaggg ggaaggaac ttacaataga tgccagcaa 85740
cccagaaacc cagagaaggt tggcccctgt tacgactcct ttgatcttca cagggaggtg 85800
agctcttgct ctattaaaat taagaacctc tgtttgtcta gagctaccat aaacacagtg 85860
agaagaccag gcatacactg ggagaagatt tttataacct gcattaccaa caaaggatta 85920
attctcagta caagcaaat taaacaatgt atcacttaag catatataca attgtattaa 85980
actagtagta tttaaaaagc aatggcctgc gaggtgggcg gatcacctga agtcaggagt 86040
tcaagaccag cctggccaac gtggtgaaac cccgtttcta ctaaaaagca caaaaattag 86100
ccgtgtgtgg tggcgggccc ctgtaatccc agctacttgg ttggctgagg caggagaatc 86160
acttgaaccc gggaggcggg ggttgcagtg agccgaaatg gcgccactgt cctccaacct 86220
gggcaacaga gcgagacgcc atctcaaat aaataaataa ataaataaat aaaggcaatg 86280
gcatgaataa tccaaaatt ctgatcattt tctctgaga agctgggggt gacagggagg 86340
acacagaagt agaggcccc agtgggtcac gttcttgttc ttgcattggg ctgcagggtt 86400
catgggtatc cgttttttta ttagcttta taactaacgt gtatgtgaca tacaatcttt 86460
tgtgcttata aagtcagtgt tttttagaaa acaaaaagaa aaaccaatca gttattgtta 86520
ctacctccat tttttttct ctctcttttt ttttaattat tattatactt taagttttag 86580
ggtacatgtg cacaatgtgc aggttagtta catatgtgta catgtgccat gctgggtgtgc 86640
tgcaccatt aactggtcat ttagcattag gtatatctcc taatgctatc cctccccct 86700

ES 2 654 469 T3

ccccccacc cacaacagtc cccagagtgt gatgttcccc ttccctgtgtc catgtgttct 86760
cattgttcaa ttcccaccta tgagtgagaa catgcggtgt ttggtttttt gtccttgcca 86820
tagtttactg agaatgatga tttccagttt catccatgtc cctacaaagg acatgaactc 86880
atcatttttt atggctgcat agtattccat ggcgtatatg tgccacactt tcttaatcca 86940
gtctatcatt gttggacatt tgggttggtt ccaagtcttt gctattgtga atagtgccac 87000
aataaacata tgtgtgogtg tgtctttata gcagcatgat ttatagtctt ttgggtatat 87060
accagtaat gggatggctg ggtcaaatgg tatttctagt tctagatccc tgaggaatcg 87120
ccacactgtc ttccacaatg gttgaactag tttacagtcc caccaacagt gtaaaagtgt 87180
tcctatttct ccacatctc tccagcacct gttgtttcct gactttttaa tgattgccat 87240
tctaactggg gtgagatgat atctcattgt ggttttgttt tggatttctc tgatgaccag 87300
tgatgatgag cattttttca tgtgtctttt ggctgcataa atgtcttctt ttgagaagtg 87360
totgttcata tcttttgccc actttttgat ggggttgttt gtttctttct tgtaaatttg 87420
tttgagttca ttgtagattc tggatactag ccctttgtca gatgagtagg ttgcgaaaat 87480
tttctocctg tttgtaggtt gcctgttoac tctgatggta gtttcttttg ctgtgcagaa 87540
gctctttagt ttaattagat cccatttgtc aattttgtct tttggtgcca ttgcttttgg 87600
tgttttagac atgaagtctt tgcccatgcc tatgtcttga atggtaatgc ctaggttttc 87660
ttctaggggt tttctgggtt taggtctaac gtttaagtct ttaatccatc ttgaattaac 87720
ttttgtataa ggtctaagga agggatccag tttcagcttt ctacatatgg ctagccagtt 87780
ttoccagcac catttattaa atagggaaac ctttcccatc tgcttgtttt tctcaggttt 87840
gtcaaagatc agatagttgt agatatgtgg cattatttct gagggctctg ttctgttcca 87900
ttgatctata tctctgtttt ggtaccagta ccatgctgtt ttggttactg tagccttgtc 87960
gtatagtttg aagtcaggta gogtgatgcc tccagctttg ttcttttggc ttaggattga 88020
cttggcaatg tgggctcttt tttggttcca tatgaacttt aaagtatgtt tttccaattc 88080
tgtgaagaaa gtcattggta gcttgatggg gatggcattg aatctataaa ttaccttggg 88140
cagtatggcc attttcacaa tattgatact acctccattt ttacagatgg gaaaactgag 88200
gctcagtggg gtcaaactag cagcaaacac acacgttgaa tgcttactgt gtgccagacc 88260
ctttacacgg atcatccgat ttcatttggt tgacatccct ctacatatga taagtgtcat 88320
cattgcagtg tgcagaagac tgaggctcag cgagacggga gaacttcaga gtcactacct 88380
ggtcacagtt gatggtgaag gcaaggtctt cacctgtggc atgccccacg tccctcctgc 88440
tggctccgag gctcactgtg agtgacagct ccaactotgtg gacctccctt tgggagcagg 88500
cgtcagaggca tctaagtcca cttgccttgt gccatctcag tgcttggaaca ctggtggcta 88560

ES 2 654 469 T3

ccctgggccc tccctgcagcc agctcgcctga ggtaggaaag agaggaaggg aacacaggtgg 88620
 agtgagaaga gaagatagat aacactgaag ttacatttat tcctactgct catagtaggc 88680
 tttcaagcta tgaagagatg gctcttcccg tgacttcagc cccatcctcc atcgcctgccc 88740
 acgcccacgt ggctgacact gccgaatgtc tctagcactg ttgttgaact tctgatgtct 88800
 cctatgcctc aaccttgcta ttgccttggc gtaaatttct ctgacattga ttttgaatac 88860
 aattccaggc ttttggagca gaagtttcca gttaagcttg gtgtcccacc taagtgttaa 88920
 ggtcaacatg ccgagcccta gagtggcctc ccctctccca ccaccaacta tcctacctgg 88980
 cctcccaga actgcctttg gtgactcttg tattctctgt cttgcttcat gcctgggaaa 89040
 tttcagggca tatattaagg ggaaaacctt agggaaacct gaaccttcaa aactgggtag 89100
 aatgaatgga tggaatggaa gaatttactg cagcgaaatc atcttcaaat tccttttagg 89160
 ttggaagctt cttaccctgg caagtgaaga agtacatttg gttatatgtt tataatccat 89220
 gtgctactgg gtgaaagatg ataggacaag aacatttgaa atgtatgtgt tagggatctc 89280
 tgcccagcag tttccatcaa aagagcacac ccatgattat cgtacaaatg gatgggacag 89340
 caggattota ctcacgtaaa atgtttgtcc ctgagcacct agggaggggtg tcaacctcag 89400
 ggtctccttc ctggtgctct tctgcatgag tcctgcacca cctcttttaa cctcagggaa 89460
 aacttcaacta ttttgttttt taaagtcagt catatttaa gttgctgctt ttgagtatgc 89520
 actacgtggt gatgtagatt ctggaatgta gaacaaacag ggcagacta gtatgggtaa 89580
 ggtgggggaa cccacttca gaaggtgaac ccgagaagga agctgcctgg gccaggggtg 89640
 tgtgcatgat ggcagggagc tgcagccact aagccttggga agagtcttta atggcacagg 89700
 gaaatgcctt gtataaagct cagtggggga aaaaaaggat ttagaaagaa agtatatgcc 89760
 agaggcaaaag aaaaagacta gaagaaaata accagccagg tgcaagtgtg tgcacctgtg 89820
 atcctagcta ctcggggaggc tgaggtggga tgattgcttg agcccagggtg tttgaggctg 89880
 cagtgagcta tgatctgtgt cactgcattc cagcctgggt gacagagtga gaccccatct 89940
 gtaaagcaaa aaaagaaaag aaaatagcca aaatattatt ggttatttct ctttttccca 90000
 aagtttgggc aagagcatat actattctta caatcagaag aagtcctctt ttccattacg 90060
 tcttaaatag ctctaagatt tagaattcgt cttgatgaag gcatggtcat cgcacacaca 90120
 gagctgggccc ccgtgggtga ggggctcccg ggggcctctg agtggggagc tgtgggtgtc 90180
 aagtggccat gaagagagtt gaccaggggt cgggtggcaa gattctctga gcccagaga 90240
 agtcgacttt ctgtatctac tagaatccag gaagagtgtg tccatggccg tcattacccc 90300
 ctgcttcccc gtttcatgcc aggtttttct cagatgcctt ctctggggga ggcactgttg 90360
 ctggggcaac tttctggctg cagagggcac ccagtaataa aggcaaatgc caagtatgag 90420
 gcaagaaggg acgcccctgg ctgggatggc aggcattggg agaggcttat gggagccctt 90480

caccctctc ttttgggggt gctctcgagg aagctggact ctccacctct aaagaccct 90540
ccaggaaca tagaaccaa acccaaatgg agatgagctg gccagcgaag tccaagaccc 90600
cagtcctctc cattgcaacc tggggtgccg gcttctgtct tccaggttga aagctcatca 90660
tttggttcat cataagttat acgtcggagt ggaattataa aggagagaga aacagatgtg 90720
aactctcaac agctgggaga ggtggaaagc ctctggagtt ccattataga aatgtgcctt 90780
ttggccagga gtgggtggctc acgcctgtaa gccagcact ttgggaggct gaggcaggtg 90840
gatcacttga ggtcaggagt tcgagaccag cctggccaac atggccaaac cctgtcteta 90900
ttaaaaataa aagttagcca ggcatggtgg tatgtgcctg tagtcccagc tactcgggag 90960
gctgaggcag gagaatcact tgaaccoggg aggtggagct tgcagtgagc cgagattgca 91020
ccactgcctt ccagcctggg tgacagagtg agactctgtc tcaaaataat aataataaat 91080
aataataata ataataatag gtcttgtttt ttaaaataaa aaacagaaat atgcattttt 91140
agataccagc aggacatcat agcactgagg gaagctgaac cctctctttg ggacgtagct 91200
tgctttcttt tgttgccttg gcctgagttc tttcacatca gccagcatgg agaagaggag 91260
ccagttttgc agaatgactg ggaacagccc ctgctgggga gggactctgt gatgoggtgt 91320
cctcatccga gcctcctggg cccgggttcc cgtcgtgtgt tgcctgggagc ctgggcgccg 91380
acaccgagcc tcctctgtgc tttcaggcat ccgcatgctg gacggogatg tcacagatgt 91440
ggtcgaggca aagtcgctgg gcatcagacc caactacatc gacatttaca gtgccagctg 91500
ggggccggac gacgacggca agacggtgga cgggccggc cgactggcta agcaggcttt 91560
cgagtatggc attaaaaagg tgtgagtaac cagggctaca ggggagcgtc ctgggacaag 91620
ggtgacagta aacattttta caagtatcag agtgacactg gccacagccc tgaacaaga 91680
caggaagac tctgctgtga caggtgccag ggccagtgtg gaggagtac tcggggagtc 91740
tgagaagtgg ctcttgaccg gcgagagcag aagtgtttt gcctcgttcc agaacagctg 91800
ttccagtgac agccaggtgg cactgctag cagcaccctc tctgccttg agtttccca 91860
tcctggctg aaggggtac acaggtgggt gacgggggtc taaggcagct cacctggcct 91920
gttacttga ctctgcaggg gcctcggccc acctgcctt agaaacaccc agctgtggaa 91980
ctctgtgcat tcatcgccgg gtatgtgctc acccaggccc cgctgcagca ggaagcagtg 92040
gtcgggggtg ccccaccag cgcacagccc agcccactt gaacttctcc aggggaacct 92100
cacaaggggc taagcagggc aaagatgctt ctctgccgat gggccaaggg gaggtggca 92160
ggctcctgag aggccacccg ccagccactc tgtggtcttt ggttccggat ccttgtgtgt 92220
caggaaggct gaggaagggg gaggaggtgg ctgcagatga gccagttctt acaaacaggg 92280
tggcaaggca gatttctggg tgaggacagc ttcttggagc aggcagacag agctgtggtc 92340

ES 2 654 469 T3

agcgtccagg aggccctggg tggccgaaca ggtcccagcc caacgtacaa tgtgtggtca 92400
 gtgactgctg tagggagtgg ggaccagggg agttccagca ggaagtccag gcttctctga 92460
 ctctctctgt gggggatggg agaatgggag ggggtggcag gagtcaagcc cattaattt 92520
 atatcgttta aatatTTTT acagttctca tcgtattata acccatgcat agtgattgca 92580
 gtgtggetca taaacagcta gtaagtcagt cggatagtag gaagagatta tactgcaaac 92640
 agcctctctc tgtctctgtc tgcccacccc cgagtcctgc cccacggagg aggaatctgt 92700
 tttcaaacca tgttcatgat ttcctttctc taagtaatat catttgatgg ctttctggtg 92760
 tgcgttgagt ttggtcacca tctgttaatt tctctttatc agaatgagcg ttttctctc 92820
 aggagacccc tagccctgct gccctgccga aaccctggag tttcctccac ttcttacctt 92880
 tcccgggctg caggcctaca ctgcatcctc tgctctctgc cagctgcacc tgctgcacc 92940
 tcctccgaag gaacttggtg cactctgcaa gtgtgaggcg gaagcttctc cctctactgc 93000
 cccaccccc caaccactca ggtcttgaat gcctgagaaa ccaatgacca aatacagggt 93060
 atctaccac ctgtccctcc gagtttagta ctcaaccaga cactaaatgt gagaaggaaa 93120
 attaaggaag aggggcggtg tagacacaca cacgcacgca cacagcatgg ggtcttgcgg 93180
 gcatccttgg gacactggac agcttctttt atctccattc cccaagaaa acaccgaggc 93240
 agcttcaatg aggctgctga gcacctaagc caggcccaag gctgggctga gtgagtgtg 93300
 gcacactcgg gtatgaccaa gtcagctgct gccaccaag aactgccgaa tacataaatc 93360
 acccttccat tacttagctc ccagctccaa cccactagat cgcttgatc tcagtcttga 93420
 tgacaagcga gacatcctaa aaattaagct gaatttaagc ttcggagagg gtgggtaagc 93480
 tggagggcgg gtttctctgca tagaacatat tgctttggat ggtgttctctg ctgagcgtct 93540
 gtcatttcta cgggatgatt tccaaagatg gagctcctag gatgaggcac cctccgtcca 93600
 ggaggggtcc tggttggttg gcagtgatcg ttcgggctct ctggttcact gagcctatgg 93660
 gaggcttggg gaggttggag ctgcagagag ggatctttgc attcgggaatt ctgagcagtg 93720
 ttggtttcat ccagctgtca ggggagtggg gaagttgcag aggggaccac gtggtttccc 93780
 ctctctctg tcacagtttt gtgaaatact gaggtcattt gatttttttt cgtcatttgg 93840
 aagtaaaata tgtcatacag agaaccttaa atcgcaactg tctcgatctg tcaactgaaaa 93900
 tcctcctaga aatttgatga tctcaaacca aaccacattc ccccatctgc tttcctcct 93960
 tgtggcccta tttgtgcctt acagtcttct gtaaaatctg actttatctt tggtagatga 94020
 tgtggcccg cggtgagaga ctgtagaagc tgtaacttgg cacaagatc tgtttaacgt 94080
 tggctcctag gaagcctggc tcctctcaca cctagttatt cagaaggac cattagacat 94140
 tgctgtggct aaagacactg gccgcgtcca ggtggccggt gtttgctggc cctcagtcgc 94200
 ggtgcttctg agctcatgaa atgaactctc cctcccaggg gaagacatcg aaatacgatt 94260

ES 2 654 469 T3

tgattgggtt gaagttgtga gtttactgaa aagaagtgca agttcatggc tagggttgaa 94320
 atgtccccta cagcttctgt cccatggctt ccatgaagcc actggaagat ctgggaagtg 94380
 aaaataaagt cgtcagagac agttaaaaca tctctacact cctcagacct ggctgtttcc 94440
 tcgcctcatt tccatgtctc cttcccagaa accgttttaa ggaggggaaa ggttggttgg 94500
 accttgatgc ctatgaggat gggttggtct catagtaaat gcatgctaca tgctgtaaat 94560
 gcaaaccttg agcatttcag gctcttggtt ttcaaagtgg ggtccagagc cagcagcact 94620
 ggcgtcccct gggagctcat tagggatgca cactctcagg cccacctgg actttggggc 94680
 acaagtctgc attgtaacag gttcccaggt gactccaggg tgtgcacatt caagtttggg 94740
 gagcactggt tttggccatt ctctgctcct ggagcagtaa ggttgcatgc tccacctg 94800
 aaaaggacaa cattttataa gtcatttcaa gtgggggtgg gagttaggag tggcagtgtc 94860
 taggactaat tctcacctgg aataaggaca ggctctgatg ggttaaatc cttttgattt 94920
 gcattgtagt tgctttaaac cggcttcagc tgaatctctt cctgcaggta atcacgtgca 94980
 cacacacacc accttctga gctctttgtg cctttctctc agaaggtag cttttctggg 95040
 agggaccttt ctggtgagct cttggccacc ccgacaggtt caccttgag atgcagaaag 95100
 cagagtggac ggggcagcct taagcagcgg ggctgcgtga gctccaagaa ctttctgtg 95160
 ggctttcttg ggagcctcaa gttggagctg gactctcctt ggtttacaaa cccccgtgt 95220
 gtgagcgtac agagcagggc ggtccactca ttgtgctcca aaagtgagtg tgacatgttt 95280
 ggtcagcagc aggcttcaat ttggctctac ggggattgca gaattggtgt gtaagttatc 95340
 tttaaattgg ccgattgttg agcataagta taaattcct ctggttgttt gggaaggacg 95400
 gtccttagta aggatgtgat ggccagccag tggctccagt ttcccgtag ggtggatgct 95460
 ggccttctc tcgggcccagc tgtgcaccac cagcccctcc agccatctgg actatatccg 95520
 tcagttcagt cttccactcg ctaatcttta gctggtactt gtggctggaa tgattctcag 95580
 tgtggtcaga aatcatccat cctgtgggta tgggatagag cggagctgca ggaatctgcc 95640
 ctgactggct gctgtctttc aaagacttgc tttcatgtgt acgttcttaa caatgaacac 95700
 cgggtgcacag ctgggcatgg cggcacactt ctataggcac agctactctg aaggctaagg 95760
 caggaggatc acctgagccc gggagttcca gaccagcctg ggtaacgtag caagaccct 95820
 gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaca aaacggaaag aaaacotaca cacaaatgag 95880
 gcctggcct tggctagtga tataaatcag accaccctga tacttaccba ctgcagagac 95940
 cacagggagc tctgacagga caccacaag ctgctaccag cttcctggac gtaacccttt 96000
 ccacctatc tgtottcagc cagagttcat ggtccatctc ctotttgcaa atttagctct 96060
 ctctgcaaga agggtaacct ttcaagtatg tttccagaa aatcattct tttcccacc 96120

ES 2 654 469 T3

agaccagctc tttcaaccca gaaaaattaa agttgtaaat tcttcoatca tctgtaatct 96180
 cagtgtcatt tgcagcactg ctagctctct ttgatcctag gccattgoga tggaaatgac 96240
 aggcatggct ctggaataga gcagcttgtg ttgggaccct tgattttctt gtgaagaaca 96300
 gaggagtctt tctggcccct tcccctcgta tgatcctgtg attctgcaat ttttaaggctg 96360
 ctgctacagg caaaggcaca ccattaaaat ccaaacagag cccccaaaac catgctctca 96420
 gcagcatcca gatggtctga atgcaacctt cttatccctt tgaaggaaca tttgggagat 96480
 gggactctag gttogggggg agaccacccc tacgagggtc tgctgogggg ctaagccttg 96540
 ttctctttgt cctccaggg cggcagggc ctgggctcca ttttcgtctg ggcctctggg 96600
 aatggcggga gagaggggga ctactgctcg tgcgatggct acaccaacag catctacacc 96660
 atctccgtca gcagcgccac cgagaatggc tacaagcctt ggtacctgga agagtgtgcc 96720
 tccaccctgg ccaccaccta cagcagtggg gccttttatg agcgaaaaat cgtaagttct 96780
 cttggcaagt tggagtgtt acagtgagt cctcagccct ctgggaatga gtttctctc 96840
 cctttctcag aaagatggct tagattgagg ccagattgtt ccggatocca gggctccagc 96900
 ctcaccatc ggogaacaat ttgagcctgg aggtaaacct cagtcccttg gcagccttcc 96960
 tcggacactg gctttctaat ctttgcacag aatagcagt taaaccctc tctggcttta 97020
 gagatctaaa aatattattt aagaacgagg ttctctctca tgatgtottg ttttaactct 97080
 gaaattctgt ggtcacatgt cttggaatcc aatgaacca tccagttcca gcgtgtacaa 97140
 cagagtaaga gaaagacttg gttttatact gagacattct agaaatccag gagttcttct 97200
 aggcatctg ttgctacaga agcactttt ctggacactt taagtogagc agtggtttct 97260
 gtctgttccg cttacttaag tgaacataag catgatttgt cttttaaaag gtaactgttt 97320
 tagtactcag gtagaatttg tgcttttctc ttccctacat actttcctac ttaaaaaaaa 97380
 aaaaaaaaaag aggaagggag ggtttccagt tcaattaat gcagaattga agtgcaaagt 97440
 cattacgttg acttgtagac attttaaaaa tgagactgtg gagctggcca gacatggtta 97500
 aatthtaag ctactagca tcttttcatt tctgcggtg ctcagccaca tctttcgaag 97560
 ttatttgcaa atttatthttt acaotthttct gtgggagcat acaggcttcc tgttctcggc 97620
 tttgctccgc accagtgaaa ggtcagctgc catcgttctg tcgccagcct ggtagcagct 97680
 cggcctggtt aactaaggta ttaatttggt atthtcttt tctgctggag tacgcacccc 97740
 tgggacgggc agctgagatg ctgaatgggt tctgtttat gtagaaatcc agctcatttg 97800
 agcacggacc tgctagggtc ttattagaca gacagttggc caaaacccaa catagtcttg 97860
 ctggccgaat ggatgcaggt tcgaatttgc taagttatgg gacagtttat aacatggact 97920
 gcgtgcaggc aggatggtgt ctctcaaccc tggagtagg acttgcaagt ttatttgcat 97980
 tacgaatcac gtcagcgtgt gatctgtatg ccatgcatgt gtgcgtgcct tggctataaa 98040

ES 2 654 469 T3

atgctttttc tttcttattt taaaattctc ttccctgagc aataatatgt gggtaagaag 98100
ggatatagttt ggagaacggt aaaagagaaa atatactttg tcttggtcac tgcccgggaa 98160
gtctgctctg acaggagggg tgttattttc agctctacta gagtccagct tttgttctga 98220
gtcctcttag acgtctcca gggagacgag tgctgctcag gatagtcgac atatcacagt 98280
cccagcattc aggcaggcct gtgatggcga tcacaaccct gtccgcctgc attctctgtc 98340
cctctgagtc tgaggaatgt gaggcagggt gtccacctgg agcgagggat gtccctgtgt 98400
gacacatgac tctttataga ggagtaaac ctaaagaaag catctctcac cagaacaaga 98460
gggtatgttc gttcactgaa cacgagctgt gtcccaggcg tggcactagg actcaggag 98520
ggctgtccac cttgattcag ccaccctcc cagggtagge ccctctgctc gctccccagg 98580
acccccttct ctgaagctgg agaaccagct gtgagcctca catgctcttg ggagcgtggc 98640
ctcctgccc a gccacccta gtttctctc ctggccacca tttaccaagc ccaagtacat 98700
tcaggtgcct ggctgtgatc tgccgagaac ccctgaaatc tatatcatgg tgtccatttg 98760
catatgaaga tgctggagtc agagagggag catttttgtc ccttttcca tgccctcagc 98820
tgccctccc atgttgaggt accccagccc cactgaaacg aacaaggagg aaactggtct 98880
ctgttggcct tcccgtcaca tcttctctg tgtagacacag accagacccc caccttccct 98940
agacagttgg cccagctcaa acgtgtgcaa ggaaggtgct gagttcggaa gaggatctgg 99000
attgctctca ctgtgaaatt gattctcaa ggttaggcaa atcggctact ggagtcctgt 99060
ggtaggtggg tgggtgtgac tttcctatto ctgccataac aaattatcac aaacttagca 99120
gcttaaaaca gcacaaattg atatctcatg gtccctgtagg ccagaagtcc aggagcctca 99180
gccgagtctc tgctttgagt ctcaagagge caagaccaag gtgctggcag ggccgtggtt 99240
ccttcoggag gctcccggga gaatctgttt ccttgcccac tggggtgtt ggcaaaactc 99300
aggtccctgt ggttctggga ctgagtttcc catttcttg tgggctgtca gctggggccc 99360
gttctcagcc tttggaggcc acccacattc attggcttac tcctcagctc cctcttcaat 99420
gccagcagcg gtgggtccag tccttcta at gcttctctc tcaaacagcc ttgctgcctt 99480
cctcttcaa ggtggagggc cctgtgggtg cagcaggtct actcagataa tccaggataa 99540
tcttctggt ttaaggtcgg ctggctacca accttaactc tatctgcaaa gctcattgga 99600
ataacaccag gggacaaaga tgatggggcg acaatcccac ctagcacacc tgaaccaca 99660
caggctgaac cccagcacc cacttccggt ttgagtcaa cgggagatac acgtcagcct 99720
gagtggtagt gaggtccaga atccatcca caccagcct gggccagtgc ctccgaggag 99780
ggcaggcaga gccccagct agcggctacct gccttgttg cctgtgcagt aggccttggg 99840
cggcacaaga catgccaggt tgatctgctt ctccaggagg acgtcctggt ggagaacca 99900

ES 2 654 469 T3

gottatgacc tactggctaa aggcagaaac tctctctgag ccacctgggt atctctagct 99960
gctctgaagt caggggggta cttaggggta gctagtgtgg actctgatgg ttttgccgtg 100020
ggactctcg gctgttggtg acagggcaca aagtccggca gaccagggga tgagggcttg 100080
tgggggctgt cttggtttca tgttgtttta ccattttttc cacatgogct tctgcagtag 100140
agaggggaacc agctgatcta ttattatcaa agcgtacggt ctgtgctccc agctggcett 100200
cttgcccctg cctgtcttcc tacaagtga tttagcaggg agcaccagat gttgtggaaa 100260
cctgtgggtg ccgagatgca tttgcoctaac accttatttg ttcccgagac ccagggtcac 100320
gcttgccagt tagtggcacc tgaagtagcc cagccttctc cacagagtga gttagcctgt 100380
ctgccatcac tgcctcactg tgcttctctc tccccaggt caccacggat ctgctgcagc 100440
gctgtaccga tggccacact gggacotcag tctctgcccc catgggtggcg ggcatcatcg 100500
ccttggtctc agaagcaaag taagttccca cttacctttt tctaaaaaaa aaaaatgttt 100560
agattgtggt aaaatacaca tgacattggc cattttcacc ctattgaagt ggacagctca 100620
ggggcattaa gcacattcag tgagtcgtgc acctgcacca ccatccctct cccagagctt 100680
cgtcttcttc ccaggtctga accctctgcc cgttaaacag cagctgcccc ggtagtcag 100740
ctcaggctgc cgtaacagag toccaaggac tgggcagctc aaacaacaga aatttagttt 100800
ctcaaagttc tggagcctgg aattcctgga tcaaggtgc agcaggggtg gtgtcttctt 100860
ggcttgacaga aagctgactt ctccccctct gctgtgtcct ctttttataa ggacactgg 100920
catattggat tagggccac cctaataatc tcattttatg ttaattacct ttttaaaggc 100980
cttatctcca aatataatca tattctgagg tactggggcc taagacttgc atgaatacat 101040
tttgaggggg acatagttca gcctataaca ctccccattg accccccgcc ctagcctctg 101100
gcaaccacca ttctactttc tgtctctatg aatttcattg ctttaggtgc ctcatgtaag 101160
tggaatcaca caggatttgt ccttttctgc ctggcttatt tcacttcaca taacgtcttt 101220
aaggttcacc cgtttgtaga acgtatcaaa atttccttcc tttttttagg ccacctgat 101280
gggcgtgaag tggtttcttc ctttcttaaa gcccaagtct cctgcccctt gtaggacaca 101340
ggggctggct gggccagagt ccaaggcctg cctctgattc tgcacctcac agcaaatcca 101400
cactttaggt tgcgctggtc tccttttagg aactttcatt tataaattaa cagtcaagaa 101460
atctcttgag ttgcgtatgt gttgttggtt cagaaagaaa agcaagttaa ccgcacatgg 101520
agtcatagag tcaaaaccaa attgtacttt agtcaccaa actggcagag aacaaaccag 101580
ccctctgcag tagtcatctg ttgtagatga gtttcaaat aactcaaaaa gaatggttg 101640
gatgcctcaa tgcttgtaat tacgtgtgtt tgcatgtgga tttgcacaag acaaactgag 101700
cgtaaacctc aatgctacc aatgtaacaa aggaacagtt tgatattttt gatttccagg 101760
ccaaaatgtt agcttctgtg tcctgaggct ctttttaaaa attcttcata atgagttgct 101820

tgtgtggaaa ctcacattcg catactttac ccttccttgc gctgtatttt cctccattcc 101880
 ttattggaag catgcaaaga gctaaatgga aaacaaaccc tgctccgggg cgcattgtcc 101940
 ccttaaacctt ggtcagtggg catgtgaaag ctcagacggg catcttcctc atcatgttag 102000
 ctctctctca gacacataca ggggacggat caggcaaaaca tcatttgga caatgtcagt 102060
 ctagagcgct cgacacttac aggattggtc aaggaaggaa cggttgatgt ctgggaattt 102120
 gaaaacctgt gttgagcaga cctgtagcct gggatagctc tcgctgtgc aggttgccc 102180
 caggccgctt tctctctctg ttcaactctg ctgtggaagg aactggggca aagccagatg 102240
 gttctgggtg gagatgctcc ctgagagtct ggggagggcc cccagacagc gtggggccag 102300
 aatgaaggaa aaccatacag tgttggaatt ctctaaaggg agtcccatgg ttttgggaca 102360
 gtcttggtac ttttcaaaaca tccgttcttc atcaaaaaaac attttcaaca tctctcttta 102420
 gacatatttt ccatgcggtt atatttgtga ttttattgct agagtcaaaa ataaaataga 102480
 tttttcata agaaaatggt tcctaacttt ctcactccct ggaccattc tgcctccac 102540
 tccaaaggtc atcccggcac ctaaattcaa gatttccagg aggactggct gtagccgtct 102600
 tcgagtacgc cctgctgaca cacagcagta acttgccagg ttgcacgggc agcatgggg 102660
 gtggccatgt cagcaactgt ctaaactcca aagcctgcac ctgtgacctc tctaccaggg 102720
 tgcacggcca tgggctactc gaggcctcag aatctcccct aacagtgagg ttggcgtgtg 102780
 ggccgcagga aggccagtgg atgcaggagg agaacagggtg tgcctggcag ggaaagtcc 102840
 ggagactgag ccaactggaca cggacgggga gagacgggtga ggaagccagt gaccagccag 102900
 gagcagcaag aacacattgg agaagtcagg ggaggccagg gctggagcct ggagagtgtg 102960
 agcccagga aggagtatac ccaagactta acgccatggg tgagcttctc gtaggaaaac 103020
 aggcaagag ggggccgagg gtgggagtgt gcagagcagc cgccataca aacagtgtag 103080
 cgcgtccttg aaaaaattaa acagactccc cagacgatca gcaatcccac ttgtgggtga 103140
 tatccaggat tgaaagcagg gactcgggta gataccggcc cagccatgtt catggcagca 103200
 tggttcacia cagctgaacg gcgggagcaa cccgagtgtc catgatggac gaagagatca 103260
 gcgaagtgtg ctctgtacac acgtggaaca ttcagccttg aaaggaagga gattcggata 103320
 cagattatga tgaggtccct caaggacgtt gtgctaaggg aaataagaca aatcctgtgt 103380
 ggttcactt acacgaagac ctggagccat caaactcata gagacagaaa gtagcgtggt 103440
 gcctgccagg ggctgcagaa ggagcgtatg ggactgagtg tcccgtggga cagagtttca 103500
 gtctggagggt ggtgaaaagt tctggagggtg ggtgtggcgg taccagagca atgtgaacgt 103560
 ccttaatgct actgagctgt acctttaca atggttgaag tgggaaagt ttgttctgt 103620
 acgtcttcgc acaccacac acagagtggg ccaactggaga gacgcctgtg acatcccagc 103680

ES 2 654 469 T3

aggtgccact ggggaggccg gggcagctgg gtacttcagc tctctctctt ctgcgtctcc 103740
 agggccccctc agctgcagca gctccccca ttttacttag tccgtgttcc tagggtcaca 103800
 ttcctgagg cagcacctgt ggcgcggcgt gcgttctag taaacacgca ccgagagcac 103860
 ggtgtgcggt cctagtaaac gtgcaccgag acaaggctgg ggcttgtgct tctggtcacc 103920
 tgcaccccaa cgagccctgg gaagatggtc tggaaggaaa gagtatgtgt ttgtgatatt 103980
 agggagtgag agtcttggac tgcagagatg ttcgtttatt cttggttaat tttctgattg 104040
 aatagaaagt cctaggtagg catcaattta accgactaaa aaaggaataa aagatctata 104100
 aatatttatc tgtcaaatgg cggccggaac catgagccca tacatcttcc ttttactca 104160
 gctgtttgat agggcaaaaa tatattcctt tcattactga ttcacatgta ggtgttatct 104220
 ttaccatggt ttaaagcagc cttgcagaaa gcttgtatgt tcaaataatcc aggttgcata 104280
 gcatttaata ctgattagaa gaaaggaaca atgctcttat tttatactat tctctgtgta 104340
 cagatagtat gaaaaatact atatttcacg gaatccaaga tgccataaag ttgtaagatg 104400
 caccttttta tgtaccacag aaaccagaag tgctgccatt atacaatgca tccatatctc 104460
 ttagaatttt tgtaactatt gaagagttct tttaggctga gagttattta gacctggaaa 104520
 tgacactgtg aatagacagg accaagttca gcacctccag gcaatgtaac ccgttccctgg 104580
 ttgctgtggg cagaggggct tataagaggt atcagatcat aagatggatc tggatttcag 104640
 aggtgttaaa aaaaagaaaa aggtgggcca ggtgtggtgg ctccacacctg taatcctaac 104700
 actttgggaa gccaatgcag gaggattgct tgaaccacag aattcaagac cagcctgggc 104760
 aatatagcaa gacctgtct ctacaaaaaa tgtaaaaaat tagccgggtg tgggtggtgca 104820
 cacctgtagt cttagccact tgggaggctg aggtaggaag actgcttgag ccaggagggt 104880
 cggggttgca gtgagccaag atcacaccac cgcactccag cctgggcaac agggcgagac 104940
 cctgtcttac acacaaaaag caggggtgag caaatgtgtc ttagaaattt taaaaaatca 105000
 tctgtgtatt tagttacatt agtggcatgt tgtattcttt tgatgaaatg tttctacttc 105060
 cccaaaaaga atattttgca aatttagaat catatataaa atcttgaatt ataactaca 105120
 gccagtgggt ccacacagga tggaatctcg gccaatcgtg gtttgaatgt actcttatgc 105180
 actgttgat ttgcttagga tgaagaataa cccaagtat ttaataaaca tttactatta 105240
 tgttaagtgt cttgtatfff cagaatttcc catatggctc tgggcaaac caggcagagc 105300
 ttggcagcaa ggctaggctt taatgcttat gaattttggg tcaccattg aacctttttt 105360
 tccctcagga tttagttgoc ggaaacttgt ttacaaagag gtggtgaaat aaacccttgc 105420
 caaggaatgc agtccttagc ctgaggggct tgctgaagtt cagacgtggg ttggctgccg 105480
 accccctgcc tctgagtggc ctgtgtggct gccgttgttg agctgtgtgg actctagggt 105540
 gtgttgtgc attgcagcag ccagttaacc tggagggacg tccagcacct gctagtgaag 105600

ES 2 654 469 T3

acatcccggc cggcccacct gaaagcgagc gactggaaag tgaacgggoc gggtcataaa 105660
 ggtgoggcag tggcgttctg gtggaccatt ggggtggccct ggaatgtgta ggaaggggtg 105720
 tcatgaattc cttaaaagga ctctccaaat agcattagtt gttattatta attgtgtgtc 105780
 acaagaattt aaaacgcatg tgcagctatt taagaaaagt atcccggag ctcacagtga 105840
 cattacggaa gaaccctcag gtcacaagag tctggggctc octatactct ataactttgg 105900
 ccacaccgag acaccaccta taccaatatt tactcatagt tctotttaag ccaggagcaa 105960
 tgacgtgtgc ctatagtcgc agctactagg gaagttgagg caggaggatt gcttgagccc 106020
 aggaatttga gtctagcctg gacaacacag caggactcca tctottaaaa aaaaaattac 106080
 ttccccact actttttttt gacataaaaa aatgtatttt aaaaggaaac tgtactacat 106140
 ctagttaatc ataggtttga tatgtagtta cgtatttttt ctaatgtgca ttaaaacaaa 106200
 tccataatta ttaaaataaa tgttgtttgt gtgccacctg agggcagctt gcctccttag 106260
 ccctgagtag ctctgtgatt ttgaaacttg ccttcagttt cctcatctgt acaatgagga 106320
 cattgagata gttttgtaag ttactttcta actgtaaaac ttcttttggc cagtcctgt 106380
 gttataaaag taaatcatag gacagtgggg cctctacct cagcccagcc tggtagagac 106440
 ctaggtacca tgaatcaac ccagggtcag ggcttogtta ggctggctgt tggcggcctt 106500
 tgaagcaggt aatttttagga cagtgtact ggctttgttt gctgacttc tttttttttt 106560
 tttttttttt tttgagacag agtctcgtct tgttgoccaa gctggagtgc aatggcacga 106620
 tctcggtca ctgcaacctt tgccctcgc gttcaaacga ttttccttca aataatcct 106680
 ccgagtagc tgggattaca ggtgcctgct accacgocca gctaattttt gtatttttag 106740
 tggagacggg gtttcaccgt gttgcccagg ctggctctoga actcctgacc ttgtgatcca 106800
 cctgccttg cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gccactgtgc ccgacctgtt 106860
 tgctgactt cttatcaggt atactgaaaa atatttcatt tggccgtagt atttatgtta 106920
 gggaggaatt ttttttaac cttttctgaa gctcaggtct aactaatttg aactaagtc 106980
 tgatactact atctgtaaaa tataggtaa gcatagttac octaagtgcc gagggacatt 107040
 ctttttaata aggaggccat cgattgggct agttcatctt tgttttgag gaatgtcgg 107100
 ggtagtgtg tactgtaaca agagctgacc cacattttta ttotggocata attaaatagg 107160
 agaatagatt gtatgcagtt cttgacctg cctcttaaat taaactttga aagtctcctg 107220
 cctggccaa attaaatact ggaccgggcc agttogcaag octgtctctg tgctgtgctg 107280
 ttttccgga atgctctggg aactcagcag ggaaagaaaa tggcaaaaaa gatgagtaca 107340
 gccttggtt attgcatttc gggcacgtgg taattgtgtg aactgagagg tctcagattt 107400
 tgtttctctt gtctggtctt agattcaggg agcatagatg ctgacaagcc cttttaatgt 107460

aaaggaacct gtctttgtct caaaaaaaga aactcctaga ccttctcagc acttctactc 107520
tgtaccaaaag cgggacgtgt ttcttgacct acactcctaa atttagcaga aggagttggg 107580
ttcagagaga gtgaggcagc tgggacctt gagcagccct cagggggacc cgtcctgcag 107640
cctggggccc ccaggagacc tcgagtetta cggtcctct gtccctccatg gggcccggca 107700
gatgcaagag ccagccttgc tcccttctg ggagaggcag gagagcctgg ctctgaaggg 107760
cctgtctttt cagttagcca tttctatgga tttggtttgg tggacgcaga agctctcgtt 107820
gtggaggcaa agaagtggac agcagtgcc a tgcagcaca tgtgtgtggc cgcctcggac 107880
aagagacca ggtaaggctc tgctgtggca tccgtgactt ctccaggcag tgggtttgga 107940
gctgactctg ttgtaagggtg tggtggggg aggtgttcc acatgcattc tgtgcacatg 108000
tgcgtgtgca cgatgcatgc ctgcacacgt ctgcgttttc tcttgtggat tgtacagctg 108060
ggaaaggaat cacttcttaa gccaccactg ttttgaggcc tcttcccctt ttgtagcaga 108120
ttgctccag ataggggatc agttcctcag cctgaaccac tcagcctagt attggaaatt 108180
cttaccctg tttagcatgt cagcccaagt caggaatctg ctccctccag aaagtgaaat 108240
gggagtagc tgcaggtgtc ctttctgtca ccaccggcta gagattggag ctgtagcccc 108300
agcccagcct aactggccct gggagtctgc agtgtgaatc caccaggcct gagcaggagc 108360
agctgggtca gcctcttctc tgttgcaagt tgtgggttac tgcttattat tcacagagca 108420
tagcagcttt gtgtggcttt tatctggctc cgtacaacct tottaaggct taagcctgg 108480
gattttttta acaaggctcg agcagaaggg ccttggttc atctctctcc cgtgagcagg 108540
gcacaccgg aactgctctt tggagtaagt gtttctaact ctgttatatt tgttcattga 108600
ttgattgatt gattgattga gaccgagtt tgccttgtt gcccaggctg gactgcagtg 108660
gcatgatccc ggctcactgc aacctctgcc tctgagttc aagccatctt cctgcctcag 108720
cctcccagat agctgggatt ataggcacc accaccatgc ccagctagtt tttttgtatt 108780
tttagtagag atgggtttc accatcttg ccaggctggt ctcaaactct tgacctcagg 108840
tgatccacc gccttggcct cccaaagtgc ttggattaca gatgtgagct accgtgcctg 108900
gccaaaattt ttatttaaaa aaaaaaagc agccataaag taaatcagaa agcaagaacc 108960
ctagcccact aggagaggaa atcagattat tccaattctg ccacgcagc tgtttttaag 109020
gagaacggtg tttctctggg ccttgtatct gatacagaac ggagtgtgtt tttccataa 109080
ctacttgttc cctttggaaa acgtgtttga aaaagaaaca gtgtgatgac tgaaagtgat 109140
atatttcttt atcaacaaat acaggtcact ctctttagat gctcttctt gaatatgcct 109200
ctactcttgt aatacactct tgccacaaat agttgagaaa aatgtgtctg gtggagggct 109260
cgcataatggg aggagtgcag agagtgtgtg ttggctgagc agctggatga atagccacag 109320
aaggatcttt tgaaaaatca ccttttctc ccgtggctaa ttgcacactg accgctgagt 109380

ggtcaactgca ggccccgaca ggtcggccag acacctgaca agcctcagtc ttgacttctt 109440
 aaggogtcgg tttctctgag gagccttaga ctgtcaaatt tgaaacaacg tgggagagtc 109500
 tctgagataa aggaggtttt gccttctctg tctttgctgg aaaacgcctg cagcctggac 109560
 cctcagaggc taggtgaggg aggtgggctc ctgggtctgg ttctgaacct gggggctgcc 109620
 ctctgccccg ggcctccgc tcgtgtcccc gtcagggcgg ctctgaatg aagcattctt 109680
 ctctgcccag aaatcgtttt aagatggcag agtgggtcct aggtggcgag tggttgtttt 109740
 tatttttatt ttattttggt ttttaagtga aagcacacgg agtctagaca gcacaggttg 109800
 agggagcccg ccgtcacata cagtgtaaca ttgttctgtt cctttgagga aagtaaggac 109860
 cctccaaaact ccaagaggag aagaatcaga cttctgtttc tgaagaaaag tcatctttac 109920
 ctttagcagt ttcagactct ttctgggata ttcagccagc ctaccgtctc acaccacttg 109980
 cttatcagat cacttgctta actctgtaac gtggttggtg cagaggacat acgggcctcc 110040
 agagagaggg gtgttaccaa gcagagttcc atgcctcaag tccacctgtg ggtctcccct 110100
 cctggcaggg agctccagcc agctctgcca ctgagcctgc ctgcaggtcg gggtcactctg 110160
 cacctgagcc gcgagtatcc ccacagctat gcgagttttc cccatggggg ttcccagctg 110220
 ctaggatcac gtggccgaaa atgaaaagga agcgttccca cacagccatt ttcccgtctt 110280
 cttctaactg ccccctctcc gtgcacgttt gtgggtccag ctgtctactc tcttggcctc 110340
 attctgattt cttcctctca tgggtggaatc ctaggacttc ctgaatgtcc tgaacctgcc 110400
 ctaagctgct toccatggtg aagagcagag caagagggaa gacagagtggt gtgtatgcct 110460
 ctttatacac cctctctgtg tgcacccgtg tgcactgcgt gggatatggt gactgtcttt 110520
 tctcttgaac aggagaggat gctaccctgg tgtgaccaa ggtcagacag ctgtgttcac 110580
 tggatgttaa gcacgggagt cctctagctg gggcatgtgt ccacacctgt caggtctatg 110640
 gtgacgtcac acatggtcct gagggagagg ggctgggggtg ttcatacgtc caccctctg 110700
 gtcacgggca ggggcaggaa acctctgtct acccccagcc gtgggctgga atatggccat 110760
 ggttcagggg gactgtcctc atggcggtga ctgacaggaa gagtcaaatt ggotaccctt 110820
 tctgcatgtc cctcctgtgc acccagcctg tgctcccaaa ctagcattgc atccagggcc 110880
 ccgaatgact gcacagagct ggtgcccgt caacctggt gtcccctgc ggagctgctg 110940
 tctccaacgc tgccccagtg gctggcatca cagccccgcc tgcccagtc atgctcaggc 111000
 ccaaaggcgc ggaaaggcca ccagcacagc acaatgoggg ctgcagagga aggagctggg 111060
 gcggtgatgc cagaccacc agacacagtc ccttcagga ggcagctccg tcatctgaaa 111120
 aaaggccatc catggtgtga aaaggactag ccaagagggg accccaagtg atacgttggc 111180
 atttctcacc tggacactgc acatctgggg actgggggggt ttgagcctgt ctgtgtatgg 111240

atccacccga aagataagaa gaagtcocctg gaagggtaga gaacatcagg gaagagggga 111300
cctcaggtag ggctgggcct gggtgagaat caaggagcca ggccccctgc tccaaggtag 111360
cacgggatcg tgctgggcag tctctttact gcctgggtgt taccctgccc tagagcagtc 111420
tgagccccag aactgaggtg ttgatgtctg agccacctct ccaggagccc acacggggta 111480
gggcccacatca taggctttca ggaaatgcta aagctaaatg cagaggcgag aggaaatcac 111540
ttaaactgaa tggcagctgc tgttagcaaa agagagtgc ttgctagagt cctccaggat 111600
agcactggat gaaagtgccg gctgtgcctg ggcctctgtt gtgatcgtca gaccgtagac 111660
cagaggcagc togacctact cctgggcaca aatgggttcc atctgtttag aacctttgtc 111720
aattaaacga aggtacatag gatcatgacc aggggcatct gcctgtgcaa aatgatttta 111780
aaatctgtgt gtattaata gaaagataaa gttgatattt ttatatcttt tcttcaaagt 111840
aaaaagaaaa ttaagcttag tattattcca acgaatgaaa tagaggccca gctattaat 111900
attctatttg actcttgatt tttctagcca gtgcttctgt cgctgctttg aaaatccagg 111960
cttctgggaa acagtgtatg atatgcatga ctcccacctc agtgctgggg acactcacia 112020
caacagggtc ttttaacca acacaaagcg ataacttacc tgcacgtctt tagtttctgc 112080
tggtttggaa ggttactgtc cagacagagc ttacagtta gcttggcctg tcttttaatg 112140
aactcttcc acaccacaa cccacacaag acaacttcaga cccaaaagcc aatgtgttgc 112200
tttgactatc aaggcttctc tgtagagcag ataactttt tatagatgtt caggaattaa 112260
ctctggatta gccgcatatc acctgctttt ctggaatttc gtgaaactag actgogtatg 112320
goggtcattt taaaacaact ctatttatga agacatatgg ctgtggatga gagataatgg 112380
attgtgatta taaaggcact tactgtgtgc caggcattgc tctaagcact ttatataaaa 112440
atccccaata aacatgtgag gttggagtcc tatctttatc ctcatthtat ggaggaagaa 112500
atggaggcag aaaggagta ggaacttagg ccagagggtg gggctgtgtg gggctgagct 112560
gctcccgag gctgcttgc tccagagtc accttgcccc cctaggtagg agctcaggcg 112620
gtactgagcc aatgagagcg acctgcccac ccgttagaag acctcacctc tgtgacctct 112680
gtgccaggag ctgctgggc gcaccacctc cagggatgat aaagtaacctg accctggctg 112740
cccagagctt cctccggcct tggccagggtg ccagtgccta agagcacagc tgctggcgctc 112800
tcatctgogg caggtcagct gggcaagctg gtgaggccag gagcccagcg gcctgggtgga 112860
gtgocgtgcg gatcagacac aggtcaacct agctctactg tgetcaagca cacagcctga 112920
tgtgacgtct ttttaggaag ccaagagccc togttttctt tgggctgtct cagaactatg 112980
caggtgtctg ccacctccc atccccctct caccttacct agcctctccc tccagggcat 113040
ctgacctctg tgtataacct ggtaccacag gaggccctta cttctggtt ctctcttgg 113100
gctgttgta tacagagcat gcctgggtgt cctcagaaga tctgtgggtg gctgtgcagt 113160

ccgcgcctgg gggtaaccac agtggaccca caacactttt octgcctgct gctaccoctt 113220
 gtagctgcga gcaaaacttaa ccagctgggt atgttcttgc aacctttcc ctctctggct 113280
 tagttttgaa gcaaaacttct tttcccaaaa ttgtaaaggc tacttatttc taaaattagg 113340
 atttggaatt tgaatacagt tgattctccc tatttgtggc actgttccac aaagtcacca 113400
 cgaacactga agcgttattc ctaggagaga tacagggtta agttcctgtg agcctccggc 113460
 cacatTTTTG ccagcctgtc catatagacc gagctttatg tgtatgggtt taaagacagc 113520
 ttatttaaca tagatcattg gttcattcac tttagactca cagcggacag cactagtgtc 113580
 cgttgctgga accaagcttg tottaccogt gtgttttctc ottaaggcag gtctctgctt 113640
 tctcatgctg tttgacacta gacagtgttt cagcactgca cttggggcca tttcaaacag 113700
 tgaattcacc aacagaaaag cacagagcca ggcattgggtg tttgcaocta cagtcctagc 113760
 tactcgggag gctgaggtgg gaggatcgtc tgagcccagg aggtcaaggc tccagtgagc 113820
 taggattgca ccaactgcacc ccagcctggg tgacagagtg agaccctgtc tctaaaaaac 113880
 aaaaaacagc acaaaaatgt gaaaaatgtg gcactaaata cactgtgaaa cagacacttg 113940
 tttttatttg agatggagtc tcaactctgtt acccaggctg gagtgcagtg gcgcgatctc 114000
 ggcactctgc aacctccacc tcccagggtc aagcagtggt cttgcctcag cctcctgagt 114060
 agttgggatg ataggcacat gccatcacac ctggctaatt ttgtattttt agtagagagc 114120
 ggctttcacc atgtttggcca ggctggctc gaactcctga cctcaagtga ttcaccacc 114180
 tcagcctctc aaagtgtgg gattgcagcc gtgagccacc acaoctggcc agaaatggac 114240
 acttatttat ggcattgagag ctgcaccaac aggcgggtgt gccttgtttg acctcagctg 114300
 ggagtgtgct cgttggggga ctcattatgt taccactctg cacacatcta cacatgacac 114360
 caaagtgcog caggtgttag tttgggggat acaataaat gtcagccacc aggtgaatat 114420
 gcagatacag catatgtgaa taatgaggat tgactgtata ttttattttc tcttttactc 114480
 cccttcaggt tgaattgtag actgttagaa ttggaaggca tctttaagc cagctaatto 114540
 agtccoctca tttaacgtac aggaaaaagt gtgctataaa tttagcatg acatattaaa 114600
 gcacctctg acccaattaa ctgtggaagg cattgtgtaa gttaatgtac tggattagct 114660
 tttttttgga ggttaaattt tatttctcac ctaagtgatg tgctatgggt tgatcatcaa 114720
 aagtaatttt ggccggggcg cgtggctcac gcctgtaate tcaacagttt gggaggccga 114780
 ggccggggga tgcctgagg tcaggagttt gagaccagcg tggccaacat ggggaaaccc 114840
 catctctact aaaaatacaa acattggccg ggcattgggtg cgcattgctg tagtcccagc 114900
 tactcaggag tctgagggcg gagaattgct tgaaccggg aggcagaggt taccgtaagc 114960
 tgagatagca ccaactgcact ccagcctgcg gacagagtga gactccatct caaaaaaaaa 115020

aaaaaagtaa tttcatgtga ggaaaattct cagtctgaac tcatatgaat aaggaagccc 115080
 acagatgaat gaagcagctt acctcagagc ctaacgacag tcttgttgag agcgtgcatc 115140
 ctggaacaca ggtctgagaa gtgacctaga agcctcttgc caccttcaca cgggcactgt 115200
 gtgcoctccg acctgctggt ttctatttgc ttaatttagc aagtctgtcc caattaactc 115260
 ttgccattcc attcactccc gttagcgggt ctgtgaaagg gtttcctgga tgaccttctg 115320
 ctgtaatggg cctcagttct ttagcctctc ctccccaaagc caggtgccag cacagcagct 115380
 ggcaggatgc tgctggctcc tgattctgga gggctctctca acatggcoct agaacattca 115440
 tgggcccagt gaggaacaaa gcaagtgcgt tgtgcaagga tccaggttgg tccaggaagc 115500
 caacctgggg agagggcttc aaggaggagg tgagaaatac tgacatggag tagcttccca 115560
 ggtagaacag gaaaagtgga gagcttgagg cggagggttt cagcctgtgg cccgtcttcc 115620
 tgcttccctc ggcactcggg tacttgaaaa tattttatctt tgctattaga tagtattatg 115680
 cattgaaaa aaaaatagga ggaggccaac atatctgtgg tctggagttc ctagggagtc 115740
 agcaggggtg ctactgttgg tgggccttgc cctcctcagg agaagggagc ggggtggagag 115800
 catttgggat gaatggagaa catctgaagt accagagtaa ttaacgttga aatgtggctg 115860
 cgtggcacgt ggcatttgct gtcattagag atcttttcca agtctggccg tctccctggc 115920
 ttcaacaacg cacggtctcc aggcagggtt tgccggatca tttactccg tggactccct 115980
 tagcgtctc ggaagatggc tttatgtaca tagaccacag tttcagaagt taatagcaga 116040
 agacactttt cagttacttt ggggacttta agatctttct aatcagttt tcatcattaa 116100
 agtacaatgt aggtgtattc acgtgacagt gataatctct gcacattgtt taacttgaaa 116160
 gataaattac ttggcagtcg acttgcattt tcagcgttac cttagaaata actgtagggt 116220
 ggagaaccac ttctgttttt ttcattgact gttctacttt ctgtcttga gtttaatttt 116280
 taaagtgatg acttttgata gatggcttcc ttattttctt cctggagttt ctatctgaaa 116340
 tacagaaaaa tttgagcaca atgatcatga aacattttga agcctcctct tttatttctc 116400
 ttcttaataa aagcactcta attggggatg ttaggttaat ggtttcaata gcaaccacag 116460
 aagtaaaatg tgtggggagc taactgcatg tcaggaaggt ggcagcgtgc cctcctatag 116520
 tagctgtcct gggctcccgc gctgccccag aacttacagg aatgaggagt cctgggtggc 116580
 tgtaactgag tgatttagca gttaaagact ttcacataaa aactaattgt tacagttagc 116640
 cttgttccag gaggetgetg ggtccttagc cccaggtga aggtaagggc atggctttga 116700
 aaaccaaagc aagtgaggcc attaactcct gcaggagctg ggtgctccc ccccagcca 116760
 gcctccctgc aggcagcagc agcggggctg gcggaggatc acaccaacc cagccttctt 116820
 tatgcagcgg ctggagtccc ttagcaggaa taaaaagtc agatgcaaga gactttcata 116880
 ctctgaaatg atttttttt tetaggtgtt cgtctgtgg gtggggctca gagtggcggg 116940

gcaggtgaga ggtggggcct ggttgtcttt cacttgtaat taccctgctc ccgttctctc 117000
atccctgtgc cttatcaatg ggattaaagc ttcttcacaa ggattccagg tctatttcta 117060
gagcagattg atcaactccc ctaccgatga gcaattgggt ggagtgtggg gaccgtgtct 117120
tcaacttggg taaggctttt gtgtctgttt ccccttgatc ttgctattca gcaactggaaa 117180
ggtgttgaag tgtgagagtg tagggttatt cctggttttt ggggttgact gggagctaca 117240
ttttgaagcc ccaggggagc actgagtaag tctgccggca tagacgtttc tccgtctcca 117300
caccttgctt ctccttaacg taccacactt acattcttag tgtgggggtga aggtggggga 117360
tgggggacac tcacctggag agacacatgg gccctgcagg tcctggaact ccccagagcc 117420
ttctcttgtg ttgccatct accgcagcgg gggctgctgg ccagtaaaca ctagcagtaa 117480
agcttgggag aaggcaatga aggaagtcag catctctaga tcaatttatg gtgcatgcaa 117540
agcgtgtttt caaatactta cagagtctcc gaggaatta catcactgtt tataactgtt 117600
ttgattgttt tttatgactc agggcccagt agagccaagc agtgtaaact ctgagaggct 117660
ctgagcagaa cgcctcatgc ctcccgggag gagagtccag gcataatggg aaaagcgctc 117720
ccgtaataa gccaaagcacc ggtogtgtgg tggggagtta ttaatgtgct gctgggcggc 117780
ggtgggtctg cactgaagaa tgccatgttt cttcagctgc agatcactgg ggtgggtcgg 117840
gggctgagtt caaagaggca tgaaccotaa tggcctggaa ttggcaggat ggtccagcct 117900
ggacacagaa acagccttgg ggtacagatt ttggatctgc ttggtctggg gagtctgctt 117960
ggtctgggga gtgtgtcaga aaattctagc aggaaggagt cttgaatgat tgaggctttg 118020
ttttaccct cagactccat cccatattgt aaagctgccc tgagtttgta aaggaacca 118080
tcgtccatt ccattgacag gcaggaaaagt gaggggacc tgctttctgc aggagatttg 118140
ggagcacaca agcttggcac cctcgatcag catgagaggg cagcctccga actccgagct 118200
gtgtccttga ctgtgggtcc acgogagctt ccattcgagg cagcgaggcc tggaggcggga 118260
ggcagtgagg cctggaggca gaggcgtggg ctctggggcc ccaaatcca gctcctccc 118320
gcattagcta caccttgggt acagtcctta atttccctct ggattaaatg ggttaatcct 118380
tggaattct caggccagt ccttatgtc agtgcacagt cagcttggga aatgtttgct 118440
gattgctgtt atttagcatt gtgactteta ttttcaatgc tagtcttcgg aacaaagtag 118500
tgggattttt tatttgtttg tttgttaaaa catttaatta tttttatata tttagggggg 118560
ccaaggacag gtttcttaca tgcacatatt gcagtgtggt gaggtctggc ctttttagtgt 118620
acctgtcacc atggaggtca tactagggca actgagaaac gagctggcca aatgccaccg 118680
aggagaagcc gccttctgggt caccaaaagg agcccatccc tggggacatt caccocagtc 118740
tgcccaagaa cccatctttt attttatttt atttttgagt tggagccttg ctctgtctcc 118800

caggctggag tgcagtggg cgacctggc tgcgtgcaac ctccacctcc tgggttcaag 118860
agattctcct gcctcaggct cccgagtagc tgggattaca gacacccgcc accatgcccc 118920
gctaattttt gtatttttag tagacagggt ttcaccgtat tggccaggct ggtctcaaac 118980
tctgacctt gtgatctgcc ctccccctcc ccccactttg tataagacaa aataattgac 119040
tcagcagcaa tgcaaggcag acagggccat cgtccagagg aatggggcct gtgctgtgca 119100
ccccacagca ctgccagca gcctggtctc tccactgtag gcaagtggga ggggtggcag 119160
caggcgggtgc ctggcctcc caaagagctg ggatcagagg cgtgagccac agtgcccagc 119220
cgaacctctt ttcaaatctc tgtaagcaaa ttccagaggc ataaacctct tcaggacagg 119280
tgataaagtt cacagtggag catccacgtg aggcagtcag aggctgctgc ggctccccgg 119340
ggcccgcagg gccctgaggc tgcagtgggg atagagtggga cgggcgctgg agctcctggc 119400
tgtgtgggtg agacttcatg ctcccggtgc caagtctga gccctccctt ctccccagc 119460
agcatccctt tagtgcaggc gctgcggact acggccctga ccagcgcctg cgcggagcac 119520
tcggaccagc ggggtggteta cttggagcac gtgggtggtc gcacctccat ctcacacca 119580
cgccgaggag acctccagat ctacctggtt tctccctcgg gaaccaagtc tcaactcttg 119640
gcaaagaggt aaggcgaggc aggcgtgggg atggggtctg ggctcactga gattgacct 119700
gcacaagagc ttctgtccag tcttgggccc acagtgtctc tgcaaggccc tctggcgttg 119760
gggaactcca ctggttctgc tggcagcttc ctttctcttg gagaccttg catgtaggcc 119820
ccaaaaacct taaaagttgc tcctgaaac cttgccttcc aaaagtcct ggaaaacttt 119880
ccttttcaga gagaagtgc aaaagagttg ttgtttcgtt tttgttgtt tagcggaggg 119940
atgtgtggaa ttctggctat gccttctttg cttagaagtg cattaaggt catttaatcc 120000
tattcagttg gcttttgaat cgagcatgtg taaccacagg agcactgtt gtccccccac 120060
cagctctccc acccagtcgt gggctgcctt gcagaacctg caccagcagg ggctgtccc 120120
gggaatacag acaggctcgg gtggtatgtg ggggaaggtc tcccaggctg ctctctgcca 120180
acttctcttg cgctcaggg ctgggaattc caaagcttcg cacatggtt tttgggaggc 120240
tatggagtca tttctttaac aaacttagaa acaaggggaa atacattgat gcaaataat 120300
gacttacagg taattagaat gaaggtgttt atgggaactt aagaggggcc aggtattct 120360
ggtaccttct gtctctttct agctaagagg tagagagagt aaagaaatt catggacaaa 120420
tcagcatttc cagcttctct caaaaaccag gactggcact gtgcccacat catctgcagg 120480
aagcccccca ggaccaggcc tgetctgtct tctggggtgt ggtccccttg cccactctgg 120540
gcccacttga ctcttttgt gacctgcctg aggctgtggc cctgtgtag gctataggg 120600
gctgcagaga ttcagaaaca ggggctagcg aaggctctca gatggaacca ggcagaagtt 120660
gggggttgc ctttgcttaa cccttccct ccccaccact ttgtatgaga cagggttaatt 120720

ES 2 654 469 T3

gactcagcag caatgcaagg tagacagggc cattgtccag aggattgggg cctgtgctgt 120780
gccccccaca gcactgcccc gcagcctggt ctctctgcag caggcaagct ggagcgggtg 120840
cagcaggtgg cgggcccggc accagctttg tctcgggtgc actggaatca accctgaggc 120900
agaccctggc accaagctca gcccatocca cattctcctt tcatagcacg agtgtcacag 120960
gggcacctet cctcctgcc gggaggcccg gccgtgctgt gcctctgcct gtgggaggtc 121020
tcacacgggc acgagcagtt cgggtgcagc ggacgagctg cagcttttga tgctatgttg 121080
ctccccgtgg tgttttttat tttatttttt taaccttaaa gatttttaaa gtctcattt 121140
ctggcatttc ttggaagtt ggaagctgic tgacaccagc cccgtgttcc tgcgtgcact 121200
gggccggagc tgagcaggtg ggcgagtgic tgtccatgtg ctccatgttt tccgtgctgg 121260
cagccctgag gccagcaacg ggctctccgt tcaactccagc cgcacaccta gtggcaccca 121320
ggtttgtgac ccctgactca gagccagagc tgggtgcagc cccaggtgat ggcccaggtt 121380
gacggagagc ctgtggtgag gctgagaggc tggggcagca ggtagcaggc aggcgggtgg 121440
cagtgaccct ggagagttgg cccacaccct gctcttccac tctggctgg gctcccagga 121500
gccagtccct ttgcctctct ttattcctca tctctgaaaa tgccacttca ottatctgta 121560
aacattagga ctgttataag acttgagtgt gataatatat gtatccctgg cacaggggcc 121620
tggttgccct acgtgtcctg cttacgtcog gtaacctgac ccacaagaac ottccgctgc 121680
cccagcctec cctctcccgc tcccctgggg cctgtttcc ctccctgga aactttctc 121740
ctcctgctgc tgcccagtg tgtgccctg ggataataga gggcaggtcc tgccaggcct 121800
attgggagcc accccttggc tgggtagtgc tgtccttgcg ccatcaggca ttttaaaaa 121860
taccctagcc caggaagggt ggctcacacc tgtagtcca gcaacttgag gggccaaggt 121920
gggtggatca cctgaggtca ggagttcag accaacctgg ccaactctt tctctactaa 121980
aaatacaaaa attagctggg cgtggtggca cgcacctgtg atcccagcta ottgggaggc 122040
tgaggcaaga gaatcactg aaccaggag gcggaggtt cagtgagctg aggtcacgcc 122100
tctgcactcc agcctgggtg acagaaagag agtctgtctc aaaaacaaaa aacaaacaaa 122160
caaaaactac cctgaggcta ctccagctgt catctgagtc ttgggacttt ggttttttctc 122220
caaggcagat tttgtgattg tatcaagaat ttgtgtttta ggatcaatga cctcctatcc 122280
tactgcacat ctacttaat ttagcagctt tatcagtttg ccaggttctt cactaagaag 122340
ccattgatgt gcctcagcac ctccagcctt aaaagacagt ttgtccttgt tctgtcccca 122400
gtgtgttggg ttcagcttgg catcgagtgt gaaaatcagc cttgacctt gccatttctt 122460
agaagaaagc acaggatgct tccccctcac tcttctccat tgcaaagaat gttccctaga 122520
taaacatttt cctacattga gtgttcagag aacccccaga ttggaattg aatottacat 122580

ES 2 654 469 T3

cattcaaac ttatgtattt caatttctga tgaacaataa agatgcctat gttaaaaaaa 122640
atgtttattc caaaatcgag atagaaaatt agactgtgaa gaagaataa gaggaaaaaa 122700
cctggaattg attccagtac agaaagagtc acttctgagg atggcactgg gtgcaggaag 122760
agattggatg ttgattagtt gcttctgtt totgcctgaa ccaagtgtga ggcagaaggc 122820
ccaggggctc aagggtacag ttgggaaaga ccttcgagtt ggaagggtta aaggaggctt 122880
catcaggact tgcaaggagg gtactgctgg ggggtggggga gctgtctcct cccccgctc 122940
tccacgggcc cctcccattc cactgaaaa gcaaccaacc ctgccattgt catctccctc 123000
aatgccctt gttgagactg gatcagccct gcaggtgaag ggacagaact tccccacaa 123060
gcttgagtag ctgctcctct ttccttattt gtgtctocca gagaacagtg cacacagctg 123120
gcttgaaatc aaacatggaa gtttcattct tgcacaaaca agcactttca aaaggcgtcc 123180
ttagtgagca ctctctgggc ttcggtgaag gtaccccagg gggacccccg cccctgtctg 123240
ctttcgtgca tccgggcact ggagttatgg totctgtaag attggtgctg ggtgggaagg 123300
agccagccac cttctgcagg aatttgtcgg gactgggggc ttctgttggg gagagcttgt 123360
aaacatcttt cactgggtta tatgaaacct gcctgcctgc ctgccttctt ctcagaatgt 123420
taaggagggt caaggagggt atggaggaga gagtctgtgt aagagcttaa agacgatcac 123480
atttcaactg gccctttgcc ctggggttgg ctggggccag acccccgcta cctgggggtt 123540
acggtccagc caggtcatac agtccccga gagccctgct tgtgccagcc cctcogccca 123600
gccactcagt accagcacct tcatttctga caccacacct ccaattgcag gttgctggat 123660
ctttccaatg aagggtttac aaactgggaa ttcattgactg tccactgctg gggagaaaag 123720
gctgaagggc agtggacctt ggaaatccaa gatctgccat cccaggtccg caaccoggag 123780
aagcaaggtc agtggctctt gggaatctca tgacagcttt tgtatctcaa gcctcttttt 123840
acctctgggc cttatttaac taoggagtct ctgataattc tttgttttgt gttttagagg 123900
tagaattccc ataacagaaa attcaccatt ttaattattt ttaagtggac agttcagtg 123960
cttttagtac atccacgatg tcatgtaaac gtcagcacta tctaattcca gaatgttttc 124020
atccccacaa aaagaaacct catacccatg aagcagccac tccccattcc ctctcccct 124080
cccagctcct ggcaacctct aatccactta ccatttcttt ggatttgcct ctctggaca 124140
tttcatatag atgaaataat acaacacctg gcottttgtg tctggcttct ttcacttagc 124200
atgatgtttt caaagttttt caatattgtc gtatgcatca aaacgtcatt actcgtatgg 124260
ctaaacgata ttccattgta cggattgatc acattttgtt tattcattca cctgtgatgg 124320
acatttgggt tgtttctacc ttttagctgt taaaaatagt acagctatga ggattcatgt 124380
acaagttttt atgtggacct atgtttttgt ttctcgtggg cgtataccta agattggaat 124440
tgtcaggtoa tatggtaact ctatgttgaa cgttttgagg aacagccaaa ctgtcttcca 124500

cattggctgc acccttttac attccggcca gcaatatatg agaggccag ctccctcaca 124560
ttctcgtaa cacttaatat tctctgcttt ttaaaaaatt ataagcgttc tagtaggtgt 124620
gaagtggat ctgtggttct tcaattgcct gatgatgcac cttgatgcac aaaagtttta 124680
aattatgatg aaattcaatt tattttttct tctgttgctt gtgctcttgg tgtcatacct 124740
gagaaacat tgcctaacce aaagtcacag agatttactc ctgtgttcc ttttaagagt 124800
gttatagctc ttacatgtag gactttgatc cttttgaat tatttttgta tatggtgtga 124860
ggtaggggtc caaactcatt cttttgtacc catttgttcc agcaccactt gctgaaaaat 124920
gcattcttta cccattaggt gatcttgaga ctccctgttc aaatcaactg accacagaag 124980
agaggttcgt ttccacactc tcgattctgt tccattggtc tgtatatcta tcttggagtc 125040
agtaccatat tgttttgatc actgtagctt tgtagtaagt ttgaaataa gaaagtgcga 125100
gtcctccaac ttggtggttc tttctcaaga ttgttttggc tattttgggt cccgtgtaat 125160
tccatgtgaa tttgaagata agcttgtaga tttctttttt aaaaggtagt tggaaattctg 125220
gtagagattg gatatgtaga tcattttggg gaatatttcc acattaacaa tattaagtct 125280
tccagtccat aaacttggga tagttttctg tttatttagc tcttctttaa ttttgtttag 125340
cagtgttttt tgtagtgttg agtatataag tctttgcct ccttgggtaa agttgttctt 125400
aagtatttta ttatttttat gctattgcaa atggaatggg tttcttaatt tttcttttgg 125460
attgtttatt tctctggtaa ttcttgtacc ttttaatcc cttttactta atgatcaatc 125520
atttatttaa ctagtcttta ttaagtacca aactctgatc taggtaatgg ggttacaacc 125580
aggaaagaaa actggaataa tcagcacatc ttattttgta gttaccaca aaggtctata 125640
aacgcctgtc tttgttctct gggtcgaatg catagtaacg ttacagaat gtgctgggat 125700
cttgcttttc tatgggcgag tttcctcaag gtttgcttcc actgttccgt cgttccctgt 125760
goccttttct gtgaagatgc agtctgcttc ttggtcaccc tgggagtgcg tgagaacctt 125820
ccctgcctt ggttcttttc cagttctcca taaacaatcc aaaagcaaaa ttaaaaaaac 125880
cattccattt ggaatagcac agtttttaga gaaaagaaga gtgttgactt gccttacgtg 125940
gaaaattgac ttaagtcac caagtcactc acagggactc gggacctccc ccagtgtgat 126000
tctttctggg ttaaaatag taataacta ttttaagaaa gcgttggctg ggcgcggtgg 126060
ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccgaggcgg gtggatcacg aagtcaggag 126120
atcgagacca tcctggctaa cacggtgaaa ccccatctct actaaaaatc caaaaaaaaa 126180
aaaaattag ccaggcaagg tggcaggcac ctgtagtccc agctcttagg gaggtgagg 126240
caggagaatg gcttgaacct gggaggcggg gcttacagtg agcogagatc gcaccaactgc 126300
actccagcct gggtgacaga gcgagactcc gtctcaaaaa aaaaaaagt gttataacaa 126360

ES 2 654 469 T3

atcctaaaag tacaaaaatg taaaatttta aatgacctga aatttacaca ttttaaatagt 126420
 ggaagctcct aaattctttc ttttaaaagc cccaaagtgt attggccgag tattaaaagt 126480
 caaggtttac tctcatgcc agctgcatcc tcaagcattc actgcttcgt gggcacaagg 126540
 cagagttctc atgccagcct gcatggcctg cttgcctggg aggctggtgc tgtatgcagg 126600
 agagcacatg gaggctgggg ctactgctct tgtgtcctca tggcatagcc ctggaaaccg 126660
 ggcacacat tcaaacctct agacctgtga tctttactct gtatcatgag ccgaatacaa 126720
 cgagccctac ccatgtccca gggcagcttt gaggggacag tcaatcccc atggaactgt 126780
 gcctctgcag gcagcctttc tcatgcatct cacgcattct tctctttccc cttoctatta 126840
 ggccaacatg cgtgcactga tgctctcccc ctgagtcac atcccccca gccaccacc 126900
 acttctctgc tcccctttat ggcaaagccg gcagaacaag ctgcctgcca tggccatcac 126960
 tggctcactc ccagcccact cccatccact gcacaaaata cgggggctcg tcagggtccc 127020
 ccaccgtttc cacattgcc aagcctatgg tccatctct gtccctccca ggttggttaa 127080
 gccagggctct atggttctaa caaactaagc accctctctg gggaccacag ggtgcagtgg 127140
 ttaagactgg gggctcagga gcccttctac ctgggggtag atgctggctc taactcttac 127200
 aaatacctgt gaccttgga agtcacttag cttttctagg ccttggctt cttatctaga 127260
 aaatggggat agtacgcaag ttactgggtt gcggtgggat gaaatcaggt aagacaggct 127320
 ggataccgag agcagggccc ggcacacagc gacgttgga gctcaccccc tctagaagtg 127380
 ccctcttgca cagctgcagt gatgccacac ctgggggccc tctccacctc acaggctgcc 127440
 ccttgtgcat ctggttggt gatcctctcg cacatacccc tgcaagcaact cctgggtcct 127500
 ctgctctttg tcccatcca gggatctcat ccagccccgt gacactgagc accttgtacc 127560
 tgctgggtgg gcccaaagct gcctctccct gccctettgc acccagacct gctctgcagc 127620
 agcctcctgc ttctgggcat ggttctaact ggctctgagc ttgtgcacct tagacaaact 127680
 cccaaactgc ctctttcttg ctttccacat taatgtaaat agctttgggc tgggcatggt 127740
 ggctcatgcc tgtaattcca gcactttggg aggccgaggc ggtgaaatca caaggctcagg 127800
 agatcgagac catcctggcc aacatggtga aacccatct ctactaaca tacaaaaagt 127860
 taaccaggca tgggtggggg cacctgtagt ccagctact tgggaggctg agggaagaga 127920
 atggtgtgaa cctgggaggt ggagcttgca gtgagctgag attgcgccac tgcactccag 127980
 cctggatgat agagcaagac tccaactcaa aaaaaaaaaa aaaaaagctt caccttgca 128040
 tocattgctt ggccaaatcc caggagtga cctttaattc ttctttgtct ccttcacat 128100
 ctgcttcag aatatactc agtctgccc ctgcctcagt tcagtcccc atagtgtctt 128160
 acctcctcat tccactggcc cccctgctc aacccctact ggctagagcc actctccacc 128220
 cagcatcaa tgatcctttt aaaatataat tcagaaaatg atgcacccct gctaacttta 128280

ES 2 654 469 T3

atgacctccc acagctctta gagcaaaaacc caaatctott agcctgacct gcacatcctg 128340
ctagcacctc tccaccgtga atcatttcoct gcgcctcact attgacctcc gttctgttcc 128400
cctaacatgc ctggtcttac ctccatgggg ccttggcacg tgctgctccc tccttgggga 128460
cagctgtccc tagggcttcc catggctgca gctcagaact ggcctcatgg aggggtotta 128520
tctgaatgcc tgtggtggat gtcctaccca ctctcccacc ttacactcoct acagaaacat 128580
aaaggcaggg gatgagaatg gggaggaata aaaatttgct gagattctga ttccacattt 128640
agtgggaggg gtgatggatt atgtcttact cttagcactg atagagacat ataaactcaa 128700
atatcttcct ataatagaga gataatcaag atttaaaaca ggatgccaac cttccagatc 128760
actagagggg aataagagtg aagagaaatt gatcaatatg ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 128820
gagagaaaga actataggca aatttgaata gggatacggg agtcttaaat aaaacattag 128880
gaagtggaat tcatcagttt attcaaagaa tactcccctc caagaacaca gccttcactc 128940
aacagatact tattgagcat ttaccaagtt ctaagcactg gggatgcact ggtgaacaaa 129000
acagatgcta agcttacatt ctggaaggca gaggagggcg tgaaacaaga ttaccaggca 129060
ggaagctggt gtccattaga tgatgagaag ctctaaggag aaaaatgaag cagggcaggg 129120
tgacaagggc atttcagggt gtaccgggaa ggcctcaggg aaggacatt tgagtaaagc 129180
tcaaagaaga tgagggggtg agctctgcag acatctggga aaagggcatt ccaagcaaag 129240
cgttcagggg atgctgaggc ccccgggcag gagtgtgctt ggtgtgttcc aggggatgct 129300
aaggcccccg ggcaggagtg tgccctggtgt gttccagggg atgctaaggc ccctgggcag 129360
gagtgtgctt ggtgtgttcc aggggatgct aaggcccccg ggcaggagtg tgccctggtgt 129420
gttccagggg atgctaaggc ccccgggcag gagtgtgtct ggtgtgttcc aggggatgct 129480
aaggcccccg ggcaggagtg tgtctggtgt gttccaggca cagcagagag gccccgagg 129540
ctgcaggggg cagtgggaag aggagcagaa taggacagga ccaggcattg agagcatagg 129600
gaccagatcg cactgggctt tgtcagccct cacagggact tggttggaag tcaactgagag 129660
atthtaggca gaggacagag gtgatctgaa cttctgtgtt aataggctga cagctggtca 129720
gaatagacgg aagtgagggt gggagaggaa caaaggcggg gaagccagtt agaaggtcat 129780
tgcaatatca ggtgaagggt actcogacgg ggcagcatca gtggagtga tgaagcagtc 129840
agattctgaa agcagggtcg agagatgtgt agatggatca gatgtgggct gtgagaggag 129900
agagggggca tggatgactt cagagttttt gtcctgcaca gtagaagaat ggagtcctag 129960
tttctagat ctggaacatt gcaggggggg aagatgctgg agagaagatc aggagcttgg 130020
atthgggtgg gttaaatcaa agatacttac acaagtccag gcagagatat gtacctggag 130080
gtgagagggg agactgagct agaaatccaa attcggatta ggtatattaa gtatcgtcag 130140

ES 2 654 469 T3

cctttcaagc tgtatgagca atggaaggag atctgtttat ataacagtga ttcacacggt 130200
 tggagcctgt tgcgtgtggg tgctgagcga gctttaggct tgcaagtggg cacagcacgg 130260
 aaccgcatgc cctgcacacc tgtgcacctg ccacactgct tectgcccag ccagatgctg 130320
 ccatatcagc tccctgcttg ctgcctgcat ggcactcagc agctctggcc ttggccttag 130380
 cactgatggg cttgccatct gcagccttcc ttcttccgg tectgctgtg ccctgagagc 130440
 ctctgctgc atgggtgatg atagggtgcc aatagggtgtt ggcggattaa ttagtccagt 130500
 tggaaacctc tgtaaccacc acatgaccag atgctctgtg tgctacagag gacacaggat 130560
 tagtggatac aagaaatact tectgagggt agccccaat gaagtcttga cacaggctga 130620
 tctccacccc tcagcgtggg tagaaactgg atctttgctt tcagaagggt gagacgggtg 130680
 cagaataaac accttgtggt acctccagc tctgacctc tagggcctac tggaaatttg 130740
 ggggaggga cacattctcc agtgtcatca cagagagtat gcacattcct gcaagggcgt 130800
 ctggagtcat ttcattccat gcaagcttta cctgttagac aactgccact cctgaatgtg 130860
 gtccagaaac agcaagtaca ggcatgcgtc ctgccacagc tgacgcacgg caagccctcc 130920
 ctgctgtgtg tggggaggac ggggccttc ctgtcaccca caggctctgt gcatcctccc 130980
 caagcacagt gagagctagc ctgggagcct gggctccacc agcatctctc cacagtggaa 131040
 atccatgtgg cctcacatg ggacactgca gttgcaactg agtctcccca acctgcctg 131100
 ctcacttcat tccagggcca gcctctgagc ttgttgttca gcatggcggc tggatcctcc 131160
 cagggtgagg gaagggagtg atggagtgaa gccaaaaggg gtcagagggg ctcaaacaaa 131220
 ggccaagcgg cctttccag gttggcgtat gggcccagtg cttttgaggt tgatccagga 131280
 taagccctct tcagcctcca gatgaatggt acctcttccg gctgttctg aaatgtcaaa 131340
 atgggaggtc tgcgtatcct aacagacatg tctccgatgc attttgaga ggtcctgcca 131400
 tgtgccagat gctatgccag tgctcgggca cagagaggct ccaagacaca gttcctgccc 131460
 ctgaggagcc cacaggctag ttgggaacat ttoggatttc aggaaccaat agtaccatgc 131520
 acaagggccc aagggccacc agtgaccag aggagtgcc caagttcagt ggagcaaaca 131580
 gggatttccg gctgaaagaa acaaggaagg gcttgtgagg aaggtctgc ctaagggcag 131640
 attctcagga gttcccaggt gtcactttgt tttttttat cttagtagca tagaaaatac 131700
 aggccattag gagatggcga ctgcccacag ggtacggctg tcttttga gaatgaagtg 131760
 ccaggcattg cccacatag acctgcctta ctccgcctac cccaggggt gagacttctc 131820
 agggctggcc ttgctccca ggcctggga gggaccacag agggctcag cagtgaagag 131880
 ccaggcttcc ccaccgatc cactgggcaa ggcagggga tgcaggccg agacagctct 131940
 cagcgtatgac ctgccctaac tcccctcct ccagggcag gtctgggccc tccatgagt 132000
 gcagagcaga ggtgggagct tectggccag gccgacataa ggaagggcc tgcctcctc 132060

gggaggatgc tctggtgccc acagaaggcg tcagtgtgga tgggggcctg cagtggacgg 132120
 gcattgaggt gtggaggaga gtctgagaag atctctatca accaccagag agccaggaag 132180
 cccccctag gaggaagggg gaaaatccgt gtctaccag agctcaccaa ggcactgggt 132240
 atgctgtgcc caaagacccg ggaccaacg taggcattgt tcgcaataag acctaccccc 132300
 agagcatgcc tgtgaggcca cgccaggtgg gcaggacggc cgctggccga ggcttctcat 132360
 cagtgcattg gtggagaggg aagcccagcc tgctgcacg ctatgacgct attgtgtaca 132420
 cagggaggca ggaccagccc cagcactgaa tgttcaggtc aagctgatag tgctgttgg 132480
 ggacctcagc ctgggaaggt gacagagaag acctaggtg ccctctagct ccaggattca 132540
 gagctctaga ggccgggaaa atgcagggtg ggtcagccag gaaaatgcag gtctggtcag 132600
 catcgtcagc atcgagtcag ctgctgtca gcctcgtcga tgccgaggtg tgaactgatc 132660
 tcaaatgggc aggatcttcc actccctggt tgtctggtga gggggcctg tgagtgcaca 132720
 gtcaccacca gcctcagtc caggcacagt gcagcacaca cacacgcgta gaccagaaaa 132780
 gcaggcagtc ctcaactctc tacaggcatt ccaagaacct gtgcttgggg cagggtgctt 132840
 cgtttctgtg gtgttcattt caatctctg caaatctctg caagttaatt gctttaaag 132900
 aaaatgaaa gaaaaaact gctccaatgg tgttctgtgt aaaagtgctt taaaatctat 132960
 gctaagacc aggatttatg aagtaattaa gtgatctgac tgatgcgcta gctccaataa 133020
 tacctcctgt cagattgaac gtggcttagg taattagttt taaagccatt tttaaagggt 133080
 gagtagcaca tcagtcatcc atttcctct tcagttccca ggccaaggat ctgggtcctc 133140
 ccaggatcac tctcttcag gaggcaattt aggaatggaa tcgagtgtga atcctgcttt 133200
 gcagtcttgc agcatttga gatactaaca gctcttcatt tattcctgca cacctatatt 133260
 atttatttat ttatttattt atttatttat ttatttattt attttgagac agtctcgtc 133320
 tgttgcccag gctggagtgc aacggcgcaa tctcggtca ctgcaacctc tgctcccag 133380
 gtttaagcga ttcttctgcc tcagcctccc aagtagctgg gattacaggc atctgccacc 133440
 acatctggct aattttttt tttttttt ttttttgtg gttttagtag agacagggtt 133500
 ttgccatgtt ggccgggctg gtcttgaact cctgacctca ggtgatctgc ccacctcggc 133560
 ctccgaaagt gctgcaatta cagggtgagc cactgcaccc agcccagcac acctttattg 133620
 aactctactt agctccagat ttgggaacac taggacctg ccctgcagt gcacagtgtg 133680
 ggtgtggaag agggggcagc ttccaccgtg ggtgagctt ctactccagc cgttacgcac 133740
 agagcctgca aggctacgaa cggagctggc aacggtgcag gcagagctgg ggcgatggct 133800
 cgtcctgcag aacatctgtc ggagaagttt ggctgcattt aagagagttg ccatocaaaa 133860
 tgcccagat ttaagtttg gaccagaat gcagaaagtg tctattctct gagaaacatg 133920

tatgcttcat tctcccacgt cagacatcag acaggcctgg ggttggatcc tcttgcctcc 133980
 gcttttctctg tctctctggc ctctgcgctg ggtctcctct cctgtaagat agggctgtgc 134040
 agaagtgaga cccagaccaa gtcaactgaag agaggagcct tcccagcccg cccttcttgc 134100
 ctgggagcct acgttgggtg ttgcacctga acgacaaggc agagcctgtg cacctgccaa 134160
 ggtcaggcca gcctccccac ccagggccac atcccgtctg gcaccctcag gtgcaggaag 134220
 gtccctgcac ctctctcatga cctggggccc ccattgggcat gccggatgca tgcaaagtgc 134280
 tctgcaggaa tcgagcttgg ctttgtcagc actaaggggc atctgcatgg tgttctcctg 134340
 ttcattgcagc acacacttac cttgtctgca cacctgcccc atgccgggtc tgctgggtag 134400
 gcatgggtgt gaggggtgtt tcttgttct tcaacttctc caccccaaga gccagctga 134460
 gtgtgcctctg caggcagttt gaccagggt atgtacaggc cccaaacttt actgagttgg 134520
 cctagcctc cctttgtaac caggagccta cctaagggtc tggggcacct ccacagctc 134580
 tcccctgcca gggagaattg tgagacatca atgtctaat agaaaaata atcaggcatg 134640
 ctttccaatc ttctctctat aattgacacc atgtatctta tttcatggtt ccaaagggtt 134700
 ttacgtactt ggtattcaca tagtaataaa tagactgtct gagacaattg atggcacttt 134760
 aaaaaatcct gtgtcactct tgaactctga gaattcactt tctcctgat taaaatttct 134820
 tttttctctg atctttctac tgtttccaaa agagcagcaa cccacatgtg ctgtgttttt 134880
 ccagattatt tcaacagcat tatttccaga tcccaccaa tctaggaaag aagtccaatt 134940
 tatcaaaaga acgagagagg aataggatga tgattagcac ctacgtgttc tccagcaggc 135000
 actgggtgct attttatctc gctgttacia atcagtatag aatcagggtg gatgataata 135060
 aggaattaaa gtttcaggaa aagtattctt tgctagtgat gcatactatg gtatttacia 135120
 atgaagacat gaccacgatg cctatgattt gtgctttaa ctattccaga ggggtgggggt 135180
 gaggagtggg agagtaggaa gaggtgggc gaaaccagat tgagaaaagg ttggggattc 135240
 ttgggactgt gtgatggggc acggggactc attgtactgt tttctccatt ttatgtttat 135300
 ttgagaattt ccattacgtg aagagttttt aaaagcacat gtatgggaaa catttcttcc 135360
 gaagaggtca gaatgcaaga ctgtctgaga gatttacatg gcacaagtaa atttaacgat 135420
 gtaaagattt cattgcttta cagcaaatac acttcagttc ttcacttgtg aggagtaaat 135480
 gctcaatgtg ccgtgggaca cgtagagaca gggattttac actttgttta aagtgtaaaa 135540
 agacacgtag tttcttttac gtttactga aggtgctcta gacagttact ggacgtgtgt 135600
 atgggagtgt gtgcttgggt gtatatatgt gtgcatgtgt gagggagagt attgtgtata 135660
 agtatgtatg tgtgtatgtg ggcttgtatg tatctgtgtg tccatgtgca tgtctatgtg 135720
 gatatgtatg tgtgtatgtg tgggcattag gtatatgtgt atacttgtac atgtatctgt 135780
 gtgtgtgtgc atgtggatat gtgggtgtgt gtatgtgtgt ggtgcatatt ggcttatgct 135840

tccttttcaa gaccagtggt aacacaaggc tgagctctag agcggcctgc ttctcagatc 135900
 catcttccac cactgggcat tgcggacctc ggcaggccat ttccatgctc cgagcctcca 135960
 acctgtcctc tgcccagggg tgggtgggagg attaaacgaa acagtgcccg agaagtgctg 136020
 agccttacca gcatgaacat gattctctta ttgtgagtgt ttagattctc cttttgtgga 136080
 agagggagct gagtccaagc tcctccaccc agagcctgac tgagctcacc tgcttgggag 136140
 gggcagagcc tgggtgtcagg gccgtcttcc aagctcaggg ccaccctcac ctcaacccaa 136200
 cctgggtgagg tetccacgcc tctccaaggc agtacaggca gcccatagtt gatctgatct 136260
 ctttagccct gtggccagtg gttttcatgt gtctggcttc aggatatttc tgggttgatt 136320
 tttttgttta aagtgttgta attagaagat aaaaattaaa tgaaatatta aaagctggga 136380
 gcctctgctg ggtgccagcc agggtcgggg tgttgaggaa tgttgctgct gagaggctgc 136440
 ctcaactggc tgaaatccaa gagagcagca ggccttctga gaacttgctt tgaccagtcc 136500
 acaagagcag gggccccat cccacctacc ggtccatggt ccatggactg ttagggacta 136560
 gactacacag caggaggtga gcggccagca aacacttcat gtgtgtttac agctgctccc 136620
 tgtcactccc acttctgcct gaactctacc tcctgtcaca tcggcaaagg cactagattc 136680
 tcataggagt gcgaacccca ttgtgaactg cacgtgccag ggatctaggt tgcacgctcc 136740
 ttatgagaat ctaatgctg atgatctgtc actgtctccc atcaccocca gacgggaccg 136800
 tctagtgcga gggaaagaag ctcaaggctc ccaactgattc tacattatga tgagttgat 136860
 agttatttcc ttatgtttta caatgtaata atgatagaaa taaagtacac aatgattgtc 136920
 atgtgcttga atcaccocga aaccatcccc actgctcccc accggatccc cagctgtgga 136980
 agaattgtct tccaataaac tgattccttg tgccaaaag gttgggaacc actgcagtag 137040
 aacatttgaa atgcaatagg tacttggaat agatgcttgg ttttaagggt ttttctata 137100
 gactatgttc ctgaatggga ggattcagta tcaactgagat atctcttctt cacaagaag 137160
 ggttagccgt cactttaaca cagtcctcat caacatcgca acaaaaattaa agaatgcaa 137220
 ggaaaaccta ttctgaaaga atgggcacag ataatagcta gagaaattct gaaaaaatga 137280
 atgcaggtgt ttaactgtgt tttttaacta taataaaatg atctggcact ggtgctggaa 137340
 tagaccgatc aagggaacag tacggatagt ccgttaataa agccacagag atatgctaag 137400
 gatagcgttt taaactggtg ggaaaagact gaagtgttga ataagagtta ttgataattg 137460
 gcccaaccatt tggaagaaa ataattatct tgatgcatac acataaaatt agaaatttct 137520
 gtctggcaga aaacatcata aaattagaaa aatattcctg taatctcagc actttgggag 137580
 gcccaaggcag gtggatcacg aggtcaggag atccaagacc atcctggcta acacggtgaa 137640
 acccgtctc tactaaaaat acaaaaaatt agccgggccc agtggcggcc acctgtagtc 137700

ES 2 654 469 T3

ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tggcatgaac ccgggaggca gagcttgacag 137760
 tgagctgaga ttgcaccact gcactccagc ctgggogaca gagtgagacc ccgtctgtaa 137820
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaattaga aaaatattta taaaatattt tggacaaaact 137880
 caagtgattc acagatggcc ttttcacttc tgtctagccc atggggttga aaactttttc 137940
 tgtaaagggg cagatagtaa atgtttgagg ttttctgggc tctgagacaa ctactcaact 138000
 ctcccattat agtgtaaaac agccatggaa attatgtaaa tgagaggccg tgctgtgttc 138060
 tgacctcact ttataaaata ggcggtaggt cctggcotta gtttgctgtc cccactctgc 138120
 cctgtttaca tgttcagttg aattgagtct tctgtttcat ggtagttaag agggctgttt 138180
 atttgctgtt tatatgaggc atcccatcct gtccccattt tcccaccacc catgaagtta 138240
 tattgtcctg cttgctggta aatatttaac aactagtgtc ctgggggaaa ttatttatag 138300
 atattgacat atcacataag ttcattataa attttactga tataaaggat gttagccaac 138360
 aatttacaaa taataaaata tacattgctt gtattataaa ttccatttag ccagttgatt 138420
 ctcagagact gctttcattg atttttgccg aattctgggt ccataaccag ccgatggctg 138480
 ccatgcatga acagttgtct ttccagcgtc aatattgggt aatatttttg ccacagaaac 138540
 aacaaagaca tatgtcagaa cttcattcac tcaccagga tggaacaac ttcttgcta 138600
 aattggaaaa taattttcaa atactgaaag aatatctctt cagttttgta agctgttcac 138660
 agtgtaatac ctacagacat gaaacatttt taagttatac ctgcagtatt aatgctttct 138720
 ccatcacttt cttagccca gaaaatcaac agtaaaccca gcccttgttt gtagcatttg 138780
 tcgatttcca tatgggaata tcccgccatg gccaatcca agcttttcac gtgagctcac 138840
 tgaagacggg ttggtaaaag aggggtccag tagccaccat gagatagtgc ttcccctgtg 138900
 tagatagaac agatgtgagt aaccctgaag cacagataat gacaaaatat agtgagatca 138960
 tgaggaaggg gcaatttgtg aatattcatt acctttgttt ttagtataat ttattcaatt 139020
 gtaagcttct ataatttaat gtttaataaa gactgtgttt aacaaccagc tcacaaaggt 139080
 tctgaaaatg ttcacaatca gttecgtaa gccagtgtgc gtcggetgca ggcaccact 139140
 gcatattggg aattgaacgg gtagagggtt gtctttctct tgggacaagc acactttaag 139200
 gggagcgtat tcattgcagg accaaggctc aacgtgcact gctccccacc cgtcccagct 139260
 cctctttatg cttgoggggg ccagccactc tccagtctc cccaggaata tacgtogcaa 139320
 ccaggcattc ttttttcatt ggccctcattc ttcccagggc cggctcagag gcccccggt 139380
 ctaattgcca ttggtttaac tgctgtttaa taaatcaaac tatttttctg actaaatctt 139440
 gctaatacagt aatagtgat catctgaatt ctccatagtc taaaaagtca tttttccaag 139500
 gggtaaaatt aaagtaatat ttggcataaa aaaattctaa tacacaggca gacaccttta 139560
 tgtctaatat ctcaactgta gaggttagat aatcacagag tgctatactg tgttatagcc 139620

ttaaaatgta gagtgcttac agatcactaa gaaatattta aataatatca ctaaataaggc 139680
 caaaatcctg aaaagcaatt cgtaaagaaa acatacaaat aaccagtaaa cacaagatag 139740
 tcaacatttg tagtatccaa ataaaatata aactaaaggc caggtgcggt gtctcacgcc 139800
 tataatccca gcactttgag aggccaaggc aggtggatca cgaggtcagg agttggagac 139860
 cagtctggcc aacgtggtga aacctatct ctataaaaaat acaaaaatta gccggcatg 139920
 gtggcgtgca cctgtagtct cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaacc 139980
 agggaggtgg aggttgcagt gagccgagat tgtgccactg cactccagcc tgggcaacag 140040
 agactccgtc tcagaaaaaa taaaaataaa aaaaataaac gaaaacacaa gaaggcaaaa 140100
 tcatgataga aagccaacaa gcagcagttg cagagatggt agaacaatg tgtgaaacga 140160
 atctgtatgg cactctgcac tcggggccac agagtgatgt gatttaaaga acgggaatgc 140220
 aggggcagag gagcctgggt cccacgctgg ctgcaccggt gacgggctgg gagacctggg 140280
 actgatgact ccctcatcag cgtcttacca gcacctggtg gacatgaaat ttctcacgca 140340
 gcctgtgtag gttgtcacag aagcccaggc tcctctcccc tctccctacc tgccactgca 140400
 agtgtgtggt ttaccacagc ctttaggaat tggctcattt gctctctggg aaaattccag 140460
 cctggagaag ctggtagaga cctgcctcca tgcctctgag gaaaatcaaa ttggctgcca 140520
 cctctacaga acccaggaat ttggaattca ctgaatccag ggttgctgog ctggaggcaa 140580
 agctgggctg ctattgggtt ggctggccct aagggaaaac tcttctgact tttgaaactca 140640
 gcaggtacat ttctattctt cctttcttct tcttaagcaa cacttttccc gagaaaaaca 140700
 aacaaaactt tgctaaccaa aagctttgtg ttgaaactgc caggaggaga tgataagcca 140760
 agcattgctt tggctcctca ggacttttgc aggcccccgg ggcagagcca ttcaggaagt 140820
 tcccacaggg ctggctttc tttggagctc agcccagtgc acctgactct acctgtgct 140880
 tctgtggaat cccagctttg gttctgtcct tcccagaaac ctgaaagtgt aagccaagac 140940
 aggatcaagg aaggtctagt cagaactgtg gtgcttttgc caaaaacttgc agaataagct 141000
 atcggggcac agatcagtta cgaaaaccaa atctgaccgg ttatccaggc gacttgagtg 141060
 agaggagcag gagggtggcg ggaggagacc aggctgccgc agacactgga gctcctgaac 141120
 gggatttggc cctcaggtg gtgtttaggg agagcccaga gcagagcagc tggcagcgt 141180
 ggtctgagtt cagctggccg cttcctggcc tggtcacgga atctctcagt ctctgtttct 141240
 gcacgtgtgt gatgggaata atagtgtcta cttcaacggg cctggggaga ttcaaatgga 141300
 ggaaggtttc atatgaacaa atcctttatg aggagtttca aaggtttcag gattacaatc 141360
 tttgtccata gtgcctataa catcagaaac accaagaagt gtttcttgat attgagcttc 141420
 cttgaagcca attacacatg tcagttacat atcgaattct gtgttctgcc ttgtgctgtg 141480

ES 2 654 469 T3

acggtgtctc acgaaggtgc tgctatacct ttggaagact ccagaaagcc caggggaagca 141540
 ggttcttttc aaacatgata gttcacactt catacctcga agcatgtatt ttgatgacgt 141600
 tttactccgc aaatgtcaca ctggccccac tgcgtgtctc cccagactgg cccagccctg 141660
 ctgtcgtcag gccttgcttg ttgcccagta aagagatcta gccctcactt ccttgccctg 141720
 gctccccag cctccccac ggtgaagcct gggcgttggg atggctgctg acgttcccac 141780
 cggggaggag cagcggaggc gcaggggccc gtccgaccca gcgggacccc gggggggcgg 141840
 gggttgtggc ttttccctcc acttccaggt gaggcttggg atcaggcctc cccagcatct 141900
 ggctgcctgg agggggcagg taacacaacc cagaaggaag gtttaccocaa ggaaagacag 141960
 gacataaagt gtatgccctt cctgtctgag ggcacattgg tctcacaagg cctgtttgga 142020
 agacttcccc cagctaagca accaccccgt ttctttgtgg agctgcagcc agcttgaaac 142080
 acagctcctt ccatttgtca accccggggc ctctctcctg ctgccctcca ctctgttgc 142140
 cctgggattg cacctcccaa taaagcttca gcccatgggc ttcaacttcag tcccttgttt 142200
 tccaggaac ctggactaaa acacgtgttc cggtggcaga ttgaacaaga gctttggtaa 142260
 tctctgtgaa atactgcaga gggacagatg accaaagcca ccacatttag aactttggct 142320
 gcctttggaa gtccagagct ggatctctca gctccgccc ccagaggctc agcactttgg 142380
 acatggctca caaacagttg ttgattgact gcatgaatgc gtgtgcgtgc aagcatgaac 142440
 cttgtttaaa tcaagagctt acataatfff aaccagttct gtcttcagct gtacatactc 142500
 agtaaaatgt ttaatgaagg ggaagagatt agtctcttct gtgtgaccat gttttccctt 142560
 tattcatcct aaaaagttcc atgaattctt gatttccttt cagtggccct ttcaacaatg 142620
 tcttttttcc caagagcata actgttctca ttttattgct agccatcttg atctgtgttt 142680
 tattgacatc tcttttgagc taatottcat ttctaagata agagttgaga ttttgcaatc 142740
 tgtgttcgat ggtcaatct atcctgtgct tgatgctaga aaggaagaca gatttaaagc 142800
 acatgccttc tgtgcggct ttcaagtttg tcaactaaact ctcatctctg gaaagtgcaa 142860
 ttatagagta tcactccac ttcoottggaa acagagctga agaacttggc acaactctca 142920
 aacagtcacc atacacactg ttgtcaaaaa gttccatfff taaccccatt tgcattaata 142980
 ttgcagtcaa tctctttacc tctttttctc tttcacgggg ccgtgacagt gacgcctttc 143040
 cccaaaactc tctcgtttg agaaaaaaag aagtatgtat cccacttat ctcggggaga 143100
 aatgcaacca actgctgctg tgcacattta tgaatcacag tattgttttag tgggttctgt 143160
 atctccagta gaaagcataa caaaaagatg acctttgtct cacctcatag ctaatfffft 143220
 caaataaaat actaaacatt gatgaaaatg aaaatgacag atctgaggaa gagggagagc 143280
 tctcttgaaa ccccttccc agatttgccc tcagttttag gaatgaggta cgcttgggca 143340
 ttctgttgc ctgcatggtt cggcattctg gcagccaggt tcgccccaga atagataagt 143400

gtgtttgatt ttcgaacatt tgactttatt acctatttcc agaaacactt cgtgttcaaa 143460
 ctacgtctct acaggcattt ctacttggtc tttttctccc ctgacatttc acagagtcct 143520
 aactgtgctg catgtataac ttgttcttcc tttttgttac ttgcatagca agcatgtttc 143580
 tatgtcatta aatatacctt gtaagcagca ttttatagat ttttataata cttcaccaac 143640
 agaagcacca taatttattt aagcatctct ctattgttgg acatgtagat tgctttccat 143700
 ttttctctat tatgagcggg cagcttagta caaaaagcct tctcctgaat ttaaaattat 143760
 ttctttggga ttattcacca gaagtaaaat tactgggata aataagaggt ggaaaccaca 143820
 aatatgcctg cctttgatac atattgcaa tttgcttttc gaaatagttg aactgatttg 143880
 tagtcttacc aggagtggg agttctggag gaggtagatg atacccttcc ttaacttaca 143940
 ttgtgatcat tactaacaaa ggtgaacctt ttttcaaag tttgtgcaact gtgttttttc 144000
 ttttgaaaat tgccttttct ggcgtggtgg ctcacgcttg taatcccagc actttgggag 144060
 gccgaggcag gcgatcacc tgaggtcagg agtttgagac cagcctggcc aacagggtga 144120
 aaccccgct ctacaaaaa taaaaaatt agccggtcat ggtggtgggt gcctataatc 144180
 ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tcaactgaac ccgggaggcg gaggttgcaag 144240
 tgagccgaga ttttgccacc tcactccagc ctggatgaca gaacgagact ccgtctcaaa 144300
 aaaaagaaaa aagaaaatc cttttgtct ttcgogagag cgctcagtgt tgctatcaag 144360
 ctgataagta tgtagtctgt gtaaaatatt ggtaaaatat tgggtgaata accctgtgtg 144420
 tgtcgttaatt catataaatt tttttctg cctgctgttt cacttttgac tttttaaaaa 144480
 taattttaaa tttcccctcc agagtttga taattatttc cttttttaa aaagtcccaa 144540
 tttgtttgat tttattttct tcataatctg tttgcctttt tttcagtcta aatattagtg 144600
 tctctaaaaa ataaataaaa gatataaaa actttttcta agttgctaac aaattactcc 144660
 aaaacaaagt caagatcaaa atgttaaaag atgtcgtgga cttttatttc caacaacaga 144720
 gaagacaagt gtcttgaaat ctccctccca cagaaaagaa ttttaaagt tggttgaaat 144780
 gttcacagcc aaagaggta acagaatcat ggtccgctt ttgcttgaag gcatctgctt 144840
 catctgtgga gccacactag cagaccacat aacactggga cctcaggggc acccaaggaa 144900
 aggagacaca gacaaagctg tgtaactaga acccacaaaa caagtgctta caaacaagtc 144960
 caataacttc agtagtttca ctaaaggcat acagactcgt tgctcccctt gagagacaaa 145020
 aattgtcata ttggattttt ttaaaaaatg tatttaaaaa tgtatttggg aggctgaggt 145080
 gggcggatca cttgaagtca ggcattcaag agcagcctgg cctacatggt gaaacctcgt 145140
 ctctactaaa aatacaaaaa ttagccgcat gtggtggtgt gtgcctaata gtagtccag 145200
 ctactcaaga ggctgaggca ggaggatcac tggaacctag aaggcagagg ttggaatgag 145260

ccaagttcat gccagtgccc tccagcctgg gcgacagtga gactccatct caaaaaatac 145320
 aaattaaaaa aaagtatfff ctgtagtgcc aggtatatff catttaccba ccagatccat 145380
 tctccactcc tccaccccac agactccctt gcctgtggct tatagttgag ttcagccaag 145440
 gggaaactcc agcaggagag gagggagga ggagatattt atttatgagt tagtgattct 145500
 ccagtccttc atcagccaaa cagaaatggt atggcaaaaa gcgttattgg agcttcatat 145560
 gtagctctgt gtatgtatca atatgtagag ggtctataca tattggtaaa aggtttagtt 145620
 cagttctaaa agttccacct ctaatctfff atgcaattta taacacagcc ttaaaaataca 145680
 tatagagcaa aaacttgffa aaactacaaa gagaaaatga caaactcaca caggagggag 145740
 agatttagca tacctcggat atatttgata gataaaacag caaaaattca taataataga 145800
 agatgcaaat atctcaattg acaatttagg tcaaatggac atattggaac actgtgcca 145860
 acaacagaat aatacaccaa atfffftatt tatttattff tttffffgag acagaatctt 145920
 gttctgtgc acaggctgga gtgcagtgac gcaatctogg ctcaactgca cctccgcctc 145980
 ccacatacaa gtgattctcc tgcctcagcc tctgagtag ctgggactac aggtgtgtgc 146040
 ctatattffg tattfftagt agagacaggg tttcacogtg ttggccaggc tggctctgaa 146100
 ctctgatcc gtgatctgcc cgccttgcc tcccaaagtg ctgggattac aggcattgagc 146160
 caccgcgccc ggccaataca cccactfftc aaacacgaat ggaagattta tgaaaattgg 146220
 ccacatgtcg agccatttg caagcttoga tggatttoca aggattggta gcatataaac 146280
 cctattctct gacattacac ttaagttaga aatcaaaatc aaaaagataa ttagaaagtt 146340
 tccatacatt tgaaaattga aaaatacttc taaataatff atgtgttaaa agaaaaaac 146400
 ataatttata ttagaaaata cttaaaactg gatgataata aaaatactac atattcaaat 146460
 aaggaagata cagctaaagc tgtagttaga caactffatg gctgtaattg catatatcag 146520
 aaaagagaaa atcctgaaaa ttaatgtgct aagcatccaa cttaagatga tagaaaaaaa 146580
 ccaacaacat aaagaatgaa gaaagaagga atffftaaaa tagcagaat taacaaaata 146640
 gaaaacaaac atatgtagag aaaattaaaa tgccataagc tggttcttga aagaaactaa 146700
 taaaattgat aaacttgtaa gtagaccaag gaaaaagctg aaactatatg atffcaggaa 146760
 agaaaaacgc atgattatag atcctatata cattaaaatt atgtgacaaa ggaattctaa 146820
 gtgaaatgaa caaattccaa gaaaaatac aacttaacaa aattgacagc tttacataaa 146880
 attaaaattg tctattaaa gaaattgatt ctataatffa aaagaaaact caaggccaga 146940
 gcaatttacc agcaaatct gccaaacatt taaatggaag aaataatgtc agtgttctgt 147000
 aaattcttct agatagtaga aaaatagga aacagtcccc actffgttga atgaagccag 147060
 agtttggtff tttfffffff tgagacggag tctcaactctg ttgccaggc tggagtgag 147120
 tggtgcaatc tcagcccact gtaactctg cctcccagat tcaaacgatt ctctgcctt 147180

agtctoccaa gtagctggga ttacaggcat ggcaccaacc acccagotaa tttgtgtact 147240
 ttttagcagag acaggggttt gccatggttg ccaggctggt ctccaactcc caacctcaga 147300
 tgatccaccc gcctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc accgtgccca 147360
 gctgaagcca gtgtattott gataccaaat cccaagagca catatgagaa tggagaattt 147420
 tcagccaatc tcaactcaaga acataaatac aaaaattcta agcccaatat caagaaaact 147480
 aaatccaaca gtattaaaaa gatgaaatac tctgttctc ttttctgcc ttgttttaga 147540
 ttaatcaaat atttgtcagc attocacttt atctctctc ttggcttttt agctgtactt 147600
 tgagtgggtgc tctagggatt acaatatgca tcttaattt attacacttt acttagaatt 147660
 aatattgaac agctttacac ttctcagata aaaggatcta ataacagtgt aattccatcc 147720
 cctccactt cctcatttgt gctgtaatgg tgttgtatat tttactctg tatttgttac 147780
 aaactcctc ttaaaacagt gatattactt tttgctttaa gcaatctct ttttttttt 147840
 ttttttttt tttgagacag ggtcttactc tgtttcccag gctggagtac agtggcacia 147900
 tgtcagctca ctgcaacctc cacctcccag gttcaagcaa ttctctgct tcagcctccc 147960
 aagtagctgg gattacaggc atgcaccacc ggcgccggt aatttttgta ttttcagtag 148020
 agacaggttt togccatggt ggcgggactg gtcttgaact cctgacctca agtgacctat 148080
 acaccttggc ctcccaaat gctgggatta taagggtggt gtcttttaa taaattaagg 148140
 gaaacagcta ctcttcagtg tgtttactga catgcttacc atttctagtg ctctttattc 148200
 tttctgtag atctgaattt tcatctgcta tcaattccct tagoctgaaa cacatccttt 148260
 accatttctt atcaaaactgg gcttctggca aggactttgc tcagctttgt tttctttgaa 148320
 aatgtcttta cttcaaccca tttttgaatg gtattttcac tggatataga attctgggtt 148380
 gggagtattt attccagcac tttaaaaata ccaaatTTTT aggcgggca tggggactca 148440
 tgctgtaat cccagcactt tgggaggcca aggtggccag atcaoctgag gtgaggagtt 148500
 caagaccagt gtggccaaca tggtaaaacc tcatctctac taaaaatata aaaattagcc 148560
 aggcgtggtg gcaggcgcct gtaatcccaa ctactaatcc taactaactg ggaggctgag 148620
 gcaggaggat cacttgaatc caggaggcag aggttgcagt gagccgagat tgcaccactg 148680
 cactccagcc tggataacag agcaagactt tgtcaagaaa aaaaaaaaaa aaaaccccac 148740
 acttttggcc aggcgcggtg cggctcacac ctgtaatct agcactttgg gaggctgaga 148800
 caggtgatc acctgagggt cggagttaa gaccagcctg gccaacatgg tgaaaccctg 148860
 tctctactaa aaatacaaaa ttttagctggg tgtggtggtg gcatctgtaa tccagctac 148920
 tcgggaggct gaggcaggag aatcgcttga tctggggagg cggagggtgc agtgagctga 148980
 gattgcacca ctacactcca gcctgggtga ctctgtctca aaaaaaaaaa aaaaaattt 149040

gggagaagca cataaatgcc ttaaaattaa aaatataagt caaaaattca aaattcaata 149100
 gatatgtag aagataaact tgaggaaatc tcccagaaaa tgaaaggggtg gtgggggaaa 149160
 gacaataaat attggaccca gtaagaaatt ttgttagaac attgggaggt gggggcggga 149220
 gagggatcat gtgagtatgt ggaagatagt gtaagagAAC tgaattctca gcttcctagg 149280
 tgagacatca ctggacaatg tctaacaatca agaaaccagg acatagcata tgagtatttt 149340
 tgtctagcaa tgtaagggca aatgccagaa aaataactca aagtgttaaa aagaggtggg 149400
 gagtcagggg gactccaaga ggtagaatgg agtgaaggag gactgctttc tttgttataa 149460
 accttgtaag agtttttgac tttccagaca ttaatttat tactttggaa aagctggagc 149520
 atcttaaaag atagaatgac cttatagatg ccattaagaa aagtgctgtg ttgtccattg 149580
 tacacacagg tgatcattct tccccgaaag gatatttgtt taggattctt cgatcctttt 149640
 cctggcattt aaaataccat ctttcaggtt tttgtggct ataggagcac agggaagcct 149700
 tgtatctccc ctttcttagc ctgggtctga gagttcatgt gtgtatgtgt gtgtgctcag 149760
 gtaagtacgt gagtgtgggt gtgcatgta tgggtgcctt gtgcacacat gtccatgtgc 149820
 atccatggac gtgtgtgtac atggggagca cacatatatg tactottttt cttatcctcc 149880
 tttccaagcc attcctaaat tcctttttac ctttctotta cttgccataa tgtgaactta 149940
 aagtgtattt taataatgtg tttattgagt aaaggtgat atttctgttt gtgtgtgtat 150000
 acatatacat acaatataca caaaaaatta ctgtgtgtat gtgtaatttt atatataat 150060
 atatataat attgagaaag ggtcttgctc tgtcaccag gctggaatgt agtgtgcaat 150120
 cacggctcac tgcagcctcc aactctggg ctctagcaat cctoccaact cagcctcctg 150180
 aatggatagg actacaagga cacaccacca cgctggcta atttttctat tttatttttt 150240
 gtagaaacgg agtctcacta tgttgccagg ctggtctcga actcctggcc tcaagagatc 150300
 ctcccacatc agcctcccaa agctctgcga tcacaagcgt gagctactgt gcctggcccc 150360
 tacacggtat ttttaataat agctttattg agatataatt cacatactgt gaaattcacc 150420
 ccttttaagg agtaaattat aggagtattc agtatgtgaa ttataggggt gtttttgtat 150480
 atttttataa atggatggaa gtaagctttt ttattccttc cgcocaaacc tctgcattaa 150540
 cctttgtaac ttgaacatag ccatgggtgg ctggttcacc aaatctcaga aggaagaaac 150600
 ttccactggg gttttaaact gaaacatatt tacgtgattt ttctagggct ctcttacttc 150660
 actgtgtttc aattaaggaa tttcttcctg catattttaa gtatggggac atagggggag 150720
 aattaattaa actctatatt gtttaataact tctctatag ccaggaaaac ccaggaatcc 150780
 aaaagtatta gctcagagtc cttaatctaa tagaactttc cccaccctt acttgctttg 150840
 tctccaattg taaatttctt tcacaaggat ttaaatgctt aactcaaat gccaggcata 150900
 ggaaagcttc attattgctg gtactttcct gttggcaaat tcaacctag tctcccctta 150960

attctggttc tttctttgca taatgggaat aatcctgttt gttcattatg aatttaattc 151020
 attgagggga aatactgcat tgaagatagt gaatgatgat aaatccattt actggcagcc 151080
 tcagttggca ctagctgtgg attatcctct gcctctcaca atgacattcc ctggccttca 151140
 ttgttgacat ctggaggcag cctgctggca gtgctggccc aagtgtttaa acaggtggat 151200
 ttgtgattct tctacaggct caggaatctg atggcaaaaa atttgattgg gcatctttta 151260
 agaccccctc cttttagaaa ctaaggaact catggtgcta gttgggtatg tacaacagta 151320
 aacttgaaca ggcttgtaga gtatcttgaa tagtaaataa cacattcttg ctaagtggtt 151380
 tgccgaaagc agggtaaca ttctaaaatc tgactgcctc tgggtggcag ttctgttgag 151440
 tgtagaccct ggtctggcct gggttgtccc tggacacatc tgctgttct tcctccttgc 151500
 ttctcctgca cccatgtggc ttaccttccc aaagagaatg tggcctcttg ggggtgactg 151560
 agtgtggagg ggccggcctg gggagcctgt cctggcacia gtgctgctgc tgtggggggc 151620
 cgacactgtg gacgcaatga gaggaggtgg atgcctcctg aaaactaaag cctccaagaa 151680
 gctcattcct gtgtgtctct gccttagtct gttatcctaa gtcaccata agcatctgac 151740
 tctcctgcct cagttaagct tgggctgtgg tttggagaag ggactgtgta gagggggtga 151800
 ttottatcaa gtaactgatt tgcccagggt gcctgtggtc cctgcctgg gtattttgca 151860
 gtcaagcctc atgggacacc aaacactgtg gggggatcat gtggcattgc cgttcatgat 151920
 agacataagt ttacagttca agataagaca ttaacgtggt gtatcacctg acccagtgg 151980
 tccactttcg ggactctatt gggaaaaagt aatccagact gcatcaagta atatttctgt 152040
 cagatttatg tatttcaaaa aagggaaactg gactaaactg tctgtcataa cctatcataa 152100
 gaggttgta aacaaatggt cacgttcaca ggggtgaagta ttttgctgta aaaaaaatg 152160
 ttttaacaga ttcattcatt cagcaaacat ttattgagta cctactgtgt gcccaaaagt 152220
 tgctacacac tgaagctaat gcaccaaaaca agagagacat gttcctgcc cccgtgatgc 152280
 ctctaggctg aaggaagaga aaacagtga caagaaaata aataacgtcg aatgcgatta 152340
 acatgatata atgctaagtg gaaaaagaaa gagaaaacag ggtgctgtgt gttttcaact 152400
 atgcaagaaa tacacatgca taggaaagag cccaggagga aatatgcaa aagagttata 152460
 ggtgatttat ttttattttt ctttaaatat ctcaacattt aataattttt attctaacta 152520
 gggaaaaagt aattttaaaa aagaatcact cttcaaattt atgccataca ctttatgcca 152580
 taggtatgga attctcattt ttacgtcttc caaaggcagg aaaaccaaag tgactcctt 152640
 ggttgagaaa gtgaaaaaag catttaagta ctagaaaggg gagataggcc aggtgcagtg 152700
 gctcatgcct gtaatoccag cactttggga ggcacgcgga tcacaaggtc aagagaccaa 152760
 gaccatcctg gcaaacatte tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa attagccggg 152820

ES 2 654 469 T3

catggtggcg ggcgcctgta gtcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatggcgtg 152880
 aaccacaggag ggggagcttg cagtgagctg agatgggtgcc actgcactcc agccgggcaa 152940
 cagagcgaga caccatctaa aaaaaaaaaa agagagagag agataaatgt ctcccagatt 153000
 accattgtct aaacctaacc ttaggtcaag tgtcacaat cgcacctatt agaaaaggaa 153060
 aggtctcttt tggaggcaca tgcaggaagg ggttgctttg gtcccactgc ttcttcctg 153120
 ctggcgtttt tggagctccc agctctcagc tccgcagggt gttagctcag tcagtgcctg 153180
 gccctcata ggctgtcatg agtatcttgc agatcgagag aaagaacaaa aatacaaac 153240
 atgtgtgagc aaaacacatc ttcatccac tggcccttgt tacaatgca gctaagatct 153300
 gcttctatgc atcttagacg tctcatcct tgttcctagc aaatatcttt ggtaaattta 153360
 caagtttata aattgctttt aattttatca aatcagaaat ttgtcttgct ctttaattata 153420
 tgaaaaggat gctccgtttc tcatataatg agagaaatgc gacgttaacc tttctgagtt 153480
 atcggattgg caatgtaagc catagctgca ggctgcaagg gagcccgttc cttttgaogt 153540
 gtgacatgtg acgtgtgacg agttttacgt ctagtaatgt agcctacagc tacacatgca 153600
 cacagctgaa atgacgtgtg cagtaggttt ccottaatgg acagctcctg cgtgccagtc 153660
 tctattctaa gtgctttacc atcatgaagt catttaactc ccaaagcaac cctgtgaggt 153720
 agacattcgg agacgttatt attatcccca cgttacaaat gaggaaacta aggaacagag 153780
 atgaagtaat ttgctagcag gggcaaagcc aggttccaga ccctgttggt ccagggccct 153840
 tgctctgctc acctcaagta gttgctccct atgtgaccaa ggatagagca ctatttgtgt 153900
 agtcgtgtgc tgcaaaatga catttccatc agtagcagac cccatattca atagtcattg 153960
 cataagattc taatgtcgta ttttgactgt accottttta tgtttaggtg tgtttaggta 154020
 caaaaacact tatcattgtg ttacagttgc ctacagtatt ccatacagca ccatacctgca 154080
 caggtttgtg gcctgggagc cgcaggctgt accotatagc ctaggtgtgg agtaggggta 154140
 ccatactagg ttgtgtaagc aactctatg gtattcacia aacaacaaaa tcacctgcat 154200
 ttctcaggag gtatccccat agttaagcta cacatgacta taattgcaa agtttataaa 154260
 caacctaac gtccatgagt aggggattgt ttaagtaaac aacactacat ctctcctgtg 154320
 cagccatgga aggatcataa ggatacactg ttaatggaaa actcaaggtg cagaaagtgc 154380
 tagcagggtg gttaccaaaa aggatgggga aacatatggt catatttgct tgaataagaa 154440
 taaaatgctt cagaaatgat acacaagaaa cggggaacca acattgccca tggggaggga 154500
 gacttcgtca tatgcacttt tatacttttg catttctgag ccatacctgt atattactta 154560
 ttcagagaca aaaatcaaaa ccccgagtac tactgctttt taatggggtt ttttgacct 154620
 acaaccactt tattcataga ttttaaacat taaactttta aaaagtttta atgtttatat 154680
 atgaacagggt aacatatggt gtggttttaa caaaaagtca aacaggctgg gcgcgtggct 154740

cacaccagta aatcctacac tttgggaggc caacgtggga ggatcgcttg agctcaggag 154800
tttgagacca gcctgagaaa catagtgaaa ctctatctct accaaaaata caaaaagtag 154860
ccgggcgtgg tgggtgcacac ctgtagtcct agccacttgg gatgctgagg tgggaggatg 154920
gcttgagcct ggggaagttgg ggctgcagtg agccatgatc gtaccactgt actccagcct 154980
aggcaacaga gtgagaccct gtctaaatac acacatacac acatacacac acacacacat 155040
aaagtcaaac agagagtgtg ataataatga agtctctctt ccattccagt ccagcctcct 155100
cccatgaggc tgctgtctg ctgggtccct gggaaattctt cctgctctct ttttccacac 155160
agtgcacacc actgaccctg agtgtggagc agcccctctt gtttgtcca ccaaaactat 155220
atctgaaaat aaaaatccag ttttgggtgac caggcctttt gtgggtgttt ttggagacat 155280
cctctataat tgaataaac ttcaactcaa atgatagcct ctagagccct tggtcctgt 155340
cctaccatca tcacaacccc agccaatctc agtgcaccac ttggtggtta aagtgctcgg 155400
attcctttgt ggtcggaatg tggctgtaac tggaccctaa ggagctgagg agagtcaag 155460
gttcctcacc aggcttgttt tctgcacctg cagtggtag aacaacttcc tgtgtcactg 155520
ctgcagcggg gagaacaact tctgtgtca ctgctgcagc ggtgagaaca acttctgtg 155580
tcaactgctgc agcgggtgaga acaacttctt gtgtcactgc tgcagcggtg agaacaactt 155640
cctgtgtcac tgctgcagcg gtgagaacaa cttctgtgt cactgctgca gcgggtgagaa 155700
caacttctg tgctcactgct gcagcgggtg gaacaacttc ctgtgtcact gctgcagcgg 155760
tgagaacaac ttctgtgtc actgctgcag cgggtgagaac aacttctgt gtcgctgtca 155820
ccacacacgt aggetgggtt aggaactgtg tcagggaggg ggagctgctg tggggcttaa 155880
tgaaccgagc cctgtggaag accgtgtgct agaaatgcta tgctggggat gctgtttcat 155940
gtaggagggc cttgcttacc tcttccggcc ctgtccaggc taagggaggg ttgggcagta 156000
cagaatctga cttgggacag tgtgcaggct ccagcctttt gcaacctagt acttagccag 156060
ttgaggctgt ggttaaaatg aaacagggct gccacatgcc acattgtgtg aatgggtcag 156120
tgtcgaatgc catttcgaat cgcaccagtg gggccagtcc cgcctgtctt tcacctgccc 156180
gcccacccac ccaggatggt gtggattaca gcctatgggc ttatggtatg aggatgagca 156240
ggagctcctg ttctggaatt tagaaacgct aagagatttc cagaattgga acaaaaagta 156300
aagttgtact ggcagagggg cctgcattgc agaaacagtg cataggcagg tatgtaaaga 156360
cagacaggct gccatttaga gccagcgggt ggagtagcga gcatgggcag aggtaagtgt 156420
tgagaaaaca cagtcaacag caaagaatca gagcagtatt cttcctcccc gaaaccattc 156480
tgattgcaa gaaaccccat ggcaggaaag gaagaggaag cagggatttt tcagccaaca 156540
gagacattga gccagcaatg gccctgtccc cagcttgggt cgcaggagac agtcatgagg 156600

ES 2 654 469 T3

gccactgag ggggttcaca gctgaacatg tgtgtgcatg tgtttcctat tgagccaatc 156660
 caattagaaa caaacattga aaggctgggg cgtccgggag ccccgtcagc atgagcagct 156720
 gtccttgggc aggtcacact ggcccctggc ccctcaact atgtgggggtg atgaccttct 156780
 aaacagtaac cctgctctga attctgggga tgcctgggtt aaaaaaaga agaagaagaa 156840
 gcttaaacca gtggccagca gcagagtcgg cctgcagata ggcgttaatt aattgcatag 156900
 atgctctttg acttacaaat tgcaagttga cttatcttga tgatattttc aacttatggt 156960
 ggattcatcc caacatagcc ccatcattaa gtctaggagt gtactgaatg catctggctt 157020
 ccacaccatt gtaaagtcaa aaaattgtaa gtcaaactgt cataaattgg ggactgttta 157080
 taatgtgttt tataacatca ggaattcacc tggaaattgc taccaggatt ttcactttgc 157140
 ttgatacctg agaacagaca gctgcatggg ccatcgctcc ctgtggagct gtcggtgggg 157200
 cgggaccca gctgccccca tgttgctgg gagctctccc atcagcactg tctttcctgt 157260
 gtctgtctgt ctctgatgtc ccccatggag cctggtgtct gtctactcat cccctgctt 157320
 tcaaagatgt tcttctoca cccagcttct gcagacattt gggtttttac cagcactgct 157380
 atccccaga acatccctca ctgtcctggg ctagctgtgg aggagagagc ccaagactga 157440
 gtcttcccat gatctaggat caaggatcca aacagcagga ctctccatg caaccagtt 157500
 atcacacttg gatgctgtag ggcaagactc acagccaggc ctggcaccag atttaccac 157560
 cggatatccc aagaocgggaa ggtggctgct gctaggcatc ggggaggcag catcgaggga 157620
 ggctgcagtg agatcagcag ggcagaggac agcctccagg acagtggaga gtccagcccg 157680
 gctgacctcc atcccagcag ggacaggaag cggagggcag ctcgatagaa caggaataaa 157740
 agggcactgg cttgcaggaa tgagacactg ggggaaagca gcatgtggcc tgggcaatag 157800
 gtgcacagct ggccagcagg taaccaggaa gtgaaggtag caggccagag cccagctatc 157860
 aggggaggag ccaggcagca tctggcttat ttctgtgagt gacagaggtc ttggcacagg 157920
 caggtaactc tgtgggtttg gtgccttcca ggaagttga aagaatggag cctcactctg 157980
 tatggcacag cagagcaccg gtaccacacc ttcagtgcc atcagtcccg ctccgggatg 158040
 ctggagctct cagccccaga gctggagcca cccaaggctg ccctgtcacc ctcccaggtg 158100
 gaagttcctg aagatgagga agattacaca ggtaatgagc ctgaagtaag aggagacggc 158160
 cagcttccac gagctttgat tgtccagagt agctotaaa atgtagggtc gctcctggca 158220
 aaggtggggc tgatggttgt gtgtctctct tgctgggag tcataataat catggcaatt 158280
 tgcaactaca cagctcaatc cccccaggc tctgctaata ttttacagac cagtaagtat 158340
 gcttcaaac agtaagtatt ttccaacctt cccagctggg agagcagggt ctatatgcc 158400
 aaccagaatg gggctcttgc ccctggttaag ttaggccactt ctaggagcac cccctttcca 158460
 aaggcccca tctcacagct cagcctcctg actccctcaa gtacatccac tttcagtcct 158520

tgaggtcagg atgtgggaag gacacagtta ctcccaagga tccaggaagg ttgggttcaa 158580
 ggagcacagc tgggaaagga cttcgtggca gagatcctga ccagcctgga ggcctagggg 158640
 taaagacca gagaggatct caagagatga tgtcagcaga tactgatgct tcacagatgc 158700
 cttgaaaatc ttacagcadc taaaaaggcc ctgcatgaat cgtttttctc caatcatccc 158760
 attgccaaag tgggcctcgg tttggggccg ccagttcact ccacaaggcg gccaaaacca 158820
 cagctgocca gagaagctcc agccactgag ctggacatgg cttttattcg tttgtagac 158880
 tagaagctgt tcttctccct ctgagccctc ctgtagcaat ttgtgtgaga agaggtattt 158940
 ctggttggac atattttcct tagctaaata ctacggctaa atgataaatg atgggtgata 159000
 tctaagaaca ctgatgcttt aagttatcta atatcttctg tgaaaaaca ataacaatg 159060
 gaaaattcca ccaacacata tcaagtataa attacggta attccatttt aaatttcttc 159120
 tactattcct ttaaaataga gcattgaatt atgtatggac taatctgctc tgtttcccc 159180
 tgtgatttat aaactgtggc aagattcagt aattattaat aaggaactga ttttttctt 159240
 aaaatctgct actgacttca gccttgaca atggaacctc actgtgatac cattctgcag 159300
 tccagcagtc tactgagcag ggattaggtg gagagagggg gtctccatgg gaaggagatg 159360
 cattcctggc totcagagaa gccccctcaa gtctcagggg tgagtgggat gggcagacca 159420
 gagacagcag gagagcctat tcagagacca ggacagagtg acagaggagg tgagaaccag 159480
 acggtgccag agtatggaag ccaaaggagg aggacgagcc acgttagagt ccaatgcaag 159540
 gtcaggtgga tatgagacgg ggtgtgcgga gccggccatg gtcattggtgc atcaggagtg 159600
 acgggcccag gccagtggag gctgcacctg gactctttgg gcaagagagc agttgccaa 159660
 aatagagga agtgagcag ggggacgagg gaagcctagg gagtacttgc aatggccag 159720
 ggtcccagga cagcagcagg caagatggtc cctggagagg aaggttgagg accagagcat 159780
 ctggctggga gaaagggcag cagctgcagt gggcagcgtg gggcacaagg aagatgtcag 159840
 tgctgtggtt ctgaaggtgg acaactttgt ggtgacagcc aacctgctag gccagagccg 159900
 tctggtggcc aaagtgcagg tggaggccac cccagggact ccgcagggg ctgagttgag 159960
 agcagaccct gggctgtccc ccgcccaga gactgggatt cagcaggtgt gggacgctg 160020
 ggggtctgca cctgtagcaa ccaacttag gtgcctgcag gcaccgtggg cttagggagc 160080
 tggcagataa tgaaaccagc gaggatgggg gcaggaggca ggaagagct tgggttctctg 160140
 caagagagtg gctgggaggg caggacatta ctggcatgga aacacagggg agcctgggccc 160200
 tcaggaaaga agccatgggt gagcaaagga agctgagtgg gctgagatca gctcaggaca 160260
 ctgtggtcat ccacacagga ctgcaaggga agccaagaac ccacgtggca tcgtctggaa 160320
 gacggagttc cagggcagct ccaccggtag aggagacagt tcacaggatg aggggtgatgt 160380

ES 2 654 469 T3

ctggagcagg accatgtgtg ctcacaggct cagcacatcc gtgcttactc gacaggctca 160440
 agcagaggcc cagaagcctc aggtcgcttg ctcagggcac agcagtcagg aaggaaacca 160500
 gaettgttct cagtgtactc ttattctcgt gggcacctct tgtctgcaat taatcgcccc 160560
 aagtcttgca tgcctctcgg gtccgatact gctccagtga ggttctggtg tgctgttctt 160620
 ggatggcgtg aacgggtggag aagatggtga taccaaactc tcctgtccat cggcagttgg 160680
 tctgagcgcg caacggcaaa gcacatggag aactoccaaag ttgcttctaa cattttattg 160740
 tttgtgtatt tttttaaatc ctggatttcc tccacaaagg attgaaggtg gagttttcaa 160800
 ataaaccctg gtcagtttaa gcccatctag agaggcatca gccgctagcc aggctgttca 160860
 gcacgtgaac ggagcccccc ttgtatgaag agaccctgc taggagttac gggaaagtga 160920
 acaagaaggc agtggggctt ggaggaactg tcacgctaag tgaggcaaag ggaaaagcag 160980
 acctaagtac aaattgcaac acaaacatca tggttgcccc gagaatgagc tgcagctgga 161040
 ccagaacacg ctcaggcggg ggagtgattg ggaccacgtg gacagcaagg tggatttaat 161100
 ttaagaacgc ttcattggcg agaggaacct ggatatttgg cttttaaaca caattcaagt 161160
 ggacagccat actggggagg tttgtttaca gatattcatc taggcatctc cacccttggg 161220
 tgggcatcgt cttaacctga ccggtgggtg acctcagtgc agtgtggggg ccctgcagct 161280
 ctgttgaata gcccccaacc ttgcaactgg ctccttgcaa aattatgaat aagctttoca 161340
 ctgcagagag acccaggaac aggggtgggg ggtgtgaagt ccatacacc ggaccagcag 161400
 ctgggagcac tgcttcagga cctccccaa ggctgtcctc ctccgaggac atcctagaac 161460
 attctgtctg gagatggtga ggacatctgc actttccctg ttcttagcca ccctcctctc 161520
 atccgctcag caaatagtga ttgagcacct gctctgtgcc taatgccagg aatctagcag 161580
 tgaacacacc gaaccaagcc ctgcccccc gtctcccatt ccgtgtctag aaagagtga 161640
 aagattggtc tgccgcctcc ctgtgcact cctgcccctc tcttcttaag atgaaggaaa 161700
 ttgttcaact tatcaagcaa gacagacctg ctgcctcctc agggagaaga cgctgcagga 161760
 aaaggcagga gagaagtcct caagtcacca cgacagcccc gegttegtg gccagctgc 161820
 gagggggga aggcgagagc ccagtggctg agctggagtt ttgggctcaa tgggtaattt 161880
 aaagcaatgg tgcgagaaat gaggattttg gaggtgtcc tcatagatga cccaggatga 161940
 ggtgggcaaa gaatccaatc agatgggaat tgatccaaaa tattatagta aaccctctgg 162000
 agctgggggg aggagtttag taatgagtt tagaaatggt gagtggcatc tggaaaccag 162060
 gataccagca ccgcccagga acagcatcta gagtgtcctc gtggatacac acagctctga 162120
 aaggggttca cagtgggaac cgggacacgc aaagcccccc cagtgaaaac tagggaaata 162180
 acaccagaga gccttcgggg agggaagcca gcctcactgg gtctaact ggcaaggtct 162240
 ggagacttca agacgagtga agagggttt gcgtgcccc gcaaaacccc actgtgggca 162300

gcagagaatg aggacttttg tcttttcctc aagtccccac caaatgaagg tggccagcaa 162360
ctcactagtc tttactcttg agctcactoc ccatccctc tcataactca cacctcggag 162420
gaggaggttt ttcttcagt aactcaaaag ccttcacatg ccccaacttag tccctgtgtg 162480
tcagagctgt cggggtcccc tgggocgttt cccagcgtag gagggacagg tgggcagtag 162540
gcaggagtcc accccagctg tagcttcagg cgtcactcct gccgaccagc gtggggagga 162600
ccctgcagc gtgccccgcc cccgctgac gggtagacct ttaacactgg cttcatctct 162660
gggatacctg ggaaggacct agagggtgag gtttgctggc gtctactcag ctgcctgca 162720
gttctcagtt gttttccaa caacacacca gcctccggag tgagaagctg gggaccctg 162780
ggaacttgag ggaagacaca gctgccgtcc caccaagggc tccaaggaaa gcctaaaggg 162840
gatgttctga aaggggtca gccctcagca cagaaaacag cagccccca accctaggac 162900
agcactgtct agctgtgtcc ctgccccacc ctagacctgg ccagcaacag ccccaccagg 162960
cggctctgag catgcggaga tccatccca tcccaccac agcgagttgc gggggggcta 163020
cctaattcct cctggctcat cagcttgcca gcagctcccc tgacactcag caccctct 163080
tgtgttctc tgtctccac gtggaagtca aaggtgctgg ctggtccag catgatgact 163140
ggtgcaagtg agtgaatgaa acagctgttc cagcctctcc ctccccgcta cccctccagg 163200
ctctcacaag tcccatctcc tcctgtctcc ggggtggcgtc cccaccctgg atgtttcact 163260
ccttctcatg ccatccctgt ctagagtgt cagactgaca ctggagccca gcgaggctca 163320
gctgtgctg ttaccgcag ggacggctgc tccgccttg tctgtggcc gtccagcccc 163380
agcggggcct gggagcgtct cccaaccctg ccaagctgcg atatcctgac acagggatcc 163440
gcgggactgc agtagatgga gaaggcgtct ctctggatga aaggcaatgc ttgtttcttt 163500
aaggtgtgtg ccatccggag tgtggtgaca aaggctgtga tggccccaat gcagaccagt 163560
gcttgaactg cgtccacttc agcctgggga gtgtcaagac cagcaggtaa tgcattgtccc 163620
gcagccctgt ggctcaccac tcagtgactt tccagttgta tcttagccc ctccatgtcc 163680
tgatgcccc gttaggaagt aacgtagcac ccccaaaaaa tcatcacact gaagttaact 163740
gctttggagt ttttaaattt ttagtaactt ggcattccta tcatgcaagt catacatgtc 163800
cattacggag aaattagaag ctgttgcaag ttggcgtccg tgcttataaa gccttttota 163860
tctgtgttgt taaagagaag tgggtcatgt tggcgtgcc aaggctgccc cagagggcct 163920
ggagacggat gogattcaag gocctggtgc tgtcctcaca ggccagctca ggggacatgg 163980
ctcttgaca ggctgaagcc tgttgatggt ctttctttca gtgtctctgg actctggctg 164040
ggtgtggggc tttcacagaa gctctcctgg cacctcccca gagagcccat gaggctgagt 164100
ttacccaag ggaggatctc aggagctctg acctgggacc ccacgtatat ggccagttgc 164160

ES 2 654 469 T3

cgggttcagg ctgacccttc tgtgatgagt gtgccctcct gtgtggcctc tgcagtcagg 164220
 ccttgggctc tgtccacgga gctgctccag ctctggcat caccactttc tcagattctc 164280
 ttccctgcca gtctgcagc tgcctgttg tccattctca tttcaciaaac ttccctgagc 164340
 acccattatg ccccgcagtg gccaggcctc agaggccacg atgacaggac actgctaggc 164400
 tccccaaagg cctgggtgac agatgcaccc accaaccact ggtgcacacc catgagggct 164460
 caggcacggg tgcggccgtg caaggtcaag ccgggtgccc atgtggtctc cgtggcgtcc 164520
 tcgagctccc agccacagcg cactcactgg ccaaagtgca aaggctgtca ccctgctggc 164580
 ctcaactcact gccacaaga ctcaactcct gagggcgccc gagagagggg tttgccagag 164640
 ccgacagttc caaaagtcaa atacgaacct cacgatgccc ttgggaaacc atgogcacc 164700
 tcaggacctt ccagcagggc cagctttgaa aagaaaggat tcccaggttc tatgcaaggc 164760
 ctccagcctc tccacctgtg tacgtaggaa cctcagaact gcactcacca agacaaaggg 164820
 catcatgttt gacattcact cctgaagcct tcgtttcctc agaggaaaca aaggggcagg 164880
 cctggggctg gggctgggtt ggcaaggccc tcaccctcct gcctttgctc ctacaggaag 164940
 tgcgtgagtg tgtgccccctt gggctacttt ggggacacag cagcaagacg ctgtcgccgg 165000
 tgccacaagg ggtgtgagac ctgctccagc agagctgcga cgcagtgcct gtcttgccgc 165060
 cgcgggttot atcaccacca ggagatgaac aactgtgtga ccctctgtcc tgcaggattt 165120
 tatgctgatg aaagtaagtg gcttgtttgt gggtaacaaga actgatgagc cagccccaac 165180
 tttctgggcc cgtgtcctct ctccagggag aatttcccag ccttctgctt ccgtgtattt 165240
 tgttgtctg agtaaggact ttgaacaggg aaggaggcag agatgatgaa atcaaagcac 165300
 ccagacctgt tagttaatag cacttcccc aagacctggc caggagaagt tccaagtgat 165360
 gctgagagac atcctggctg tccagggaat ttcaccacc tgcaacagag tcaacgtcca 165420
 ctactgagca agggcagaga ggtggctagg gccagccact cttgaaactca gtctgatttc 165480
 aggtatcaga agaggaggtc ctgctgtctg tgctgtaatt tctcctccag gaaagactat 165540
 gccatcggct tctctgtaac acaggatgtg tgcgctgggc gtgggtcagg gtacatggga 165600
 ttggtggtca gagctggggg agagccctcc tcggcagagc tgcggagatg aaattgggag 165660
 tcagatgtgg gcggaagggt tgcagacctc cagacatgaa aaggagctgc tgaccaacgt 165720
 cagttgggct cgggaaggat gggttgtct ttgccgggca tttcacaggt ggcaaccgca 165780
 ccctgaaca ctagacagc agtgttttcc tcgtcttaca gatggggaat caaagctgag 165840
 caggggcaaa ggccacaact agtcatgatg gaggtgggac tcggactcag agccgcaagg 165900
 ccaggtgtot tgctgtcca ggagggtggg ggctggacag gagttgtagg cccaagacc 165960
 catgccatgt tttcgttaatt cgcctcgccc tgggagacac aaaagcaggg cttgggttaa 166020
 attgacaggg gatagttctc aaacacatta aagaagctac cgtttggcac tcgtggtctt 166080

ccaggtagca ggcctcccca cggccctcct ctctgggccc ttaactgotca ggatgggtca 166140
 ttgatccggc ctgtcatggc actgcccgtta ccctgtgga caagaccag caaatcttaa 166200
 aagacgtata aagccatcaa ataacaagac accccctttt tttttttttt tcgagatgga 166260
 gtctcactgt ctcccaggct ggagtgcagt ggcattgatct cagctcactg caccctctgc 166320
 cccttgggtt caaggaattc tctaccaca gcctcccagag tagctgggct tacaggcatg 166380
 cggcatcacg cccggctaata ttttttgtat ttttagtaga gatgggggtt caccatgttg 166440
 gtcaggctgg tctgaaactc ctgacctcaa atgatccatc tgccttggcc tcccaaagtg 166500
 ctgggattac aggtgtgagc cacctcacc gcctccagact ccctttagcg gggaaacaaa 166560
 aagtcatgca agacacattt cacagccttt gcaaaccgctt gccctgggct gccagccaga 166620
 cctttgcaaa ggacggaggc gccttcatcc ccaccccctt cccaagggca cagttggccg 166680
 cccttcttca ccccgacatc ctcaactcagc acctgcttta tggcgtatga tgccacctgt 166740
 gggggccctg agggggacac gtgcagggtg ggcaagcagc tgttagctcc caggcccaga 166800
 gcaccccagc cacttaggag tgggtgcatgg tgggtgttca tgaggcgcca acccagataa 166860
 taagttatga cattgcaggt gggagttggg gtgacccaaa acttcccaa gaggcacgat 166920
 gactcgccgt aggttctgt ctaccatct agagcagcca gatcttcata cataggtttc 166980
 cctgagaaaag caccgtggtg ggcaagcggc agcctcagge tctccacccc ccacctgccc 167040
 acaccoggcc actttcatga agatttccac ctcggttaaac tctactcagc ccaccaggaa 167100
 ttggcctcca tcctgttga aataagcaga accacctcag aggcctggtg gttgtctgag 167160
 gaccgttttt acctcagaaa ggggaggtga gaattctgtg accccacacc aggtacaagc 167220
 ggctctggc tgctttattt ccaccattc cggaggtgga ctcggggaac agcccaccog 167280
 caccoccgct ttgaaatgcc gggggcctgc ttgcccagat ttcattcctg tcagtgtcgt 167340
 cccttctctt ttcttatctc gctatttttc tccaggtcag aaaaattgcc ttaaatgcca 167400
 cccaagctgt aaaaagtggc tggatgaacc tgagaaatgt actgtctgta aagaaggatt 167460
 caggtaaaaac cccctcgaaa cctgaggaat gtcagggcgg tggcgtgct tggagtgtgt 167520
 tatggattta ccacgttggc gcatttctcc taaaagctga actgtcagag gcccaaagcc 167580
 attgagggtta aagattccga gtcctggaaa tcgtgtgtcc acttaggatg gaaagggaga 167640
 ggatgggcgg aatctctaca ttttacacia catgggcgaa ttgggcaaag cagcacttga 167700
 tcacatcacg tacagcacag ggctgtgccc agatccgcct cctttcgtc cagcaacctc 167760
 acctgetcca gttcccctcg ctgtctgggc cggggatggg ctgtagcggc tcaccacccc 167820
 tctctctctt gcacccctcg gtcttctctt tttctcccag ctctgacat cttcacggct 167880
 tctgaggggt gctctttacg ttctgttcc tccctgttca tcaggctcag ccccataaag 167940

ctcagcatgc attttcttta aaatcattct actgggtaa tgattgttct tggaatattt 168000
 tgaatgttt cttcagocca tttaatgcaa ccaaactgca tttaatgcaa tcaaatatac 168060
 attacctgtt cctccgaatt gctgtctaaa atcttagaac attctgttca aaatTTTTTg 168120
 ggggacactc ccatagtagg gagactagca ccatgggccg cactggaagg atcacctcat 168180
 gtccagatgc aggttctgat gcagcaggtc tgggcagagc ccacgactct gcatttccgc 168240
 aggctggcag tggtgaggat gctgcggtcc aggcagggag ctgcttttgc agggtgagge 168300
 ggtggagggc tgcaacacac cccagcccc gtctcccttc tcaaagtctg tgaggactgg 168360
 aattctccat agaagaagtt tctTTTTTg agtaaagaac aaaggaagaa aacttactga 168420
 gcatatcttc tcttattoca ggggcttgc ccagtgttgc ctcatTTaat ctttgacgca 168480
 acctgtgaag tagacataat tcttactgc attttacaaa caggggagat gaagtttccc 168540
 caggaggcac tatgctactg ccttcatttc cttcagcctg cctctttctt ccagatcaga 168600
 gtactgggga gaagaggacc ccaagcagct aggagtcag gagaggggag gcaaagcaag 168660
 gctccaaaag tcatgcatca catctgctgt catttaaacc tgttggctgg acaaggcagg 168720
 attaggagtg aaaggatgaa ctggcccagg aaagggatcc cccaaagata aaagagttgg 168780
 aagaggaagg aggcattccg ctggcggcct gggagaggcc agctttgatg tcccaggctc 168840
 tgcaggtcag gcagcccagg agtggatcct caaccaggc tggtagctgg gggcatcagg 168900
 aagaggaggc tctgtgttcc cagctccctg gaacctgcct gtttcccagc agagaagtgc 168960
 tgaggggtcc ccgggaatgc atttatgcat ccogtcccat cctgtaggag agggaaatcg 169020
 gatactcaat gtaggaatgg tgtgctaaag agaaaacgcc tcctgtcggg agccccgcca 169080
 catagaggca gtgcttccgt cactgacgag ctttcagaga ggcgtgcaa ctccagacgc 169140
 atcgccagcc gtcagccaca gagagcttcc gtttattgcc caatatcctc ttaagctgtg 169200
 acttctaate actgcagtca tgttaaagca gcaagagagc agccgagccg ccgctctgg 169260
 ccctccatct cttcaggggg atcaacacag gaaaggtttg caggggagtg tcagttataa 169320
 agacatgatt taactgccat tcgcagtggg catggcacca tgaagaggaa gggcgccggg 169380
 tgggtgtccg ccatctatgc agaggagctt gccaacatac agacgtcttc ctgctaaatg 169440
 caggtgtaag agataggaaa aaccagtgtt ttctcctact ctcacacaca aaatacaaca 169500
 cacttccct ctggtagcca aaacgtgtgg gtttttcccc acacaccaag cagttctoca 169560
 gtgaaccgta agatatacgt aataaatata tagctcagge tgaacgcagt ggctcacgcc 169620
 tgtaatcca gcactttggg aggcagaggc aggcagatca cttgaggcta ggagttcgaa 169680
 accagcctgg ccaacatggc gaaaccctgt ctctactaaa aataaaaaaa atagccagac 169740
 atggtgtgac acgcctgtaa tctcagctac tcgggagget gaggcaggag aatcgcttga 169800
 acctgggagg cggaggttgc agtgagctga gatcgtgcca ctgcactccc acctgggtga 169860

ES 2 654 469 T3

cagaatgaga tcctgtctca aaaataaata aataataaat aaataaatag ctcaattctg 169920
 acgctactag atgtgtcaga tcctacaaat tgagggctca gcccaagact gccccacttt 169980
 gatgtcaatc acgagtccca catggtagcc tgtgcttctg agtgaccagc cataaatcgg 170040
 acttgccatg acccctcctt gggttcgatt aattggctaa agcagctcac agggaaagac 170100
 tttacttaca tgtgcccatt tattacaaag gatatggcac acagccagat gaagagatgc 170160
 ggaggggtgag gtttggaaag gttgagcgcct ggaccttcca tccctatggg gctgggctgg 170220
 gctaccctcc caggatgtgg ttgtgttctt gttcaccacc ccagagctct ccaaaccctg 170280
 accttttggg tttttatgga ggttttgta catagccatg attgattaca tcattggcca 170340
 ttgggtgatca attcagcctt cagcccctct cacctcccag gaggggaagtc agagtagtag 170400
 ggctaaaaat tccaaagctc tgatcaatgg ttggttccct ggcagccagc ccctgtctag 170460
 aggctgcccc ggaacccccca gctatcagtt attaaagaca tttagcactt tgataattcc 170520
 aagggtttta ggagctgtgt gccaggacaa agaccgaaca tatatttctt tttttttttc 170580
 tttttctctt cacatatttc ttattataaa tcccagtgtc atagcaggag tctccgggtc 170640
 tgacagatgc accccagagc ccttgctcag tatggcaaac ccatctagaa catgtacgtc 170700
 acagactgta cacagtataa tctcaggaac taaagagata atagtaggtg atattgattc 170760
 aactgctgt gtgccagaca ctgaaatggt tatgggtatt agctcattga gtctccaag 170820
 caactttatg atgtagaaac caattaacag gaagggaaac agatgtagag gggctggctg 170880
 gcttgcttgg ggtcgaacac tgggaaggtg gcagaagcca tccacgtggg tggcttagct 170940
 cagcatctgt gtctctgtcc agcaactcggc tggctggagt gaagtgaggg cacaaatggg 171000
 gogaaagagg aaggtagggg ctgcatctga caggcctgct ggggctccag agggcgtctt 171060
 atttcaagtt cattgcgaag ctgcagaagg ttccaaggtt tcaagcaaga gaggcaagag 171120
 cgggttgggg ttcagggcca gccttgtagc cgacagcccc gtcacaagcc ataaatgcca 171180
 aacttcaag agggacttga cactgagact gagctagcgt gccaccagtg atgaccaca 171240
 cagctccact tctcttcatg gggtttgat tcgagttgga gaaatgacag taagaaaaag 171300
 ctatcactgg gtcaaggacg gagcctggcg cctgctgcct ggtgatggga gctttgcttc 171360
 ccagggcctt gtacccttc ctgctgggccc cccagcggac tgcgggatgg ctttcccagc 171420
 tttccttagc tgagaacttt cggtgacaca aagaactgtg cctcagccac ttacatctcc 171480
 tcttgggaaa ggtgctagag ggcaagtcatt aattagactt ttggaatgga tgtggaaatc 171540
 tgctctttc ttttcaacag ccttgccagcgg ggcagctgca ttctgactg tgagccaggc 171600
 acctactttg actcagagct gatcagatgt ggggaatgcc atcacacctg cggaaacctg 171660
 gtgggtgagt tcaccgcctg cggaggcctc gggccagcgt caccacaagcg taggctagct 171720

gccttgaacc cgagaaagcc ctaggacttc gtgggcttct gcatttattg cagcattaaa 171780
atgcaagggc aaaacaaggt acaaaggccc taccagggac tgggggcccg gagagtgggg 171840
atttaatggt taatggttac agagtctcaa cttgagaaat gacaattggt ctaaggatag 171900
atgctggcaa tggttacata acagtgtgaa tgtacttaat gctgctgaac tgtgtactta 171960
aaaatggctg agatggtaga ttttatgtac attgcagtgg ctcatgccta taaccccagc 172020
acttagagag gcagagatgg gaggacagct cgagcccagg aactcaggac cagcctgggc 172080
agcaaagctg tgagaccccg ttctccacaa aaggaaaacg ttttgttga aatttttttt 172140
aaaacatgt ttttaaattt gaaacaaaat cccaaaacaa tgcaaaggcc cactttgaac 172200
acgcagcctg aggttctcat tagaaaccca gccaggcagt ggcttatttc agatggggaa 172260
agggataaga gatgctcacc actcataagc catottgtct cagagctcag ctcttgctgt 172320
ggaacggcgc ggacagaaac acaacacccat aaacattgag agggctttgg gagaggcggg 172380
aatggatcca ggtggggatg gggatgtttt caaacatagc cttagttctt tgtgcctatc 172440
ttcacttatt ttgaacattt tttcaaagag gaaaagaatt ctataaacia ttttacctgt 172500
attataattg cccacaaaga tgatggcaca gatgtctccc aggcacagtt tttatgcaga 172560
atagcagaga attcattcat tttattggat tttgttttgc agagctattt gcacagtaag 172620
ttgaagtgca ccatcagtct gtgggctcgg atatgttttg ggtaagttt tctcctctct 172680
ccttctgtc cttgggtactt tggtcctttc taagaaactc acatcatatg agctttttct 172740
gcagtaatac tttagaattt aagtctctac tggccgggca cagtggttca tgctgtaat 172800
cccggcactt tgggaggcca aggcgggtgg atcacctgag gtcaggagtt caagaccagc 172860
ctggccaaca tgggtgaaacc ccatctctac taaaaatata aaaattagcc aggtttgggtg 172920
gcaggcgcct gtaatcccag ctactgggga gggtgagaca tgaaaattgc ttgaaacogg 172980
gaggtggagg ttgcaaggag ctgagatcac acccctacat acttcagcct gggcgacaga 173040
gtaagactct gtcaaaaaaa aaaaaaaaaa aacagaatta agtctctgct aaaccagttt 173100
ccatgatact actgtgcctc agaaatcctg cagaatgggc acaccctcc ccacgtggcc 173160
ggccatgagc accccatgca gctccctgcc gtatgtcctg gaatagacag gcoctgatgaa 173220
caaggctgtg gccaaaggcca gtgtcctcct atgattgcca ggctgacctc agaccacca 173280
ggggagacat gtctcctca gttccctcct ggggcagccc tcaaggccac agtgctcagc 173340
atctggatgg gttccacccg ctggcagctc agcagatttc cccagcagtt tgctgtcgc 173400
ctttttgtct attattttta ttatttcttt gacttattta gccagatgg attaggcagc 173460
atcactgatg ttgcttattt aaatttcgta gtcacttgaa tccataacat tcaggcatac 173520
agttttgcaa ctctttgatt tcaataattc acttttcttt ctttgagtcc ccagattgcc 173580
tgatggcaaa aagctttata ggtcccttg gaattctcat ctcaaaccag tgacttctcc 173640

atcaacttcag ctattaaatt cattggtgag caggctcaca gctctggggg tctcccoctgc 173700
gccccatgoc ctctggcctg gggttctttc taagctoctg ggaacgtgta catctatccc 173760
ctggcagcct cttgggagag agacctcatt ttctctctct gactcactgg aggcttcttg 173820
ttocatgtca ggtgtggacc tcattggagg cagctgttct cagctgcta ctctctgtgc 173880
cctgggagacc caggcccacc tggcattccc ctccctgttc ccattcagtg accactgctg 173940
tccaccaccc acccaggggc ctgggcacag tctgggggag ggtoggagt ccaggatgagt 174000
gcttggggta gggcatggcg gaatctgtcc ccacccttgg ctcacagtgc cccagtgcac 174060
ttggcaggca actogatoga gatgagctc tcatcctcct gactccaggt gccccgtgtg 174120
tcctggcatg gaggttgtaa tccttcgggg ctgctggcac agctgggta atgcagtggc 174180
ccogtgggac gogacttacc cacctggggc atggcatgtg gattagcagc tgacagcctg 174240
cagggcacac acataccaag ttgccccgca gtgccccaaag cacctgtgac ggtcagccct 174300
caagcatgag cgtcctgtgc ctgagacggc actacttgaa acagcaaatg agaaacacca 174360
caacagacca agagagattc aaaagaaagg aaaacgcttt ctgttttagt ccctgtcgtg 174420
gcacattctt ccagctttct gaacaaaggc tccatgtttt cactttatac tgggccccgc 174480
aaacaacata gcaggtcctg tataagcaca gcccgttctg ctcttattgc tatgattgtg 174540
ggtgctttta aagtgttcaa agtctataga gacttgcgac ttaatggaat ccttaaaga 174600
ctttcactga gttatgaaat tcatatttt tagtagttga gaaaataggt cgcttagaaa 174660
atcaaccac tttaacagct tttttattgc ggtaaaatac acatcacata aaatgtacca 174720
tcttgactat ttttaggcat acagttcggg ggcattaagt gaatttacat ttgtgtgcca 174780
ccatcgccac cacctccaaa taaatgtgtt ttaacaactt tgaagcttaa tacattgagc 174840
atgaaactta agtacaaaca agaatgagct ttctttocca cttgggaggc tccacaggtg 174900
ttaaggacce tgggtgctgga ggaaggatag tggggaagac gggttcagca ggtgaggcgt 174960
gagaggtaca acggcaggcc ctgaacagct cccaaacccc actcagagtg gcaccccgcc 175020
tgggtgatga gaccaccca ccagatgctc ccagagacca gtgatgggga ggggcggcat 175080
tggccaaagc ataogagcag cctctgctcc agaacaacat aaaccagaca gactccgcc 175140
ccgggggac agctottoca ccgcacotca ggaagagagg gagacacctg ccatgaagac 175200
ggtggtctc aagaggcccc ttgaggtccc tacatctgcc tctgctcaa aaccctgtgg 175260
ccttctggc ttcaactctc ctgactctcc aaggaggagc ttctcctgca ggagctcaga 175320
atccctccc aggettacgg ctgtggttct gaggtgtgaa gccagccca gagcccaggg 175380
ccttgtgctt gagccctcca ggctccgaa cctctgcaa gggattttcc cttgatgcag 175440
cgagaggccc catctgagtc cagagcagac tgcaaggcct cgatctgca ccacaatcga 175500

actgaagcag ctgtgaggag gtttaacctg gcattgtgat tatcatagag cccctgagat 175560
aatctcctcc ctgcctgtaa cccctcctcc tgctcagtcag tgactacttc actgccccctc 175620
tctgacgtcc catcagttgc tccctggaga cacctggccc agaggaggtg ctatctagtc 175680
aactagtcca acatctgacc caggtcgaca ggtcctcctc ggacctgag ccaacctgaa 175740
ggttttcctc catgactcgt ggccctttgc tcagaactgt tgtgtcttcg agtctctcct 175800
ccctgcctta taaacctta gtcttaggca tttgtttctc tgttgttgaa aacgccctgg 175860
ctgtacacac caaacacctg tcaaacacct tcccaaagat ctctctcttc atcttcccc 175920
gtcatcttct acagcgttct gtgcaatgga agggccacaa acgcaagcca cgggtgcaat 175980
ttgaagttgc ctagtaacca tatcttaaac agtcaaatga aacaggcaaa aataatttta 176040
gtaacatata ctattcaacc taatgtgtct aaaatattgc catttcaaca tgtatccata 176100
caaaaaataa atgagctgtt ttatattttt tatatgaaga ctttgccact ggatttccaa 176160
gtgttcaggg agcagaggtg ggcttaggcc tgttggaac agggccctc atcgtggcac 176220
ggccagtggg caggtgtgct cccctcgaga tcatctcatg cctcgatgtc cccgtctgtg 176280
aatgggtgat ggcgatgcc acctcctggg agtgggtgag gacggcccag ctcacagaac 176340
ctgggaaatg gcagctgtgg tgggtggcctg ggggctcctg aatggtacct ctgatctcac 176400
aagggcctga agcaggcctg gggcatggtc ttctgccagc catccctgat acctgcttct 176460
ttcctgtgt ctctcagggc caggcagaga agagtgcatt cactgtgca aaaacttcca 176520
cttccacgac tgaagtgtg tgccagcctg tggtagggc ttctaccag aagagatgcc 176580
gggcttgccc cacaagtgt gtcgaaggta cggctcctct ggccggggaac ggccagggc 176640
tgtgtccagc aaaggagtgc ctggagggca gagtctggca gcatcttccc caggggcccg 176700
ggagggcatg ttgcatcacc ccactgtgga caggagccca ttacagagc tgctgagggg 176760
ccttcgtccc tttgttctact ggatgcatat ttgttgggtc cctgctgtgg gcagacaccg 176820
tgcagcagcg ggataagatg ggaagcagaa tagcaaggtg ctcacacccc attggtggac 176880
tacgggggac gtccctgcc atgtcgcgct cagcatgcat cctttgcact gtcgataatc 176940
agagaaacca tgttttgggt taaaaaaaaa ttttttggga gacacactct cactctgtcg 177000
cccaggctgg agtgcactgg tgtgacctca gctcactgca acctctgcct ctgggattca 177060
agcaactctc atgcctcagc ctcccagta gctgggacta caggcgtgca ccacaatgcc 177120
cagetaatth ttgtttttgt tttcgttttt tttgagatgg agtctcgcct gtcgcccagg 177180
ctggagcgca gtgggcgatc tcggctcatt gcaagctccg cctcccagat tcacaccatt 177240
ctcctgcctc aacctgccga gtagctggga ctacaggcac ccgccaccac tccccactaa 177300
ttgtttgtat ttttaataga gaccgggttt caccacgttg gccaggtgg tctcgaactc 177360
ctggcctcaa gtgatccacc cacctcagcc tcccaaagtg ctgggattac ggggtgtgagc 177420

ES 2 654 469 T3

caccacacct ggcctaaaat atttttttta gttagatact tagagaaatt aaaaagatcc 177480
 tgacaatttc ctcaattctaa agctgttctc tgcacagtcc acgcacatct attttcaccc 177540
 tccatatact cctcttgtgc ttctcccat gtgtccctcc acagagtcac cattcttatt 177600
 tgatggccct ggacccttct gttgttgac atgagctgtt aaaggaggag ctgtttgctc 177660
 tggctctctc tttctggtc gaatattgcc ctatgttggg agatcatgaa ctccaggacc 177720
 agaacagggc agggcaacct gtcttattca ggggtgggagc aacattgagg agtttgaagg 177780
 gacctgtgag ggtgtgacga tggggtgagc tgtgaggggt gacgatgggg tgggctgtga 177840
 ggggtgacga tggggtgggc tgtgaggggt gacgatgggg tgggctgtga ggggtgtgacg 177900
 atgggggtggg ctgtgagggg tgacgatggg gtgggctgtg aggggtgacg atgggggtggg 177960
 ctgtgagggg tgacgatggg gtgggctgtg aggggtgacg atgggggtggg ctgtgaggggt 178020
 gtgacgatgg ggtgggctgt gagggtgtga cgatggggtg ggctgtgagg ggtgacgatg 178080
 ggggtgggctg tgaggggtga cgatggggtg ggctgtgagg ggtgacgatg ggggtgggctg 178140
 tgaggggtga ccatggggtg ggctgtgagg ggtgacgatg ggggtgggctg tgaggggtga 178200
 cgatggggtg ggctgtgagg ggtgacgatg ggggtgggctg tgaggggtga cgatggggtg 178260
 ggctgtgagg ggtgacgatg ggggtgggctg tgaggggtga cgatggggtg ggctgtgagg 178320
 ggtgacgatg ggggtgagctg tgagggaaagt accaggcgtt agcctgcttt cacagtgcta 178380
 aaaagaaata cctgaggttg ggtgatttat aaagaaaaga ggttgaattg gctcacagtt 178440
 ctgtaggctt cataggaaac atggcgccag catctgccca gcgtcttcac tctgatggc 178500
 aggtgaagca agggcagcac atcacatggc aatagcagga gcaagagagg gaaggaggcc 178560
 gggcacggtg gctcacgcct gtaatccag cactttggga ggccaagggt ggcggatcac 178620
 ctgaggccag gagttcaaga ccagcctggc caacatggca aaacccttc tctactaaaa 178680
 aaaaaaaaaa aaaaaaatgc aaaaattagt tggacgtggt agtgtgtgcc tgtaatccca 178740
 gtcttacagg aggctgaggc aggagaatcg cttgaaccaa ggaggcggag gttgcagtga 178800
 gctatgatcg caccatgcac tccagcatga gcgacagagc aagactccat ctcaaaagaa 178860
 aaaaaaaagt caggagttgc cacacacctt taaacaagca gctctcacat gaactcactc 178920
 atcaccaagg ggatggtgtg aggccattta tgagggatcc accccatgat ccaaaccact 178980
 cccaccaggc cccacctcca aactgggga tcacatctca tcatgacact tggaggggac 179040
 aatgttcaa accatatacg ggggcttccg tctgaaaaag actgaaaatg agggagccct 179100
 caaaggcttg tgtcagagca ggggaggggt gccatggct ggctgccagc tgggtaccga 179160
 ttcaccacac agtggggtct gcctccagc ctgtgtgtaa gaaccactgt gggttgtaac 179220
 ctattcccct agaacaag ccctacagtg agcccatgag ggaccaccaa gcccttgcac 179280

ES 2 654 469 T3

ttgtctgacc cacagcagag ggacctggtg gcggttacgt atctcggcaa gcatcagccc 179340
 cttctactgc gttgctgtaa tggaggaaac ttgccacccg cttgcaaggt gcagccttgc 179400
 tgagtctgac acggggccct gggcacagtt gtctgaagtt aaaccttca tggtaaccag 179460
 tcagctgggt ctcagataat taaatatagc aatccaggga gaacttgga taaacagtg 179520
 ataatcactt tcatttgtca aatgccctgg atttcagggc atgctgatca tgcccacagc 179580
 tgtgcaactg gacctctgca ggcagcccca ccgcaaacct ctctttgccc ctcaggaggc 179640
 agcaggcggg cagccccacc gcaaacctct ctttgggcag tggaggacag gagtttcctg 179700
 ggtacttggt cccagtgtag gggcagcttt cggccctgca gaggtgaca gtgctggggc 179760
 tgacacaccg ggtcttgtag aagcaccccc caggaagagc gtcagtgtgg acgcctccca 179820
 aaggaagcaa ggccttggtc cgattggttc tgcggggtct ctccccactt ggacagcctg 179880
 agctgagaac cacaggcatc ctccaggccc cagaatgctg gtggacgccg tggccgtccg 179940
 ctgctgctgt gccaggcagc tccgagggag catgtggcca gaagggtgc gttggaacat 180000
 gcaggtcagg acgcagccct gctgggttgg caactgcagg tggaaagcca gggccgacgc 180060
 tgagaacaat gcctgataag ttccctaaga gaggggccga gggccgacgc tgagaacaat 180120
 gcacgataag ttccctaaga gaggggccgg acaccctcaa gacctagtga gaggaccag 180180
 caagagccag cctggacaac ttggaagaaa aacaggcctc tgtggagtgc ttgccagcgg 180240
 gggaggcaaa ctctcatgc cctggccctg cctccacttg cccccaggct cagcgggggc 180300
 agagactccc aggggcacag cttgaagggg cagccttct gccaatgccc atgctgcgtc 180360
 caggctggag catgaaagcg tcagtcttct gcatccact cctgaacagg caggaggctg 180420
 atgggagtgg cctctgcaag ggagcagggg cagagggctg catccggcat ccctgtcctt 180480
 ccagaatgtg gcagggcaaa gcggccatgg tgtttggggg aaaagtaggt accatagatg 180540
 gttgcagaac cagaagcatc ttaaaagcca ccctgccaa agctggtgct gcccacgagg 180600
 acccgtgct gggcacggta atcctgacgg aaagcaggag ctacacaggg tctcccaggg 180660
 agagccgtct gcactggcct aacggggacg ggagcatcac ccactcctt gagcagcatg 180720
 gtgatggatt atttcccag acctccagag gagagcccag cctggccacc accttgcctt 180780
 gaacctcgtg agacctagg tggagagccc agctgcacct gcctggactt ctgcctgcat 180840
 agcggggagc cgctgagtgg gtgttatttt cagctgctga gtgtgtggca acctggttag 180900
 agcaatggaa aaccgaggcc cctgccatcc tgctgagctg ggtgaggttg tatttgaaga 180960
 agcaagcaag ccgtaacctc ctggctgtcc accgcagcgc gctcctcacc acagttcttc 181020
 actgatgaag cagccctcag ccgtggcctg ggggcaactg gccctgggt cctccagacc 181080
 actgacatct ctttaaatga ctcagctcgg ccctggttct cgtctcacca gtggcattgt 181140
 ctgtaagaga aaccagaggg tctgtgggga aagtcataac ctgtactggg gcatcaggg 181200

ttggtggctg gggcaccaga atgtgcaagg gcaggtgtgg ggagggggca gcatgatggg 181260
 ggcagacca tggggcttcc cacaagtgca caaccccctc tggcaagtcc tctaacccca 181320
 tcctttctc tggggcggcc tggatgggaa tattagaaag gctcgtgggt gtgagtttg 181380
 ctgtggggtt tacacattta caattacaga ccaagggctt gagctctagg ctgagcatcc 181440
 tcagacacac taggaataaa acccacctcc caccaggct gaagcgatgc tgcacctggg 181500
 gctccagagc agcggagtcc gtggtgagac cagaccccat cagagggctg ctctgcaaag 181560
 agccccacga ggaggcctgg tgtctgagcg tgggaaggct tcacacagca gggaggggac 181620
 atctgtataa agcaaagaac tgccccccag ggaggcccag gcatgagcac acaaagctc 181680
 caagcoctgc ctatggggcc tgttccacco ttaactggca acaatgggga ggtgggcagc 181740
 tgatgcaagc actgtggaga ccgagtcacc gggctctgga ctgaggacag gcagcagcat 181800
 agccggggtg cactcacggc cccaggatgg gaaacgtgct ccttcaagca ctcggcccg 181860
 atcggcaagt gotttotgta gagggcacia tggtcagtcg ttcaggcttt tggggccaca 181920
 ctgcctctgt cacagctact cagctcagcc actgctacac aaaagattgt caatgaatga 181980
 gtgtgactgt ggtccaggat aaatgctgga tgtggccctt gggctgtagt gcaccaaccg 182040
 tccoctgagg tcaogtttac cctgcattag aaatagccct ggctggtgtc catctctgcy 182100
 caggctgggc caggaccgtc cgagaggggc aggaattgtg gggcatctct cccactcccc 182160
 gagggtaagc aggcattggcc acatataggt gacagcagcc ttctggtcag ctcgagtcag 182220
 gtgtgtcaca tccctgggtg gagtctggcc tggaccccaa gcctacagcc atcgcagccc 182280
 ggcagccgct ggagagagaa gactgacaca gctctgggag ccgtgtggtg gggtaggggc 182340
 tgggtgocag ggcccaggag ggtgtccagg tgagctgcyg gaagcctcgg aggcctggcc 182400
 cctgatcctg ggcttgetcc tgccaactgg ccatggctgt ctctgccctc ccagggcaat 182460
 agtgaggtca gacaggagaa aagacatgca gacactcagc cctgtgtca gggaatggtg 182520
 ggcgacacag cctctccaca gaggaccgag gctgaggggg tgggaaggag gtgcaggag 182580
 gtgagggttc tgggaaggga gcccgagtg gtggagcctc tccccagac ttcagcagga 182640
 acggtatctt cccacaggtg tgacgagaa tgcttgagct gtgcaggctc cagcaggaac 182700
 tgtagcaggt gtaagacggg cttcacacag ctggggacct cctgcatcac caaccacag 182760
 tgcagcaaag gtgagcagca gctgggttac cctggggctg cctgtggagg agctcagctg 182820
 gccagctcgt gctccaaaga gaaaagcaaa gccacatagg catggcggct ccacagacag 182880
 gogttogtgc cctgatccg attgactgtc tgggattcct ctgactgata tggaagacag 182940
 ctgocctgtc tccagcttc cctctaggcc tctccatcg atcagagagg catcccagcc 183000
 actgctgac tgtttattga gtgactccta aaaatgattt tgtccttgta ctggtccac 183060

ES 2 654 469 T3

tgccatgcca taggccgccc gtggcccgga tgtgacgaca taccataaaa gaagcctgac 183120
 ctgggggggtc aaagccagga agcctggagg gtctctgctc aggacgaggg ggacagagcc 183180
 cagagtagag cacacgctca gcagcagcaa tcccagctct gcagggatcc agcatggacc 183240
 tgcattctgtg ctgcaggaga gccctggctc tgccatagga tggggggacaa ggacaagttg 183300
 taaaaacaga aacttaaaag ggcaccaaag ctaagtgcc agtttgggaa ttccaggcac 183360
 caaggaggggt tggcaggact cgggcctgga ggtgcagtgc aggagtcatt gtagacacac 183420
 gggcagggaa gggggctctg gccagcaag cagcaggggtg gagccacatt ctgacagcca 183480
 ggagaggaag gctctctgct ccagtgtcca gggtcagggc aggtggtcct tgggtatgaa 183540
 gctggcactg gccctgtcca ggcagagcat ggagcttgtg gagggcctg ggatgcctcc 183600
 ttgccttgtt actggttatt atttttggg ggtggcggga gggttgtcta attatgtccc 183660
 ttcaaaggcc cagaaactac ttctttggga agtcacctgc ccaggttatg tatctagccc 183720
 aaaaaagtgt ggttgccact ggagggcctc ccaggtccac ggatgatgca tcoctcaaagg 183780
 cctcttcccc ttgctgcagc ggtgtcctca gcaagtcctg tccacggcgg ctcocttccc 183840
 cccatcccca ctctccctg tccgcccct ccaccctgga agcagcttc attcoctcct 183900
 gcctccaggc ccgtcctccg gcctccccta cagtcttct cctaagctcc actgccagca 183960
 gttgtccaga aagacaggtg cacatgtgcc ccacaggccc aggctgggtg ttctcctgag 184020
 atccctccca caccaccccc acatcctgct catgaatccc cttgtcactg agactcagca 184080
 agagcccat ataccagtgc cctcccgcca cacagggctc ccagagtcaa gtgcattgca 184140
 ggagagggggc ttcaagggtt gccatcctgc tgcccacctc tgtctgtgtc cctcttggcc 184200
 agggcaccac tgatgcccag catatgtgga atgattgaaa caatatttat ttatgtattt 184260
 atttatttat ttttgagacg gagttttgtt cttcttggcc aggctggagt gcagtggtcat 184320
 gatctcagct cactgcaacc tctgcctcct gggttcaggt ggttctcctg ctttagcctc 184380
 ccgagtagct tggattacag gtgcccacca ccattgcccag ctaattttta tattattagt 184440
 agagacggggg tttcaccatg ttggttagac tggctcctcag ctctgacct caggtgatcc 184500
 acccaccctg gcctcccaa gtgctgggat tacaggcatg aggcaccgcg cccggccttg 184560
 aaacaatctt cacaggcacc gaagactgac ctttccctct tttgccttc ctgatgcggg 184620
 gcccagctg acgagacatt ctgcgagatg gtgaagtcca accggctgtg cgaacgggaag 184680
 ctcttcattc agttctgctg ccgcacgtgc ctctggccc ggttaagggtg cctagctgcc 184740
 cacagagggc aggcactccc atccatccat ccgtccacct tctccagac tgtgggccag 184800
 agtotgtttc aggagcggcg ccctgcacct gacagcttta tctcccagc agcagcatct 184860
 ctgagcacc aagccaggtg ggtggtggct cttaaggagg tgttctaaa atggtgatat 184920
 cctctcaaat gctgcttgtt ggtccagtc ttccgacaaa ctaacaggaa caaatgaat 184980

ES 2 654 469 T3

tctgggaatc cacagctctg gctttggagc agcttctggg accataagtt tactgaatct 185040
 tcaagaccaa agcagaaaag aaaggcgctt ggcatcacac atcactcttc tccccgtgct 185100
 tttctgcggc tgtgtagtaa atctccccgg cccagctggc gaaccctggg ccatcctcac 185160
 atgtgacaaa gggccagcag tctacctgct cgttgcoctgc cactgagcag tctggggacg 185220
 gtttggtcag actataaata agataggttt gagggcataa aatgtatgac cactggggcc 185280
 ggagtatcta tttctacata gtcagctact tctgaaactg cagcagtggc ttagaaaagtc 185340
 caattccaaa gccagaccag aagattctat cccccgcagc gctctccttt gagcaagccg 185400
 agctctcctt gttaccgtgt tctgtctgtg tcttcaggag tctcatggcc tgaacgacca 185460
 cctcgacctg atgcagagcc ttctgaggag aggcaacagg aggcattctg tggccagcca 185520
 aaaggtacc c gatggccaa gcaattctc tgaacaaaat gtaaagccag ccatgcattg 185580
 ttaatcatcc atcacttccc attttatgga attgctttta aaatacattt ggcctctgcc 185640
 cttcagaaga ctcgttttta aggtggaaac tctgtgtct gtgtatatta caagcctaca 185700
 tgacacagtt ggatttattc tgccaaacct gtgtaggcat tttataagct acatgttcta 185760
 atttttaccg atgtaatta ttttgacaaa tatttcatat attttcattg aatgcacag 185820
 atctgcttga tcaattccct tgaatagga agtaacattt gccttaaatt ttttcgacct 185880
 ogtctttctc catattgtcc tgcctccctg tttgaogaca gtgcatttgc cttgtcacct 185940
 gtgagctgga gagaaccag atgttgttta ttgaatctac aactctgaaa gagaaatcaa 186000
 tgaagcaagt acaatgttaa ccctaaatta ataaaagagt taacatocca tggca 186055

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de predicción de un beneficio de la inclusión de taxano en un régimen de quimioterapia, que incluye quimioterapia adyuvante y/o neoadyuvante, en un paciente que padece o está en riesgo de desarrollar una enfermedad neoplásica recurrente, en particular cáncer de mama, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 10 a) determinar en una muestra tumoral de dicho paciente los niveles de expresión de los genes marcadores PS100 y PCSK6 y
 b) combinar matemáticamente los valores de nivel de expresión de los genes PCSK6 y PS100 para producir una puntuación combinada y comparar dicha puntuación combinada con un valor de referencia, incluido un punto de corte, en el que una alta puntuación combinada es indicativa de un beneficio de incluir un taxano en un régimen de quimioterapia de dicho paciente y una puntuación combinada baja es indicativa de no tener un beneficio de incluir un taxano en un régimen de quimioterapia de dicho paciente, o
 15 c) combinar matemáticamente los valores de nivel de expresión de PCSK6 y PS100 con los valores de expresión de uno o más de los genes AKR1C3, MAP4, SPP1, CXCL9, PTGER3 o VEGFC para producir una puntuación combinada y comparar dicha puntuación combinada con un valor de referencia, incluido un punto de corte, en el que una alta puntuación combinada es indicativa de un beneficio de incluir un taxano en un régimen de quimioterapia de dicho paciente y una puntuación combinada baja es indicativa de no tener un beneficio de incluir un taxano en un régimen de quimioterapia de dicho paciente.
- 20 2. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho nivel de expresión se determina como una no-proteína tal como un nivel de expresión génica.
3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho nivel de expresión se determina por al menos uno de los procedimientos siguientes:
- 25 un procedimiento basado en RCP,
 un procedimiento basado en microagrupaciones,
 un procedimiento basado en la hibridación,
 una secuenciación y/o
 un enfoque de secuenciación de próxima generación.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha determinación de los niveles de expresión está en una muestra de tumor embebido en parafina fijado con formalina o en una muestra de tumor recién congelado.
- 30 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los niveles de expresión se determinan como un patrón de expresión relativo a al menos un gen de referencia o a un valor de expresión medio computarizado.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha etapa de combinar matemáticamente los valores de nivel de expresión comprende una etapa de aplicar un algoritmo a valores representativos de un nivel de expresión de PS100 y PCSK6.
- 35 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho algoritmo es una combinación lineal de dichos valores representativos de un nivel de expresión de PS100 y PCSK6.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un valor para un representante de un nivel de expresión de un gen determinado se multiplica por un coeficiente.
- 40 9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se determinan uno, dos o más umbrales para dicha puntuación combinada y se discriminan grupos aplicando el umbral en la puntuación combinada.
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se determinan uno, dos o más umbrales para dicha puntuación combinada y se discriminan en (1) «beneficio previsto» y «beneficio no previsto», (2) «beneficio previsto» y «efecto adverso previsto», (3) «beneficio previsto», «efecto indiferente previsto» y «efecto adverso previsto», o más grupos de riesgo con diferentes probabilidades de beneficio aplicando el umbral en la puntuación combinada.
- 45 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una alta puntuación combinada es indicativo de un beneficio del tratamiento basado en taxano.
- 50 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la información con respecto a los parámetros clínicos del paciente se procesa en la etapa de combinar matemáticamente los valores de nivel de expresión para que los genes produzcan una puntuación combinada.
13. Uso de un kit para realizar un procedimiento de al menos una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo

dicho kit un conjunto de oligonucleótidos que pueden unirse específicamente a secuencias o a secuencias de fragmentos de los genes.

Figura 1:

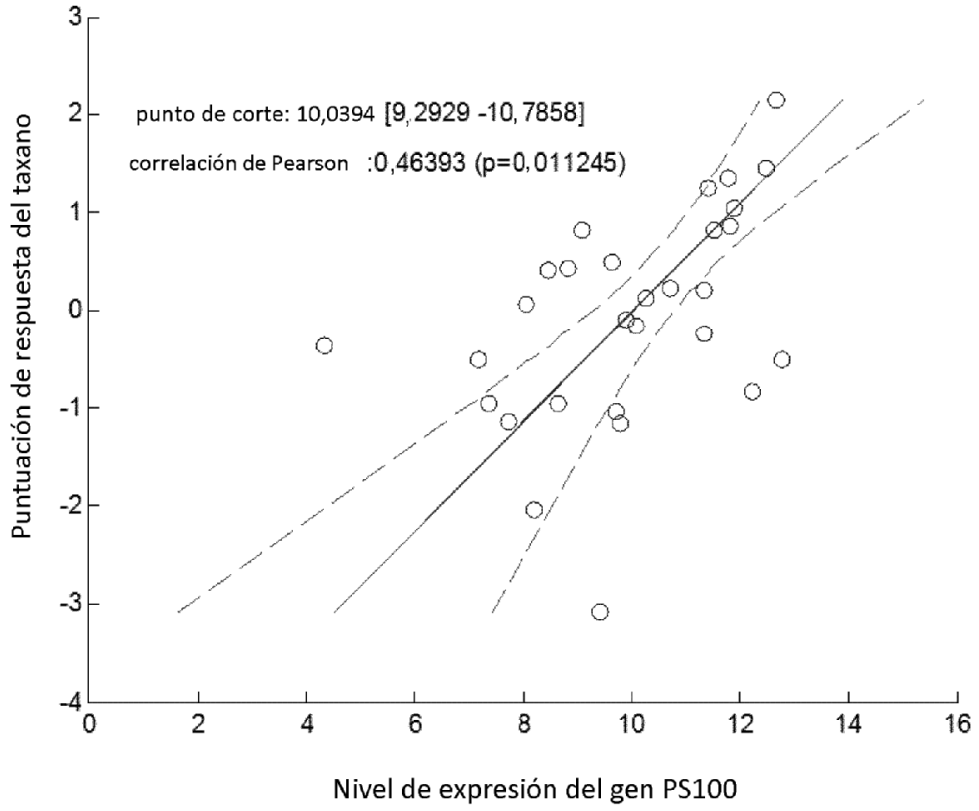


Figura 2:

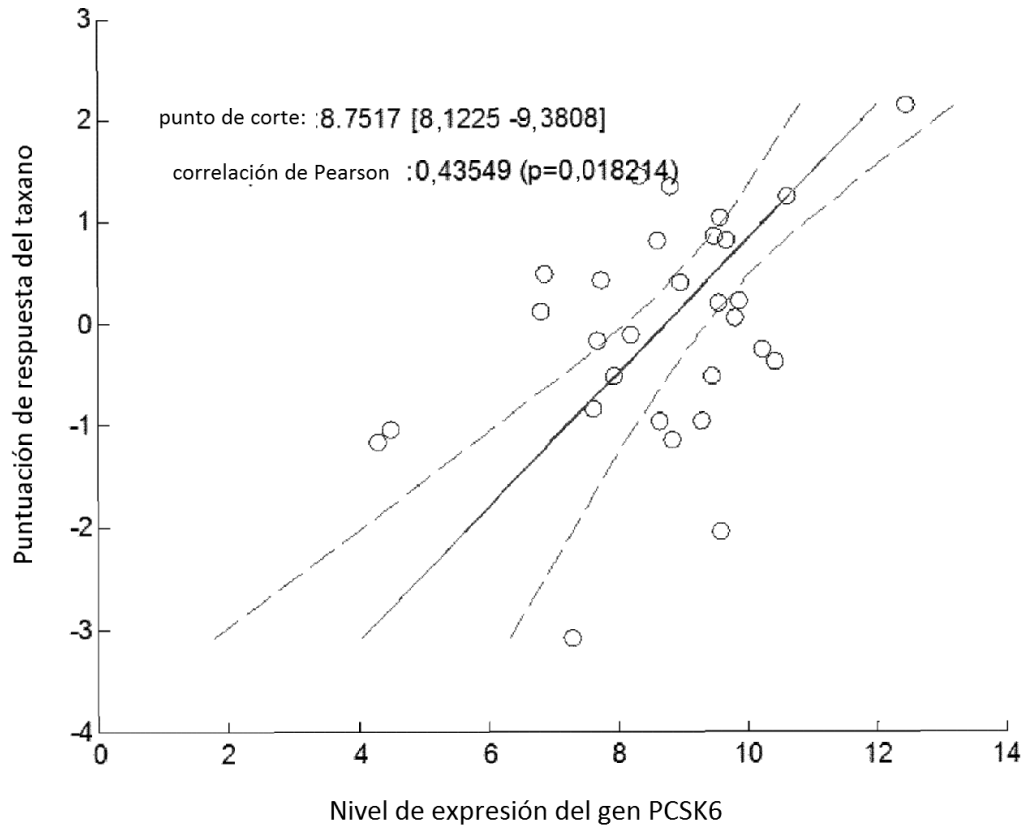


Figura 3:

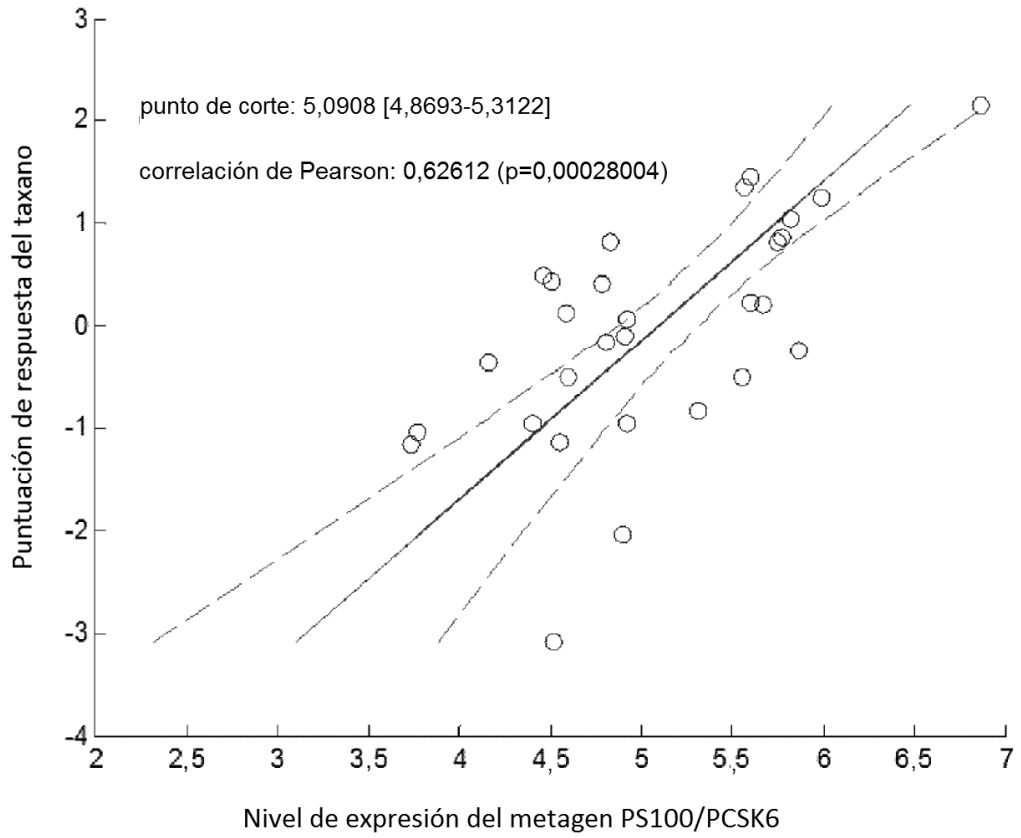


Figura 4:

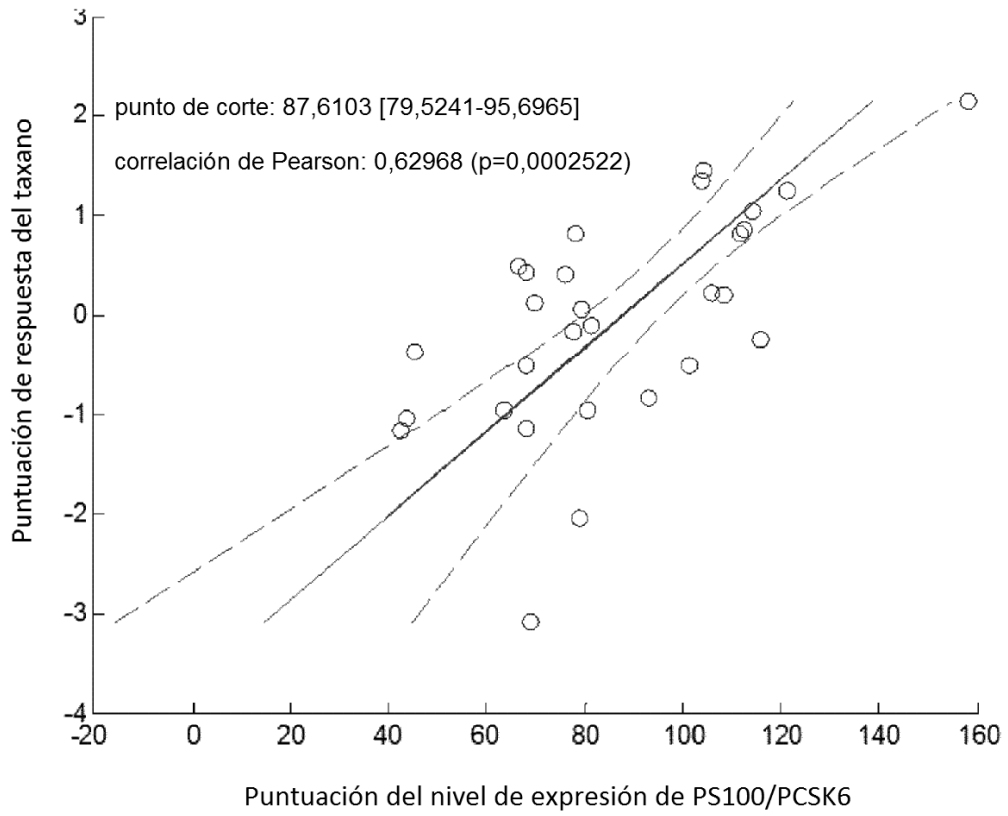


Figura 5:

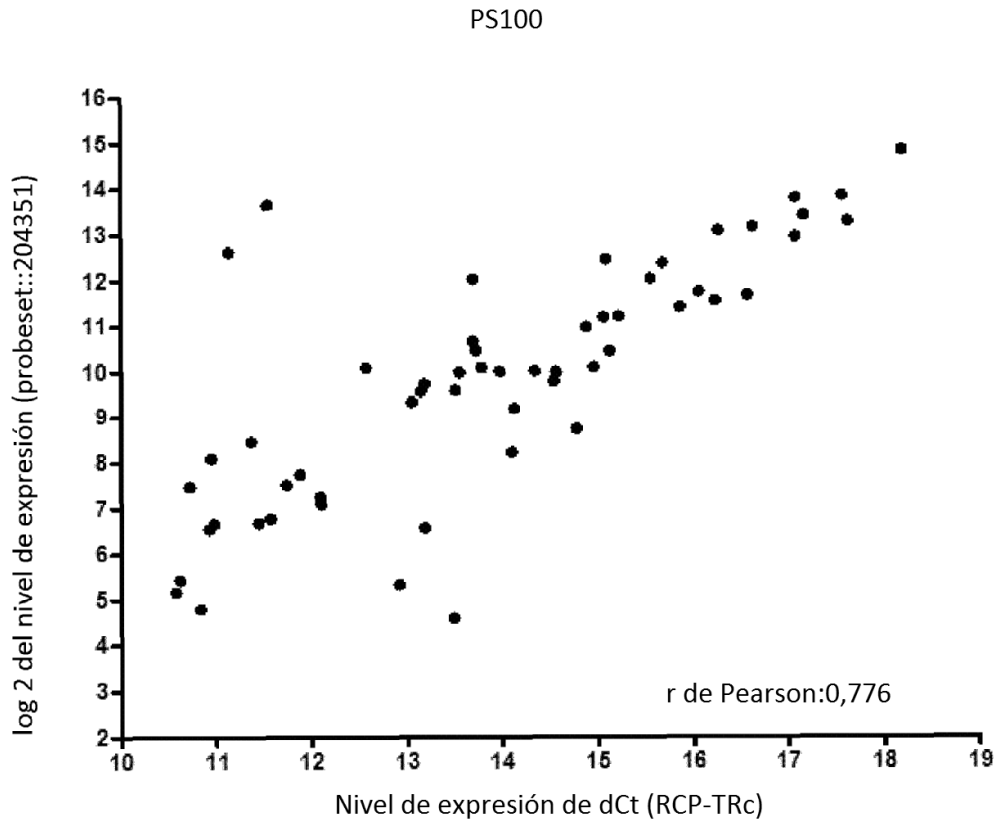


Figura 6:

