

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 518**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2014 PCT/EP2014/052411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135331**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014 E 14703082 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2964780**

54 Título: **Discriminación de variantes de grupos sanguíneos**

30 Prioridad:

08.03.2013 US 201313791284

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

02.07.2018

73 Titular/es:

**PROGENIKA BIOPHARMA, S.A. (100.0%)
Parque Tecnológico de Bizkaia, 504
48160 Derio (Bizkaia), ES**

72 Inventor/es:

**OCHOA, JORGE;
LOPEZ, MONICA;
MOLANO, ARAITZ;
TEJEDOR, DIEGO y
MARTINEZ, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 674 518 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

Discriminación de variantes de grupos sanguíneos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a métodos para el genotipado y la determinación de antígenos de células sanguíneas, que en particular puede discriminar las variantes de los grupos sanguíneos *RHD**r*^S* o tipo *RHD**r*^S*, que codifican el antígeno C^W y no el antígeno D, de *RH*DI-IIa*, *RHD*DIVa-2* y otras variantes de grupos sanguíneos. La invención también se refiere a productos, en particular sondas, cebadores y kits para su uso en dichos métodos.

Antecedentes de la invención

El éxito de la transfusión sanguínea normalmente depende del grado de compatibilidad entre el donante y el receptor. El grado de compatibilidad, a su vez, es una función de la similitud del contenido de antígenos de los eritrocitos (RBC, por sus siglas en inglés (*Red Blood Cell*)) entre el donante y el receptor. La expresión de muchos antígenos RBC en un individuo puede predecirse a partir del análisis de su ADN genómico. Por lo tanto, el análisis del ADN del donante y/o del receptor puede usarse para facilitar la coincidencia sanguínea y de esta manera permitir la práctica adecuada de la transfusión sanguínea

Las reacciones hemolíticas son más comunes en individuos con múltiples transfusiones que con transfusiones únicas, no solamente debido a la probabilidad aumentada de un evento tal como que el número de unidades trasfundidas aumenta, sino también debido a la naturaleza acumulativa de la respuesta inmune en el receptor. Un ejemplo de una afección cuyo tratamiento incluye transfusiones sanguíneas repetidas es la enfermedad de células falciformes (ECF). A partir de lo anterior sigue que un alto grado de compatibilidad con el donante es a menudo crítico para el éxito a largo plazo de la transfusión en pacientes con ECF.

Mientras que la ECF es más prevalente entre individuos con linaje africano, la población donante de sangre en los EE.UU. y otros países del oeste es ampliamente caucásica. Como consecuencia de esta disparidad, las diferencias en los antígenos RCB entre ambos grupos raciales a menudo se vuelve responsable de los fallos de transfusión en los pacientes con ECF.

La variante genética *RHD*DIIIa-CE(4-7)-D*, también conocida como *RHD-CE-D^S*, *RHD-CE(4-7)-D*, (*C*)*ce^S* o *r^S*, (en lo sucesivo *RHD**r*^S*) puede encontrarse hasta el 5-10 % de la población afroamericana, pero es extremadamente rara en caucásicos. Esta variante posee un desafío especial para la transfusión sanguínea porque codifica un perfil antigénico bastante complejo, que incluye la ausencia de antígeno D, formas alteradas de los antígenos C (C^W) y e, expresión del antígeno VS de baja frecuencia, no expresión de antígeno V y ausencia del antígeno hr^B de alta frecuencia. Entre ellos, los antígenos D y C son los clínicamente más relevantes.

La complejidad antigénica de *RHD**r*^S* se correlaciona con su complejidad genética, que incluye una sustitución de parte del exón 3 de *RHD*, los exones 4-7 de *RHD* y los intrones que intervienen por sus contrapartes *RHCE*, una sustitución G>T en la posición 186 (exón 2), una sustitución C>T en la posición 410 (exón 3 híbrido), una sustitución C>G en la posición 733 (exón 5) y una sustitución G>T en la posición 1006 (exón 7). Además de los cambios en el gen *RHD*, *RHD**r*^S* aparece en *cis* con *RHCE*ce^S1006T*, un gen *RHCE* que también codifica las sustituciones C>G en la posición 733 (exón 5) y G>T en la posición 1006 (exón 7).

Para añadir a la complejidad antigénica y genética, el conocimiento acerca de la base molecular de *RHD**r*^S* es incompleto. Por ejemplo, los puntos precisos de la combinación *RHCEIRHD* todavía no se han informado hasta la fecha. Adicionalmente, se han descrito dos tipos de variante *RHD**r*^S* y se han nombrado Tipo 1 y Tipo 2, que difieren no solamente en su composición genética sino también en sus perfiles antigénicos.

Varias publicaciones (Westhoff et al., *Transfusion* (2010), 50: 1303-1311, Pham et al., *Transfusion* (2009), 49: 495-504 y Tax et al., *Transfusion* (2002) 42: 634-644) han descubierto la similitud genética entre *RHD**r*^S* y otras variantes de *RHD*, en particular *RHD*DIIIa* y *RHD*DIVa/RHD*DIVa-2* (en lo sucesivo *RHD*DIVa-2*). Un número de métodos moleculares para la detección específica de *RHD**r*^S* confían en la detección de polimorfismos localizados en el exón 3 híbrido D-CE del locus del *RHD*. Se sabe ahora que estos polimorfismos se comparten con las variantes *RHD*DIIIa* y *RHD*DIVa-2*. En consecuencia, hasta la fecha, la identificación de *RHD**r*^S* en una muestra por análisis de ADN requiere la detección de los polimorfismos del exón 3 híbrido y la discriminación de *RHD*DIIIa* y *RHD*DIVa-2*. Esta discriminación es clínicamente relevante ya que las últimas variantes codifican un perfil antigénico diferente, que incluye la expresión de D parcial y la ausencia de C^W.

El documento EP1780217 describe la detección de haplotipos positivos de *RHD* en individuos D negativos. Silvy et al., *British Journal of Haematology*, (30 de dic 2012) doi: 10.1111/bjh. 12179 [Epub antes de la impresión], describe la identificación de un polimorfismo que se dice está restringido al haplotipo (*C*)*ce^S* tipo 1. El documento WO2012/17990 describe la discriminación de variantes de tipo sanguíneo en un método que hace uso de los polimorfismos en el intrón 7 del gen *RHD* y/o el intrón 7 del gen *RHCE*. El documento EP2471949 describe un

método para la identificación por técnicas moleculares de variantes genéticas que no codifican antígeno D (D-) y codifican el antígeno C alterado (C^{+W}).

5 Silvy et al., British Journal of Haematology, 2013, Vol. 160, pp. 851-867, describe la identificación de un polimorfismo nuevo, denominado *IVS3+3100a>g*, que se restringe al haplotipo (C)*ceS tipo 1* y que se sugiere que evita el riesgo del punto muerto transfusional en los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF).

10 El documento EP247949A1 describe un método para la identificación por técnicas moleculares de variantes genéticas que no codifican el antígeno D (D-) y codifican el antígeno C alterado (C^{+W}). El documento WO 01/77384 A2 describe la detección de SNP y metilaciones de citosina. El documento WO2012/171990 describe un método para detectar la presencia o ausencia de, o para discriminar entre, variantes de tipo sanguíneo, comprendiendo el método genotipar una muestra obtenida de un sujeto humano en una o más posiciones en el intrón 7 del gen *RHD* y/o el intrón 7 del gen *RHCE*.

15 Los reactivos de anticuerpo usados comúnmente para detectar el antígeno C no discriminan entre C^{+W} y C⁺. Por lo tanto, el fenotipo se indica normalmente como C⁺. En casos en los que el reactivo de anticuerpo no discrimina entre C^{+W} y C⁺ pero la muestra contiene un alelo *RHCE**C normal en *trans* a un alelo *RHD**r^S, C^{+W} se oscurece por C⁺, dando como resultado un fenotipo C⁺ para la muestra. Por lo tanto, *RHCE**C necesita ensayarse y mostrar si es ausente antes de la asignación de un fenotipo C^{+W} a una muestra. En consecuencia, se mantiene una necesidad de métodos adicionales para distinguir los *RHD**r^S de *RHD**DIIIa y *RHD**DIVa-2. La presente invención aborda estos y otros objetos.

Sumario de la invención

25 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que los métodos y, en particular, los cebadores de PCR como se describen en el presente documento son capaces de amplificar una porción del intrón 3 del gen *RHD* encontrado en las muestras r^S de una manera específica y que esta especificidad se retiene incluso en condiciones de PCR múltiplex. Las desventajas considerables de los cebadores y los métodos de reacción previamente descritos se abarcan por los métodos y los cebadores de la presente invención, como se demuestra por los ejemplos en el

30 presente documento. La presente invención mitiga las lecturas de falsos positivos mostradas por los métodos y documentos previamente descritos y es ventajosamente capaz de discriminar r^S de alelos estrechamente relacionados, incluyendo una variante nuevamente descrita de *RHD**DIIIa.

35 En consecuencia, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un cebador de oligonucleótidos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que comprende una secuencia de nucleótidos que es de fórmula:

X-Y-Z

en la que:

40 X es X₁ o X₂, en la que:

X₁ son los n nucleótidos finales en la secuencia de nucleótidos ATATGGAAATTTGATCATGT (SEQ ID NO: 1), en la que n es un número entre 2 y 20, incluidos; y

45 X₂ es una variante de X₁ que difiere en no más de una sustitución de nucleótidos;

Y es Y₁ o Y₂, en la que

50 Y₁ es la secuencia de nucleótidos AS₁TAATS₂ATAC (SEQ ID NO: 2), en la que S₁ y S₂ se seleccionan independientemente de G y C; y

Y₂ es una variante de Y₁ que difiere de Y₁ en no más de una sustitución de nucleótidos, con la condición de que dicha sustitución de nucleótidos no sea una sustitución de la primera A o la C final de Y₁;

55 Z son los primeros m nucleótidos en la secuencia de nucleótidos TAAAG, en la que m es un número entre 0 y 5, incluidos.

En algunos casos, el cebador de este y otros aspectos de la invención es tal que X₁ es la secuencia de nucleótidos de AAATTTGATCATGT (SEQ ID NO: 3) o ATGT. Lo que es lo mismo, n puede ser, en muchos casos, 14 o 4. En ciertos casos, n puede ser 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

60 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la invención, Y₁ se selecciona del grupo que consiste en: ACTAATCATAC (SEQ ID NO: 4); ACTAATGATAC (SEQ ID NO: 5); y AGTAATCATAC (SEQ ID NO: 6). Preferentemente, si S₁ es G, S₂ es C. Igualmente, si S₁ es C, S₂ es preferentemente C. De esta manera, la selección de S₁ y S₂ puede elegirse para mantener el número de no coincidencias con la secuencia molde diana que se pretende para que no sea más de una no coincidencia de nucleótidos. Por ejemplo, en ciertos casos, tanto S₁ como S₂ pueden ser G. Alternativamente, el número de no coincidencias de nucleótidos puede ser cero. En ciertos casos,

tanto S₁ como S₂ puede ser C.

5 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la invención, m es 0. Por lo tanto, el cebador de la invención puede no tener Z, con el resultado de que el último nucleótido en Y (que es una C que corresponde al nucleótido polimórfico C/A en la posición 3046 del intrón 3 de RHD, como se numera en la Figura 7) es el nucleótido 3' del cebador de la invención. Alternativamente, m puede ser 1, 2, 3, 4 o 5.

10 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la invención, el cebador no tiene más de 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 o 20 nucleótidos de longitud. En algunos casos, el cebador puede tener al menos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o al menos 25 nucleótidos de longitud. En ciertos casos el cebador puede tener entre 15 y 25 nucleótidos de longitud. Algunos casos particulares incluyen un cebador de acuerdo con el primer aspecto de la invención que tiene una longitud de exactamente 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos.

15 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el cebador puede ser de ADN o de ARN. El cebador es preferentemente de ADN.

20 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el cebador puede incluir uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 bases alteradas o no naturales y/o bases de nucleótido derivatizadas o modificadas. En particular, una o más bases (por ejemplo, una base 5' o una 3') puede estar biotinilada o conjugada a un marcador detectable. Alternativa o adicionalmente, una o más bases (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 bases de nucleótido) pueden ser bases de ácidos nucleicos bloqueados (LNA).

25 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la secuencia de nucleótidos del cebador consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

- 30 (i) AAATTTGATCATGTACTAATCATAAC (SEQ ID NO: 7);
 (ii) ATGTACTAATCATAAC (SEQ ID NO: 8);
 (iii) AAATTTGATCATGTACTAATGATAC (SEQ ID NO: 9); y
 (iv) AAATTTGATCATGTAGTAATCATAAC (SEQ ID NO: 10).

35 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el cebador es adecuado para su uso como un cebador de PCR directo en una amplificación de PCR de una porción del alelo r^S del intrón 3 del gen RHD.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una pluralidad de cebadores de oligonucleótidos que comprenden:

- 40 (i) un cebador de oligonucleótido del primer aspecto de la invención; y
 (ii)
 (a) un cebador inverso que hibrida con una porción del intrón 3 de r^S o su complemento, cuya porción incluye al menos una posición de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) que difiere entre r^S y RHD; o
 45 (b) uno o más cebadores que hibridan con una región del gen RHD y o del gen RHCE.

Preferentemente, dicho cebador inverso (ii) (a) hibrida con el complemento inverso de una porción de la secuencia del intrón 3 de r^S que se muestra en la Figura 7 y que cae en 3' de la posición 3050, como se numera en la Figura 7.
 50 En algunos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención dicho cebador inverso hibrida con una porción del intrón 3 de r^S, o su complemento, cuya porción incluye el polimorfismo G/A de la posición 3189 del intrón 3 del gen RHD, siendo dicha numeración como se muestra en la Figura 7.

En algunos casos de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención, la pluralidad de cebadores comprende:

- 55 (i) un cebador de oligonucleótido del primer aspecto de la invención; y
 (ii) al menos un cebador seleccionado del grupo que consiste en:
 60 (a) un cebador de oligonucleótido de entre 26 y 30 nucleótidos de longitud que comprende la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11) o una variante de la misma que no difiera en más de 3 (por ejemplo, no más de 2 o no más de 1) sustituciones de nucleótidos desde la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 11, con la condición de que dichas sustituciones no incluyan la sustitución de la T final en la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 11.
 65 (b) un cebador de oligonucleótido que consiste en la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11);
 (c) el cebador directo de RHCE c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGGGCTTCCTCACCTCAAA

(SEQ ID NO: 12);

(d) el cebador inverso de RHCE c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGATGACCACCTTCCCAGG (SEQ ID NO: 13);

5 (e) el cebador directo de RHCE C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGCCACCACCATTGAA (SEQ ID NO: 14);

(f) el cebador inverso de RHCE C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGTAGCAGCGTCTGTAAAAA (SEQ ID NO: 15);

10 (g) el cebador directo del exón 1 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos CATAGACAGGCCAGCACAG (SEQ ID NO: 16);

(h) el cebador inverso del exón 1 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos TGCCCCTGGAGAACCAT (SEQ ID NO: 17);

(i) el cebador directo del exón 5 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos AAATTTAAATAAGCATTGACCATC (SEQ ID NO: 18);

15 (j) el cebador inverso del exón 5 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos CCTGAGATGGCTGTCACCAC (SEQ ID NO: 19);

(k) el cebador directo del exón 7 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos ACATGCCATTGCCGTTT (SEQ ID NO: 20); y

20 (l) el cebador inverso del exón 7 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos TCTCACCTGCCAATCTGCT (SEQ ID NO: 21).

En algunos casos la pluralidad de cebadores de oligonucleótidos comprende al menos:

un cebador de oligonucleótido del primer aspecto de la invención y

25 un cebador de oligonucleótido de entre 26 y 30 nucleótidos de longitud que comprende la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11) o una variante de la misma que no difiera en más de 3 (por ejemplo, no más de 2 o no más de 1) sustituciones de nucleótidos desde la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 11, con la condición de que dichas sustituciones no incluyan la sustitución de la T final en la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 11.

30 En algunos casos la pluralidad de cebadores de oligonucleótidos comprende al menos el primer par:

AAATTTGATCATGTACTAATCATAAC (SEQ ID NO: 7); y
GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11).

35 En un tercer aspecto la presente invención proporciona un kit para evaluar un tipo sanguíneo de un sujeto, comprendiendo dicho kit:

una pluralidad de cebadores del segundo aspecto de la invención;

40 opcionalmente, una o más sondas y/o cebadores que abarcan una o más posiciones polimórficas en el intrón 3, el exón 3, el exón 4, el intrón 7 y/o el exón 7 del locus del gen *RHD*; y/u
opcionalmente, una o más sondas y/o cebadores que abarcan una o más posiciones polimórficas en el exón 7 del locus del gen *RHCE*.

45 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un sistema para su uso en la determinación de un tipo sanguíneo de un sujeto, comprendiendo el sistema:

un kit del tercer aspecto de la invención; y

50 al menos un detector dispuesto para detectar una señal de ADN detectablemente marcado obtenido de dicho sujeto o un amplicón detectablemente marcado producido por amplificación por PCR llevada a cabo en ADN obtenido de dicho sujeto;

al menos un controlador en comunicación con el al menos un detector, estando el controlador programado con instrucciones legibles por ordenador para transformar dicha señal en haplotipos de tipo sanguíneo predichos y, opcionalmente, para transformar dichos haplotipos de tipo sanguíneo predichos en un fenotipo de tipo sanguíneo predicho.

55 En un quinto aspecto la presente invención proporciona un método para determinar la presencia o ausencia de, o para discriminar entre, los alelos de tipo sanguíneo en una muestra que contiene ADN, cuyo método comprende la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de al menos una porción del intrón 3 del gen *RHD*, en el que dicha PCR emplea al menos un cebador directo y un cebador inverso cada uno capaz de hibridar a la
60 secuencia r^S expuesta en la SEQ ID NO: 31 (Figura 7), o su complemento, y en el que dicho cebador directo es el cebador del primer aspecto de la invención.

65 En algunos casos de acuerdo con el método de este y otros aspectos de la invención, los alelos del tipo sanguíneo son alelos que comprenden un exón 3 híbrido *RHD/RHCE*. En particular, los alelos de tipo sanguíneo pueden seleccionarse del grupo que consiste en: $RHD*r^S$; tipo $RHD*r^S$; $RHD*r^S$ Tipo 1; $RHD*r^S$ Tipo 2; $RHD*DIlla$; $RHD*DIlla$ IVS3+3100G; $RHD*DIll_FN$; $RHD*DIIVa-2$; $RHD*DIIVa$; $RHD*DIll-tipo4$; $RHD*DIll-tipo6$; $RHD*DIll-tipo7$;

RHD*DIII-tipo8; RHCE*ce^S; RHCE*ce^S1006T; RHCE*ce^S1006C; RHCE*ce733G; RHCE*ce48C,733G,1025T; RHCE*ce48C,697G,733G; RH- CE*ce340T,733G; y RHCE*ce48C,733G,748A.

5 En algunos casos de acuerdo con el método de este y otros aspectos de la invención la PCR amplifica r^S, pero no amplifica uno o más de: RHD; RHCE*ce; RHD*DIIIa; RHD*DIIIa IVS3+3100G; y RHD*DIVa. En particular, dicha PCR puede en ciertos casos amplificar r^S, pero ninguno de RHD; RHCE*ce; RHD*DIIIa; RHD*DIIIa IVS3+3100G; y RHD*DIVa.

10 En algunos casos de acuerdo con el método de este y otros aspectos de la invención el método es para discriminar r^S de RHD*DIIIa IVS3+3100G. La capacidad para distinguir r^S de la variante nuevamente descubierta, "RHD*DIIIa IVS3+3100G", que por lo que saben los presentes inventores no se ha informado previamente, es un avance principal. La variante nuevamente descubierta, "RHD*DIIIa IVS3+3100G" comprende el mismo polimorfismo A a G de la posición 3100 del intrón 3 de RHD que se ha informado previamente ser específico para r^S (véase Silvy et al., 15 de RHD identifique únicamente a r^S de como resultado resultados de falso positivo. Se espera que la provisión de un método que discrimine r^S de RHD*DIIIa IVS3+3100G proporcione una contribución clínica significativa.

20 El método de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención utiliza un cebador directo del primer aspecto de la invención. Los ejemplos particulares incluyen un cebador que consiste en la secuencia de nucleótidos AAATTTGATCATGTACTAATCATAC (SEQ ID NO: 7). El método utiliza además un cebador inverso adecuado, que puede ser cualquier cebador inverso capaz de producir un producto de PCR cuando se usa en combinación con el cebador directo del primer aspecto de la invención. En ciertos casos, el cebador inverso es capaz de hibridar con una porción del intrón 3 de r^S, o su complemento, cuya porción incluye al menos una posición de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que difiere entre r^S y RHD. En ciertos casos, dicha posición de SNP comprende el 25 polimorfismo G/A en la posición 3189 del intrón 3 del gen *RHD*, siendo dicha numeración como se muestra en la Figura 7 (véase además SEQ ID NO: 31). En algunos casos, el cebador inverso es de entre 26 y 30 nucleótidos de longitud que comprende la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11). En ciertos casos, el cebador inverso consiste en la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11). En algunos casos de acuerdo con el método de este y otros aspectos de la invención la PCR es 30 PCR múltiplex. La PCR múltiplex puede comprender además la amplificación de uno o más segmentos génicos de *RHD* y/o *RHCE* distintos del intrón 3 de *RHD*.

35 En algunos casos, el uno o más segmentos génicos de *RHD* y/o *RHCE* se seleccionan del grupo que consiste en: RHCE c; RHCE C; exón 1 de RHCE; exón 5 de RHCE; y exón 7 de RHCE. En consecuencia, el método puede emplear cebadores de PCR adicionales a usarse en múltiplex con los cebadores de PCR descritos anteriormente. En ciertos casos, la PCR múltiplex comprende además emplear 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o los 10 de los siguientes cebadores:

- 40 (i) el cebador directo de RHCE c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGGGCTTCCTCACCTCAAA (SEQ ID NO: 12);
 (ii) el cebador inverso de RHCE c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGATGACCACCTTCCCAGG (SEQ ID NO: 13);
 (iii) el cebador directo de RHCE C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGCCACCACCATTTGAA (SEQ ID NO: 14);
 45 (iv) el cebador inverso de RHCE C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGTAGCAGGCGTCTGTAAAAA (SEQ ID NO: 15);
 (v) el cebador directo del exón 1 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos CATAGACAGGCCAGCACAG (SEQ ID NO: 16);
 (vi) el cebador inverso del exón 1 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos 50 TGCCCCTGGAGAACCAT (SEQ ID NO: 17);
 (vii) el cebador directo del exón 5 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos AAATTAATAAGCATTGACCATC (SEQ ID NO: 18);
 (viii) el cebador inverso del exón 5 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos CCTGAGATGGCTGTCACCAC (SEQ ID NO: 19);
 55 (ix) el cebador directo del exón 7 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos ACATGCCATTGCCGTTT (SEQ ID NO: 20); y
 (x) el cebador inverso del exón 7 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos TCTCACCTGCCAATCTGCT (SEQ ID NO: 21). Preferentemente, los cebadores se emplean en pares, siendo pareados dichos cebadores como sigue: (i) con (ii); (iii) con (iv); (v) con (vi); (vii) con (viii); y (ix) con (x).

60 En algunos casos de acuerdo con el método de la presente invención, la muestra es una muestra que se ha determinado previamente que comprende un exón 3 híbrido de *RHD-RHCE*. Alternativamente, puede sospecharse que la muestra comprenda un exón 3 híbrido de *RHD-RHCE* o ser una muestra desconocida. El método puede por lo tanto comprender además una etapa anterior de determinación si la muestra contiene un exón 3 híbrido de *RHD-*
 65 *RHCE*.

- En algunos casos de acuerdo con el método de la presente invención, el método comprende además determinar la presencia o ausencia de un alelo RHCE* C en la muestra. En algunos casos, el método comprende además genotipar la muestra en una o más posiciones de polimorfismos en los loci de los genes *RHD* y/o *RHCE*. En ciertos casos, el método comprende genotipar la muestra en la posición 410 del exón 3 de *RHD*. En ciertos casos, el método comprende genotipar la muestra en la posición 602 del exón 4 de *RHD*. En ciertos casos, el método comprende genotipar la muestra en la posición 1048 del exón 7 de *RHD*. En ciertos casos, el método comprende genotipar la muestra en la posición 1006 del exón 7 de *RHCE*. En ciertos casos, el método comprende genotipar la muestra en la posición 3100 del intrón 3 de *RHD*.
- En algunos casos de acuerdo con el método de la presente invención, el método comprende genotipar no más de 50, 40, 30, 25, 20, 15 o no más de 10, posiciones polimórficas de un solo nucleótido en el locus del gen *RHD* y/o el locus del gen *RHCE*.
- En algunos casos de acuerdo con el método de la presente invención, el método comprende además predecir un fenotipo *RHD* y/o un fenotipo *RHCE* para el sujeto basándose en, al menos, el grado de amplificación por PCR de dicha al menos una porción del intrón 3 del gen *RHD*. Esto puede, por ejemplo, incluir una inspección visual o ayudada por ordenador de la intensidad de una banda en un gel donde la intensidad se relaciona con el grado de amplificación del producto de PCR. El experto en la materia por supuesto será fácilmente capaz de hacer uso de técnicas adecuadas para evaluar el grado de amplificación por PCR, por ejemplo, para la clasificación de muestras que contienen r^S . Dichas técnicas incluyen, sin limitación, PCR a tiempo real (qPCR), detección a base de perlas Luminex y evaluación a base de gel de agarosa. El método puede comprender detectar un resultado positivo para la amplificación por PCR específica de r^S y por lo tanto clasificar una muestra como que contiene un alelo r^S . En algunos casos, la predicción del fenotipo se basa además en:
- (i) la presencia o ausencia de un exón 3 híbrido de *RHD*/*RHCE*;
 - (ii) la identidad de uno o ambos alelos presentes en la posición 602 del exón 4 de *RHD*;
 - (iii) la identidad de uno o ambos alelos presentes en la posición 1048 del exón 7 de *RHD*;
 - (iv) la presencia o ausencia de un alelo RHCE*C en el locus del gen *RHCE*;
 - (v) la identidad de uno o ambos alelos presentes en la posición 1006 del exón 7 de *RHCE*; y/o
 - (vi) la identidad de uno o ambos alelos presentes en la posición 3100 del intrón 7 de *RHD*.
- En algunos casos se descubre que la muestra contiene r^S y por lo tanto se predice que tiene serología C^{+W}.
- De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la muestra se obtiene preferentemente o se ha obtenido previamente de un sujeto humano. En algunos casos el sujeto se somete, o es un candidato para, la transfusión de sangre o el trasplante de médula ósea. En algunos casos el sujeto tiene enfermedad de células falciformes (ECF) o talasemia mayor. En algunos casos, el sujeto tiene linaje africano.
- De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la muestra puede ser cualquier muestra biológica de la que es posible obtener ácidos nucleicos, particularmente ADN genómico, para su uso en una reacción de PCR. Las muestras adecuadas incluyen cualquier material de origen corporal (líquido, sólido o aspirado) tales como sangre, cabello, células de la mejilla y células de la piel.
- De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la muestra puede someterse a uno o más tratamientos para extraer un ácido nucleico antes de o como parte de dicha amplificación por PCR.
- De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el método puede comprender una Reacción en Cadena de la Polimerasa Específica de Alelos (ASP).
- De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el método puede comprender marcar un ácido nucleico obtenido de la muestra o marcar el amplicón producido por dicha amplificación de PCR.
- De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el método puede comprender además llevar a cabo análisis serológicos en una muestra de sangre que se ha obtenido del sujeto. Esto puede ser particularmente útil para corroborar o clarificar una predicción de fenotipo hecha. Combinar la predicción basada en el genotipo del tipo sanguíneo con una predicción basada en la serología puede ser útil, por ejemplo, para mejorar la precisión o para resolver resultados ambiguos. Sin embargo, también se contempla específicamente en el presente documento que el método de este y otros aspectos de la presente invención pueden no comprender llevar a cabo análisis serológicos. Retirar la necesidad de llevar a cabo análisis serológicos proporciona ahorros considerables en términos de tiempo, coste y/o recursos.
- En un sexto aspecto la presente invención proporciona un método de coincidencia sanguínea, comprendiendo el método:
- llevar a cabo el método del quinto aspecto de la invención en una muestra receptora de un sujeto receptor en necesidad de sangre donante y en una muestra donante de un potencial sujeto donante;

comparar los alelos del tipo sanguíneo presentes en la muestra receptora con aquellos presentes en el sujeto donante y de esta manera determinar la compatibilidad del sujeto receptor para recibir sangre del potencial sujeto donante.

5 De acuerdo con la presente invención, el sujeto puede someterse, o ser candidato para, una transfusión sanguínea. En algunos casos, el sujeto puede tener ECF, o cualquier otra enfermedad que requiera transfusiones sanguíneas repetidas, tales como talasemia mayor o ciertos tumores malignos de las células sanguíneas.

10 De acuerdo con la presente invención, el sujeto puede ser de raza no caucásica. En particular, el sujeto puede ser de linaje africano (por ejemplo, "personas negras"). En ciertos casos, el sujeto puede tener un origen ancestral en un país mediterráneo.

15 De acuerdo con el método de la invención, la muestra puede ser cualquier muestra biológica adecuada de la que es posible amplificar al menos una porción del intrón 3 del locus del gen *RHD* y/o del que es posible determinar el genotipo del sujeto en una o más posiciones polimórficas en el gen *RHD* y/o el gen *RHCE*. En cierto caso, la muestra puede tomar convenientemente la forma de una muestra sanguínea.

20 En ciertos casos de acuerdo con el método de la invención, el método puede comprender llevar a cabo una Reacción en Cadena de la Polimerasa Específica de Alelos (ASP) y/o una Hibridación Específica de Alelos (ASH).

25 En ciertos casos de acuerdo con el método de este y otros aspectos de la invención, el método puede comprender marcar un ácido nucleico obtenido de la muestra o marcar un amplicón derivado de un ácido nucleico obtenido de la muestra. El marcador es preferentemente un marcador detectable. En algunos casos, el ADN derivado de la muestra, por ejemplo, el producto de PCR que resulta del uso del ADN de la muestra como molde, puede marcarse usando un marcador fluorescente o un tinte (por ejemplo conjugando dicho marcador fluorescente o tinte al producto de PCR antes o después de la fragmentación del producto de PCR).

30 En algunos casos, el método de acuerdo con el sexto aspecto de la invención puede llevarse a cabo para una pluralidad de sujetos receptores y una pluralidad de potenciales sujetos donantes.

La invención se describirá ahora con más detalle, a modo de ejemplo y sin limitación, por referencia a los dibujos que acompañan.

Descripción de las figuras

35 La **Figura 1** muestra una imagen de gel que representa los resultados de PCR de una reacción que utiliza cebadores para un control de amplificación (HgH) (banda superior) y r^S (banda inferior) para diversas muestras (incluyendo RhD+, DIIIa, RHD*DIIIa IVS3+3100G, r^S , DIVa y un control negativo);

40 La **Figura 2** muestra los resultados de intensidad Luminex para diversas muestras r^S , RHD*DIIIa IVS3+3100G y otras muestras distintas de r^S siguiendo la PCR múltiple usando los cebadores específicos de r^S mostrados en la Tabla 1 y uno o más pares de cebadores mostrados en las Tablas 2 y 3;

45 La **Figura 3** muestra una tabla de ciertos rasgos de exones e intrones de RHD y RHCE para r^S , DIIIa, DIVa y la nueva variante "RHD*DIIIa IVS3+3100G";

50 La **Figura 4** muestra una imagen de gel que representa los resultados de PCR de una reacción que utiliza cebadores para un control de amplificación (HgH) (banda superior) y r^S (banda inferior) para diversas muestras (incluyendo RhD+, DIIIa, RhD- y r^S);

La **Figura 5** muestra los resultados de intensidad Luminex para diversas muestras r^S , r^S /RHD+ heterocigoto, r^S hemizigoto, DIVa- 2, DIIIa, muestras RHD- y RHD+;

55 La **Figura 6** muestra una imagen de gel que representa los resultados de PCR de un número de reacciones de PCR que compara diferentes combinaciones de cebadores. Se muestran un control de amplificación (HgH) (banda superior) y r^S (banda inferior) para diversas muestras (r^S , RhD+, RhD-, DIIIa y un control negativo);

60 La **Figura 7** muestra una alineación de una porción del intrón 3 de las posiciones numeradas 3001 a 3250 del gen RHD, numeradas de acuerdo con la secuencia RHD (fila superior). Un nucleótido idéntico al anterior se representa por un punto; un nucleótido omitido/eliminado (es decir, un hueco) se representa por un guion. Las secuencias mostradas son (desde arriba hasta abajo): RHD, RHCE*ce, r^S , DIVa, DIIIa y la variante nuevamente descubierta RHD*DIIIa IVS3+3100G (mostrada como n.º 425). Las localizaciones del cebador directo y el cebador inverso de referencia se indican por cajas sombreadas.

65

Descripción detallada de la invención

La presente invención encuentra uso en la determinación de los fenotipos de antígenos codificados por *RHD* y *RHCE* clínicamente relevantes de una muestra sanguínea. La invención proporciona un método para detectar la presencia o ausencia de, o para discriminar entre, variantes de tipo sanguíneo, cuyo método comprende la amplificación por una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de al menos una porción del intrón 3 del gen *RHD*, en la que dicha PCR emplea al menos un cebador directo y un cebador inverso cada uno capaz de hibridar con la secuencia r^S expuesta en SEQ ID NO: , o su complemento y en la que dicha secuencia de nucleótido cebador directo es de fórmula:

$$X-Y-Z$$

en la que:

X es X₁ o X₂, en la que:

X₁ son los n nucleótidos finales en la secuencia de nucleótidos ATATGGAAATTTGATCATGT (SEQ ID NO: 1), en la que n es un número entre 2 y 20, incluidos; y
X₂ es una variante de X₁ que difiere en no más de una sustitución de nucleótidos;

Y es Y₁ o Y₂, en la que

Y₁ es la secuencia de nucleótidos AS₁TAATS₂ATAC (SEQ ID NO: 2), en la que S₁ y S₂ se seleccionan independientemente de G y C; y
Y₂ es una variante de Y₁ que difiere de Y₁ en no más de una sustitución de nucleótidos, con la condición de que dicha sustitución de nucleótidos no sea una sustitución de la primera **A** o la **C** final de Y₁;

Z son los primeros m nucleótidos en la secuencia de nucleótidos TAAAG, en la que m es un número entre 0 y 5, incluidos.

Ventajosamente, el método de la presente invención puede comprender además determinar la presencia o ausencia de un exón 3 híbrido *RHD/RHCE* en dicha muestra y/o genotipar una muestra obtenida de un sujeto humano en una o más posiciones en el intrón 7 del gen *RHD* y/o el intrón 7 del gen *RHCE*. El tipificado sanguíneo haciendo uso de los polimorfismos del intrón 7 se describe en el documento WO2012/17990. El tipificado sanguíneo haciendo uso de una combinación de polimorfismos en el gen *RHD* y/o en el gen *RHCE* se describe en el documento US2012/0172239 y el documento EP2471949.

El antígeno D del grupo sanguíneo Rh se codifica por el gen *RHD*, que comprende 10 exones. La secuencia génica de *RHD* completa está disponible en la Secuencia de Referencia de NCBI: NG_007494.1 N.º NG_007494.1, GI:171184448, (SEQ ID NO: 22).

El antígeno C del grupo sanguíneo Rh se codifica por el gen *RHCE*, que comprende 10 exones. La secuencia génica de *RHCE* completa está disponible en la Secuencia de Referencia de NCBI: NG_009208.2, GI:301336136, (SEQ ID NO: 23).

El término "muestra" como se usa en el presente documento se destina a abarcar cualquier material (sólido, líquido o aspirado) obtenido directa o indirectamente de un sujeto humano y del que puede determinarse la identidad de uno o más nucleótidos en un locus genómico relevante (por ejemplo el intrón 7 del locus *RHD* y/o el intrón 7 del locus *RHCE*). En particular, el término "muestra" incluye cualquier fluido biológico tales como sangre, plasma, orina, saliva, fluido cerebroespinal y fluido intersticial, cualquier materia sólida, tales como tejido, hueso y cabello, cualquier célula o extracto celular, cualquier línea celular derivada, tales como una línea celular de tumor inmortalizado y una línea de células madre, un extracto de cualquiera de los tipos de muestra anteriores, tales como tejido fijado o embebido en parafina. En ciertas realizaciones preferidas, la muestra es un extracto de ADN genómico, opcionalmente amplificado y/o purificado.

Como se usa en el presente documento, el término "genotipado" se destina a abarcar cualquier método para determinar la identidad del nucleótido en una posición particular tal como una posición polimórfica en un locus especificado. De esta manera, el genotipado incluye identificar uno o ambos alelos de un gen particular. El genotipado puede emplear cualquiera de diversas técnicas, incluyendo pero no limitado a, hibridación específica de alelo, PCR específica de alelo, secuenciación de todo o una parte de un gen.

Salvo que se especifique de otra manera, todas las secuencias de ácidos nucleicos, tales como secuencias de cebadores, se exponen en el presente documento en el 5' a 3' directo. De esta manera, la secuencia de cebador AAATTTGATCATGTACTAATCATAC (SEQ ID NO: 7) puede escribirse igualmente como 5'-AAATTTGATCATGTACTAATCATAC-3' (SEQ ID NO: 7).

Como se describe en el presente documento con detalle, ciertos alelos de tipos sanguíneos son menos comunes y se denominan normalmente "variantes" (por ejemplo *RHD*r^S*). Los alelos de variantes de tipos sanguíneos se denominan en algunos casos en el presente documento simplemente "variantes de tipo sanguíneo".

5 Ampliamente, la presente invención proporciona métodos y productos para la identificación por técnicas moleculares de variantes genéticas *RHD*r^S* o tipo *RHD*r^S*, que no codifican antígeno D (D-), codifican una forma alterada de antígeno D (D parcial), formas alteradas de antígenos C (*C^{+W}*), expresión del antígeno VS de baja frecuencia, no expresión del antígeno V y/o no antígeno hr^B (*hr^{B-}*) en las células sanguíneas. Los presentes inventores han descubierto que la amplificación de una región del intrón 3 del locus RHD puede ser específica de *r^S* cuando se emplean los cebadores como se describen en detalle en el presente documento. Esta amplificación específica de *r^S* permite la discriminación entre variantes *RHD*r^S* o tipo *RHD*r^S* y otras variantes del exón 3 híbrido RHD/RHCE, incluyendo pero no limitadas a *RHD*DIIIa*, *RHD*DIIIa IVS3+3100G*, *RHD*DIII_FN* y *RHD*DIVa-2*. En ciertas realizaciones, el método de la invención proporciona ahorros de eficiencia considerables en comparación con, por ejemplo, secuenciación de ADN completo, o genotipado de un gran número de polimorfismos, o determinación del fenotipo por métodos serológicos. Sin embargo, se contempla específicamente que el método de la invención puede, en algunos casos, implicar la secuenciación de ADN para genotipar la muestra obtenida del sujeto.

Es adecuada una amplia diversidad de técnicas y pueden usarse de acuerdo con la presente invención. Los oligonucleótidos específicos de alelo, por ejemplo, usados en una PCR (ASP de ahora en adelante) competitiva o no competitiva, puede usarse para detectar variantes genéticas.

De acuerdo con cualquier aspecto de la presente invención, los segmentos funcionales o sus porciones pueden amplificarse, por ejemplo por PCR, usando como un molde ADN genómico. Los segmentos funcionales amplificados o sus porciones pueden marcarse (por ejemplo con un marcador fluorescente) para permitir su detección y opcionalmente fragmentarse para facilitar su apareamiento con sondas de oligonucleótidos.

De acuerdo con cualquier aspecto de la presente invención, los segmentos funcionales marcados y fragmentados o sus porciones pueden incubarse en condiciones que maximicen la sensibilidad y la especificidad del apareamiento con sondas unidas al soporte sólido. La presencia de segmentos funcionales o sus fragmentos apareados con sondas se determinará indirectamente a partir de la medición del marcador, habitualmente un fluorocromo, unido al soporte sólido. Esta medición se denomina en el presente documento intensidad de señal. A modo de ejemplo, la fluorescencia emitida por el fluorocromo puede recogerse por medio de un dispositivo de detección de fluorescencia, tal como un escáner confocal.

35 Ejemplos

Discriminar entre variantes genéticas que comparten un exón 3 híbrido RHD/RHCE pero que codifican formas diferentes de Ag D (Ag D parcial frente a No Ag D) y de Ag RhC (Ag C normal frente a Ag C alterado/debilitado, a veces abreviado como *C^{+W}*).

40 El siguiente ejemplo se refiere a un método para discriminar entre las variantes del exón 3 híbrido *RHD/RHCE* *RHD*r^S*s, *RHD*DIIIa* y *RHD*DIVa-2* y una variante nuevamente descubierta designada en el presente documento "*RHD*DIIIa IVS3+3100G*".

45 El ADN genómico se extrajo de células nucleadas en una muestra de sangre por lisis celular. El ADN extraído se purificó en una columna de afinidad. Tanto la lisis celular como la purificación de ADN se realizan con el kit QIAamp Blood (Qiagen, Alemania) siguiendo los protocolos y las recomendaciones del fabricante. La pureza del ADN se determinó por espectrofotometría en un instrumento Nanodrop (Nanodrop, DE). Solamente las soluciones de ADN con una *DO₂₆₀/DO₂₈₀* 1,8±0,2 procedieron al posterior análisis.

50 Amplificación por PCR específica de *r^S*

El ADN purificado se usó como un molde para la amplificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) multiplexada de los segmentos genéticos de interés en un termociclador GeneAmp 9700 (Perkin-Elmer, CA). Las secuencias de cebadores fueron como sigue (5'-3'):

Tabla 1			
<i>r^S</i>	Directo	AAATTTGATCATGTACTAATCATAC	SEQ ID NO: 7
	Inverso	GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT	SEQ ID NO: 11

60 Las condiciones de ciclado consisten en una etapa de desnaturalización/activación de la polimerasa a 95 °C durante 15 min, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 30 s, hibridación a 60 °C durante 30 s, extensión a 72 °C durante 80 s y una etapa de extensión final a 72 °C durante 7 min.

El ADN amplificado se separó por electroforesis en un gel de agarosa al 2 %, se tiñó con tinte SYBR Safe (Invitrogen, OR) y se fotografió en iluminación UV. La amplificación frente a la no amplificación de un segmento se determinó visualmente por un técnico de laboratorio entrenado.

- 5 Las siguientes muestras de identidad conocida se sometieron a PCR específica de alelos usando el par de cebadores específicos de r^S : Rhd⁺ (una muestra), DIIIa (17 muestras), la variante nuevamente descubierta "RHD*DIIIa IVS3+3100G" (una muestra), r^S (una muestra), DIVa (3 muestras) y un control negativo de agua (una muestra).
- 10 Como un control positivo para la amplificación de PCR, también se emplearon los cebadores para la amplificación de HgH. Los productos de reacción de PCR se hicieron correr en un gel de agarosa (véase la Figura 1).

15 Como se muestra en la Figura 1, la banda superior que indica la presencia del producto de PCR control positivo HgH es visible para todas las muestras con la excepción del control negativo de agua. La banda específica de r^S (banda inferior) es visible solamente en la muestra de r^S (panel inferior; carril 4). Estos resultados demuestran claramente que la PCR específica de r^S es capaz de discriminar entre r^S y otras variantes del exón 3 híbrido *RHD/RHCE* tales como DIIIa, DIVa y la variante nuevamente descubierta "RHD*DIIIa IVS3+3100G".

Genotipado por PCR múltiplex y basado en sondas

20 Los siguientes cebadores (5'-3') se usaron en múltiplex con los cebadores de r^S descritos anteriormente:

Tabla 2			
RHCE c	Directo	TGGGCTTCCTCACCTCAA	SEQ ID NO: 12
	Inverso	TGATGACCACCTTCCAGG	SEQ ID NO: 13
RHCE C	Directo	GGCCACCACCATTTGAA	SEQ ID NO: 14
	Inverso	GGTAGCAGGCGTCTGTA	SEQ ID NO: 15

Exón 1 de RHCE	Directo	CATAGACAGGCCAGCACAG	SEQ ID NO: 16
	Inverso	TGCCCTGGAGAACCAT	SEQ ID NO: 17
Exón 5 de RHCE	Directo	AAATTAATAAGCATTTGACCATC	SEQ ID NO: 18
	Inverso	CCTGAGATGGCTGTCACCAC	SEQ ID NO: 19
Exón 7 de RHCE	Directo	ACATGCCATTGCCGTTT	SEQ ID NO: 20
	Inverso	TCTCACCTGCCAATCTGCT	SEQ ID NO: 21

25 La siguiente secuencia de sonda se usó para determinar la presencia o ausencia del amplicón del intrón 3:

CAAAAGCTGATATGTCATGTTTAGTTA (SEQ ID NO: 24)

30 Una sonda única puede usarse para determinar la presencia o ausencia del amplicón del intrón 3 porque la PCR es específica de alelo (debido al diseño del cebador directo). En otras palabras, no es necesario que la propia sonda de detección interroge una secuencia que es específica a r^S .

35 Como un ejemplo no limitante, el procedimiento para la detección basada en Luminex® xMAP® empleado en el presente documento, fue como sigue:

PREPARACIÓN DE MUESTRA DE ADN

- 40 Se extrajo ADN genómico humano de sangre entera con EDTA como anticoagulante. La extracción de ADN genómico se llevó a cabo en el área pre-PCR.
- La entrada de ADN genómico fue 100 ng. La pureza del ADN genómico (relación DO_{260}/DO_{280}) estaba en el intervalo de 1,63-1,95.
- Las muestras de ADN genómico se almacenaron de -15 a -25 °C durante hasta un mes. Se evitaron los ciclos múltiples de congelación/descongelación.

45 Se aplicó el siguiente procedimiento:

PROCEDIMIENTO

- El protocolo ID-CORE XT™ consiste en 4 etapas:



5

- Cada lote de muestras se procesó con un control negativo (agua de tipo biología molecular que se sabe que está libre de cualquier contaminación de ADN).

I AMPLIFICACIÓN

- Trabajar en el área pre-PCR y usar puntas de barrera de aerosol. Usar una punta nueva para cada muestra de ADN.

15

- Brevemente someter a vórtex y tubos de espín antes de su uso.

- No es necesario realizar la reacción de PCR en hielo.

1. Encender el termociclador.

2. Sacar los siguientes reactivos del refrigerador y del congelador: ID-CORE XT™ PCR Master Mix y ADN polimerasa HotStartTaq®, respectivamente.

20

Nota: la ADN polimerasa HotStartTaq® debe retirarse del congelador inmediatamente antes de su uso y devolverse al congelador inmediatamente después de su uso. Alternativamente usar hielo o un enfriador de microtubos. El almacén de enzima debe mezclarse cuidadosamente dando golpecitos al tubo.

3. Ajustar la mezcla de reacción ID-CORE XT™ PCR Master Mix como se muestra en la siguiente tabla (todos los volúmenes en µl):

Número de muestras	1	8	24	48
ID-CORE XT™ PCR Master Mix	22,5	180	540	1080
ADN polimerasa HotStartTaq®	0,5	4	12	24

NOTA: los volúmenes citados ya incluyen un exceso para contar con el error de pipeteado.

25

4. Someter a vórtex y espín la mezcla de reacción ID-CORE XT™ PCR Master Mix.

5. Inmediatamente dispensar 20 µl por muestra en los pocillos de una placa de PCR de 96 pocillos.

6. Añadir 5 µl de muestra de ADN, ADN control positivo y control negativo a los pocillos apropiados en este orden.

7. Sellar la placa con la película adhesiva.

30

- Trabajar en el área post-PCR.

8. Centrifugar la placa de PCR para recoger el líquido en el fondo de los pocillos.

9. Verificar que todos los pocillos están sellados apropiadamente y que la pestaña del termociclador ha alcanzado la temperatura pre-ajustada.

35

10. Colocar la placa en el termociclador. Colocar la almohadilla de compresión sobre la placa.

11. Cerrar la pestaña del termociclador e iniciar el programa de amplificación **ID XT PCR**.

	Temperatura	Time	Ciclos
Activación de la polimerasa	95 °C	15 min	1
Desnaturalización	95 °C	30 s	40
Hibridación	60 °C	30 s	40
Extensión	72 °C	80 s	40
Extensión final	72 °C	7 min	1
Mantener	4 °C	∞	1

Volumen de reacción de amplificación: 25 µl

II. HIBRIDACIÓN

40

- Trabajar en el área post-PCR. Usar una nueva punta para cada muestra.

- Siempre que sea necesario durante las etapas de dispensación, secar la superficie de la placa Costar usando una toallita de poca pelusa.

- Manejo y almacenamiento de las perlas ID-CORE XT™ Beads Master Mix:**

45

a. Las perlas se asientan y se agregan con el tiempo. Antes de pipetear, llevarlas a una suspensión homogénea

sometiendo a vórtex vigorosamente durante 30 segundos.

b. Durante la dispensación de ID-CORE XT™ Beads Master Mix, mantener las perlas en suspensión sometiendo a vórtex frecuentemente (cada 8 muestras).

5 c. No centrifugar la placa una vez que ID-CORE XT™ Beads Master Mix se ha dispensado para evitar la mala agregación.

d. Las perlas contienen un tinte fluorescente interno. Para evitar el fotoblanqueamiento, protegerlas de la luz durante el almacenamiento y su uso.

10 • **Preparación del sistema Luminex®:**

a. Encender el sistema Luminex® 100/200™ entre 30 minutos y 4 horas antes de evaluar las muestras.

b. Ajustar la temperatura del calentador del instrumento XYP a 52 °C y verificar que el bloque de calentamiento está en el portaplacas.

15 c. Realizar el mantenimiento de inicio diario de Luminex® 100/200™.

1. Encender el termociclador.

2. Sacar ID-CORE XT™ Beads Master Mix del refrigerador y dejarlo equilibrarse a temperatura ambiente.

3. Someter a vórtex ID-CORE XT™ Beads Master Mix durante 30 segundos.

20 4. Dispensar 46 µl de ID-CORE XT™ Beads Master Mix en una placa Costar. Evitar la formación de burbujas durante la dispensación.

5. Centrifugar la placa de PCR para recoger el líquido en el fondo de los pocillos.

6. Añadir 4 µl de producto de PCR en cada pocillo de la placa Costar.

7. Mezclar cuidadosamente pipeteando hacia arriba y hacia abajo varias veces. Evitar la formación de burbujas durante la dispensación y el pipeteado.

25 8. Sellar la placa con una película de sellado BioRad.

9. Verificar que todos los pocillos se sellan apropiadamente y que la pestaña del termociclador ha alcanzado la temperatura pre-ajustada.

10. Colocar la placa y los manteles de compresión de silicona correspondientes en el bloque del termociclador.

30 11. Cerrar la pestaña del termociclador e iniciar el programa de hibridación **ID XT HYB**.

	Temperatura	Tiempo
Desnaturalización	95 °C	2 min
Hibridación	52 °C	30 min
Mantener	52 °C	∞

35 12. Durante la etapa de preparación preparar la mezcla de marcaje (véase la sección Marcaje) y realizar la etapa "Crear un nuevo lote" en el software Luminex® (véase la sección Adquisición de datos).

Nota: los productos de PCR deben marcarse inmediatamente después de la hibridación. El proceso no puede detenerse después de la etapa de hibridación.

40 **III. MARCAJE**

• Trabajar en el área post-PCR.

1. Llevar los siguientes reactivos a temperatura ambiente: SAPE y tampón de dilución SAPE.

2. Preparar la mezcla de marcaje como se muestra en la siguiente tabla (todos los volúmenes en µl):

Número de muestras	1	8	24	48
Tampón de dilución SAPE	87	696	2088	4176
SAPE	4,6	36,8	110	221
NOTA: los volúmenes citados ya incluyen un exceso para tener en cuenta el error de pipeteado.				

45 3. Someter a vórtex la mezcla de marcaje y mantenerla protegida de la luz a temperatura ambiente.

4. En la etapa de mantener a 52 °C, abrir la pestaña del termociclador y retirar las almohadillas de compresión y la película de sellado con cuidado, manteniendo la placa en el termociclador para la etapa de marcaje.

50 5. Dispensar 80 µl de la mezcla de marcaje en cada pocillo de la placa de hibridación y mezclar suavemente pipeteando hacia arriba y hacia abajo una vez.

6. Analizar las muestras usando el sistema Luminex® inmediatamente después del marcaje.

IV. OBTENCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS

Preparación del sistema Luminex®

- 5 • Referirse al Manual del usuario de Luminex® (Manual de usuario Luminex® 100™ IS 2.3., Manual de usuario Luminex® 200™ o Manual de Software xPONENT® 3.1) para la preparación y el funcionamiento del instrumento, incluyendo el inicio diario, la calibración, el mantenimiento y los procedimientos de apagado.
- 10 1. Seleccionar **Crear un nuevo lote a partir de un protocolo existente** en la página de inicio (para el software Luminex® 100™ IS 2.3.) o la opción pestaña Lotes (para el Software xPONENT® 3.1) y seleccionar el protocolo correspondiente.
- 15 2. Meter las ID de muestras.
3. Seguir paso a paso las instrucciones que aparecen en la pantalla para crear lotes. Para las instrucciones adicionales al crear lotes y multilotes, referirse al manual de usuario Luminex® correspondiente.
4. Seleccionar el **icono Eyectar** para eyectar el portaplacas. Colocar la placa de hibridación en el bloque de calentamiento del instrumento Luminex® XYP presente en el portaplacas.
5. Seleccionar el **icono Retraer**. Las muestras ya están listas para analizarse.
6. Iniciar el procedimiento de análisis haciendo clic en el **icono Inicio** (para el software Luminex® IS 2.3.) o el **icono Ejecutar** (para el software Luminex® xPONENT® 3.1).
- 20 7. Después de que se complete un lote, los datos se exportan como un archivo de Valores separados por comas (csv). Este archivo se guarda en una carpeta con el nombre del lote medido dentro del software Luminex®.
8. Realizar un mantenimiento de apagado diario de Luminex® 100/200™.
9. El sistema puede apagarse en este punto si no va a usarse durante el resto del día.

25 El software propietario (Progenika Biopharma S.A) se usa para transformar los valores de intensidad de fluorescencia para las variantes alélicas particulares detectadas, de forma única o en combinación, en genotipos de grupos sanguíneos, y de genotipos en fenotipos de grupo sanguíneo predichos.

30 La Figura 2 muestra la salida y la representación gráfica (el eje vertical es “intensidad normalizada”) de un ensayo Luminex para muestras r^S , la variante nuevamente descubierta “RHD*DIIIa IVS3+3100G” y otras muestras distintas de r^S que siguen la PCR múltiplex usando los cebadores específicos de r^S mostrados en la Tabla 1 y uno o más pares de cebadores mostrados en las Tablas 2 y 3. Los datos mostrados en la Figura 2 confirman que las muestras r^S se amplifican exitosamente por PCR en múltiplex y que la intensidad de señal normalizada Luminex es

35 marcadamente más alta para las muestras de r^S que para las muestras distintas de r^S , incluyendo la variante nuevamente descubierta “RHD*DIIIa IVS3+3100G”. De hecho, la separación de la señal normalizada (mayor que 6 veces más alta para las muestras de r^S) proporciona una discriminación clara no ambigua entre las muestras r^S y las muestras distintas de r^S estrechamente relacionadas, a pesar de las condiciones de PCR relativamente menos estrictas utilizadas para la PCR múltiplex. Estos resultados por lo tanto subrayan la adaptabilidad sorprendente de

40 los cebadores de la presente invención, en particular el cebador directo como se expone en la Tabla 1, para su uso en PCR específica de alelos en múltiplex para la identificación de muestras de r^S .

Como se muestra en la Figura 3, la capacidad de los cebadores específicos de r^S de la presente invención para trabajar en múltiplex con los cebadores para la amplificación de otros segmentos de los loci del gen *RHD* y/o del gen

45 *RHCE* permite el uso eficiente de la muestra, por ejemplo, para interrogar otros polimorfismos relevantes a la clasificación de variantes de tipo sanguíneo. En particular, los segmentos que incluyen todo o una parte de uno o más exones y/o intrones de *RHD* y/o *RHCE* pueden amplificarse y los productos de amplificación interrogados por sondas específicas de alelo para detectar la presencia o ausencia de, y/o la identidad de: un *RHCE* c; un *RHCE* C; el exón 1 de *RHCE*; el exón 5 de *RHCE*; el exón 7 de *RHCE*; y el alelo del exón 3 híbrido *RHD/RHCE*; un polimorfismo G/C en la posición 602 del exón 4 de *RHD*; un polimorfismo C/G en la posición 1048 del exón 7 de *RHD*; la presencia o ausencia de un alelo *RHCE**C; un polimorfismo G/T en la posición 1006 del exón 7 de *RHCE*; y/o un polimorfismo G/A en la posición 3100 del intrón 3 de *RHD*.

Comparación con un cebador previamente descrito

55 Silvy et al., British Journal of Haematology, (30 dic 2012) doi: 10.1111/bjh. 12179 [Epub antes de la impresión] describe la amplificación de PCR de una porción del intrón 3 del gen *RHD*. Se dice que la amplificación es selectiva para r^S (denominada en el presente documento *haplotipo (C)ce^S tipo 1*). El par de cebadores empleado por Silvy et al. incluyó (Véase la Figura 1 y el apéndice S1 de información de apoyo de Silvy et al.):

60 un cebador directo (“RHD-for”) que es específico para la secuencia que contiene *RHD* que tiene la secuencia (5’ a 3’):

GCAAATATGGAAATTTGATCATGTA (SEQ ID NO: 25);

65 un cebador inverso (“RHCE-rev”) que es específico para la secuencia que contiene *RHCE* que tiene la secuencia

(5' a 3'):

CTTAATCACAAGATTATTTTCAGAATCTAAC (SEQ ID NO: 26); y

5 un cebador inverso control ("RHDce-REV") que hibrida tanto con la secuencia que contiene RHD como la que contiene RHCE que tiene la secuencia (5' a 3'):

GGGCCTTGGACAAGTTGTTA (SEQ ID NO: 27).

10 El método enseñado por Silvy et al. confía en la amplificación de un amplicón de 240 pb por el par de cebadores RHD-for y RHCE-rev siendo específicos para r^S , en comparación con, por ejemplo, RHD*DIVa2 y RHD*DIIIa (véase Silvy et al., Fig. 1(B)). Aunque Silvy et al. informaron la amplificación de 52 muestras del haplotipo (C)ce^S tipo 1 y la amplificación negativa de todas las demás muestras en un conjunto de 118 muestras, independientemente de los alelos RHD y RHCE presentes, este método padece un montón de inconvenientes importantes. En particular, la especificidad se logra por medio de la intersección de los dos cebadores específicos, RHD-for y RHCE-rev, en lugar de que ambos cebadores en sí mismos sean específicos por r^S . Esto significa que, por ejemplo, el cebador RHD-for también hibrida con otro molde que contenga la secuencia RHD, incluyendo RHD*DIIIa y RHD*DIVa2.

20 Como se describe a continuación, los presentes inventores han descubierto que el método y los cebadores de Silvy et al. dan como resultado una discriminación pobre de r^S , por ejemplo, de RHD*DIIIa y RHD*DIVa2 bajo las condiciones de PCR poco rigurosas normalmente empleadas en la PCR múltiplex.

Además, Silvy et al. enseñan que IVS3+3100a>g SNP es específico del h haplotipo (C)ce^S tipo 1 (es decir r^S). Sin embargo, los presentes inventores han descubierto ahora que este no es el caso. En particular, se ha identificado en el presente documento una variante provisionalmente denominada "RHD*DIIIa IVS3+3100G", que no es r^S , sino realmente una variante de RHD*DIIIa que tiene el mismo polimorfismo A a G en la posición 3100 del intrón 3. Por lo tanto, la confianza en la presencia del polimorfismo A a G en la posición 3100 del intrón 3 para identificar r^S puede y dará lugar a resultados falsos positivos cuando una muestra "RHD*DIIIa IVS3+3100G" se asignaría incorrectamente como una muestra r^S . Esto es clínicamente relevante porque "RHD*DIIIa IVS3+3100G" es serológicamente C, en lugar de C^w. De esta manera, la confianza en el polimorfismo A a G en la posición 3100 del intrón 3 para identificar r^S es indeseable.

35 Como se muestra en la alineación de la Figura 7, el cebador directo de Silvy et al. (RHD-for) hibridaría con todos de los siguientes: muestra RHD, r^S , DIVa, DIIIa y el nuevamente descrito "RHD*DIIIa IVS3+3100G". Aunque puede esperarse que la intersección de las secuencias que coinciden con los cebadores RHD-for y RHCE-rev de Silvy et al. se confine a r^S , la amplificación solamente será específica en condiciones de rigurosidad. Bajo condiciones menos rigurosas, el cebador directo de Silvy et al. da como resultado en un número de amplificaciones no específicas. Por el contrario, el cebador directo de la presente invención es específico solamente para r^S .

40 En el procedimiento de diseño de los cebadores directos de la presente invención, los inventores buscaron mitigar los inconvenientes asociados al cebador directo desvelado en Silvy et al.

45 La Figura 4 muestra los resultados de usar el cebador RHD-for de Silvy et al. que tiene la secuencia GCAAATATGGAAATTTGATCATGTA (SEQ ID NO: 25) junto con el cebador inverso específico de RHCE que tiene la secuencia GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11) en condiciones de PCR adecuadas para PCR múltiplex. La banda superior muestra el control de amplificación (HgH), mientras que la banda inferior es, teóricamente, un amplicón que es específico para r^S . El carril 1 muestra que la muestra "BGG-10-656" que es una muestra r^S de hecho se amplifica por la combinación anterior de cebadores. Sin embargo, el carril 2, que es la muestra "BGG-10-628", siendo una muestra conocida de DIIIa, y el carril 3, que es "L22", una muestra RhD+ conocida, exhibieron ambas amplificación positiva del amplicón supuestamente específico de r^S . Estos resultados demuestran que el cebador directo RHD-for de Silvy et al. da como resultado resultados falsos positivos en las condiciones ensayadas. Estos resultados pueden contrastarse con los resultados obtenidos cuando se usa un cebador directo de la presente invención, en cuyo caso no se encontraron dichos resultados falsos positivos.

55 Los resultados mostrados en la Figura 5 igualmente demuestran que el cebador directo de Silvy et al. da como resultado la amplificación no específica y por lo tanto resultados falsos positivos. En particular, las muestras que se conocen DIVa, DIIIa y RhD+ dieron todas una señal de intensidad de fluorescencia media Luminex por encima de la línea umbral para clasificarse como r^S (como lo hicieron las muestras que se sabía que eran r^S). Las muestras que se sabía que eran RhD- no exhibieron resultados positivos en este experimento. Estos datos pueden contrastarse con los resultados específicos de r^S mostrados en la Figura 2, en la que se empleó un cebador directo de la presente invención.

Variantes de cebador de la invención

65 Los presentes inventores buscaron proporcionar cebadores que contuvieran modificaciones de secuencia comparadas con el cebador directo de "referencia" que tiene la secuencia AAATTTGATCATGTACTAATCATAC

(SEQ ID NO: 7). A modo de ejemplo, se realizaron los siguientes cambios a la secuencia de cebador directo de "referencia", reteniendo la especificidad de r^S .

5 En una primera modificación, el cebador de referencia se acortó eliminando 10 nucleótidos en el extremo 5', para disminuir la temperatura de hibridación para la PCR. Esta modificación da como resultado el cebador directo de la invención que tiene la siguiente secuencia de nucleótidos:

ATGTACTAATCATAC (SEQ ID NO: 8).

10 En una segunda modificación, el cebador de referencia se alteró introduciendo una sustitución de nucleótidos (reemplazando una C por una G) para aumentar la especificidad. Esta modificación dio como resultado el cebador directo de la invención que tiene la siguiente secuencia de nucleótidos (estando subrayada la posición de sustitución):

15 AAATTTGATCATGTACTAATGATAC (SEQ ID NO: 9).

20 En una tercera modificación, el cebador de referencia se alteró introduciendo una sustitución de nucleótidos que difiere de la sustitución descrita anteriormente en relación a la segunda modificación. Esta modificación fue también un reemplazamiento de una C por una G para aumentar la especificidad, pero fue en una posición diferente. Esta modificación dio como resultado el cebador directo de la invención que tiene la siguiente secuencia de nucleótidos (estando subrayada la posición de sustitución):

AAATTTGATCATGTAGTAATCATAC (SEQ ID NO: 10).

25 La Figura 6 muestra los resultados de PCR obtenidos usando: el cebador directo de referencia de la invención AAATTTGATCATGTACTAATCATAC (SEQ ID NO: 7); el cebador directo "inespecífico" de Silvy et al. GCAAATATGGAAATTTGATCATGTA (SEQ ID NO: 25); la variante de cebador de la invención que tiene la modificación 1 ATGTACTAATCATAC (SEQ ID NO: 8); la variante de cebador de la invención que tiene la modificación 2 AAATTTGATCATGTACTAATGATAC (SEQ ID NO: 9); la variante de cebador de la invención que tiene la modificación 3 AAATTTGATCATGTAGTAATCATAC (SEQ ID NO: 10); y una versión modificada del cebador directo "inespecífico" de Silvy et al. que tiene la secuencia GGCAAATATGGAAATTTGATCATGTA (SEQ ID NO: 28). En todos los casos el cebador inverso usado fue GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11).

35 La Figura 6 muestra los resultados de la amplificación de PCR de los cebadores anteriormente descritos. La banda superior es un control y la banda inferior se destina a ser un producto de amplificación específico de r^S , hasta el grado en que los cebadores usados de hecho amplifican de una forma específica de r^S bajo las condiciones empleadas. Como se muestra en la Figura 6, el cebador directo de referencia (panel superior) exhibe amplificación específica de r^S (positiva para tres muestras de r^S conocidas (carriles 1, 2 y 6) y negativa para no r^S (RhD+ en el carril 3, RhD- en el carril 4 y DIIIa en el carril 5)). El control negativo del carril 7 no muestra amplificación.

40 El cebador directo inespecífico en la caja 1 (segundo panel inferior; lado a mano derecha) exhibe una banda r^S positiva con presencia no solamente de muestras r^S , sino también RhD+ y DIIIa (véanse los carriles 3 y 5), confirmando de esta manera los resultados falsos positivos.

45 Los resultados de la modificación 1 de cebador se muestran en la caja 2 (aparece en el segundo panel, a mano derecha y en el tercer panel, a mano izquierda). La banda r^S , aunque de alguna manera menos clara que la banda control superior, es claramente visible en todas las muestras r^S (carriles 1, 2 y 6), mientras que los otros carriles (RhD+, RhD-, DIIIa y el control negativo) están sin ninguna banda r^S . Estos resultados confirman que la modificación al cebador directo de referencia (acortándolo eliminando los 10 nucleótidos 5') no obstante retiene la especificidad de r^S .

50 Los resultados de la modificación 2 de cebador se muestran en la caja 3 (tercer panel, centro). La banda r^S es claramente visible en todas las muestras r^S (carriles 1, 2 y 6), mientras que los otros carriles (RhD+, RhD-, DIIIa y el control negativo) están sin ninguna banda r^S . Estos resultados confirman que la modificación al cebador directo de referencia (sustitución C por G para generar una no coincidencia de base única) no obstante retiene o incluso la especificidad de r^S .

60 Los resultados de la modificación 3 de cebador se muestran en la caja 4 (aparecen en el tercer panel, a mano derecha y cuarto panel, a mano izquierda). La banda r^S es claramente visible en todas las muestras r^S (carriles 1, 2 y 6), mientras que los otros carriles (RhD+, RhD-, DIIIa y el control negativo) están sin ninguna banda r^S . Estos resultados confirman que la modificación al cebador directo de referencia (sustitución C por G para generar una no coincidencia de base única) no obstante retiene o incluso la especificidad de r^S .

65 El cebador directo inespecífico en la caja 5 (cuarto panel a mano derecha) exhibe presencia de banda r^S positiva de no solamente las muestras de r^S , sino también de RhD+ y DIIIa (véanse los carriles 3 y 5), confirmando de esta

manera los resultados de falso positivo. Hay incluso una ligera banda r^S visible en la muestra RhD- (carril 4).

Tomados juntos, los presentes resultados demuestran que el cebador directo de referencia de la presente invención exhibe rendimiento superior en comparación con aquel de Silvy et al. El cebador RHD-for y que el cebador directo de la presente invención es tolerante a un número de modificaciones de secuencia, incluyendo una truncación 5' de 10 nucleótidos (es decir, reduciendo el valor de n en la fórmula X-Y-Z como se define en el presente documento) y sustituciones de nucleótidos que dan como resultado no coincidencias con la secuencia diana (es decir, selección de S₁, S₂ y/o cambios reflejados en las posibilidades de sustitución de X₂ y/o Y₂ de la fórmula X-Y-Z como se define en el presente documento. La presente invención por lo tanto proporciona, entre otros, un género de diseños de cebadores de PCR directos relacionados que abordan la necesidad de la amplificación específica de r^S y mitigan los inconvenientes asociados al cebador previamente descrito.

LISTADO DE SECUENCIAS

15 <110> Progenika Biopharma S.A.

<120> Discriminación de variantes de tipo sanguíneo

20 <130> CSC/FP6960132

<140> <141>

<150> 13/791.284

<151> 08-03-2013

25 <160> 32

<170> PatentIn versión 3.3

30 <210> 1

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia sintética: cebador

<400> 1

atatggaat ttgatcatgt 20

40 <210> 2

<211> 11

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Secuencia sintética: cebador

<400> 2

astaatsata c 11

50 <210> 3

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Secuencia sintética: cebador

<400> 3

aaatttgatc atgt 14

60 <210> 4

<211> 11

<212> ADN

65 <210> 4

<211> 11

<212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 5
 <400> 4
 actaatcata c 11
 <210> 5
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 15
 <400> 5
 actaatgata c 11
 <210> 6
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 25
 <400> 6
 agtaatcata c 11
 30
 <210> 7
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 <400> 7
 aaatttgatc atgtactaat catac 25
 40
 <210> 8
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 <400> 8
 atgtactaat catac 15
 50
 <210> 9
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 60
 <400> 9
 aaatttgatc atgtactaat gatac 25
 <210> 10

<211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 10
 aaattgac atgtagtaat catac 25

10

<210> 11
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 11
 ggaaaaggtt tgagaggaat tatatt 26

20

<210> 12
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 12
 tgggcttct cacctcaa 19

30

<210> 13
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

40

<400> 13
 tgatgaccac cttcccagg 19

45

<210> 14
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 14
 ggccaccacc attgaa 17

55

<210> 15
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 15

ggtagcaggc gtctgtaaaa a 21

 <210> 16
 <211> 19
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 10
 <400> 16
 catagacagg ccagcacag 19

 <210> 17
 <211> 17
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 20
 <400> 17
 tgcccctgga gaaccat 17

 <210> 18
 <211> 25
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador
 30
 <400> 18
 aaattaaaat aagcattga ccatc 25
 35
 <210> 19
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

 <400> 19
 45 cctgagatgg ctgtcaccac 20

 <210> 20
 <211> 17
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

 <400> 20
 55 acatgccatt gccgttc 17

 <210> 21
 <211> 19
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

ES 2 674 518 T3

<400> 21
tctcacctgc caatctgct 19

5 <210> 22
<211> 64956
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 22

gacaccccag ccacgccaaag ccgggaagtc cccgcctcct ggagctgaac ccgcccctct 60
cccagagggtg gagctgcggg gggcgggaac aggcacggag aaaataaaca agactaaaaa 120
gtcctgagta gcgctgtgtg gccgcaaacc tgaaccacc ttttgacca cgcgggaacc 180
ggcacgcttc ctgccacca cccctgagag ggctgcggg ccgaccccag tactagaaaa 240
cactcgtcac ctcaatcaag acgggtaoga agccaacgg acgccttct ttagaacgct 300
cagcacacag agcaacttct cagcctact ctcaaatggc gtactccaaa ctagcactcc 360
cgacgtocag ctgtgaacc agagcggcgg aaagccctg aaccacggc ccgggcatgc 420
gcagacgcgt tgttggtgtg ggcgtggctc cctccggacc cggcgcctcg cctccgccc 480
cgtgtccgca tgcgcgactg agccgcggg gtggtactgc tgcacccgg tgtctgaaga 540
tccgatgaaa taacatatgc aaaatgattg ggctccgtgat tggcattcca gaaatggtag 600
ctgttattca gccaacaaat atttattgag cactactat ggacttccct ggtgctgagg 660
atacaacagc aaccacagca gtcaaaagtc cctgtcttca tgttgctcag attctcatag 720
gggaaagcaa ataataaaca aatacacggc cgggcgcagt ggctcacgcc tgtaatcca 780
gtactttgag aggccaaggt gggcaagtca cctgaggtca ggagttcgag accagactag 840
ccaacgtggt gaaaccctgt cactactaaa aatacaaaaa ttagcgcgggt gtggtggctc 900
atgcctgtag tcccagctac ttgggaggct gaggaaggag aatcgcttga acctaaaagg 960
cagaagttgc aatgagccaa gatcgtgcc ctgcattcca gcctgggtga cagagtactc 1020
cgtctaaaaa aaaaacctaa atacacaagt aaaaatatag acctcgtcag atgctagtaa 1080
gtgctgtgaa ggaaactaaa aggggaacac aggaaccct tgtcaaggg agaagaaagg 1140
ggagttgatg ctgtcctttt aaatagggca gtcagaggcc gggcacagtg gttcacacct 1200

ES 2 674 518 T3

ataatcccag cactttggga ggttgagggtg ggtggatcac ttgaggtcag gagttcaaga 1260
 ccagcctggc caacctgggtg aaatcctgtc tctactaaaa aaacaaaaac tagccgggtg 1320
 tggatcacg cgcctataat cccagctact cgggaggctg aggcgggaga atcacttgaa 1380
 cctgggaggt ggaggttgca gtgagccgag attgtgccat tgcagtccag cctaggcaac 1440
 aagagcaaaa cttcatctca aaaaaaaaaa aaaaaatagg gcagtcaggg aaaactttcc 1500
 tgagaagggg atgggtggagg atccagggag gtgaggtggg gagcaagcca gtacagttgt 1560
 tccttgactt tcgatggggt tatgtcctga taaagccatg gtaagtagga aatattgtaa 1620
 gtcaaaaatg catttaatac atctaacctc cggaacatca tagcttagtc tcacctacct 1680
 taaacatgct tagaacactt acattagcct acagttgggc aaaatcctct aacacaaagc 1740
 ctattttatg ataaagtatt gaatatctca tgtaatgtac tgagtactgt acggaaagtg 1800
 aaagacggag tgggtgggatg ggaactctaa gcgcggcttc cactgcatgt gtgttgcttt 1860
 cgcgccatca taaagttgaa aagcgttaag tcaaaccatc gtacgtcgga ggccatctgt 1920
 atctggtagg aggagtgttt cagacagaga gaacagcagg tgcacagagt gcttttttcc 1980
 cagcatttta ttatgaaaaa tttcaaacat ctaccaaaaa aagttgaaag acttgtagag 2040
 tgaaaagcca tacatctcac agctagaatc aacaattaac attttactgt atttggtttt 2100
 tgacttatct atcctagatc ccttgtgctt tctgtagcag gtgacctgcc ttgaagattt 2160
 aaagacagaa tatcaggaaa tgtagtcaga aatggggcc ttttataaga gtcagagggg 2220
 aagagcaaaa cctctgcttt tgacaaatct gttgggagag gccaaactgca gggatacctc 2280
 ccttttttaa tgaaagcatt tctgtttctgc gaggagcggg atcctcttgt caagcagtca 2340
 gtcctctgtg cttccttact ggggcaggat caggacgcac agggatttgg agtgccttgg 2400
 aaccaaccac caccacgcc gtttgccagc tggtaaacat gccatcagg tccggggggt 2460
 ggcattgcct ggacatcttt agtgttcate ttgctgacat ctggtgccct cgggcaggta 2520
 ggtgcagttg gctgcctggt ttacagagct tgtactgggc ccaggttagc agaggtcaca 2580
 tccatttatc ccactgocga gaggagttcc ttctcaggaa acccagttta taagaagtac 2640
 tgactgccag aaatagagca gaaatgagaa ccaggaggca attgtgagag gaatggagac 2700
 ttctgacctc tggggattgg ggtaccctcc cccttaattg ctggtggggg agcagagggc 2760
 ttagaagccc atgttcctag acttttagaa ttggaagaag acttagaagt aatctaggct 2820
 gggggtcccc aacccccagg ctgtggcccg ttaggaacct gaccgcacag catgagggat 2880
 aggccagcga gcaactaccg ctgagctccg cctcctgtca gatcagcagc ggcattagat 2940
 tctcataggg gcacaaacct tattgggaac cgcgcatgag agggatctag gttgcgtgct 3000
 ccttaggaga atctaactaa tgcctgatga tctgaggtgg aacagtttca tccccaaacc 3060

ES 2 674 518 T3

atccctccaa cctcaccocg gtccatggaa aaattgtctt ttacaaaacc cgtccctggg 3120
 gccaaaaagc ttggggaccc ctgatctagg ctacagttaa gtgggtcaaac acccaggtcc 3180
 tgaagttagg ctgcctgggt ttaaatocca gctctaactgc ttactagccc tgtgaccttg 3240
 agcaagtcaac ttagtttttc tgtgcctcag ttcactcatt tgtaataaat cctaatagta 3300
 cccatcccag tgtcatgaac taagttcata tatgtaaagt acttagaatg gtgcctagca 3360
 agtacttaat aacagttagc tctgaaaatg tataaagcaa aattaaccaa tgttttagtg 3420
 gtttgacgcc aacttttttc tatgctgtg ctacacatatt attttataag agtgggaata 3480
 tattgtacat gctgttatat aacttgcttt ttcactaac agtctatcct ctgtgtcagt 3540
 tttgataaaa gogttttcct ctgcttttc ctgcatatgt tcagaacct catattggta 3600
 gcaagtttca tgtcctgtag ttttctaac caacccctg ctagtggaca tttaggttag 3660
 tctcagtttt ttccttctgt aaataaagct gcaactgagca agaagtgact gatgccaaagt 3720
 gactagatga ccttaggtat gacctctctg ggtcttggtt tcttggtcta aaaacaaaat 3780
 gacaggattc gactgggtga ttaaaatctc ctctgatcta cataggaatt gttttcaaga 3840
 catttctgca ttcctctagt gacagggtgc tcaactacct atgagtattt cagtggacaa 3900
 ctgtaatggt caataaagta tccactttcc acctccctgc agctcctggc cctggcttta 3960
 ttctctgggg ctccacacat tcagtttaca ctcaagtggc agtggctggg accattgtag 4020
 aaaataagga aactccaatt ccttccttct tttcttctc tttcatctct tctccctct 4080
 ctacatccct ctctctcttc ctctctctc cgacaactac catgtaccag accttctgcc 4140
 aggcacatgg atgggagcac aggggaagtt ggtgcaggg ttagaactaa gtcccaagcc 4200
 ccctaaagct catgccaggg gactggactg tccagtactg agggatgggg atgctgaggc 4260
 tgggtggcctt cctcaaatgc actgtagtgc cccaggcaga gtccctgggt gccctgtgag 4320
 gaggtgacca gaggtagagc aacttcaccc taaggctgga tcaggatccc ctccaggttt 4380
 ttactagagc caaacccaca tctccttctc ctctctccac cccccctaa aatgcttaga 4440
 aacacataga tttaaataca aattcaaagc taagtaattt caactgtgta actatgagga 4500
 gtcagttcta cgtgggtcct atctgtatcc tcccagggc tcagctccat tctttgcttt 4560
 cattcattct cattcaatac attggtgta agagctcact ggggtccctc tctgtcatgt 4620
 agtaaggttt taaaaagaaa gcctcttctg agcttcagtt tcttattca taaaatagga 4680
 gtattgatcc attccttgct tttcttaca ggatagctg aagatgactg aagtacagag 4740
 taaagaagga ttatgtttg gtgtcaaagg aatagaatgc cctctttcaa actgagcaca 4800
 gcaggaacct gtaacaggaa cacagcaact tgttgaatga atgacaatat tggaaaacat 4860
 acatttctc cctccccc atagatccct ctgcttccgt gtttaactca tagagaggcc 4920
 agcacaacca gccttgagc ctgagataag gcctttggcg ggtgtctccc ctatcgctcc 4980

ES 2 674 518 T3

ctcaagccct caagtaggtg ttggagagag gggatgatgcc tggatgctggt ggaaccocctg 5040
 cacagagacg gacacaggat gagctctaag taccocgggt ctgtccggcg ctgcctgccc 5100
 ctctgggccc taacactgga agcagctctc attctctctc tctatTTTTt taccactat 5160
 gaogcttccct tagaggatca aaaggggctc gtggcatcct atcaaggtga gagttcattg 5220
 gaaaagtggc cacaggagca aatagcaggg gcagggggcg gggaggcctg tggttctcca 5280
 ggggacacaga tgttcotTtc taaaaaatcc caaggaaaaa gattcccccA tcttcttccg 5340
 tagattgcac cgaaattcag ccaacaatgt aagctttcct ttagaagcag cctgggcatg 5400
 ccctcttctg tgaagcctgc ottgattttt cagcacagtg agaggcatcc tctttggtgt 5460
 tctcaaatt ccctctacca aatggctctc ataattctct gcttctctgc tccccctct 5520
 ctctcctcag tggcaaggaa tttttttatt tttatagatt taggggatac aagtgcagct 5580
 atcttatgca agcaatttca tgttgttggg tttttggttt ttgtttcctt tttgtggcct 5640
 ctgcctcatt tcttatttct ttttgaggca gggctctact ctgttgccca ggctgaagtg 5700
 cagtggcatg atcatggctc actgcagcct tgacctccta gtctcaagca atcttcccac 5760
 ctcagcctcc caagaagctg ggaccacagg agggcaccac catgcctggc taatTTTTt 5820
 tttttttttt tttggtagag atgtgggtct ccctgtgttt ccagactgg tctcaaactc 5880
 ctggacacaa gcgatcctcc agcctcagtc tcccaaagtg ctggaattac aggcgtgaag 5940
 cactgtgccc agctctcttg ctcatatcta tactagtttt cttttggaag cttcagcctg 6000
 ttgctacccc ccacccccac ccccaccgac ccagctttc ttctcactta ggggctggga 6060
 agtctgcatg ctgtctataa atccagaacc agaaggtatg gctgaagggg agggtaggat 6120
 gatggttatt ttatattcag ctaaaaatat tcccagactg tgatgagaca actgtaaata 6180
 agacagatgt ccacaatggc gtgaotTtg ttttttaaaa atattgaaat gagtttcagg 6240
 catctcagtg ggctgatagg ttgttgataa tagacagggc ctcttgaag aatgtccctg 6300
 agacaaagtT gaagottgag cctggttgag tcttgcctg tctcaggtt gatatgaacg 6360
 gctagttaac tggaaagcaa gagaagtcat cctggggggc atggcagtga caagtaggac 6420
 ttagggaggg aagcccttat accatttaag gtgctggccc agagaggagc cttcagtgac 6480
 agacaaacaa gagctggcac aattttaatt cacttcaatt tactctaatt catttcaatc 6540
 caatacaatt caatgcattc cattcattca accatgtatg acatccaatg tgggatccag 6600
 actcatgatg attagagctg atatttatga gcacttacta tgtaccaggc actattctac 6660
 atgctttaca ttgaaccctc acaataaccc aatgaggtgg gtactattat gatcttcggt 6720
 tttcatatga ggaaactagg catatggatg ttgagtaatt tgcccacggc cgctcagcta 6780
 gcaatagcac agcgtattta aatttagcca ccctggattt agtttctta cacttaacca 6840

ES 2 674 518 T3

ttatgcatca tggccccatt ttacagtggg ottgagtcct tgtcatataa cccagtaggt 6900
 tagcagccac tattccaacc ctgtagattg actctagggg ccatgttctt taccctgca 6960
 ccgtgctact aacgtaggta caaaatgtcc tcagaaacte actttatacg gaagctcaga 7020
 ggaggggtcca caaccaggc aggggagacg atgggtgtcag gggagggagg tgactgcca 7080
 gccaggtott gaaggtcag taggaattac ctgtgggaca aaggagggtc atccaagtga 7140
 gggcacagtg ggtgccatgg cgtgcacaca caatagagca gactgagcct gggcttaaca 7200
 ttgcattgcc ctggagccta aaaggggaaa caaagggccg ggcgacgtgg ctcacgcctg 7260
 taatcccggc acattgggag gccaaaggctg gagaatcacc tgaggttagg agttcgagac 7320
 cagcctggcc aacatggcaa aaccgcatct ctactaaaat tataaaaact ggctgggtgt 7380
 ggtggcacac gtctataatc cgagctactt gggaggccat tacactccag cctgggcgcc 7440
 agagtgagac ttcatctcaa aaaaccaaac aacaaaaaca acaacaagaa caacaaaaaa 7500
 acaagagga gagcaggac tgggtgtggt gactcatgcc tgtaatcca aacactttgg 7560
 gagaccaagg caggcagatc acctgaggtc aggagttcga gaccagcctg gccaacatgg 7620
 taaaaccctg tctctactaa aaatacaaaa attagccgga tgtggtggca cgtgcctgta 7680
 gtcccagctg cttgggaagc tgagggagga gaattgcttg aaccagaggag gcagaggttg 7740
 ctgagctgag aacatgccac tgcactccac cctgggtgac agagtgggac tctgtctgaa 7800
 aaaaataata gtaataaata aaaataaaga gggagcagc ggggtggcaga ctcaactggc 7860
 tgcatacgaa gtttggttc agtctgaggt ccgaatagta aacagcagcg agacaagttt 7920
 gggtttgggt catggaggaa gccatgccag ggctgggtgtt gggcacaggg aaaggggcat 7980
 ggcttgagac accagaccag cgtggaggct gtagttagt attgacctga ggacttcaac 8040
 attctgatgg tgtacacacg attttttgag catgtacat ggttatata tacactttaa 8100
 gtattacttt aagtattact acattaatat atttttagt ttacaataaa tacatacaaa 8160
 ttaggaaaat tgaagagat caaaatgaaa tatataatat tttcaaatta ctaatcataa 8220
 tgggtgcaat ctccaggcag ggtccattgc tacagttgac gatagtggat gaaaattcac 8280
 tcctcagagt cttcttgata atttgaaatt gtcttgattg acttgtcaga tctgattaga 8340
 tcaacatggt ttaaatctcg aatgtgactg acagcttgta cgaggagaag ttcaactctg 8400
 ctttttccct tttgttcact tgactgcoat tatttctatg cttccaatct gtgtttttct 8460
 gcacgagttg gttagccat tacttcattt tgtgaaagtt tgttgagtta aacttaggta 8520
 acttaactctg tcaatccact taattgaatt cagtccgtgt aaactataat agattattca 8580
 aacctgocaa ttctaaaaag acattttgag acaatcagga aatctgaata tagcatgaat 8640
 atcttacgat atacaaggat tattgttaat tttgttaggt atgataaaaag catgggtgggt 8700
 tgtttttggt tttgtttttt aagtctccat ctgttagaga ggcacattga aatggcatga 8760

ES 2 674 518 T3

tatctggggt ttgcttttat gccagaaaa agaaaaagta cagaaggatt atagaaacaa 8820
gattggtctc atgtgacaat catcagagtt tggagatggg cacgtagggg catcgtgctg 8880
ttctctctgt tttcgtatat gctttaaaag ttctgtaata gttaattaaa aaaaaaaaaa 8940
aacaccctgg ctgagcattt agggaggcca agtggggagg atcgcttaaa ccaaggagtt 9000
caagacgagc ctaggaaaca tagggagacc ccccccatc tctaaaaaaaa aaaaaaaaaa 9060
aaaaaacttt aaaatttaac ccagtgtggt ggcacatgcc tatagtocca gctactcagt 9120
aggetgaggt gagaggcttg cttgagcctg ggagcttgag gctgcagtgg gacgggattg 9180
taccacttca ctccagcatg ggcgacagag caagaccctg tctcaaaaaa aataaaaata 9240
tttgaggtga agcgaggctg taataacaaa tttaaaaata taaataaaac ataaaggctg 9300
ggtgtagtgg ctcaagcctg taatcccagc actttgggag gccaaagcag gcagatcacg 9360
aggtctggag atggagacca tcoctggctaa cacgatgaaa ccccatctct accaaaaata 9420
caaaaaaatt agccgggtgt ggtggcgggt gcctgtagtc ccagctaact gggaggotga 9480
ggcaggagaa tggcgtgaac ccaggaggcg gagctttcag tgagctgaga ttaogccact 9540
gcactccagc ctgggcaaca gagcgagact ccgtctaaaa aaaaatgaaa ataaaaataa 9600
atgaaacata aaaccctgcc attagttgca atatgaagaa tatagagaaa tgcatatcaa 9660
atccttctca ttggaccaat attccttag ggcaacctcc aaagctagga gactcaaggc 9720
tgtatgacat cctgagcaag tgaggggtgg cttctgggtg aatctgaata ttaaataatt 9780
gcagaattga aaacttcaca aagtaacctt agagatagaa tagcctagat ccattgttct 9840
caaagtgtgg tccccagacc tgctgcctca gcattctctg gaaatttagt agaaatgcag 9900
attctcaggc cctaggccag aactactgat cagaagctct gggcctgggg occagcagtc 9960
tgtgttttca caagccctct tgggtgattct tctgtgcatg aaagttogag aattcctgga 10020
gctagactga ttcaaatctt gcctctgtat cttagagacc ttgggcagat tagtcaaact 10080
ctttctgct ctgtttctac ttctgtcaga ggatgatagt acttgtttca ttaagttggt 10140
gaaaggataa atgaattgac acacataaag agtattagct tttattatca aaagcttttt 10200
ttttgagaca gagttttgct cttattgccc aggggagtgcc agtggtgcca tcttggctca 10260
ccgcaacctc cacctcccag gttcaagtaa ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg 10320
gattacaggc atgcgccacc acgcccggct aattttgat ttttagtaga gatggggttt 10380
ctccatgttg gtgaggctgg tctogaactc ccaacctcag gtgatgcacc cgccttggcc 10440
tccaaaagtg ctgggattac aggcgtgagc caccgcgcct ggccccaaag ctttaatttc 10500
ttaatttttt aaataaaaata aataaaaacta gaattgcttg ttttcttcaa gctaccctgg 10560
tgattgtatt gagcattttc tgggggtgtg gttctttgct gtaatgacta ctggctctgga 10620

ES 2 674 518 T3

tgacctgtga tgagaccaga tgggcagggg cagtggagga gattctagag atatttagga 10680
 gataagtcag ctgtacttga tgaaaagagt ggggagttaa ggctggctgc agatgtatga 10740
 tttggcatag agaggtgcca gttcctgaga tgagagacag aaggggaggg acaggttgtg 10800
 aggatgaatg aacaatgata tgttcattct gggcttggag ttaaggggcc tatgatatgc 10860
 ttaggggaag cagagagtat caattaccta ttgctgcata acagccaccc caaacttagt 10920
 ggcttaaaat agtaaccttt taatttactc atgatcatga ttctgtgggtg caacaactgg 10980
 gctgggttca gctgggcagt tcttctgtta gtttcaccca gggtcattca tgcactctgca 11040
 gtttgggggtg ggatggcctc agatgacctc attcacgtgt ttggcagttg gtgattcact 11100
 gggggccatt actgtaacaa tcgcctacca ggcagagctt ccctaaggct tccaaactag 11160
 gagactatcc tgggtcctgt gctgtggata ccaactcagtc ccccatcccc accccatatt 11220
 cctcaaaggc agagagaggg gctactagaa gacagaggag ttttcccagt gacatgtaaa 11280
 cactccaaac cctggcacct tccacactgc agctttggtc tgcccctttg ggaaatctct 11340
 gtttttcttc ccaggctgct ggaggggtga gagtcgccgg tagagtagag gctgtgggcg 11400
 aggaggtggc ggctcctga ggctgcagtg gtctttccag gcagcagtgg gagcacaggg 11460
 tggaggtcaa ccctagagcc tgggagagtg aagctgggtg tgacttcaga gctgttggtg 11520
 ctgaagtttc tgcaggccag aaggaggggc aagagtggga gggggcgag atccagaatc 11580
 acggaggcag ctgaccggag gaggcagctg cccaagggga tggactcaga aggccaaagt 11640
 gctgttatcc aaacgaactc tttgcaagtg gtctctttgc aacaggcctg ggggagagca 11700
 gtcttgctta aagtcacacc gctaatacagc ggccggcacg gggtaacagt tactaacact 11760
 cactacgtac ccaatgctgg gcgaagtgac ttgcatgagc cagcgagctc aatgctcatg 11820
 gcaatcctct gagcagctgg cattgtttca tctcaatttt acagctcagg aagctgggac 11880
 acagaggaag agccaggctc tgaacactga caacctgatt gagagaccca cactgttcat 11940
 caccgttacg ctatatatgc tgtatagaaa ggcaggatgg cataatggtt aaacctaggt 12000
 aggtaggggtt tgaatcctcc tgctaccatt tactagctct gtgacttggg ctagttatag 12060
 cacctctctg tgctccctt tcccatctc taaaatgggg ataataaatc gtacctccta 12120
 cctgaggctg ttgtgggcta agtctgtaag gcacgtagaa cagtgcctgg aacgtgggggt 12180
 actgtctatc tgtgtgcctg ctgttacaac aatggtgagt attgccttat ctctcgctgc 12240
 tgaactacca ggtagactt ctttctgcaa gtcagtaggc tttcataaac ttttctgaa 12300
 ggctttccgt agaatgtaca attcccctct gggtcaggc atggggcgccc gggtagcaca 12360
 tccacttctt atcacccctg aacaccttag agcccatcag cttatcaaac cagcagctga 12420
 tgtgagtgca gagcagactg tgagaggtgg aggctgatac cagtgaggat gctccaagct 12480
 gggaccagc cctgaagcgg gagcccagat aatggatggg tggaaatggg cctggagccc 12540

ES 2 674 518 T3

aggagaagtg ggaggatgag ggggcagggg gaggagaagc ctgaaatcaa atgttatttc 12600
 ctgaccagtt tggggtgcat gagctctgtc aacagctcat ggaaactgct gccctaattt 12660
 catcttgttg gctgaggcac aattcctctc tcagggacag tgtagagcct tggggaggaa 12720
 ggccctgagc gcgataacct ggaatcaggg aatcgggatc aggggcagca gctgtgccca 12780
 ataaagcccc caaccaggat cctctgaott cctcatctct tttttttttt ttttgagctg 12840
 cagtctcact ctgtcatcca ggctggagta cagtggtgcg atctcggctc actgcaacct 12900
 cagccttctg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc tgagtagctg ggattacagg 12960
 catgcgccac catgccaggc taatttttgt attttttagta gagacggggt ttcaccatgt 13020
 tggccaggct ggtctcaaac tctgacttc aagtgatctg cccacctcag cctcccaaag 13080
 tgctaggatt acagacataa gccactgtgc ctggcctttt tttttttttt ttttttghaa 13140
 acagggctct cctctgtcac ccaggctgct ggagtgtagt ggtgtgaccg cagctcactg 13200
 cagccttaac cttctaggca caagccatcc tcctacctca ccctcctgag tagctgggac 13260
 tacaggcaact cgccaccacg cccaagtaat tttgtatttt ttgtagagac aaggctctgc 13320
 tatgttgctt aggctggctt tgaactcctc agctcaagca atcctccctc cttggcctcc 13380
 caaagtgctg ggattgtgct gggattaacg gtgtgagcca ccatacctgg tctgacttcc 13440
 taatcttttag ggccccaact ctgcccttat ccaggcaact ctctctccc catcttccac 13500
 taacttcttt ggaatattcc agagctgtaa aagccttaga gagtatcaag tccaactcct 13560
 atgtgttaca gacagggaaa ctgaggccta aagagggtaa tggacttgcc taagatcact 13620
 tagtgagggt agagaagaaa gagctagaga cagcctagcc tgtgcaagga catagttcca 13680
 ggcattcaga gctgggctct gctgcgggca tgtttggggc ctggtagtta gttcactgct 13740
 gaactaccag gttagatttt cttctccaa gttgtggagc tttcataaac ttttctgaa 13800
 ggtcttcctt acaatgtaca attctcctct gggcccggtc atgagcgccc ctcacaggct 13860
 ctctctggtc cctctctgta aatgagagg aaaatggaag aattgctota ctcatggaat 13920
 cttcaataag tctgggccc atgcatatag cattgctaca aaatggcaga tgcactttaa 13980
 caatcgtgtt taataaaagg ttggatttgc atatctgaag tggggcatgc agtctccaac 14040
 tgaacacaag cctcactgct ccgcgatgtg cactgcacct tcatatacat atttctgct 14100
 tggctcctga ggggaatttga gtaatcccaa gaggaacccc tgtagaaaat gtcccctggc 14160
 cacacacccc cattcctaag gatgcaagca ggagatagaa acattccctg cacctcctc 14220
 cttgttgtea gaagaagtgc aaagagttga atccttcta atgccactt ctaccccag 14280
 ccccaaatcc ccaggtocca tggaggtcct tgggggctc ctatatactg gtgggtgctg 14340
 gttgatttgg aaatgtcagt gtctcctt gtctctctg gcagaccctg ggtatgtgta 14400

ES 2 674 518 T3

tgtttcaatg gaagtgaatt taaatgtact ttataaatca aagacttttt ctgagacttt 14460
 ggagagttcc agtaatgaga gcttctcatt gttatcaagg ccagggctgg agaccagtgg 14520
 caggtgagtt cctattgctg tgattgtcat gatgatggtg atgaacagtc actattttatt 14580
 gagcgtttctc catgtgccag tcaactgtact aaacattatt tcctttggat ttcccagaaa 14640
 cctctcaggt gggctctaatt acccttattc agctgataag gaaagtaagc aacttacaag 14700
 accacagggc tatgaagtgg aaacacataa attgatattt cattttattt atttatttat 14760
 ttgagacag agtctcactg tgtcgcccag gctggagtgcc agtggtgccg tctcagctca 14820
 ctgcaacctc tgcctcccgg gttcaagcga ttctcctgcc tgcctcccga gtagctggga 14880
 ttacaggtgc ccaccaccac atccagctaa tttttttgta attttagtag agacgggggtt 14940
 tcaccatggt ggccaggcta gtctogaact gctgacttca tgatctgcc acctcatcct 15000
 cctaaattgg tatctttata tgtccaaaag agtcaactgg tggcaattta gtgaggttta 15060
 atctaatagg aatgataga gctgggatcg aacagagcca tgtgaactca aaacctatgc 15120
 ttccccttcc acctttttga aaaacattgt ctaggctggg cacgatggct catgcctgta 15180
 atcccagcac tttgggagac ggaggtgggt ggattacatg aggtcaggag ttcgagacca 15240
 gcttgcccaa aaattagcca ggcgtggtgg cgcgcgcctg tggttcccac tgaagcacag 15300
 gaggtgaag cacaagaatc acttgaacct gggaggtgga ggttgccagc agccgagatc 15360
 gcaccactgc actccaacct gggcaacaga gagactctgt ctcgaaaaa aaaaattgtc 15420
 tacatgctgg ttgcagaaaa tttaaacact aaaactaaaa aagtaaaaca cctcccaaac 15480
 ttagagacaa tattaatgac ggaaaaaaaa ttcttcaaga tctctctctc tccagtcatt 15540
 tattcatgtg cgaaaacagt tggtgattat tgataaaata gcttttagag tttggagcaa 15600
 ttatgtgcat tacatatacc atttgattct ggcaacctaa tgaaggagta tgatcatttc 15660
 ccctatttaa cagacaagaa caagaagagg gagggcagat ggtgtggtag tctaaggcac 15720
 aggcctccagc agattatcta ggtgtaaatc ttggctgtag gccaggccct gtggctcatg 15780
 tctgtaatcc catcactttg ggaaccgag gtgggcagat cacttgaggt caggagttcg 15840
 agaccagctt ggccaacata gcgaaacccc ttctctatta aaaatacaaa aattagccgg 15900
 gcacggtggc aggcacctgt aatcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaatcactt 15960
 gaaccagga ggcagaggtt gcagtgagcc aagatcttgc cactgtactc cagcctgggt 16020
 gacgagtga actctatctc gatattaaaa aaaaaaatct tagctctacc caccggggca 16080
 agttacgtaa cgcctctgtg cettggtttt catatctgta aaatggtgac agtaacagca 16140
 cccacgtcaa agtgtggttg tgagaacgaa acaagatagt ctatgtaaag tgattaaaac 16200
 agcgtaggca catggtaaac gcttaggaaa tgtaggctgt tataaagctc agagatgta 16260
 agtaactaga tcaagatcac acagttagag ggtgccagag tcctgatttg aacccaagtt 16320

ES 2 674 518 T3

tgtctcgttc tggagotcaa gotgctaacc ctttttcaaa actggaatta aaccaaagtg 16380
 ctcacootcc gctttgctgg gcccotcoot gccotcaggt gogtctcttc cactcacctg 16440
 ccacagcagc ctctgctcag ggtctgagac cgggaaaggt gagggctacc caggtggccc 16500
 tgatgttttc tgccagccag ctcaocaggt ccctcgcagc agggcggcaa gggagggagg 16560
 tttgctgtga agattatgtg gttcccaaca acaagagcgc tgggcctatc tctgcctctc 16620
 cttttctgtg tgcctggga caagtcaott ggcttctgtg gcttcatttt ctcatgtgcc 16680
 cagccagggg gttggocctc atatgcaata acagcagcaa tgaccttac tgagtgtcca 16740
 tgtgcgtcaa gcaogtgtgc tttacacttg ttcttattat taggtttaat aatagaataa 16800
 ttgccacatt tactgagcac tcattatggg ccagggcctg ccctaagtgc ttaattagct 16860
 ttagctoctc taatccttat cttatccoca cacggcatgt tatgttatcc ccattattca 16920
 gttgagaaca ttgaggctca aagaggcaaa gtaacttgac caaatacttg taaacgatct 16980
 tgcatgcccc ttccagctgc catttagtaa gactctaatt tcataccacc ctaaactctg 17040
 tctgcttccc octogtcoct ctogccatct ccccaccgag cagttggcca agatctgacc 17100
 gtgatggcgg ccattggcct gggcttctc acctcgagtt tccggagaca cagctggagc 17160
 agtgtggcct tcaacctctt catgctggcg cttggtgtgc agtgggcaat cctgctggac 17220
 ggcttctga gccagttccc ttctgggaag gtggtcacca cactgttcag gtattgggat 17280
 ggtggctgga tcaactctgg gtcatagagg gaatggacc cgaaaggaca ggttccagaa 17340
 gatctgggat attgccccct ctctgtctag caccagtgtc gtgcaatatt taggacatcc 17400
 ttatactaaa agattattca ttgtttaaaa ttcaaattaa ctgggcatcc tgtattttac 17460
 tggacagccc tactccgtgt atcacaagga atccaggcct acattcctcc tgcaccttt 17520
 ctttcctgtt attgtogatt atgattttgt aaagttacat aatcaatata agtttatgga 17580
 aaacgtaaga aggaaacacg ttagacagag agaaatagac atgccacacc tagagagaca 17640
 ttctatTTTT tttttttttt ttgagacgga gtttcacttt tgttgcccag gctggagtgc 17700
 aatggcgcta tctcggcaca ccacaacotc agccttctgg gttcaagoga ttctcctgcc 17760
 tcagcgcct gagtagctgg gattacaggc atgtgccacc ggcctggct gattttgtat 17820
 ttttagtaga gatagggttt ctccgtgttg gtcaggctag totcaaactc ctgacctcag 17880
 gtgatccgcc ogcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac agacatgagc caccgcgtcc 17940
 agcctgagag acattctctt gaaaagaaag gactttcagc ccctaattgc tgctagacaa 18000
 taaatagcca tgcctttatt ttcattaaat tacctgtgct ttgtttacat gcatttgtgt 18060
 gaaatgctaa gaaccatcac aactaatgta tgggtccaga agtcagaata gttgttacct 18120
 gggcaggagg tggatattga ttaggaagga acacaaaata accgcatggg gtgcagaaaa 18180

ES 2 674 518 T3

tgttctctat gttcacctgg gtgatgatta cacatcaagc tatacacggt ttaaaagggc 18240
 attggcactt aataggagga agtaggctaa attttttctt gaaacattgt tttgttttgt 18300
 tcaaacctct gaatccctgt gctgccaga tgatggtaaa cgtcatccta ggcactctag 18360
 ggacctctca aggccattcc agcctcccct tctaagacc tgctaaacct ctgggcactg 18420
 ctgttaaaca tttctctatg agccaggaac tgtgctgagc actccacaaa tattattttg 18480
 tttaaactctt ccgggtaggg atctaacctg gtatacaggt aaggaagtgg aagctcagag 18540
 agggcaaggc acttgcctag ggcacacag ctaagtgggt gagatggctc caacttttta 18600
 ttataacctt ttccacatgc tccagagtgc tcagaacatg aaacacagtc tagccagctc 18660
 ccgattggcc ctggagggaa aaaactttat atatttttct tttttaaag gtttagaggc 18720
 tgggcatggt ggttcacacc tgtaatccca gtacttttgg gaaccgaggt gggcagatca 18780
 cttgagccca gaagtttaag accagcctga ctaacacagt gagatcctgt ctctgcagaa 18840
 aatagaaaaa tcagctaggg gtggtggtgt gcacccacag tcccagctac ttgggaggct 18900
 gaggcaggag gatcacctga acccagtgag gttgaggctg agtgagccat gatcgtgcca 18960
 cttcactcca gcctggacaa cagagtgaga ccctgtctca aaaaacagtt ttaggggccc 19020
 ggcgcagtgg ttcctgcctg taatcccagc actttgggag gccaaaggcg ggggatcatg 19080
 aggtcaggag atogagacca tcctggctaa ctgggagaaa ccctgtctct actaaaaata 19140
 caaaaaatta gccgggctg gtggtggcg cctgtagtcc cagccactcg ggaggctgag 19200
 gcaggagaat ggcgtgaacc cgggagcgag agtttgcagt gaaccgagat ggtgccactg 19260
 cactccagcc tgggtgacag agcgagactc cgtctcaaaa aaaaaaaca aaaacagttt 19320
 taggccaggc gcggtggttc atgcctgtaa tctagtagt ttaggaggcc tagcagggtg 19380
 attacctgag gtcaggagtc cgagaccaac ctgagcaaca tgggtgaaatc ctgtctctac 19440
 taaaaacaca aaaattagct ggggtggtgg gcaggcacct gtaatccag ctacttggga 19500
 ggtgaggca ggogaatcac ttgaaccggg gaggcggagg ctatagttag ccgagatcgc 19560
 accattgcac tgtagcctgg gcgacagagt gaggctctgt ctcaaaaaca aaacaaaaca 19620
 aaaacagtct atgagttaat tcccaccaga attcaatata cacacgcaca catgcacgca 19680
 tacacacact gtgtccacct ggaagtgac aaagggcacc ctgggggatt tcaaatggtg 19740
 gtggccctgg tttggtggtg ctgccttagc ttaaggctac accagccttc agcctcctgc 19800
 cccacagtct agggctgctc ccctcatctg atgtccacag ggacctgtt gttcttgact 19860
 caatctagaa agacgagaag ggagagaagt cactcgcagc ctgagtgaac tcccctgccc 19920
 caccctgac tgcttggatc ccctagggg tgaccctgc tgaaactggc tccttctga 19980
 ccggttcccg tcagggtgt gctgatgggt ggtgccagc cctgcccctg gggacgggg 20040
 actctccctt ggcaacactc cagcttgtgc cacttgactt gggactgatt tggttctggt 20100

ES 2 674 518 T3

ttgagtcocct tcaggggagg ggcctatcctt attcaacggt gttgtttggt ttcctcacat 20160
 actgataact tagcaaatgg ctattggagc aaaaatgaaa ataaacggaa ctctgaagtg 20220
 ggatgtttta aaatthttatt tathththtta gagacagggt ottgctctgt tgcccagtct 20280
 ggagtgcagt ggtacaatca tagctcattg cagcctgtgc ctctgggct caagtgatec 20340
 tcccacctca gcctcctgag ttaaaththt ttacaggcgc ctgctaccat gccctgctaa 20400
 thththgtatt thtagtagac aaggggtthc accaggtggg tcaggttggt ctggaactcc 20460
 cgacctcaag tgatccacct gcctaggcct cccaaagtac tgggattaca ggcgtgagcc 20520
 actgtgtcca gcctaaaact gthththgaga cagggtctca ctctgttgtc caggctggag 20580
 tgaagtggca tgttcatggc tcaactcagcc tcaacctcac tgggttcagg tgatcctcct 20640
 gcctcagcct cccaagttagc tgggactgtg ggtgcacacc accacgccta gctgaththt 20700
 ctaththctg cagagacagg acctcactgt gttgctcagg ctggtctca actcctgggc 20760
 tcaagtgatc tgcccacctc ggctotgaaa agtactggaa ttacagcctc ctgagtagct 20820
 gagaccacag gcacacacca ccacacctag cththththt ththgcttht tgtagagatg 20880
 gagtctcact atgttgccca ggctggctctc aaactccagg cottaagcaa tcctcccacc 20940
 tcagcctccc aaagtgcgaa gattacaggt gtgagccacc attcctggcc thaaaagtgt 21000
 gatathththt atgtaththt aaatctgcag gactctcctc agaagataat agcaataacc 21060
 aactccttht ttgtgcttga cgtatatcaa ctcactthgc ccttaccgtg gctccagagg 21120
 cattgggtcc accttataaa tggaggcacc aaggcacaga gtgattaat aattgccc 21180
 ggatcacaca gccagaaagt gtctgagtca agattccagc ccaggcagcc tagacctgag 21240
 agcacgctcc taacctctgc acatcactgt cttagcacct cctcagcaca aactggcct 21300
 tgaggaatga aataccgcgc ccggcacaca cgctcctgag ttaagcctth gtcaatgaaa 21360
 tgaacaocca cthaaaagga ataaactgtc caggcacgat ggaacattga gtaaccctt 21420
 attctaaatt cctggctcct gtaagactcc thccccatgc ccttgcctt thctgacct 21480
 cccctaaagt ccttgaggct taagcgggca tagtctgcag caaacactgg ggaagctgag 21540
 tccagacttc agagcacagg cththggtct agggcagctg gaththgaacc tcacaththt 21600
 gatcagctgg catgactgtt thcaaaaagt ccaththaat cctctacgtg accctctgta 21660
 aatgggata ctgaatggtg agctagcacg atththacaga gagtgaatht thththgtgtg 21720
 tgtgtgaggc agtcttactc tgthgcccag gctggagtgc agtgggtgcag thctggccca 21780
 ctgaaacctc tgctcccggt gthcaagcga ctgccatgcc tcagcctcga gagtggctgg 21840
 gattacaagc atgcaaccac atgcccgggt aathththgta thththtagttg agacagagtt 21900
 thccatgtht ggccaggcca ctctthgaacc cctggcctca agtgatccac ctgcctthgc 21960

ES 2 674 518 T3

ctcccaaagt gctgggagta caggcatgag ccaactgcacc cagccttata gggttaaaat 22020
 ttaaaagagg tgatgctggt acaagcctgt tttacaaaat gctcttataa taaatcatta 22080
 tcatcactgt tgctgtggtt gtagcatcat catcattaac tcccagaggg aggagggagt 22140
 ctcagagcaa gctgctcagg ggagactgga tgtccatgga ttgtccagct cagtaccact 22200
 tcctccagga agtcctcctt gataagtcca gtcagcatca ccctctcctt ccaatgaacc 22260
 ccactagcct tgtgatatca cagatattct tagttgacag gctcatggtg tagcctgtct 22320
 agatcataag tacatTTTTT tTTTTTTTg atcataagta tcttcaagac caaaataatt 22380
 ttctactcct gagcatgctc attggtcaaa ggaaggaagg aatcataata gcgttaataa 22440
 ggctagcgtc ttttcagaag ttggttcttt gtgccagtct tgggtgctaga cacaccgata 22500
 ggaagaatac tccttcacat cccaggaca ccaacatggg atacgtttga tcatcattct 22560
 taatttgcag aaggagaaat aggctcagt agatgaaata gccactccag tggcaaggct 22620
 gggactggaa gccgggcttg tcctgattcc aaatccagtt tctttccact gccacggaga 22680
 cggagagaag ggacagtggc cccagatggg gatgggggta ctggatgtgg gcaggcctgc 22740
 gggggaagag tgcctctgt tgagcatccg aatgatggca gcagaaaaga agactgggca 22800
 gaatcccagt tatcagatcc cctgagggaa cagtcacccc gatcacctc agtcagatga 22860
 gtgtgtgtag atcaatgcct catagatgaa ggcactgagg cacagagtgg ttaagtcatc 22920
 tgccagacca catggctcag ggtgcagagg ccacctaac gggagaagag atggtcactc 22980
 cactctgcag catcagcgcc caggtgggta gaaatcttgt cttctattcc cacagaaagt 23040
 aggtgcccaa cagtgtttgt tgaaagaatg aatgaatgaa tgaatgaatg aatgaatgag 23100
 tgagaggcat ccttccttct cagtcgtcct ggctctcctt ctctcccca gtattcggct 23160
 ggccaccatg agtgctttgt cggtgctgat ctcagtggat gctgtcttgg ggaaggtaa 23220
 cttggcgcag ttggtggtga tgggtctggt ggaggtgaca gctttaggca acctgaggat 23280
 ggtcatcagt aatatcttca acgtgagtca tgggtctggg aggagggacc tgggagaaaa 23340
 gggccaaaag ctccatttgg tggggttcc agggttttga aaaataaaga caacctgtaa 23400
 tcccagctac ttgggagggt gaggaggaa gatcacttga ggccaggagt ttgagaccag 23460
 cctgggcatc atagcaagat cctcatctct aaaaagtaat ttttctaaa ttatccagtt 23520
 gtggtggcat gcacctgtag tctcagttac tcaggaggct gaggtgtgag ttggaaggat 23580
 tgtttgagcc caggagttag ggaccgagct gggcaacata gcaagacctc atctctaaat 23640
 aataggtag gtggatagac agatagatag atagacagac agacagacag acagacaggc 23700
 tgggtacagt ggctcacacc tgtaatccca gcactttggg aggccaaagga gggcagatca 23760
 cctgaggtaa ggagttcaag accagcctgg tcaacatggg ggaacctcat ctctactaaa 23820
 aatacaaaaat ttagctgggc atggtggcag gcgcctgtaa tcccagctac tcaggaggct 23880

ES 2 674 518 T3

gaggcaagag aatogcttga accogagagg tggaggttgc agtgaaccga gatcgcgccca 23940
ttgcaactgca gcctggggga caagagcaag acttcatctc aaatttataa taaagaaaaa 24000
agaaaagaaa agattgatag atagatagat atccaaatga gtttataaaa atgtggtctg 24060
tgcaaatggt taaacacaac aaaccaatgc ctttaactac tacagtataa tcctgtagga 24120
ttgtgctatt catgatataa ttatggttat ataaaagtaa ttaattctca gagcctcacc 24180
agcagtgggt ccagcaagtt tgtacagcca gcactcttctt tcagtcagtg cgtgtcagta 24240
actgcatatg tcctctcatt gggagagcct gtcgaaagtc taaatttgaa ggcagctgtg 24300
aaggtaaggc caatocaaat ggctctocca gatcctctgc tgaaccctg accctgagtg 24360
aggacatagc caaccttccc atctcatagg tgagaaagct gatgcctgga gagggaagg 24420
gactgoccaa gatcacatag caagatagtg gcagaacca agcgagaacc cacagttcca 24480
gcctggctta gaagaaagtg cactggactt ggagtcaaag gctggggttt gcacccagc 24540
tctgccataa atccctgtgt gactctgggc aatttaacct cttagagctt tagtttcttc 24600
atctgtaata tgagggtagc agtactacca catagggttt tgagggagta attgaattaa 24660
tcacatgaga tgatgcatgt ttacaaaaaa aagcatgaag cccctttact gtgcctcagt 24720
gtoccaaagg actttggatt ttactctgag aaatacaggg agaactaggg agtgttgggc 24780
agaggagagc catgatctga cttatgtttt aagatactct ggcttctggg ttcagaaaag 24840
actgaagggg caagagagga agcaggtgga gaccagagcg gcagtgattg ccatcatcca 24900
gactcagact aggacaatag ctgtgagagt gatgggaagt ggttggatcc tgactgtatt 24960
ttaatagcag aattgacagg atttgctgat agactgcacg tggggtggga gagggtcaag 25020
atgacttcaa ggttctcctc tggcacaact cagcggctgc tgggtgccatt tactgagatg 25080
gggaatggtg ggggtgggata gatctgggag ggaaaacca gagttcagtg tcgaatgtgg 25140
tagcgttagg gttaagggtg ggggaggggg ggtagagatg tgtatgaaac atcccagtg 25200
agacactgaa tggagatgta caagtctgaa gcttagtgga aagggttagg ctagggatat 25260
aaatttgga gttgttacia tacagatggt gtttaagcc atgagacca aggagatcac 25320
tcaggagtga ggataaagag agatgggaag aagtctgagg actgagtcct agaacacct 25380
gcattttaga ggggggacat gtgtaagagc cagcaaagga gacagaattg tgcttgagga 25440
ggcaggagga agcccaggag agcgtgaggt cctggaaggc aaggaaagag agggccccag 25500
gtgggctgaa tgctgctgag aggtcaagtc ggatgagggc tgggaagtag ccattggatt 25560
tggccaggag accttggcat gcatggttgt agaggaggat gaaggcaaca gcctggcttg 25620
actgattcaa gagcaggaga tgagaaagtg gagacagcat gcaggggag ctctgccaa 25680
gactttgcta taaaggggaa cagagaaatg gaggagaagc aggagggcaa taatccgata 25740

ES 2 674 518 T3

gagaggaaaa atctgatgat acagaagaga gatgaactgc aagagtcaag cctttgagtt 25800
ggaaagcagg agtgggattt tgagcactga tacctttagg ccgatgcagg gacagttcat 25860
cttttttttt tttttataca acatttttatt taaaaaaatt attttcatag aatacatttt 25920
cacattagag attcccattg tgcggaaata acaatttatt acttatagtt ttatatttgt 25980
ggacagattg ttttagaaca agtagaatac atttgagaat taaatctcag tttacaatgg 26040
ataatatttt gatatgtctc tggggaaact tgcccttaaa tggaaacttct gtatcttcag 26100
aagcactcca agcgttttctt cctaggattt agaaatttat aatatgagat agcagcattt 26160
cctaatttta aaatttcctt agtatatgta accatcagta ggtggtatct actgactaga 26220
gagggaaagt tttgaaaatt aaactctgc taattttctg caaagttttt attcatgaat 26280
taagagtatt tccctttgtc cattattccc aaggcaaata tggaaatttg atcatgtact 26340
aatcataata aagctggatt ctctttaaga gattgagaaa ttaaaggca aaagctgata 26400
tatcatgttt agttatattg tgagtcttat aagaagctgg gaggcaacc cattaactca 26460
ccagaataca gaactcagtc tcacaactta gatataattc ctctcaaacc ttttctcaa 26520
agattaaatt ctgaaaataa tcttgtgatt aagagaagaa ggctgtccac caatgggctt 26580
atctgttatt tcttccttat tgtgagctta atggcatgac aaagcagagg caaagaggca 26640
tacatcaatt cttcaaagta ggaagtcaaa aaggtcagag cttccacagc atggcaacag 26700
ctttgcagat gccacatcg tgatagtga aatagcaaag ccagcaaag gttaaagctg 26760
aaaatgccaa aagccctgcc ttggcagctt tctgcgaggc atcccatga acataatcag 26820
taacaacttg tccaaggccc cagtgaccat gaagagtgag ggctgcagcc agggaatagt 26880
ccgtgcgaga gcaaggattc aaataagcag ccggaagcag acccgggagc aaaactga 26940
caaccctctc gctagtccag tggagagatg cagccttggg gccagaatgg tggctcggtg 27000
acaagtgtat gtgctgcaact ccacaccatt ctgggatagg tgggtcctga agaaatgctg 27060
agatatgagc aggtctgacc actggagttc gcagcaacag agctcggcct ccttgggcac 27120
cgcaaacggc actcagcctc cagggaaaccg ccctctcgtt cctgaggcgg agagttcatc 27180
ttaacgagag aaatggcagg gactgtgaat aggccggcag atttgggtggc ggtgcccaca 27240
ggttcagtet cctgcagggg gaggagaaaa tgccttacta attccttga ttttctcaga 27300
gaacaagag gcaccgtcat cagcctcatg tgagggtggg aaggagggat ggggtttgctg 27360
gagagggaaa gtgtggtatg gtcctctgtg ggagtggaag agagtgagag ggctgcaggg 27420
gtgcagcggg actgcaggct ggcaccaggg tccttagggc ttgtagttgg tggaaagtgc 27480
atcagtgacc agggctgtgt gcagctgctc caggcaggtg tggagaagc agagttgaac 27540
ttgccagcc tggagtgctg ccagagtga gcccaaagcc caggggagac cagagatggg 27600
gctgtttgca aaggaggaag tataacagta gcccaaaaa tctgagctgg ttaagaaagg 27660

ES 2 674 518 T3

agagagagtg aaaatgggga gccagcctg gcagcctggg tacacatctc agctcaaacc 27720
 aactagctg aatccatttg gccccttog ttgacctctc tgtgctcag ttccctatc 27780
 tatagaatgg ggataagaat aaggctactt cctagggctg ttgtgaggat tgaacaagtg 27840
 accgaacact tgttcaattt tgaacactgt tctaaagcat ttaggacagt gcctggcatg 27900
 gggtaagtgt tgcggcagtg ctgttatttt catcatcacc attgttctca ggctgcgttg 27960
 attggagctg ctgaagggag gcaatttaag gaagtgagcc ggacagatag gaggtggtgg 28020
 tggttatcag gtgcgatgct tgaaactgag gcttcggagg caacagttac tggtaatgac 28080
 aaggtctaag gcttgacagt gggtagcaga agtgtaacgc agggaaagag acgagcggtc 28140
 aaggagccga gagggaagga gttgggtgga ctaagatcat ttgtggaaga atgatggaga 28200
 gaaaggctga agggcagggg ctgacatcat cagtgaccaa gaggcggcog ggaggctgag 28260
 accacagcaa gaaagggaga gtgtgatggc atcttcttca agggagctgg ggatgtttg 28320
 ggtggaaaaa agaacaatgg tctgggaggg aatatgggaa attttttttt tttttttttt 28380
 tttttttttt gagatggagt ttcgctgttg tcatccaggc tggattgcaa tgttgcaatc 28440
 ttggtcact gcaactctg ccttccaggt tcaagtgatt ctctgtctc agcttcccga 28500
 gtactgaga ttacaggcac acaccaccac gcctggctta cttttgtatt tttagtagag 28560
 acggagtttt gccatgttg ccaggctgg ctcaaactcc tgacctcagg tgatccacc 28620
 gccttggcct cccaaagtgc tgggattaga ggtgtgagcc accgogcca gcctggaagt 28680
 ttgtatttat taatttttg ttgtcttcat ctgtgtatgt gactttaacc octaaatact 28740
 tcagtgtaca tttctttttt tttttttott tgagacagag tottgctoca tcaatcacc 28800
 aggctggagt gcggtggtgt gatctcggt cactgcaacc tccgctcct ggattcaagc 28860
 aattctgtg cctcaccctc ccgagtagct gggattaggg gcatgccacc atgcccagtt 28920
 aatttttga ttttagtag agatggagtt tcacatatt ggccaggctg gtcttgagct 28980
 cctggcctca gttgatccac ctgtctcagc ctcccaaatt gctgagatta caggcgtggg 29040
 ccaccataac cggcctcagt gtatatttct gatgcagttg ggttctgtat cccctocaa 29100
 tctcatctcg aattgtaatc cccacgtgtt gagggcatga cctcgtggga ggtgattgga 29160
 tcacaggggt ggtttcccc atgctgttct tgtgacagtg agtgggtttt caggagagct 29220
 gatggtttga aagtgtggca ctctctctct ctctttctct ctctctctca cctgacacca 29280
 cgtaagatgt gccttgcttc cctttcaoct tccaocatga ttgtaagttt octgaggcct 29340
 ccccgccat gccaaaactgt gagtcaatc agctctttt gtttataaat tacgcagctc 29400
 caggaagtat ctttatagca gtgtgaaaac agactaacac aatttcctaa aacaagggga 29460
 cattctctta cataaccctt tttcagttaa caaaaatgag aaattgacat tgatatatta 29520

ES 2 674 518 T3

tgattacctt attctcattt caccaatfff ctcaataata tctttttctag aaaaaaatat 29580
 atatftttttg tggtcgagga ttacatcttg catttagttc tcatgtctta ttaaattcca 29640
 tcaatctgga gcagtttctt catctttctt tatctttcat gaccttgaca tgttttgaag 29700
 tttcgagcca gttcttttgt agaatgtggg tttgtctgct gttcctcatg attagattgt 29760
 gggtatgcat ttttggtagg aattctccaa gagccgtgtg tgcccttctt agtatatcat 29820
 atcagaagac atgctatcaa tttgccccat tactgggtgt gttaactgtg atcattgggt 29880
 taagatggta cctgccagga tcttccactg caaagttact attttccctt ttgtaattaa 29940
 taaacatctt gtgaggagat aatttctat agaaatectg ttgatcatcc aactttcacc 30000
 cactgatttt agtgttcatt gattottccc tgaataaatt agtactataa taattgccaa 30060
 tggtggtttt ctaattccat ctttcttca gtagttggca ttcttctgta aggaaaagct 30120
 ttegtttctc tgttcatcca ctcatctatg tacttattta tatcaccatg ggctcctgga 30180
 ttccggttta cacacttcca ttttctgcct tttctctctg cttaataataa ggattaatga 30240
 gaactcctg attcccagga agaaaatgtc agcagagctt tcttaggggg aatgaagaga 30300
 attcagtgtg agaaccataa aggtgtatct gtgtagtatg gacagtttta aaaaacaaac 30360
 aaacacaaag aacctccaag ggcaggaggt gctgccagac tcaggagggc actagaactg 30420
 gctatgagaa gccactgaga tcccaggtag tctgtgctct ccatcttttg gctcttattc 30480
 tctccgtaca tctaacatct ctgtacacca gctttctctt tagcgaaaaa cgtgtcccct 30540
 ccaccaccc atccacctcc acttgttcct gcatttctat gtcccagatc ctgcagaaaa 30600
 caactctttt ctctcagtta gtctcaattc tgtagtccag ggagagagaa tctgatcagt 30660
 cccctgggtc atttttccac tctgggtccaa gcagctacag ctggcatggg aatagttca 30720
 cacagtaaaa acatggctgt caagaagagg agtaaattc agaggcagaa cactccctgt 30780
 gagcccgaac ctcttctgct tttggtgcag tcttcataac gattgcttta aaagactgca 30840
 ttgatataac atcatctctc ttctctgcat ctttgacttg ctagcttaac tggcttagag 30900
 gagggcttag cactgatttt gagtattcat tttctcaaa acttcaattc agcctgggtt 30960
 tcttcagcag gagggcccgg ggaaccaga gccagggacc agagtcattt cagtgcacca 31020
 gctcaagaaa tgaatatctc agccaagaa tccccagtg ttcttctga actccttctt 31080
 ggtggagttc aaagagatga aaaacacaag cccgcttttc agttcttctc aggaaactgc 31140
 atagactttc ctctttatgt atgactgagg gctttttacc atcatttggt ccttccaaa 31200
 atatfttttt ggtatttact atataccagg gactcttggt gcagtggaaa atacaactct 31260
 catggaacgt ctgttccaga aggaaagact gccataaac aataaaatag gcaaaagata 31320
 tagcatgtta gagagtggta agtaccacag ataaaaatga aatggagaaa agaaacacga 31380
 aaagttgggg agagaggata actgtttgag aggggtggcca ggggcagctt catcttatca 31440

ES 2 674 518 T3

agagggatgat tttttgagta cagacctgaa ggtaacgagt gcacaagcca tatgggtacc 31500
 tgagaacagc ggcagaacaa tggcaggggtg ctgggagggc tgtttaccag ccacgctggt 31560
 tagaattgtc agcacatggt gataaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaca ggctggggagc 31620
 agtggctcat gcctgtaatc ccagcgcttt gggaggccaa ggcggatgga tcacttgagg 31680
 tcaggagttc gagaccaggc tggggaacat ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa 31740
 aaattagccg ggcacgggtg tgggtgcctg taatcccagc tacttgggag gctgaagcag 31800
 gagaatcgct tgaacccaac ggggtggaggt tgcagtgagc caagatggca ccagtgcact 31860
 ctagcctggc gacagagtga gactcogtct caaaaataaa taaataaata aatacaata 31920
 aaaagcagac agacttttta gttggcttta gaattcttag acaccctcta cagacaaggc 31980
 acccggattg cttgcacca ggggtggacta ctccctccac cctgccttg ttacaccctg 32040
 gctgggggtc agcatttcag gcagctgaat gacccaaagt gggaacacgc tagtgggttt 32100
 gaggatgagc aagtggagga gggcaatagg aggtgacgcc cgagaggtca ggtgagagtg 32160
 gatcctgcag ggtcgtggca agaacctgga ccttgacttt gagtgacatg ggagccgctg 32220
 gaggcttctg agcagaggag taacatgatc tgacttgcac tttattttat ttatttattt 32280
 gacgcagtgt cactctgtcg ctgaagctgg agtgcagtgg cgacatctca gctcactata 32340
 gcctcogcct cccaggttcc agtgaatctc ctgcatcagc ctcccaggta gataggatta 32400
 caagcaagca tcaccaagcc tggctaattt ttgtattttt agtagagaca gggttttgce 32460
 atgttggcca ggctggtatc gaactcctga cctcaggtga tccaccacc tcagcctccc 32520
 aaagtgctgg gattacagc aaaattagaa tatatctaga atttctgaa gaccttagtt 32580
 tggattata agaagtctgg ttgcttcatg ttgcaaaatt tatatcactc atcactcccg 32640
 cagagttaa attcogctga gaagtaggaa tcagtgaggt gcgtgtccat gtgggttttt 32700
 gccacaccta agtgaacctt ggtcaaaagc atataagagc tactgatagg ccgggtgtgg 32760
 tggctcatgc ctgtaatctc agcactttgg gagggaaagga tctcttgagc ccaggagttc 32820
 aagaccagcc tgagcaacat agcaagatc catctttaca caaaatttaa aaattggcca 32880
 ggcattggtg tacattcctg taatcccagc tactcaggag gctgaggtgg gaggattgct 32940
 tgagcctggg agttggagac tacagtgagc tgtggccaca cactgcact ccagcttgag 33000
 caatggagca agactctgtc tcaaaaaaa aaaaaaaagg ccaggcgagc tggctcatgc 33060
 ctgtaatccc agcactttgg gaggcogagg cgggtggatc gcctgaggtc aggagtttga 33120
 gaccagcctg gcaaacacgg tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa ttagcccagc 33180
 gtagtggcgc atgcctgtaa toccagctac tagggaagct gaggcaggag aatcgctgta 33240
 acctgggagg caaatgttcc agtgagccga gatcgtgcca ttgcactcca gcctgggcag 33300

ES 2 674 518 T3

agcctgctgg gttgggctgg gtaagctctg aacaccagtc tcatggcttc aagtcacacc 33360
 tctaagtga agctctgaac tttctccaag gactatcagg gcttgccccg ggcagaggat 33420
 ggcgacactc actgctctta ctgggtttta ttgcagacag actaccacat gaacatgatg 33480
 cacatctacg tgttcgcagc ctattttggg ctgtctgtgg cctggtgcct gccaaagcct 33540
 ctacccgagg gaacggagga taaagatcag acagcaacga taccagttt gtctgccatg 33600
 ctgggtaagg acaaggtggg gtgagtgtc tctacttgg gctgagcaga atgggtcaga 33660
 aaaggctctg gctgaaaaaa tctccctcct ttaccaagtt ccctgggtg tctgaagccc 33720
 ttccatcatg attcatttct ttgagttagt tttgctaaat tcataccttt gaattaagca 33780
 cttcacagag caggttcagg aggctgggg tatgcagatt tcaaccctct tggcctttgt 33840
 ttcttgtct gtaaaatgtg gttagctggg atcagcttga gagctcggag gggagacgtg 33900
 acttccccat ctaactctaa gtgacaaggc tgagactctc cagccctagg attctcatcc 33960
 aaaaccctc gaggctcaga cctttggagc aggagtgtga ttctggcaa ccaccctctc 34020
 tggccccag gcgccctctt cttgtggatg ttctggcaa gtttcaactc tgctctgctg 34080
 agaagtcaa tcgaaaggaa gaatgccgtg ttcaacacct actatgctgt agcagtcagc 34140
 gtggtgacag ccatctcagg gtcaccttg gctcaccccc aaggaagat cagcaaggtg 34200
 agcagggcgc tgcccttggg cagcacttgg gtctaacagg actagcacac atatttatgc 34260
 ccctccccac cccagggcca gcgtgggtt ggagagggca tgccgggtgg tggagctgtg 34320
 cctgcctcta cagtggagct ctaggtagaa tgctgggtgg tcacagtgg cctgggactc 34380
 aggagactgt ccagtgatca aaggctttct ggggtagtg attaaatcca tccatgctaa 34440
 catgaaacag acctcagttt gaacccatt tctgctagtt gctaaagtca gtcaccatga 34500
 gcgagagtca gcagcaacag actagactag aattagccag cctctctctt ccccccaaca 34560
 aatttcaaga atggaacat cagaatcaga agtagagaag tatgtgacac tagccatgtg 34620
 gctctggtca agccacttca acgttttgag tctcagtggc ctcctctgta aagtgggaat 34680
 taagagatgg tgcattgaaa gtgcttaacg gggagtaaat ggtaggcaa cattagctgc 34740
 tgctattagt aaagagagac gatggtgtgt gtgagtcttg tgggcagaga tgggtgagag 34800
 gggagacaaa acaagttctc atgatgatgg ggggaaggggc tccagctggt ggtgtcggag 34860
 ggaagtctgg acagaccagt ggtggggctc ggggaggagg cactgggggg gctggagtgg 34920
 aaagaatgtg gccacagatg acagcttcac agcagaattc agtgctaaga ggaagtgagt 34980
 ggccatgagt tccatggtga cagaaagtct aagacacca gcaaggcagg agtgggtgtc 35040
 aactcagggg agcccagagg ctaatcctag gtgagagctg aggtgtcag ataagagcaa 35100
 ggcaaggctc cggttctgga gcagtgaagg acatagcaga gctatgacc aggaacaagg 35160
 cccagcttat tgaaactggg cccagtcaca cagggtggca caggcaccaa gtagccaata 35220

ES 2 674 518 T3

ataataataa aaacaataac aatgatttgt gtctactggg catttattca tgttctatgc 35280
 cagacactgg gctaagagct ttatatgtgg aaactcattt aatccttaca ataaccttat 35340
 gaagaaggta catccaaaac cccattcttc taggccaggt gcagtggctc acacctgtaa 35400
 tcccaatatt ttgggaggct gaggcaagag gattggttga ggccaggagt tcaagaccag 35460
 cccaggcaac atagcaagac cctgtctcta aaaaataaaa caaaaaccca ttcttccogc 35520
 tgcccaggga cacaccacta atgagtgtga tgggtgcta ggatgctgag cacctggact 35580
 tcccagctca ttocctaaat gctgcacaat cagggttaact gtgcctgag cctaagaggc 35640
 agtagtgagc tggcccatca tgtccactga tgaaggacac gtagccocaa cacaggggag 35700
 aagtggtttc aggatcagca aagcaggag gatgttacag ggttgcttg ttcccagcgt 35760
 gctggctact tgcagcaaga tgggtttctc tctctacctt gcttcttta cccacacgct 35820
 atttcttgc agacttatgt gcacagtgcg gtgttggcag gaggcgtggc tgtgggtacc 35880
 tegtgtcacc tgatccctc tccgtggctt gccatggctc tgggtcttgt ggctgggctg 35940
 atctccgtcg ggggagccaa gtacctgccg gtaagaaact agacaactaa cctcctctgc 36000
 tttggctgaa ggccagcagg acgctgggac ctgatgggcc actgtgcagt gcacagctgc 36060
 attaggcagg tgtcggcgca ttctcttatt ggcttcaacg cctagtgagg gatccatcct 36120
 ggctcgggtg cgcatttgtt aagatgctcg ggagcaggtg gcagaaccca tttgagcttg 36180
 cttgggcatt ggggagaatt tgttatcagg ctactggggt gtcacagaac tcaaggacag 36240
 ggactggagt gttgtgggga gcccogaagc cctgtttta cttctttctt tgcttttct 36300
 gaatatctgc tttattctta ctctatagac atgcttctc ctctttcacc ccacattgtg 36360
 ggggtgtagc ttttgcttca agaaagcagc ctggtggatg gaatctcttg gcccgaatcc 36420
 caaattctct ggagaagggg ctctttggtt taacttggat aatgttgtct tcagctgggg 36480
 gtgggcacat cgtgcatatg tggtgctgc cggggaacca cgtggatgat gtgagaggag 36540
 cagcaccag aagagggagt gctgggctga tggccaggt cgtgtccact tctgattggt 36600
 taattcttct tctaagtgga tggatcttct tccaatactc agcaaactcct gatcgttoca 36660
 gaatacttca ttatagccaa ttggttataa tgtgcttctc taagagaaat atttagggac 36720
 aacaaatctt catgggtttg aagacttgat ggaggaaaaa ggagtagatt ttcgaaggct 36780
 ggatttgat gaacaggggc tattcagga gtgcattcca acctaaaatt aggaaaaact 36840
 ggctgggctc agtggctcac gogctttggg aggcagaggc gggcagatgg cctgaggtca 36900
 ggagttcaag accagcctgg ccaacatggt gaaaccctc tctactaaaa gtacaaaaat 36960
 tagccaggca tgggtggcggg cacctgtcat cttagcagct caggaggctg agacacgaga 37020
 atcacttgaa cctgggagac agagcttgca gtgagctgaa atcgtgccat ggcactccag 37080

ES 2 674 518 T3

cctgggogac agaacaagac tctgtcttaa aaaaaaaaaa agtggtttat atacagagtg 37140
gaatattatt tagccataaa aagaatgaaa tcctgtcatt tgcagcaaca tggatggaac 37200
tggaggtaat taaaaaataa aattaaataa ggaaaaacgt atcaataactt cgattaacca 37260
aaaccagggc aaatctgatt ttcattcttg caaggggaac aaatttcttt tatctcctct 37320
ggctttgaaa ccctgaaatg aaaggaggaa gggcagaaaa aagaacacat agcaagttat 37380
catcagtctc agcgcccatc gcattccctg agcttgtttc cttgacttca tcaactggcag 37440
gactattcaa aatgattcg ctcatcatt catatattca ttcattcatc attccttcat 37500
tcaacacata cgttttaaca ctcatcttgc ttttcaagct atagtttagt gagcgaatg 37560
gatacacaca atacagtgtg agaacagcaa gagggcacat ctgagctagc ctgggatggg 37620
tctggaaatg cttcctggag cagaggaaac ggttgacagc caagtgttga cagagaagta 37680
gtattagcca ggcagagaca tggggaatgt attccaggca gaaggcacag tgtgtatgaa 37740
agcttattgt taagaagagt gtgtggccca accaggaaac agacattcta aaggcatagg 37800
gtccaccag gagcatggtg gaccagatc cctgaaagat gggaggtgct caggcacact 37860
tcctgggcta gttgaggagt ctggatattt atttatttat ttatttattt atttatttat 37920
ttattgagac agagtctcat tctgtcaccg aggctggagt gcagtgggtc aatctcagct 37980
cactgcaacc tccacctcct gggttcaagt gattctccta cctcagcctc ctgagttagct 38040
gggattacag gtgcccacca ccatgcctgg ctaattttcg tgtgtgtatg tattttgttg 38100
ttgttgttgt tgttgttgtt gttgttgttg agacgggtgc tctctctttt gcccaggctg 38160
gagtgcagtg gcgccatctc agcttactgc aagctccgcc tcccgggttc acaccattct 38220
cctgcctcag cctcctgagt agctgggtct acaggcgccc accaccacgc ccagctaatt 38280
ttttgtgttt ttagtagaga cggggtttca ccatgttggc cctgctggtc ttgaaactccc 38340
gacttcaggt gatccacca tgtcggcctc ccaaagtgtc gggattacag gcatgagcca 38400
ccgtgccaa cctggatttt tattctgaag actaataggg attctaagga aggaaccagc 38460
ctgattgaat ttgcatatgt gtccacatct gctggctcac ggctgtgtgg gaggetgagt 38520
gatggggagg aaggattact gagtaggat ctgaagggtg ggcctcatgc tttctttcta 38580
accagctgtg ttgtctttgg gatgggtgct aaatttgggc tagaccagtg ggtcttggtc 38640
acccccagg ggacatctta caatgtctgg agcgcttctt ggttgacaca gtggggtgag 38700
ggctgctact ggcagctcgt ggggagagac cagggatgct gcttaacatc ctacagtaca 38760
cagggcagcc cccaccacaa ggaattatca gctgaaattg tgaacagtgt ctacactaga 38820
cccttgctac tcatagtgtg gtccgtagac cagcagcatt ggcatcacct gggaccttgt 38880
tagaaatgct gttagacccc accccacatc cactaaagcc agctcttcat ttcaacaaac 38940
tccccgatga tgtgagtgca cattcaagtc tgagaagggc ttctttgagg tgagccttag 39000

ES 2 674 518 T3

tgcccatccc cctttggtgg ccccgatac caaggggtgtg tgaaaggggt gggtagggaa 39060
 tatgggtctc acctgccaat ctgcttataa taacacttgt ccacaggggt gttgtaaccg 39120
 agtgctgggg attccccaca gctccatcat gggctacaac ttcagcttgc tgggtctgct 39180
 tggagagatc atctacattg tgctgctggt gcttgatacc gtoggagccg gcaatggcat 39240
 gtgggtcact gggcttaccg cccatccct taacactccc ctccaactca ggaagaaatg 39300
 tgtgcagagt ccttagctgg ggcgtgtgca ctgggggcca ggtgctcagt aggcttcggt 39360
 gaatatttgt tggctgattt attcagaaat tctgtccagc ccctacctg gatggattta 39420
 tcacctctcc aggccacctc ttctttccaa atagggccac ctaggtatag accaaagaca 39480
 cgaaatcttt tgtgatccca caaacacaga gcaggtcaaa taggcccag ccaattgaga 39540
 ctgtggttca ggtcgtgatg cagagctttg ctgtggacgt gctcccactg cgtactagct 39600
 gggcatgtgg cttaaccttt ctacgctca gtgcccctat tgtaaagga gataatgata 39660
 ctatctcccc tcacaggact gttgggatgc tactggattt aataagctaa tgcagggaca 39720
 tgctaagcac aaccatccc tgaggcccag agaggggtgg gccttggctg aggtctcact 39780
 gcgaggtggg aatgtgggcc tccagaccag aggtaggtcc tgtggcccct agacagtgga 39840
 cagcaatggt cagtttgaca caccagagcc ctagccatta ctccctggat gttgtgtgaa 39900
 tattttctgg acatggctta tataaaatga aaaagtgaat tgggcacgat acagggatag 39960
 atttttagag atgaaactggt agcatgatga taatcatatt cactgataac atttactact 40020
 gttattgact gctttaaag tgttgggcat tgtgctagaa accattatat gcattatctc 40080
 cttgaattct cacaaccgcc tactgaggta ttctcagact ctaagaaatg agatttaaga 40140
 gaagttatct gcccaaggtc actcggtgg aacctggctg taaaaatggc tgaagcaggt 40200
 gatgaggagc tgatgcgttt ggacgtgtct cagagaaatc atggagggc tgcggttctc 40260
 accggttctt ggatgccttc tacagagaca accatagccc caaattatag ggatcacata 40320
 tcagtgggtg agacatcctt gottgggatg aggaggggat gagctgtgtg aagcaaggcg 40380
 cctctgtgat gggttccagt gatgtgtctg cactgtctt aataactgtg caattctaag 40440
 cagaaccttt cctgtctctg ggctgagag ttccctctg aaagatgagg acttgacctc 40500
 gcaaggtcct actcacatgc ctgtagagaa caggcagggg aagttagaaa aaaaaaaaaag 40560
 ccagtgaagg aagggagctc ttcagcttgc accatcatc acagtgcagg gaccaggct 40620
 cagtgttgcc agatccaatg acttotcaag agctcaaaat ctagagtttt gcatgtgtc 40680
 tccaagtac tggcagaaaa ttcaagattg ttagtaacac tgtgtggcta aattctgctt 40740
 gtgggctgcc tagattccca attctgtgat tctgtggtc tctggaagca ttggttctcc 40800
 acagcacctg catcacttgg aaacttgta gaaatgcaag ccctacctac ggccccacc 40860

ES 2 674 518 T3

cagacctacc cagttagaaa tctgggggtg ggacctatca gtccatgttt gaacaagccc 40920
 cacaagtgtt ctcttgcaag ctcaagtttt agaaccactg acctatagcc aaaaaagaaa 40980
 aagccaatca gtggttttct ggtaaaggat taacttaaca aactggcttt ccaagaaaat 41040
 aaagccttga ttggtagcac ttgcaatttc tatggtacaa acgcttcccg catgactgag 41100
 ttcaagctgt caaggagaca tcaactataca tggacttggg aagagatgag aacaatcagc 41160
 ccaactgagcc tatgggaact ggctccagca catccctgca agtcaactct catcaggggtg 41220
 agtgagttga ggaccaagaa gcagttatcc tcttgccctt gcaggacca ggcaaagggga 41280
 agggcatagt gacagtgatg atctctcttc cggaagtctt tggtttgctg agagtaaaag 41340
 gogtgggctt caccagtgtt gaagccagtc atgcagcctt agtcctggta ctgaaactct 41400
 ctaaatctca gttttctatc tgtaaaatgg gaaaataaga cctatgtcac agggttgctg 41460
 tgcagattta gcaacagAAC atagcccogt tctttatgat gactgatgct gcatccgtat 41520
 gaggacatct ctatgtaatg gaaagatgga gagaggatta agcgcaaagt cacaacactt 41580
 aatgggaact gtggattagc tacttggtgg cattgggcaa gtcagttgac tttgcattaa 41640
 ttccacaaac aatatttccc aatttcctat tcagatgagc atatgtgatt gagtcatgat 41700
 ctgtgatcag aaccaggatg gagcatttcc cacaaactgt gggattttta agtaatggga 41760
 aggcacactg aatggcact gaatcatgca gttgcagata ctctttttca attctcagtc 41820
 ctttgattac gtcagggaga aaagaaagtc cccacttggc ctgagaatct ctgcaccctt 41880
 ctagctcttg ttaaccactc ttttgaatag cagagaaaac ctcagactgc catatctggg 41940
 agagatttta gcaacatttt gttttcattg tatctctttt tacagctacc tcccatttcc 42000
 cttctatttc aagctagtaa ctcagttttc ttttaaatc aattatttaa atgtaaaaat 42060
 aagtctattt ggagaaaaaa aattttaata gcatctctgg aatgccagta tggctaaatt 42120
 catgaatgtt gtccctcaaat gctgaaatct gggaagcadc tggccaagct ttgtggacag 42180
 gcctgcctag tttgaatccc aagagccacc cagtccaagc cacaaaacat tgggaattctt 42240
 ggttcacttc cetaacctga acttgccctc tgtgaaatag ggacactaat agctcactca 42300
 cagggctgct gtgaggacat gtggtgagct gagggctctg ccaggggaga ccctgtgcag 42360
 ggagactggt atcatggtga tggatttctg cttcattcat ttctttttcc agacagcadc 42420
 atatagaatg agttgtgggg tggcagtcag caggtttggg tttatcctct attctgccac 42480
 ttattactta aaaaaacccc aaaaaaccca acttatatag tataagctat atccagaaaa 42540
 gtgcaaatat catacaagta ccatttgatg aatcttctga tatcccaca taaccaacac 42600
 ccagaacctc ttctgtctc attccaggat aaccactaac ctgacttcta acagcatcag 42660
 tcagttttgt ctgtttttgt acattatata tgtgatggtt tgaatgtgtc ccccaaattt 42720
 catgtgctgg aaacttaatc cttcaattca tatggtgatg gtttttggag gaagggcctt 42780

ES 2 674 518 T3

tgggaagtaa ttaggattag ataaggtcat ggggtgaggt atgatggcac tggtgactta 42840
 taagaagaga aagagaaatc tgagctggca tgctcttgcc ctctcactgt gtgatgactt 42900
 ctccatgtca tgatgcagca agaaggccct caccagatgg tggcaccatg cttttggact 42960
 tcccagcctc tagaactgtg agctaaatca atttattttc tttataatca cccagtttga 43020
 tattttgtca tagcaacaga atatggacaa agaaagaaaa ttaatgcaag aagtagagtt 43080
 tttactgtaa cagattcctg aaaatgtgga agtggctttg gaactgggtg atgggaatag 43140
 gttggaagag ttttgaggag caggctagaa aaagcctgta ttgtcaagaa tggagcatta 43200
 tgccaggcac ggtgtctcag gcttataatc ccagcacttt gggaggccaa agcaggtgga 43260
 tcacctgagg tcaggagttc gagaccagcc tagctaacat ggtgaaacgc tgtttctacc 43320
 aaaaatacaa aaaattagct gggcgtggtg ggcacacact gtaatctcag ctactcagga 43380
 ggctgaagca ggagaatcac ttgaaccocag gaggcagagg ttgcagtgag ctgagatcgt 43440
 gctattgcac tccagcttgg gcaacaagag caaaactoca tctcaaaaaa aaaaaaaaaag 43500
 aaagaaaaag aatggagcat taaagacagt tctgcagttc tggtgagggc ttaaaggaag 43560
 accccagaac tagggaaaagt ctggaacttc ttaatggtta ctgaagtogt tgagatcaga 43620
 gtgctgatag aatatggct ggtaaaggcc attctgatga ggtctcagat agaactgaag 43680
 aaccacgtgt tggaaactgg agcaaaggtc atccttttta taaagaagca aagatcttag 43740
 ctgaactttt tctgtgccag agtcatttat ggaaggcaga aaatctgtag gtcagccatg 43800
 ttgtagggaa tgaaagaaca ttttcagctg agaacactga gagtgtgaca caactaccga 43860
 ctgataagaa aactagtaca cataaattag ccaggcgtgg tggtagggcgc ctgtattccc 43920
 agctacctgg gaggctgagg caggagaatg gcatgaaccc gggaggcaga gcttgcagtg 43980
 agccaagatc ggcaccactgc actccagcct gggcgacaga gcaaaaactcc gtctcaaaaa 44040
 gaaaaaaaaa aggaagaaag aaaattagta cacatagaac aaagccagag gctgttcatc 44100
 aggacaaggg agaaaaactc caaagccatt tcagagatct tcaagactgc ccctcccatt 44160
 actggcccag agctctaaga gggcagaatg gtttggaatg accagctgct gccaggggct 44220
 gccttggttc tctgctccc acatttctgg tgcagcattc ctcagccatc ccagctgtgg 44280
 ttcaggtggc cacaggtgtg atgtggaagg taaaagtcac aaaccttggc agcatacaca 44340
 tggcactaat tttgcagggtg tgcagaatgc aaaagctgag ggggcatgcc ttottccacc 44400
 tacatttcaa aggtgtctgt gaacagccac cccagagagc ccctagtaga gcagggtcta 44460
 gtggagctac aagggtgggg ccaccgccaa gaccccagaa tggtagagct atcatagtgc 44520
 aatgccagct tgggagaact gcaggcatga gactccaacc tgtgogaagt gcaacatggg 44580
 cagaaccocag caaaaccaca ggggcagagc tccccgaagc ttogggggtc caaattccat 44640

ES 2 674 518 T3

agtgtgtcca ggaggtggca cacagagtaa aagatcattc tgaaggttta aggtttaatg 44700
 ttgttttcta tgttgggttt tgaactttcc tggaccagtt tacccttttt cccttgccctc 44760
 tttttccttt tagaatggga atgtctgtcc tatgcctggt ccaactggtgt attttggaag 44820
 tcaataactt gttttgactt tacaggetta cagccagaggt gaatctccca tagaatgaat 44880
 tgtaccttaa gtctcaccca catctgattt agatgagacc atggactttg gaattttgag 44940
 ttgggtgctgg aacaagttaa gactttgggg gttgtctaag tgtgggtgtt catgcctgta 45000
 atcccagtgat tttgggaggt tgaggtggga ggattgcttg agcccaggag ctcaagacca 45060
 gcctgggcaa catagtgaga cctgtctcta caaaaaataa aaataaaaaa attagccagg 45120
 tattgtggca tatacctgta attctagcta ctcaggaggtc tgaggtgaga ggatcacttg 45180
 agcccaggag tttgaggctg cagtgagcta tggctgtgcc actgcattcc agccagggca 45240
 acagagtgag actctgtctc tacaataaaa attaaataaa cttagctgga tatgggtggca 45300
 cacatctgta gtcttagcta ctcaggaggtc tgagacagga ggattacttg agccaaggag 45360
 tttgaggctg cagtgagcta tgatcatgcc actgcattcc agcctggatg atagagcaaa 45420
 atcccctctc taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaacttt agtgctattg 45480
 gaatgaattt tgcattgaag aaggacatgc attttggggg ctggggcagg atgctgtggt 45540
 ttgaatgcat ccctcaaatt tcatgtgttg gaaacttaat ctccaattc atatgttgat 45600
 gaaattggag gtgaagcctt tgggaggtaa ctaggattag ataaagtcatt caggggtggg 45660
 ccctatgat gagactggtg gcttacaaga ggaagagaga actgagctga catgctcttg 45720
 ccctcttgcc atgtgatacc ctctgccatg taatggcagg cacagcaaga aggtcctcaa 45780
 cagatgccag cagcatgttc ttggacttcc cagcctccag aacctgagc tatatatact 45840
 tattttacaa attacccatt ctgtggtatt ctgttatagc aatagaaaat gaactgagat 45900
 aatatacatg gaatcataca gtaagtctgt gcttttgtat gcttctttta ctcaacattg 45960
 tagttgtgag attcatccag gttgttaagc attgctgtac cttttttcca ctgggatata 46020
 gtgttctgtc atgcttgggt ctttaatttat aaaggtgact gagtggcatt ttcttccagt 46080
 attattggaa ggaaagtttt gttgttcaca gttcccctgt aaacaagagg cagaacacgt 46140
 catgcagggc cacacaaaac tgtatcatcc agggaccagg cagcagaaag agagggggaa 46200
 ctgggactat gcctttatga aaaagagtgg tgggagagta actgggtgag ggcattccact 46260
 aatgggcagg aagtgaaaac acatatgtta gaattttag ctgaggggtt tataatatga 46320
 gtttcctatg cctgagaaaag ctgacttgca agaaaatgag ataaacaact ttggccatta 46380
 gtgtggccct gtcataaatg aatgccagat aggcaaatag agaactaag aaaagatagt 46440
 tggaacaagt gttccattgt gtgaatgcag cagaatttat ttatccatta ttgaggagga 46500
 tttgggtagt ttccagtttg gagctattat gaatattcta gtattgctcc tatgaacatt 46560

ES 2 674 518 T3

ctagcacttt tatttttggg gcacacgaat gcacttctgt tgattatatg cctagaagtg 46620
 aaattggtga attatacagt attcacacag tcagctttag tggctactgc taaacaattt 46680
 tctctagtag tttgcgcaa tctaatacacc agtagtgtat agaagctcct tttactccac 46740
 attttgcaa cacttggtgt tttccttctt tttgattagt catttagcaa tcaaacctat 46800
 tgtttacatt ttgatatctc caataactaa ctaaattggag cacttttaat atgctttttg 46860
 gacagttgaa tatcttttct tgtgaaatgt ctattcaagt tagtttgccc attttctatt 46920
 gtggtgttct gtctttttct tattgatttg taggaattcc ttacgtatcc tggatatgaa 46980
 toccactttg tgcgttacct ttttccttct ttctttcttt ttgaaacaga gtctccttct 47040
 gtcaccaggg ctggaatgca gtggcgctat ctgagcccac tacaacctct gcctcccagc 47100
 ttcaagcaat tctcatactt catcctcctg agtagcttag attacaggcg catgccacca 47160
 tgcccagcta acttctgtat agacaaaata atttttggta gagacagggt tttgccatgt 47220
 tggacaggct gatcttggac tectggcctc aactttggcc cacettggcc tcccaaagtg 47280
 ccaggattac aggtgtgagc caccatgccc agcccacctt ttactttctt aatggtgtct 47340
 tttgaacaag agaggttctt aattttaata tagcccaatt tatcattggt ccctttatgt 47400
 ttagttcttt tatgtccttt ttaagaattt ttgcagccag cgcggtggct cacacctgta 47460
 atcccagcac tttgggagge tgaggetgge ggatcacaag gtcaagagat cgagatcctc 47520
 ctggccaaca tgggtgaagcc ctgtgcctac taaaaataca aaaaattagc tgggcgttgt 47580
 ggctcttgcc tgtagtctca gctactcggg aggctgagat cacgccactg cactccagcc 47640
 tgggtgacaca gcaagactcc atctcaaaaa aaaatttttt ttgcaaggtc atgcatatgt 47700
 ccccctgatt tttttcctaa aatcactta ttattagatc aatgaattga gtaattgact 47760
 acatttttca gtcattcaac aatatttcc ctgaggtttt gataacctga actgtgtttg 47820
 gagctgggga ggaagcaaac tattgaagat atacaagat ggcaaagatg agggcctgga 47880
 gottgccaca cggaaggggg gatggctgcc tgaatggttg ggcaggtagt tgttgacatc 47940
 tgcaactcct acatgagcag cagggtggca actcttttta tctttttaat ttatttttct 48000
 tttctttctt tctttttttt tttttgagat ggagtctcgc tgtggtgccc aggctggagt 48060
 gcagtggcgt gatctcagct cactgcaaac tccacctccc aggttcaogc cgttctcctg 48120
 cctcagcctc ctgagtagct gggactacag gcgcctgcca ccactcccgg ctaatgtttt 48180
 gtatttttag tagagaaggg gtttcaactgt gttagccagg atggtctcca tctcctgacc 48240
 tcatgatctg cccgcctcgg cctcccaaag tgtggggatt acaggtgtga gccaccacac 48300
 ccggccttaa tttatttttc tagtctgcag gtaattcttt ttaattctct ccaactctct 48360
 atgatcttat gaggtagggg ctgtcattat ttctcccact ttataatgaa caatcagtaa 48420

ES 2 674 518 T3

agacagggaa gataacccaaa tgacatacaa ggtgggggtcc accccatgag gctgcaggct 48480
 tggagctttg ctttgtctta aaaatgagaa catgagctgc ccacctgttg agacaagaaa 48540
 caggaaaggc ttaaaaaact ggcttggtat gtacaactat ccgtggggct gcagtgaacg 48600
 ggctggcagt gccaggtgc aggctgaacc ctgggacaat cacattcagc atccaagggc 48660
 ccccgtaata gcttaatggt tgaattgaac ccctgggggt gccttgaagg agagaggtcg 48720
 tggaagtatg ttcaaggggt agggatgggc aggggagatg ggtctgaaag ccaagctcta 48780
 ccccaccac cttgcccacaa gagaaataga accttcatct ttaattgcct aacgagaaaa 48840
 ctggggctgg ccagatgtgg tggctcatgt ctgtaatccc agcactttgg gaggccgagg 48900
 cgggcagatc acttgaggtc aggagttega gatcacctg gtcaacatgg tgaaaccccg 48960
 tctctattaa taatacaaaa attatccagg tatgggtggcg catgcctgta gtcccagcta 49020
 cttgaggcac aagaatcgct tgaacctggg ggacagaggt tgcagtgagc cgaccactgc 49080
 actccagtct ggacgacaga gtgagactcc atctcacaaa caaaaacaga aaaaaaaaaa 49140
 aaaaaagag agagagagaa aactggaggc tctgagaggt tgagggactt gccagggtc 49200
 ttgcagctag taagtacag agctgggact tgagcttggg tttctgact cctggtctgg 49260
 ttcattatcc atgaggtgct gggaactaaa ataagccaca atcttggat ctccgtcgcc 49320
 tcctccctc ccacatgtct gcgtggcttt ttgggaaaat gccagggaa tgtaccagcc 49380
 agggagagga cccttgtttt cctcatggcc ctctctggca atggcactac tgacaaccgac 49440
 agtccctttt gtccctgatg acctctgctg cctgatgcc aagtgaccac ctctgctttg 49500
 tcatttctag gattggcttc caggtcctcc tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg 49560
 tgatagctct cacgtctggt ctctgacag gtcagtgtga ggccacctt cttccaccat 49620
 tgccaggaca cagcaccac gtccagagcg caccctgcc tgtggctgga tgtctatgtg 49680
 ccccatctcc ttccctgagg atcacataat ttcagaattg gaaaggttct tagaggtcac 49740
 ctgctgctaa tgtggactgt gaggccaggg caggggaagg acatccctga ggttataagt 49800
 agggtgagt gcaacgttgc agacttttga acccagggt ggtgatcaca ctcagttttg 49860
 cacagaagcc cgagaaaatc cttacacca aaagcctacc ttttatttct gaggacacc 49920
 ataatactat tttattcaac agatatttat tcaatatcca ctatgagcca ggcactggg 49980
 acacagcagt gagcaaaaca aattccctga ccccatggaa ttgaccttct agtgggggaa 50040
 ggtattagca ataaatagac aaataagtgt ctactacgcc agatgggaag aagtggctgt 50100
 gaagacagag caaactagag aaacatagag tcaatgtggg atggggtgt cttttagggg 50160
 ggtggtcagg gaaagcttat ctgagtagtt agcttttaag cagagacccc aatgaagagg 50220
 agggagatat gcgatgcatt tagttagggg aagaacatc catgaaaata ggatagcaag 50280
 tgcaaaggcc ctgagacagc agcatgcttt gtgtgttgag ggaacagtaa ggagaccagt 50340

ES 2 674 518 T3

gtggttggtg tgaatggagt gagaaggagc agcagggggt gagggcagaa tggtagtgag 50400
 gagcaggccc ttataaaaga tgggaagcca ctggagatct ttcaacaaag gggaaaagta 50460
 tgtttctggt cttgcaataa aatagaacag caaaaaatct aggggagttg ctaattagcc 50520
 agttttactt atatgccagg tgaaaatatg tggctaggtg cagtggctca tacctgtaat 50580
 tgcagcagtt tgggagaccg aagtgggcag atcatctgag atcaggattc aagaccagca 50640
 tggccaacat ggtgaaaccc catctctact aaaaattaaa aaataagcca ggcgtggtgt 50700
 tggatocccag ctacttggga ggctgaggca gtagaattgc ttgaaccogg gaggcagagg 50760
 ttgcagtgag ccgagactct gtctaaaaaa aaagaaaaaa agaaaataca cattcaggcc 50820
 aggtgcagtg gctcacgect gtaatcccag cactttggga ggctgagaca ggtagatcac 50880
 ttgaggtcag gagttogaga ccagcctgac caacatggca aaacctgtc tctaccagaa 50940
 atacaaaaat tagccaggcg tggtggcgtg tgccctgtagt cccagctact ggggaggctg 51000
 aagtagggga atggcttgac ccagggaggt ggaggttata gtgagtcgag gttgcaccac 51060
 tgccctccag cctaggtgac agagtgagac tgtctcaaaa aaaaaagaaa gaaaatatac 51120
 attccatcca gaactgttca cctttattct acaagcaaac atcttttatt ggttagacac 51180
 ccatatatgt gtccctaagc aggaggtgaa tgccaaataa gagacaaatg gcgtaagaca 51240
 ctatgagttg tgtgacgttg ggcattgtcac tttactccct ctgagccttg gttagcttct 51300
 ctgtaaaatg aaaggattat ggtaactaag ctggcttctc tocagcttta acaaactgta 51360
 tggaggtact ttttgaggtt aactgggtaa tttttgagtg tgagattggc tagaattgct 51420
 ttaatatacc atgtctggcc ttagcttttt gcagagtctt tgtgaagaag cagaggcgga 51480
 gtagcgtaa ttccgtaagt taacgttcag ttctgtggcag ctggcaatcc aacctggga 51540
 aaggctgccg gatttagcaa aaatgcaagg tgtctgtttt taaatttgaa atgaattggg 51600
 tatcctgcat tttatttggc aacctgtcc tgggactcac actattcact gttatcactg 51660
 gtatgttcaa agtgggtgctg acttgccctc tgtcttgcaa agtaccagga ggtcttttct 51720
 tattcttcac tggagtcaaa aaagagaata gaggaaaaga caatcatatt gttcctttaa 51780
 gagttaagac caacaagttt tottttttac atgttgtttt tgacatgagc aaactgggtga 51840
 ttaaaaaaaa cttgggtggc tcatacttgt aatcccagca ccttgggaag ctgaggtggg 51900
 agaatagctt gaggccagga gttcaagcca gggcaacata gtgagacccc atctctacaa 51960
 aagatacaaa aattagccag gogtgggtgt acaoctgtag toccagctgc tctggaggct 52020
 gagatgggag gatcagttga gcttgggagg cagaagttgc agtgagctga gatcatgcca 52080
 ctgcactcca gcctggacaa cagagcaaga cctgtctca aaaaaggaaa caaaacaact 52140
 tggacaatgg aagggggaaa aagttctca agcagccaaa attgcaccaa atggactccc 52200

ES 2 674 518 T3

agaagacaag catttaattt gttaattgag ccctctatgg gcctgtctgt atttatttaa 52260
 gaaacaatcc tatcaagcat agttattggg tttctcagcc caggtagatt agaaatagca 52320
 gattagaggt gggctaggtt tctagaggta aagtacacca gcagaagtta gaagtgaaag 52380
 caaagagcct aacagaggaa gagaaattct ttttttttc tttttttaga cgcagttttg 52440
 ctcttgttgc ccaggetgga gtgcaatggc gctatctcgg ctcaactaaa cctcagcctc 52500
 ctgggttcaa gtgattctcc tgccctcagcc tcccgagtag ctgggattac aggcattgcac 52560
 caccacaccc ggctaatttt gtatttttag tagagacagg gttctccat gttggtcatg 52620
 ctggtctcga actcctgacc tcaggtgatc cgcccacctt ggccctccaa agtgctggga 52680
 ttacagggat aagccactgc gaccggccga caaattctta aaactggaca caagaacaca 52740
 aaacgcttgg gctgctgaga gattagaaca acaaccctcc acagctacac accttttcca 52800
 cgttatatgg cacgttataa gtgggtgttc ctagtgatgg ttctgatttt ttttaaaaaa 52860
 agtctaaata tgtttaatgt tgtctcagaa gacaaaatat attttagaca gatattcctc 52920
 agtgatgagt aagcctcagc tatctggaaa attcatgcag gcgccagaga tcgttactga 52980
 gtaattcaag ctaactgcgt catgctggtt gtaccctgca tgccaatatc agctaaaagc 53040
 agcaccacga aagggaaata cgaatctcac taagcactcg ccattcttg ttaacgacac 53100
 tggaactgat catccttaat aatacacaga taaatctatc aggagcattt ccttgcttcc 53160
 tgtgaaagga agcactcatt ccatgtgtcc tgtgaaattc atccaacttc aggaagctgg 53220
 aggaatacat atggccaagc tatctgggca gagagtagac agggaatgga ggttgggcac 53280
 agtggctcac acctgtaatc gcagccattt agaaggcaaa ggcgggcaga tcaacttgagc 53340
 tcaggtgttc aagaccagcc tgggcaacat ggctaagtcc tgtctctgca aaaaatacca 53400
 aaaactgagc tggatatggt agcacacacc tgtggtccca gctacttggg aggctgaggt 53460
 gggaggggtg cttgaccccg ggagtttgag gctgcaatga gctgtgattg tgccactgca 53520
 ctccagcctg gataacagaa tgagactctg tccccaaaat aaaaaataaa atcaaagaca 53580
 cttaaaaaga tggggaaaag gaaggacagg cacttaagca agttataagc tactttccta 53640
 actacacaag tggaatctta agctgaggtt cccaggagtt gactggagcc agagaagaca 53700
 gacctatagg agcacccaat tggagtccac ctccatagta gcccatatgt cttacatgga 53760
 tcagotttcg tggggccctt ttactccatc tggggaaggg cgtcagatct gtggctctca 53820
 tgtactgctc agtacactgc cattcccagt tcttttttc aaaaaaaaaa aaaaaatgtc 53880
 tacagaatcg gccaggtgtg gtggctcatg cctgtaatac tagcactttg gaaggctgag 53940
 gtgggtggat cacctgaggt cgggagttog agaccagcct ggccaacatg gtgaaactcc 54000
 atctctacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa attagctgga tgtggtggca ggccctata 54060
 atctcagcta cttgggaggc tgaggcagga taatcgcttg aacctgggag gcagaggctg 54120

ES 2 674 518 T3

cagtgagccg agatcacgcc attgtactoc agcctggggcg atagagtgag actctgtctc 54180
 aaaataaata aaataaaaata aaataaaaata aaataaaaata ggctacagaa ttaagctggt 54240
 ccaggaatga cagggcttcc atttatttgt ctttcaattg tgggagaaaa aggatttctg 54300
 ttgagatact gtogttttga cacacaatat ttcgattaat cttgagatta aaaatcctgt 54360
 gctccaaatc ttttaacatt aaattatgca tttaaacagg tttgctccta aatcottaata 54420
 tatggaaagc acctcatgag gctaaatatt ttgatgacca agtttttctgg aaggtaagat 54480
 ttttcaocta ttaacgtgat agattttgag tgcataaact taaaaacata cctgagtata 54540
 tatgttgact tgctgtttat gagtaaaaca aaaacaaaaa tggagttaagg agcattgcag 54600
 gaggaactag aggagaaaca aatccatgat atgcatgtgt gtggggggagg gtggcgggga 54660
 ggtggtaaag gtcaccattt ccttgatacc tcaaattcat tcagagtcat ggatgagaca 54720
 gctttcactg gccacaactc cctccccct atctgcagtc ctcagcgtag ccaaatagtc 54780
 tgacatgagg gtgacagaac ccacaatgc aaaagctgga agaaacctca agccttggag 54840
 tccaaccctt tttttgacag atgctaagag tggagacatg acttatcaag atcttacaac 54900
 tggctgggca cgggtggctca cgctgtgat cccagcactt tgggaggctg aggtggggcg 54960
 atcacctgag gccaggagtt cgagaccagc ctggccaacg tgtcgaaacc ccatctctac 55020
 taaaaataca aaagttagct ggggtgtggtg gcacatgcct gtaatcccag ttactcagga 55080
 ggctgaggca ggagaatcac ttgaacctgg gaagogaagt ttgcagtgat ctgagatcat 55140
 gccactgcac tccagcctgg gtgacagagc gagactttgc ctcaaaaaaca aaacaaaaaca 55200
 attgtacata tttaaagtgt tgtaaccaag tgagttacag agaaacacca cactttgagc 55260
 ctaattcagg agtcctttat tagccggcga cctagagagc actagtgtctc aaaattctct 55320
 cggcccaaaa gaaggggcta gattttcttt tataccttgg tttagaaaagg ggagcgggaa 55380
 ttgagctgaa gcaatcttac agaagtaaaa caggcaaaaa agttaaaaag acaaatggtt 55440
 acaggaaaac aaacagttcc aggtgcagga gctttaaaagc catcacaagg tgacaggtgc 55500
 gggggctctg ggtgctatct gccggacaca aacgcagggg cactagagta ctatcaccog 55560
 ggcaaattcc tgggaactgc ggacacagct tgccacagta ccttatcagc taattgcact 55620
 ctttgatgtg ctgggagtca gcttgacaaa gttaagtctt tgaggaaggg ggtgggtaag 55680
 gagcccttaa cgtcttgcaa atgaaggagc cgaatggaat ccctccggct ttcttagcta 55740
 agagagagtc aatcaagtta atacaagtta gggatocaca aaagtatata atttgatata 55800
 ttttaacgta tttatacact gaagagacca tcaccaccat caagacaagg agcacacca 55860
 tcacttcac acacttctc ctgctcctt gaaattctc cctccctacc cacctggtcc 55920
 caccxaaagg caaccactga actactttct gtaactaagg tttgcatttt ctgtaatttt 55980

ES 2 674 518 T3

tttgtttgag acagggctct actccgccac ccacaccgta atgcagtggc accatcatgg 56040
 ctcaactgtag cctcaacctc cccaggctca ggagatcctc ccccctcagc ctectgagta 56100
 gctaggacca caggtgtagg ccaccatggc aggctaattt ttgtattttt ttgtagagat 56160
 ggggtttcac cgtattacct aggetggtct cgaactcatg ggttcaagca atcctcctgc 56220
 ettggcctct caaagtgctg ggattatagg catgagccac tgtgcccagc cctctgtaat 56280
 gttacacaaa gggaatcatg cagcacgtac tgcccttggc ctggcttctt ttgctcagca 56340
 tgattattct gagaatcatc cgtgttgttg cgtgtaactg acttcatcag cttctctctg 56400
 cagctgtcag ctcttggctt ctccaacag ccaatctctc tttatccctt gcaagtgttc 56460
 ttgcctatth agcagaatca aggtactcta tcgaaaagac tcggaaaatt ggtttaatct 56520
 attcattcat tcctcaggta tttatcgaat aactattcta taccaagtac tatgctaate 56580
 aaccaaggac agcacaaca ggagaaatct ccagctcagt cacttgagtt gcaataaata 56640
 tttgctggat aggtcaggty cagtggctca cacttghtat cccagcactt tggggattac 56700
 tgagacggga ggatctcttg agcccaggag gccaaaggctg cagagaacca tgatcatgcc 56760
 actgcactcc agcctgggtg acagagtgag atcctgtctc tgaaaaaaaa tatttgctgg 56820
 ataaattaag gaaatctgac gaacccctac agtagccatt gcagcaacag gtaaactaga 56880
 acgagtgtga atttggaatg aggaaaccog atgttggcca tcattctgta atgtcatgta 56940
 ttatgtaatg tattatata taatgtatgt attatgtagg caagttcctt gacctctctc 57000
 actggttaaca taagagtatg aatctttgtg ctacttcact gggttattht aaagatcaag 57060
 tgaggtaata atgtctgtaa caacattctg taaaatgcaa accgccacat gaatgtgaaa 57120
 gtttattact agggatttag ccaaccacaa gggaatgtgt gagcataaga gctatcatat 57180
 tgcaagccta cagtttctga ttttgtgcta ggtgcttttc cacattacct gattttatcc 57240
 tcacaacagc cctgcataaa agtaagtatg tcgccagggt gcggtggctc atgcctataa 57300
 tcccagcact ttgggagccc gagtgggca aatcacttga gatcaggagt ttgaaaccag 57360
 cctggtcaac gtggtgcaac cctgtctcta ctaaaaatac aaaaaaaaaat tagacaggcg 57420
 tgggtggtgga tgcctgtaat cccagctact tgggaagctg aggcaggaga atggcttgag 57480
 ccogggagat ggagattgca gtgagatgag attgcccac tgcactccag cctgggtgac 57540
 agagcaaggc tatgtctcaa aagagaaaaa aaaagtaagt atctcagtct tgaagatgat 57600
 gaaatggagg cctagagaga ttaagtaact tgcccaaat gacagaacta atgcatagaa 57660
 aagaagaaat gtgatgtctt ttggtccaa agacacccca catatgcgtt ggttacagtt 57720
 actagagaaa agttattcca ccccccccc acccccagaa atcttctgac ttgttttctc 57780
 gcagttgagt aggaccattt attcggcagt gtaccattct cagcttgcaag ttgaaagcca 57840
 aatatccatt aaagaggcaa ggatgcaaac ttgctaagct gataaatcca ggggtgattt 57900

ES 2 674 518 T3

tttttttttt tgcaaaccat ccaacaagac attttaata ct cattgaat ttcatagaac 57960
 tgactgocag gattggaaag acattaaagc cagctcagcc actgocctgc tggttggcca 58020
 gaccacgcct ggcaactctg ggaggggagca ct caccaccc cccaagggca cccatctcat 58080
 cctccgaagg tttatgaaaa tgcactcatc atttgcta at tcattccact acgtgtatta 58140
 cctaatttgt gacacgatgt gaagtaccag agagataatt ctaaataaaa tatagttatg 58200
 ggtctcaagg agccagatat gctaactcc tatcctcctg cagtttacag tggtoctcac 58260
 cagatactta tttacaaaaa ttcagtttat tatttatttt tttgagacag agtcttgctc 58320
 tatagctcag gctagagtgt aatggtgtga tctcggctca cttcaacctc tgcctccag 58380
 gttcaagtga ttctcctgcc tcaacctccc aagtagctgg gactacaggc acctgccacc 58440
 acggctaatt tttggagttt tagtagagac agggtttcac cacgttggcc aggctggcct 58500
 cgaactcctg acctcaggtg atctgccac atcagcctcc caaaatggtg ggattacagg 58560
 cgtgagccac catgcccggc caaaacttca gtttataaca caatctttca cgtgtcttct 58620
 gctttcatta aaagaataga cagttccctt ctttatttca gtttaataaa ccatggattt 58680
 tatttcatgc tttgcaaac acaagggctc actgacatgc acttcttaa ctaattctgg 58740
 ctggtcgcct gtaattccag cactttggga ggctgaggcc gacagatcac ttcaagtcag 58800
 gagttcaaga ccagcctggc caatatggtg aaaccacgtc tctacaaaa atataaaaa 58860
 ttagccaggt gtggtggtgc gtgactataa tcccagctac tcaggggctt gaggcagaaa 58920
 aatcacttga acccgggagg cggaggttac agtgagctga gatcgcgcca ctgcaactca 58980
 gcctggggca cagagtgaga ctctgtctca aaaaataaat aaatacaaat aatgtaaat 59040
 acgaaacaag caatcctggc agtagctgct ggaatgagag gagggagagg tcatagggag 59100
 gtcggggaca atggagcatg gagttgtgtt ggatttggct aagcagcagg aagtgcaagg 59160
 cattccaagc aagaggaggg gggcaggtgg ggagcatctg caagaacaga agcagcatga 59220
 gcaacctggc tcggcaggtg gtgaaaaggc tgaaagggtg ctgagaccac ttcaatttca 59280
 tccttcaggc aatgggaaa ttcccaaagg tttgagtggg gaagcaatgc ctacaatgaa 59340
 agtttgagag tgaagcagag tgatcgaatt aagcatgtag gccgagttct gaaataactg 59400
 caatgtgctg aagatcatcc attggcttct gaatgagtat ttgcagttta ttttttaaaa 59460
 tgattttatt gccaaagaa ataaacacta ctgttttggt acaaaaacat aacaaaatgt 59520
 gttgagtccc tottgctgtt ttacgcgaag ttttaaaaat ctactcttgt cacagtggta 59580
 tcaccctac ttctgatttc aaataaatgt tctagagaca cagtaagggc ccaacaaacg 59640
 cttgttcaac aacacaagga gagccagctt ttaaagtagg aaaacaggcc gggcgccgtg 59700
 gctcacacct gtaatcccaa cactttggga ggctgaggtg ggcagatcac ttgaggtcag 59760

ES 2 674 518 T3

gagttcaaga acagcttggc caacatggtg aaaccctgtc tctactaaaa acacaaacat 59820
 tagccaggcg tgggtggtgca caccagtagt cccagctatt caggaggctg aggcaggaaa 59880
 atggcttgaa ctggggaggc agtggttgca gtgagccgag atcgtgccac tgcactccag 59940
 cctggggggac agagggagac tccatctcaa aataaaacaa aacaaaacca aatcatacaa 60000
 aaacattagc tgggtgtggt ggtgcatacc tgtaatccca gctacttggg aagctgaggc 60060
 agaattactt gaacccctgg ggggaggtt cagtgagctg agatcttgcc actacactcc 60120
 agcctgggca acagagtgag gagactctgt ctcaaaaaat atatatatta aaaaaaagaa 60180
 aaaaaaaagt aaactaggaa aacacatcag cagcctgcc aacagactccc ctagecctcg 60240
 tgagggccag tgttctggga ggcagatctg aattctagtc ctagtccacc cactggcagg 60300
 ctggtgccct tgggcaggtc gcttctctgg ggctcagttt ctctctctat aaaatgagat 60360
 caaatcccat gttctaagag tttgtgctct ggagtcagac agatctgggt tctaccactg 60420
 ccagctctgt gatctttag ctccagctctc gtcactctgac atggagataa cagtaactgt 60480
 ctcaactgtt ttttagggtt taaaggagat aatgtatgtg aaatgtagc aaacaagtgt 60540
 tagctaccct gatttccggt ttcagagttc tgtggtccca gtttatgcca catgcagtga 60600
 cgttgtatgg taggctgtgg tgtggcacca ctccagaact cagcgcattg acagcttgca 60660
 gaagagaagg ccagaggaga cctaagaagg ctcttcgaac acttgaaaga ccggcatgta 60720
 ggccggggcg agtgactcac gcctgtaatc ccagcagttt tggaggtcga ggcgggtgga 60780
 tcacctgagt ttgggagttt gataccagcc tgaccaacaa ggtgaaacc cgtctctact 60840
 aaaaaataca aacattagct gggcatggtg gcgggtgcct gtaatcccag ctactccggt 60900
 ggttgaggca gaattgcttg aaccgggag gcagaggtt cagtgagctg agattgcatc 60960
 actgcactcc agcctgagac aagagcgaaa ctccatctca aacaaaacaa acaaccaacc 61020
 aaacaaaacc aaaaaaaaaa ctggcatgta gaagaaaaat actttttctc tacacttctc 61080
 caaagaattt aactaggccc aggggaggtg cagtataaat ttctaacaat ctcaactgtc 61140
 tgccaaatgg aatgagctac ttcatatggc agtagtgagt cctctgtctt tggaggcatt 61200
 caaataaaag ccagatggcc atttatcaac aatccatgta aaacgtaga tgaaataaaa 61260
 octatatatc caagatctct tccaattcag attttatgaa agaatttcta aggtctttgt 61320
 aatgagacat ttaggctggt tcaagagatc aagccaaaat cagtatgtgg gttcatctgc 61380
 aataaaaaatg tttgttttgc ttttacagtt tctctattg gctgttgat ttttaagcaa 61440
 agcatccaag aaaaacaagg cctgttcaaa aacaagacaa ctctctctca ctggtgcctg 61500
 catttgtacg tgagaaacgc tcatgacagc aaagtctcca atgttcggc aggcactgga 61560
 gtcagagaaa atggagtga atcctttctc tgccactctt tgaggagaat ctaccattt 61620
 attatgcact gtagaataca acaataaaat acagccatgt accacataac aacatcttgg 61680

ES 2 674 518 T3

taaacaacag actgcatata tgatggtggt catocagtaa gctaaggtta atttattatt 61740
 attocttgtt tttttttttt tttttttttt tttgagatgt agtcttactc tgtoaccoag 61800
 gctagagtgc aatggcacca tcttggetca ctgcaacctc tacctcctgg gttcaagcaa 61860
 atctcctgcc tcagcctcca aagtagctgg gattacaggc acccaccaca tctggctaata 61920
 tttttgtatt tttagtaaag atgggggttc accatggtgg ccaggctgat ctcaaactcc 61980
 tgacctcaag tgatctgccc gctcggcct cccaaagtgc tggaaaccaca ggctgagcc 62040
 actgtgocca gcttgtttg cttttttaac agataacagt gtgctcatag aaactgcttt 62100
 gacatgactg caatcatgtg ottcatagaa acttaattag attataccac tagagtcttc 62160
 agatttttat actttttttt tttgaaacgg agtctcactc tgtoaccagg ctggagtgca 62220
 gtgocgcaat ctggctcac tgcaacctcc gctcccagg ttcaagcaat tctcctgct 62280
 cagcctcccg agtagctgga attacaagtg cgcactacca caccagcta atttttgcat 62340
 ttttacttga cagggtttca ccatggtggc taggatagtt tcaccaggat ctcttggcct 62400
 catgatcagc ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta cagggtgtgag ccaccgtgcc 62460
 cagcctatac ttcccttttt gaataccatt tgggtgtttg aagaattaac agctttgtga 62520
 acgtggcagt gcttgtgatt caggcttoca ttgagaccaa ggggagaacc tggttgcagg 62580
 acaaacagac ggacagcgtg tggcagtgtt taaatgctct tctgaaggct gatacgacag 62640
 ctctctgtgc actgattgca tatgcatccc aagattatat tattgttttc tactgctatg 62700
 tgtoacactt tgccaaacag gatgtggaaa atgaataagc ggttttctta ggcaactctt 62760
 aacagacaat tgggtcaaat gaactccatt gcttaagaaa cacataaaca ccatttagtc 62820
 actgaacata gctatatgta tggttgttac tatgggaaat cttgttttgc caattttctt 62880
 tgaaaattct ggcagaccaa ggttcttttt gtttacataa tacttgaaaa ataaaaatga 62940
 acaagctaac aaactaccaa gttttcactt acataaatgt agttgcatac agaaaatgtg 63000
 actgtgaatt aatttttcta ggacttttaa actataagca ctatttgcac aaaagagaac 63060
 caatctatca attacaaact cacataaatt tacagatttt ttttttcta cacagcacat 63120
 aaaacagaag gaatttgaag ccacctoca aacacagggg aaggaggctg tgtgtatata 63180
 ctcatgtct ttcacattct aagggtgttc cactcagtga ctgaaatct taagcgttgt 63240
 attagtctgc ttgggetacc ataacagcag cttaaactgt tgtttagcca ctcagactta 63300
 aacaacagaa atttatttcc ttatagttct ggaggctgga agttcaagggt gccggcaagg 63360
 ttggtttctg gtgagacctc tctccctgtc ttgcagatgg ctgctctctc cctgtgtctc 63420
 catagagcct gtcttctgct tttacacttc tgggtgtcacc ttctttttt tttttttttt 63480
 tttttttttt ttgagacaga gtctcgtctc atgcccagg ctggagtgca gtggcccgat 63540

ES 2 674 518 T3

ggatctcggc tcaactgcaac ctctgcctcc caggttcaag caattctcct gcctcagcct 63600
 cccaagtagc tgggactaca ggtgcccacc atcatgcctg gctaattttt gtatttttag 63660
 tagagacagg gtttcacat attggccagg ctggctcga actcctgacc ttgtcatctg 63720
 cctgcctcgg cctcccaaag tgctaggatt acaggcgtga gccaccgac coggcctctt 63780
 cctcttctta taaggacacc agtcctatta gattagggct ccaccctcat aacctcattt 63840
 gaccttaact attatttttt taaagcacct atttccaaat atagtcaact taggggtag 63900
 ggcttcaaaa gatgaatctg agggagctca attcagtaa tagcagtagt cattaatgga 63960
 caatgtatac aaagataatt tcgtgattac tgtccttatg cataaacgtc ctcagtgttc 64020
 cactgcggtt atccagattt agtatcaca agactttgct ctgagaaaaa tgtgattttt 64080
 tttttttttt ttttttgaga cagagtottg ctctgtcacc caggatggag tgcagtggg 64140
 caatctcggc tcaactgaaac ctccgcctcc caggttcacg ccattctcct gcctcaatct 64200
 cccgagtagc tgggaactaca ggggtccgoc aagatgccca gctaattttt tttttttttt 64260
 ttttttttga gacggagtct cgtctgttta cccaggctgg agtgcagtgg cgcgatctcg 64320
 gctcactgca agctccgect cccgggttca cgcattctc ctgcctcagc ctccggagta 64380
 gctgggacta caggcgcocg ccaactacgc cggctaactt ttttgattt ttagtagaga 64440
 cggggtttca ccatgttagc caggatggtc tcaatctcct gacctcgtga tccacctgcc 64500
 tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc gcgccagca gatttttttt 64560
 tttttttttg agatggagtc ttgctctggt gcccaacctg gagtgcagtg ttatgatttt 64620
 ggctcactgc aacctctacc atgttcaagc gattctocca cctctgcctc ccgtgtagct 64680
 gggatcacag gcacacgcca ccacaactag ctactttttg tatttttagt agaaatgggg 64740
 tttcaccatg ttggccagga tgggtccgaa ctctgacct caagtgatcc tcctgcctcg 64800
 gccttccaaa gtgctgggat tacagggtg agccactgtg cctggccaaa aatgtgattt 64860
 cttatttccc acattgcca ttocatttca attaactata atagctatgt ctattgagca 64920
 ctcaagcgta ttctagaaac tgttctgat totggg 64956

<210> 23
 <211> 65624
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 23

5

ES 2 674 518 T3

acccttggcg	tggacacatt	tccagggagg	gaccggagga	cctcctacct	cattggtcac	60
tgccagtgac	tgagcttgac	tcaggtagga	gggcatggca	ggatttctca	gggagtctgg	120
tgtttacaga	aaagtcatga	ttacacgtga	aagctgtggg	ctccctggct	tgattcacca	180
cacctgcagg	aagcctggct	gctcagacca	gcacgcogtg	gacatagcac	cacttgctca	240

ES 2 674 518 T3

gcttcatttc cgtaactcag gctgccaggc ctgctgacaa attttcacgt ttgtaataac 300
cctgtgagga gaccagagta catcttactt gactcataag gaaattgaga ctgggtgatt 360
tagtaacttg ggaggcagaa ttgcaaagtg attagcaaca caagccatgg tgtcagatgg 420
atctgggtta ggtcccacct ctgccgttta ttagctgtgt ggctttgggt actcacgcca 480
cctctctgag cagcagtttc ctcttttgta agcgtaatga tgcctacact cacaggcttg 540
agaggaagat ccgatgaaat agcatatgca aatgattgg ttccgtgctt ggcatccag 600
aatggtagc tgttattcag ccaacaaata tttattgagc acctactatg gacttccttg 660
gtgctgagga tacaacagca accacagcag tcaaaagtcc ctgtctttat gttgctcaga 720
ttctcatagg ggaaagcaga taatgaacaa atacacggcc agacgcagtg gctcacgcct 780
gtaatcccag tactttgoga ggccaagggtg ggcaagtcc ctgaggtcag gagttcagaga 840
ccagcctagc caacatgggtg aaaccctgtc actactaaaa atacaaaaat tagcgcagtg 900
tgggtgctca tgcctgtagt cccagctact tgggaggctg aggaaggaga atcgcttгаа 960
cctaaaaggc agaagttgca atgagccaag atcgtgccac tgcattccag cctgggtgac 1020
agagtactcc atctaaaaaa aaaacctaaa tacacaagta aaaatataga cttcgtcaga 1080
tgctagtaag tgctgtgaag gaaactaaaa ggggaacaca aggaaccctt gtcaagggga 1140
gcagaaaggg gagttgatgc tgtcctttta aatagggcaa tcagaggcca ggcacagtgg 1200
ctcacactta taatcccagc actttgggag ttogaggcag gtggatcact tgaggtcagg 1260
agttcaagac cagccaggcc aatgtggtga aaccctgtct ctactaaaac taaaaaact 1320
agccaggtgt ggtatcgcgt gcctataatc ccagctactc gggaggctga ggogggagaa 1380
tcgcttgaac ctgggaggcg gaggttgagc tgagccgaga ttgtgccatt gcagtcagc 1440
ctgggcaaca agagcaaaac ttcatctaaa aaaaaaacac agcaaaaaag ggcagtcagg 1500
gaaaacttcc ctgagaaggg gatggtggag tacagatcca gggaggtgag gtggggagca 1560
agccagtaca gttgttcctt gactttcgat gaggttatgt cctgataaag ccatggtaag 1620
taggaaatat tgtaagtcaa aatgcattt aatacaccta acctacggaa catcatagct 1680
tagtgtcacc taccttaaac atgcttagaa cgcttacatt agcctacggt tgggcaaaat 1740
catctaacac aaagcctatt ttatgataaa gtattgaata tctcatgtaa tgtactgagt 1800
actgtacgga aagtgaaga cggagtggtg ggatgggaac tctaagcacg gcttccactg 1860
catgtgtgtt gctttcgcgc catcataaag ttgaaaagcg ttaagtcaaa ccaccgtacg 1920
tcggaggcca tctgtatctg gtaggaggag tgtttcagac agagagaaca gcaggtgcaa 1980
tagagtgctt ttttcccagc attttattat gaaaaatttc aaacatctac caaaaaaagt 2040
tgaaagactt gtacggtgaa aagccataca tctcacagct agaatcaaca attaacattt 2100
tactgtattt ggtttttgac ttatctatcc tagatccctt gtgotttctg tagcaggtga 2160

ES 2 674 518 T3

cctgcottga agatttaaag acagaatata gggaaatgta gtcagaaaat ggggcctttt 2220
ataagagtca gaggggaaga gcaaaaactc tgctttcgag aaatctgtcg ggagaggcca 2280
actgcagggga tacctccctt ttttaatgaa agcatttctg ttctgcgagg agcgggatcc 2340
tcttgtaoag cagtcagtoc ctgctgcttc cttactgggg caggatcagg acgcacaggg 2400
atctggagtg ccttggaacc aaccaccacc cacgctgttt gccagctggt aaacatgcct 2460
gtcaggtcta ggggttgga ttgcctggaa atcttttagtg ttcactctgc tgacatctgg 2520
tgcoctoggg taggtaggtg cagttggctg cctggtttac agagcttgta ctgggccag 2580
gttagcaggg gtcacatccc tttatcccac tgtgcagggg agttccttct caggaaacc 2640
agtttataag aagtactgac tgccagaaat agagcagaga tcagaaccag gaggcaattg 2700
tgagaggaat ggagacttct gacctctggg gattggggta cctcccccct taattgctgt 2760
tggggtagca gagggcttag aagcccatgt tctagactt ttagaattgg aagaagactt 2820
agaagtaatc taggctgggg gtcccacc cccaggctgt ggcccgttag gaacctgacc 2880
gcacagcatg aggggtaggc cagcagcac taccgctga gctccgctc ctgtcagatc 2940
agcagcggca ttagattctc acaggggac aaacctatt gggaaaccgag catgagaggg 3000
atctaggttg cgtgctcctt aggagaatct aactaatgcc tgatgatctg aggtggaaca 3060
gtttcatccc cacaccatcc ctccaacctc accccggctc atggaaaaat tgtcttctac 3120
aaaaccogtc cctggtgcca aataggttg ggaccctga totaggctac agttaagtgg 3180
tcaaacaccc aggtcctgaa gttaggctgc ctgggtttaa atcccagctc tactgcttac 3240
tagccctgtg accttgagca agtcacttag tttttctgtg cctcagttta ctcatctgta 3300
ataaaagctt aatagtacc atcccagtg catgaactaa gttcatatat gtaaagtgct 3360
tagaatggtg cctagcaagt acttagtaac agttagctct gaaaatgtat aaagcaaat 3420
taaccaatgt tttagtgggt tgcagccaac tttttctat gcgtgtgcta acatattatt 3480
ttataagagt gggaatatat tgtacatgct gttatataac ttgctttttc actaaacagt 3540
ctatcctctg tgtcagtttt gataaaaggg ttttctctt gcttttctg catatgttca 3600
gaaccatcat attggtagca agtttcatgt cctgcagttt tottaaccaa ccccctgcta 3660
gcggacattt aggttagctc cagttttttc cttctgtaaa taaagctgca ctgagcaaga 3720
agtgaccgat gccaaagtgac tagatgacct taggtatgac ctctctgggt cttggtttct 3780
tggtctaaaa acaaaatgac aggattcgac tgggtgatta aaatctctc tgatctacat 3840
aggaattggt ttcaagacat ttctgcattc ctctagtgac aggggtgctca ctacctcatg 3900
agtatttcag tggacaactg taatgggtcaa taaagtatcc actttccacc ttccacttcc 3960
ctgtagctcc tggeccctggc tttattctct ggggctccac acattcagtt tacactcagt 4020

ES 2 674 518 T3

ggccagtggc tggggccatt gtagaaaatg aggaaactcc aattccttcc ttcttttctt 4080
cctctttcat cccttctcc ctccctacat ccctctctct ctctcttctc tccttgacac 4140
ttaccatgta ccagaccttc tgccaggcac atggatggga gcacagtcc ggaagtgg 4200
ctgcagggtt agaactaagt cccaagcccc gtaaagctca tgccagggga ctggactgtc 4260
cagtactgag ggatggggat gctgaggctg gtggccttcc tcagatgcac tgtagtgcc 4320
caggcagagt cctgggctgc cctgtgagga ggtgaccaga ggtagagcaa cttcacctta 4380
aggctggatc aggatcccct ccaggttttt actagagcca aaccacatc tcctttctct 4440
tctgccaccc ccccttaaaa tgcttagaaa cacatagatt taaatacaag ttcaaatgta 4500
agtaatttca actgtgtaac tatgaggagt caattctacg tgggtcctat ctgtatctc 4560
cccagggctc agctccattc tttgctttca ttcattctca ttcaatacat tgttgtaag 4620
agctcactgg gtgccccttc tgtcatgtag taaggtttta aaaagaaagc ctcttctgag 4680
cttcagtttc cttatttata aataggagt attgatcogt tccttgcttt tcttacaagg 4740
atatgctgaa gatgactgaa gtacagagta aagaaggatt atgtttgggt gtcaaaggaa 4800
tagaatgcc ttttcaaac tgagcacagc aggaacctgt aacaggaaca cagcaacttg 4860
ttgaatgaat gacaatattg gaaaacatac atttctccc ctccccatca tagtccctct 4920
gcttccgtgt taactccata gacaggccag cacagccagc cttgcagcct gagataaggc 4980
ctttggcggg tgtctcccct atcgtcccct caagcccctca agtaggtgtt ggagagaggg 5040
gtgatgcctg gtgctggtgg aaccctgca cagagacgga cacaggatga gctctaagta 5100
cccgcggtct gtccggcgt cctgcccct ctgggcccctta aactggaag cagctctcat 5160
tctctcttc tttttttta cccactatga cgttctctta gaggatcaaa aggggctcgt 5220
ggcatcctat caaggtgaga gttcattgga acagtggca caggagcaaa tagcaggggc 5280
agggcgggg gaggcctatg gttctccagg ggcacagatg ttcctttcta caaatcccg 5340
aggaaaagat tccccatct tcttccgtag attgcaccga aattcagtca acaatgtaag 5400
cttctctta gaagcagcct gggcatgcc tcttctgtga agcctgcctt gatttttcag 5460
cacagtgaga ggcatcctct ttggtgttc tcaaattccc tctaccaat ggtcttcata 5520
attctctgct tctctgcttc ccctctctc tccttagtgg caaggattht tttattttt 5580
atagatttag gggatacaag tgcagctagc ttatgcaagc aatttcagt tgttgggttt 5640
tcgggttttg tttcttttt gtggcctctc gctcatttct tttttttt tgagacaggg 5700
tctcactctg ttgccaggc tgaagtgcag tggcatgac atggttcaact gcagccttga 5760
cctcctagtc tcaagcaatc ttcccacctc agcctcccaa gaagctggga ccacaggagg 5820
gcaccaccat gcctggctaa atttttttt ttttttggt gagatgtggg tctccctgtg 5880
ttcccagac tggctctcaa ctctggaca caagcgatcc tccagcctca gtctccaaa 5940

ES 2 674 518 T3

gtgctggaat tacaggcgtg aagcactgtg occagctctc ttgctcatat ctatactagt 6000
 tttcttttgg aagcttcagc ctgttgctac cccccacccc caccoccacc gaccocagct 6060
 ttcttctcac ttaggggctg ggaagtctgc atgctgtcta taaatccaga accagaaggt 6120
 atggctgaag gggagggtag gatgatggtt attttatatt cagctaaaaa tattccaga 6180
 ctgtgatgag acaactgtaa ataagacaga tgtccacaat ggtgtgactt tgctttttta 6240
 aaaatattga aatgagtttc aggcatctca gtgggctgat aggttgttga taatggacag 6300
 ggctccttg aagaatgtcc ctgagacaaa gttgaagctt gagcctggtt gagtgcctgc 6360
 ttgttcttag gttgatatga acggctagtt aactggaagc aaagagaagt catcctgggg 6420
 gccatggcag tgacaagtag gacttaggga ggggaagcct tataccattt aagggtgctgg 6480
 cccagagagg agccttcagt gacagacaaa caagagctgg cacaatttta attcatttca 6540
 atttacttta attcatttca atccaataca attcaatgca ttccattcat tcaacctatg 6600
 atgacatcca atgtgggatc cagacacatg atgattagaa ctgatattta tgagcactta 6660
 ctatgtacca ggcactattc tacatgcttt acattgaacc ctcaacaata cccaatgagg 6720
 tgggtactat tatgatcttc gtttttcata tgaggaaact aggcataatgg atgttgagta 6780
 atttgoccaa ggtcgctcag ctagcaatag cacagcgtat ttaaatttag ccaccctgga 6840
 tttagtttcc ttacacttaa ccattatgca tcatggcccc attttacagt ggcggtgagt 6900
 catttgtcat ataaccagt aggtgtagca gccactattc caaccctgta gattgactct 6960
 agggctocat ttctttacc ctcaccctg ctactaacgt aggtacaaaa tgcctcaga 7020
 aactcacttt atatggaagc tcagaggagg gtccacaacc caggcagggg agacgatggt 7080
 gtcaggggag gcttctggag ggaggtgcct gccagccag ctcttgaagg ctcagtagga 7140
 attacctgtg ggacaaaggc gggctatcca agtgagggca cagtgggtgc cattgcgtgt 7200
 gcacacacta gagcagactg agcttgggct taacattgca ttgccctgta gcctaaaaag 7260
 agaagcaagg ggctgggcga ggtagctgac acctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa 7320
 ggctggagaa tcacctgagg ttaggagttc aagaccagcc tggccaacat ggcaaaacct 7380
 catctctact aaaattataa aaactagccg ggtgtggtgg cacacgtctg taatcccagc 7440
 tacttgggag gccattacac tocagcctgg gcgacagagc aagacttcat ctcaaaaaac 7500
 caaacaaaaa caacaacaac aacaaaaaac aaagaggaga gcagggactg ggtgtggtgg 7560
 ctcatgctg taatoccaa cactttggga ggccaaggcg ggcagatcac ctgaggtcag 7620
 gagttcgaga ccagcctggc ccatatggtg aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaat 7680
 tagccggatg tgggtggcac tgccctgtagt cccagctgct tgggaagctg agggaggaga 7740
 attgcttgaa cccaggaggt agaggtagct gagctgagaa tacgccactg cactccagcc 7800

ES 2 674 518 T3

tgggtgacag agtgggactc tgtctgaaaa aaataatagt aataaataaa aataaacagg 7860
 gaagcagtgg gtggtagact cactgggctg catacggagt ttggcttcag tctgaggtcc 7920
 gaatagtaaa caggagcgcg acaagtttgg gtttgggtca tggcggatgc catgccaggg 7980
 ctggtgttgg gcacagggga aggggcatgg cttgagacac aagaccagcg tggaggctgt 8040
 agtgtagtat tgacccgagg gcttcaacct tctgatggtg tacacaccat tttttgagca 8100
 tgtaccatgg ttatatgtta cactttaagt attactacat taatatattt tgtatgttat 8160
 aataaataca tacaaattag gaaaattgaa agagatcaga atgaaatata taatattttc 8220
 aaattactaa tcataatggt gtcaatctcc aggcagggtc cattgctaca gttgacgata 8280
 gtggatgaaa attcaactcct cagagtcctc ttgataattt gaaattgtct tgattgactt 8340
 gtcagatctg attagatcga ctttttttaa atctcgaatg tgactgacag cttgtacaag 8400
 gagaagtttc actctgcctt tcctttttgt tcaettgact gccattattt ctctgcttcc 8460
 aatctgtgtt tttctgcacg agttgggtta gccattactt cattttgtga aagtttgttg 8520
 agttaaactt aggtaactta atctgtcaat ccacttaatt gaattcagtc ctggtaaact 8580
 ataatagatt attcaaacct gccaatctta aaaagacatt ttgagacaat caggaaactc 8640
 gaatatagca tgaatatctt acgatataca aggattattg ttaattttgt taggtatgat 8700
 aaaagcatgg tgggtttttt ttttgttttt gttttttaag gctctatctg ttagagaggc 8760
 acattgaaat ggcatgatat ctggggtttg ctttcatacc agaaaaaaga aaaagtagag 8820
 aaggattata gaaacaagat tgggtctcatg tgacaatcat cagagtttgg agatgggcac 8880
 gtagggctcat cgtgctgttc tctctgtttt catatatgct ttgaaagttc tgtaatagtt 8940
 aattaaaaaa aaaaaaaaaa ccctggctga gcacttaggg aggccaaagt gggaggattg 9000
 cttaaaccaa gaagttcaag accagcctag gaaacatagg gagaccccc cccgccatct 9060
 ctaaaaaaaa aaaaaaaaaa ctgtaaaatt taaccagtg tgggggcaca tgcctgtagt 9120
 ccagctact cagtaggctg aggtgagagg cttgcttgag cctgggagct tgaggctgca 9180
 gtgggacggg attgtaccac ttcactccag catgggcgac agagcaagac cctgtctcaa 9240
 aaaaaaatga aatatattga ggtgaagcga gactgtaata acaaatttaa aatatataat 9300
 aaaacataaa ggctgggtgc ggtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa 9360
 ggcaggcaga tcaogaggtc tggagatgga gaccatcctg gctaacatga tgaaaccca 9420
 totctactaa aatacaaaa aattagctgg gtatggtgac gggtgccctgt agtcccagct 9480
 acttgggagg ctgaggcagg agaatggcgt gaaccagga ggcggagctt tcagtgagct 9540
 gagattacac cactgcactc cagcctgggc aacagggcga gactccatct caaaaaaaaa 9600
 atgaaaataa aataaataa aacataaac cctgccatta gttgcaacat gaagaatata 9660
 gagaaatgag tatcaaatcc ttctcattgg accaatattc ccttagggca ccttccaaag 9720

ES 2 674 518 T3

ctaggagact caaggctgta tgacatcctg agcaagtgag gggtagcttc tgggtgaatc 9780
 tgaatattaa atatttgtag aattgaaaac ttcacaaagt acctttagag atagaatagc 9840
 ctagatccat gtttctcaaa gtgtgggtccc cagacctgct gcctcagcat ctcttgaaa 9900
 tttagtagaa atgcagattc tcaggcccta ggccagacct actgatcaga agctctgggc 9960
 ctggggocca gcaatctgtg ttttcacaag cctctgggt gattcttctg tgcgtgaaag 10020
 ttcgagaatt cctggagcta gactgattca aatcttgctt ctgtatctta gagacctgg 10080
 gcagattagt caacctcttt ctgcctctgt ttctacttct gtcagaggat gatagtactt 10140
 gtttcattaa gttgttgaag ggataaatga attgacacac ataaagagta ttagctttta 10200
 ttatcaaaag cttttttttt ttgagacaga gttttgctct tattgccag gggagtgcag 10260
 tggtagctgc tgggtcacc gcaacctcog cctcccaggt tcaagtaatt ctctgcctc 10320
 agcctcccga gtagctggga ttacaggcat gcgccaccac gcccggttaa ttttgatatt 10380
 ttagtagaga cggggtttct ccatgttggc caggctggct tcgaactccc aacctcaggt 10440
 gatccaccog cctcggcctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca ccatgcctgg 10500
 cccaaaagct ttaatttctt aattttttaa ataaaataaa taaaactaga attgcttggt 10560
 ttcttcagc tacctcgggt attgtattga gcattttctg ggggtgtgtt tctttgctgt 10620
 aatgactact ggtctggatg acctgtgatg agaccagatg ggcaggggca gtggaggaga 10680
 ttctagagat atttaggaga taaagtcagc tgtacttgat gaaaagagtg gggagttaag 10740
 actggctgca gatgtatgat ttggcataga gaggtgccag ttctgaggt gagagacaga 10800
 aggggagggc caggttgtga ggatgaatga acaatgatat gttcattctg ggcttgaggt 10860
 taaggggcct atgatatgct taggggaagc agagagtatc aattacctat tgctgcataa 10920
 cagccacccc aaacttagtg gcttaaaata gcaacctttt aatttactca tgatcatgat 10980
 tctgtgggtc aacaactggg ctgggttcag ctgggcagtt cttctgtag tttcaccag 11040
 ggtcattcat gcatctgcag tttgggtggt gatggcctca gatgaacctc ttacatggt 11100
 tggcaattgg tgattcactg ggggocatta ctgtaacaat cgcctaccag gcagagcttc 11160
 cctaaggcta ccaaactggg agactatcct gggctctgtg ctgtggatac cactcagctc 11220
 cccatcccca cccatactc ctcaaaggca gagagagggg ctactagaag acagaggagt 11280
 tttcccagtg acatgtaaac actccaaacc ctggcacctt ccactgca gctttggtct 11340
 gcccttttg gaaatctctg ttttcttcc caggctgctg gaggggtgag agtcgccggt 11400
 agagtagagg ctgtgggcca ggaggtggcg gcctcctgag gctgcagtgg tctttccag 11460
 cagcagtggg agcacagggt ggaggtcaac cctagagcct gggggagtga agctggttct 11520
 gccttcagag ctcttggtgc tgaagtttct gcaggccaga gggaggggca agagtgggag 11580

ES 2 674 518 T3

ggggtgcaga tccagaatca cagaggcagc tgaccggagg aggcagctgc ccaaggggat 11640
 ggactcagaa ggccaaagtg ctgttatcca aacgaactct ttgcaagtgg tctctttgca 11700
 acaggcctgg gggagagcag tcttgccetaa agtcacaccg ctaatcagcg gccggcacgg 11760
 ggtaacagtt actaacactc actacgtacc caatgctggg caaagtgact tgcatgagcc 11820
 agcgagctca atgctcatgg caatcctctg agcagctggc attgtttcat ctcaatttta 11880
 cagctcagga agctgggaca cagaggaaga gccaggetct gaacactgac aacctgattg 11940
 agagaccac actgttcac cccgttacgc tatatatgct gtatagaaag gcaggatggc 12000
 ataatggtta aacctaggta ggtagggttt gaatcctcct gctaccattt actagctctg 12060
 tgacttggac tagttatagc acctctctgt gcctcccttt cccctctctt aaaatgggga 12120
 taataaatcg tacctcctac ctgaggctgt tgtgggctaa gtctgtaagg cacgtagaac 12180
 agtgccctga acgtggggta ctgtctatct gtgtgctctg tgttacaaca atggtgagta 12240
 ttgccttata tctcgctgct gaactaccag gttagacttc tttctgcaag tcatgaggct 12300
 ttcataaact tttcctgaag gctttccgta gaatgtacaa ttcctctctg ggcccaggca 12360
 tgggcgcccg ggtaggacat ccactctta tcaacctga acacctaga gccatcagc 12420
 ttatcaaacc agcagctgat gtgagtgcag agcagactgt gagaggtgga ggctgatacc 12480
 agtgaggatg ctccaagctg ggaccagcc ctgaagcggg agcccagata atggacgggt 12540
 ggaaatgggc ctggagccca agagaggtgg gaggatgagg gggcaggggg aggagaagcc 12600
 tgaatcaaaa tgttatttcc tgaccagttt ggggtgcatg agctctgtca acagctcatg 12660
 gaaactgctg ccctaatttc atcttgttgg ctgaggcaca attcctctct cagggacagt 12720
 gtagagcctt ggggaggaag gccctgagcg catatacctg gaatcagga atcgggatca 12780
 ggggcagcag ctgtgccga taaagcccc acccaggatc ctctgacttc ctcatctctc 12840
 tttttttt agcgggagtc tcaactctgt atccaggctg gagtacagt gtgcgatctc 12900
 ggctcactgc aacctcagcc ttctgggttc aagcgattct cctgcctcag cctcctgagt 12960
 agctgggatt acaggcatgc gccaccatgc caggctaatt ttgtattttt agtagagacg 13020
 ggatttcacc atgttggcca ggctggtctc aaactcctga cttcaagtga tctgcccacc 13080
 tcagcctccc aaagtgctag gattacaggc ataagccact gtgcccggcc tttttttttt 13140
 tttttttttt tttttttaa aaaagggtct cctctgtctg cctaggctgc tggagtatag 13200
 tgatgtgata gtggctcact gcagccttaa ccttctaggg acaagccatc ctcccacctc 13260
 acctcctga gtagctggga ctacaggcac ttgccaccac gcccaagtaa ttttgtattt 13320
 tttgtagaga caaggtcttg ctatgttgcc taggctggtc ttgaactcct cagctcaagc 13380
 aatcctcctt ccttggcctc ccaaagtget gggattacag gtgtgagcca ccacacctgg 13440
 tctgacttcc taatctttag ggccccaaact ctgcccattt ccaggcaact ctctctccc 13500

ES 2 674 518 T3

catcttcac taacttcttt ggaatattcc agagctgtaa aagccttaga gagtatcaag 13560
 tccaactcct atgtgttaca gacagggaaa ctgaggccta aagagggtaa tggacttgcc 13620
 taagatcgct tagtgagggtg agagaagaaa gagctagaga cagcctagcc tgtgcaagga 13680
 catagttcca ggcattcaga gctgcgctct gctgccggca tgtttggggc ctggtagtta 13740
 gttcaactgct gaactaccag gttagatttt ctttctccaa gttgtggggc tttcataaac 13800
 ttttctgaa ggtcttctt acaatgtaca attctctct gggcccggtc atgagcgccc 13860
 ctcacaggct ctctctggtc cccttctgta aatgagagg aaaatggaag aattgctcta 13920
 ctcatggaat cttcaataag totggacct atgcatatag cattgctaca aatggcaga 13980
 tgcactttaa caatcgtgtt taataaaagg ttggatttgc atatctgaag tggggcatgc 14040
 agtctccaac tgaacacaag cctcaactgct ccacatgtg cactgcacct tcatatacat 14100
 atttctgct tggctctga ggaatttga gtaatcccaa gaggaacccc tgtagaaaat 14160
 gtcccctggt cacacacccc cattcctaag gatgcaagca ggagatagaa acattcctg 14220
 cacctccctc ottgctgtca gaagaagtgc aaagagttga atccttcta atgccactt 14280
 ctcaaccaag ccccaaatcc ccaggctccg tggaggctct tgggggtctc ctatatcctg 14340
 gtgggtgcag gttgatttgg aaatgtcagt gtctctcctt gtctctctg gcagacctg 14400
 ggtgtgtgta cgtttcaatg gaagtgaatt taaatgtact ttataaatca aagacttttt 14460
 ctgagacttt ggagagttcc agtaatgaga gcttctcatt gttatcaaag ccagggtggtg 14520
 agaccagtgg cagggtgagtt cctattgctg tgattgtcat gatgatgttg atgaacagcc 14580
 actatttatt gagtgttctc catgtgctag gcactgtact aaacattatt tccttcggat 14640
 gtcccagaaa cctctcaggt ggctctaatt acccttattc tgttgataag gaaagtaagc 14700
 aacttagaag accacagggc tatgaagttg aaacacgtaa attgatattt tattttattt 14760
 atttatttat ttatttattt tgagacagag tctcactgtg tcgccaggc tggagtgcag 14820
 tggtgoggtc tcagctcaact gcaacctcgg cctcctgggt tcaagcgatt ctctgctc 14880
 agcctcccga gtagctggga ttacaggtgc ccgccaccac atccagctaa tttttttgta 14940
 attttagtag agacgggggt toaccatggt ggccaggcta gtctcgaact gctgacctca 15000
 tgatctgccc acctcatcct cctaaattgg tatttttata tgtccaaaag agtcaactgg 15060
 tggcaattta gtgaggttta atctaataagg aatgataga gctgggatcg aacagagcta 15120
 tgtgaactca aaacctatgc ttcccttcc accttttoga aaaacattgt ctaggctggg 15180
 cacggtggct catgcctgta atcccagcac tttgggagac ggaggtgggt ggattacatg 15240
 aggtcaggag ttcgagacca gcttggccaa aaattagcca ggcgtgggtg tgcgcgctg 15300
 tggttcccac tgaagcacag gaggtgaag cacaagaatc acttgaaccc gggaggcaga 15360

ES 2 674 518 T3

gggtgcagca aaccgagatc gcaccactgc actccaacct gggtaacaga gagactctgt 15420
 ctcgaaaaaa aaaaaattgt ctacatgctg gttgcagaaa atttaaacac taaaactaaa 15480
 aaagtaaaac atctcccaa gttagagaca atattcatga tgggaaaaaa aaaattcttc 15540
 aagatttctc tctctccagt catttattca tgtgcgaaaa cagttggtga ttattgataa 15600
 gaagagggag ggcagatggt gtggtagtcc aaggcacagg ctccagcaga ttatctaggt 15660
 ttaaactctg gctgtaggcc aggcctctg gctcatgtct gtaatccat cactttggga 15720
 aaccgaggtg ggcagatcac ttgaggtcag gagtttgaga ccagcttggc caacatagtg 15780
 aaacccttc tctattaata atacaaaaat tagccgggca cgggtggtggg cacctgtaat 15840
 cccagctact tgggaggctg atgcaggaga atcacttgaa cccaggaggc agaggttgca 15900
 gtgagccaag atctcgccac tgtactccag cctgggtgac aagagtgaaa ctctatctca 15960
 aaattaaaaa aaaaaaatct tagctctacc caccggggca agttacataa cgctctgtg 16020
 ccttggtttt catatctgta aatggtgac agtaacagca cccatgtcaa agtgtggttg 16080
 tgagaacgaa acaagatagt ctatgtaaag tgattaaac agcgtaggca catggtaaac 16140
 gcttaggaaa tgtaggctgt tataaagctc agagatgta agtaactaga tcaagaccac 16200
 acagttagag agtgccacag tcttgatttg aacccaaatt tgtctcgttc tggagctcaa 16260
 gctgctaacc ctttttcaaa actggaatta aaccaaagt ctcaccctcc gctttgctgg 16320
 gccctcctt gccctcaggt gcatctcttc cactcacctg ccacagcagc ctctgctcag 16380
 ggtctgagac tgggaaaggt gagggctacc caggtggccc tgatgttttc tgccagccag 16440
 ctcaaccaggt ccctcgcagc aggcggcaaa gggagggagg tttgctgtga agattatgtg 16500
 gttoccaaaca acaagagcac tgggcctatc tctgccctct cttttctgtg tgtcctggga 16560
 caagtcaact ggcttctgtg gctttatttt ctcatgtgcc cagccagggg gttggccctc 16620
 atatgcaata acagcagcaa tgaccttac tgagtgtcca tgtgcatcaa gcacgtgtac 16680
 tttacacttg ttcttattat taggtttaat aatagaataa ttgccacatt tactgagcac 16740
 tcattatggg ccaggecctg ccctaagtgc ttaattagct ttagctcctc taatccttac 16800
 cttatcccca cacggcatgt tatgttatcc ccattattca gttgagaaca ttgaggctca 16860
 aagaggcaaa gtaacttgac caaatacttg taaacgatct tgcattgccc ttocagctgc 16920
 catttagtaa gactctaatt tcataccaac ctaaactctg tctgcttccc cctcctcctt 16980
 ctcaacctct cccaccgag cagtggcca agatctgacc gtgatggcgg cccttggett 17040
 gggcttctc acctcaaatt tcogagagaca cagctggagc agtgtggcct tcaacctctt 17100
 catgctggcg cttggtgtgc agtgggcaat cctgctggac ggcttctga gccagttccc 17160
 tcttgggaag gtggtcatca cactgttcag gtattgggat ggtggctgga tcaacttctgg 17220
 gtcatagagg gaatggacc cgaaaggaca ggttcagaa gatctgggat attgccccct 17280

ES 2 674 518 T3

ctctgtctag caccagtgtc gtgcaatatt taggacatcc ttatgctaaa agattattca 17340
ttgtttaaaa ttcaaattta actgggcata ctgtatttta ctggacagcc ctactctgtg 17400
tatcacaagg aatccaggcc tacattcctc ctgcatcctt tctttcctgt tattgtcgat 17460
tatgattttg taaagttaca taatcagtat aagtttatgg aaaacgtaag aaggaaacac 17520
gtagacaga gagaaataga catgccacac ctagagagac attctatttt tttttttct 17580
tttttgagac ggagtttcgc ttttgttgcc caggctggag tgcaatggcg ctatctggc 17640
acaccacaac ctacagcctc tgggttcaag cgattctcct gctcagcct cctgagtagc 17700
tgggattata ggcatgtgcc accacacctg gctgattttg tatttttagt agagataggg 17760
tttctctgtg ttggtcaggc tagtctcaaa ctctgacct caggtgaccg gctgcctcg 17820
gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccacggcg tocagcctga gagacattct 17880
cttgaaaaga aaggactttc agccccctaa agctactaga caagaaatag ccatgccttt 17940
attttcatta aattacctgt gctttgttta gatgcctttg tgtgaaatgc taagaacct 18000
cacaactaat gtatggtgcc agaagtcaga atagtggtta cctgggcagg aggtggatat 18060
tgattaggaa ggaacacaaa atagccccat ggggtgcaga aaatgttctc tgtgttcacc 18120
tgggtgatga ttacacatca agctatacac attttaaaag ggcattggca ottaatagaa 18180
ggaactaggc taaatttttt cctgaaacat tgttttgttt tgttcaaacc tctgaatctc 18240
tcagctcccc agatgatggt aaacgtcatc ctaggcatct tagggacctc tcaaggcctc 18300
tcaaggccat tocagcctcc ccttctaaga ccctgctaaa cctctgggca ctgctgttaa 18360
acatttctct atgagccagg aactgtgctg agcactccac aaatattatt ttgtttaact 18420
cttccaggta gggatctaac ctggtatata ggtaaggaag tggaagctca gagagggcaa 18480
ggcacttgcc tagggccaca cagctaagtg gtggagatgg ctctaacttt tttttataac 18540
ctttccaca tgctccagag tggtcagaac atgaaacaca gtctagccag ctctgactg 18600
gcctagagg aaaaaaactg tatgtatttt tcttttttaa aaggtttaga ggctgggcat 18660
ggtggttcac gcctgtaatc ccagtacttt tgggagctga ggtgggcaga tcacttgagc 18720
ccaggagttt gagaccagcc tgagcaacgc agtgagacc tgtctctgca gaaaatagaa 18780
aaatcagcta ggcgtggtgg tgtgcacca cagtcccagc tacttgggag gctgaggcag 18840
gaggatcacc tgaaccagc gaggctgagg ctgagtgagc catgatogtg ccactttact 18900
ccagcctgga caacagagtg agaccctgtc tcaaaaaaca gttttagggg cggggcgcg 18960
tggetcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggtggggg tgggcagatc atgaggtcag 19020
gagatggaga ccatcctggc taactcggag aaaccctgtc tcgactaac atacaaaaaa 19080
ttagctgggc gtggtggcgg gcgcctgtag tcccagccac tcgggaggct gaggcaggag 19140

ES 2 674 518 T3

aatggcgtga accttggagg cggagtttgc agtgagccga gatcgtgcc a ctgcactcta 19200
gcctgggcga cagagcgaga ctctgtctca aaaaaaaaaa aacccaaaac aacagtttta 19260
ggccaggcgc ggtggttcat gcctgtaatc ctagtacttt aggaggccta gacagatgga 19320
ttacctgagg tcaggagttc gagaccgacc tgagcaacat ggtgaaatcc tgtctctact 19380
aaaaacacaa aaattagctg ggcattgtgg caggcacctg taatcccagc tacttgggag 19440
gctgaggcag gcgaatcact tgaacccggg aggcggaggc tatagtgagc cgagatcgcg 19500
ccattgcact gtagcctggg cgacagagtg aggcctccgtc tcaaaaacaa aacaaaacaa 19560
aaaccatctt agagttaatt cccaccgga ttcaatacac acacacacac acacacacac 19620
acgcacgcac gcacgcacgc ccgcatacac aactgcato cacctggaaa gtgacaaagg 19680
gcaccctggg ggggaattcaa atggtggtgg ccctggtttg gtggtgctgc cttagcttaa 19740
ggtcacacca gccttcagcc tectgcccc aagtctaggg ctgctccctt catctgatgt 19800
ccacagggac ctgttcattc ttgactcaat ccaggaagat gagaaggag agaagtcact 19860
cgcagcctga gtgaactccc ttgctccacc cctgactgct tggatcccc taggggtgac 19920
ccctgctgaa actggctcct tectgaccgg ttcccgtcag ggctgtgctg atgggtggtg 19980
cccaggcctg cccctgggga cggggtactc tccttggca aactccagc ttgtgccact 20040
tgacttggga ctgatttggg tctgttttga gtcccttcag gggaggggc tatcttattc 20100
aacgttggtt tttgttttcc tcacatactg ataacttagc aaatggctat tggacaacaaa 20160
atgaaaataa atggaaccct gaagtgggat gttttaaatt tttatttatt attttttttag 20220
agacagggtc ttgctctggt gccagctctg gagtgcagtg gtacaatcat agctcactgc 20280
agcctctgcc tectgggctc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt taaatttttt 20340
tacagacgcc tgetaccatg cccggctaatt ttttgtgttt ttagtagaga cggggtttca 20400
ccagggtgggt caggttggtc tcgaactcct gacctcaagt gatccaccg cctaggcctc 20460
ccaaagtact gggattacag gcgtgagcca ctgtgcccgg cctaaaactg tgtttgagac 20520
agggtctcac tctgttgtec aggcctggagt gaagtggcat gttcatggct cactcagcct 20580
cagcctcact gggttcaggt gatcctcctg cctcagcctc ctaagtagct gggactatgg 20640
gtgcacacca ccacgcctag ctgatttttc tgtcttctgc agagacagga cctcactgtg 20700
ttgctcagge tggctcmeta ctctgggct caagtgatct gccacctcg gctccgmeta 20760
gtactggaat tacagcctcc tgagttagct agaccacagg cacacaccac cacgcctagc 20820
tttttttttt ttttttttgc tttttgtaga gatggagtct cactatgttg cccaggctgg 20880
tctcaaacctc caggccttaa gcaatcctcc caoctcagcc tcccaaagtg ctaagattac 20940
agggtgagc caccattcct ggcctmeta gtgtgatatt tttaatgat tttgaaatct 21000
gcaggactct cctagaaga taatagcaat aaccaactcc tttattgtgc ttgacgtata 21060

ES 2 674 518 T3

tcaactcact ttgcccttac cgtggctcca gaggcattgg gtccacctta taaatggagg 21120
 caccaaggca cagagtgatt aaataagttg cccaggatca cacagccaga aagtgtctga 21180
 gtcaagattc cagcccaggc agcctagacc tgagagcacg ctcccaacca ctgcacatca 21240
 ctgtcttagc acctcctcag cacaaaactgg cccttgagga atgaaatacc gccgccggca 21300
 cacacgctcc tgagttaagc ctttgtcaat gaaatgaaca cccacttaaagggaataacc 21360
 tgtccaggca cgatggaaca ttgaataacc ccttattcta aattcctggc ccctgtaaga 21420
 ctccctcccc atgcccttgc ccttttatga ccttccccta aagtccttga ggcttaagcg 21480
 ggcatagtct gcagcaaaca ctggggaagc tgagtccaga cttcagagca caggctttgg 21540
 atctaggcca gctggatttg aacctcacat ttgtgatcag ctggcatgac tgtttccaaa 21600
 aagtcattt taatcctota cgtgaccctc tgtaaaatgg ggatactgaa cggtgagcta 21660
 gcacgatttt acagagagtg aaaaaaaaa tttttttttt tttgtgagac agagtcttac 21720
 tctgtgccc aggtcggagt gcagtggcgc aatctcggct gactgcaacc tctgcctccc 21780
 gggttcaagc gactgccatg cctcagcctc gagagtggct gggattacaa gcatgcacca 21840
 ccatgcccgg gtaatttttg tatttttagt tgagacagag tttcaccatg ttggccaggc 21900
 cactcttgaa cccctggcct caagtgatcc acctgccttg gcctcccaaa gtgctggggag 21960
 tacaggcatg agccactgog cccagcctta tagggttaaa atttaaaaga ggtgatgctg 22020
 ttacaagcct gttttacaaa atgctcttat aataaatcat tatcatcact gttgctgtgg 22080
 ttgtagcatc atcatcatta actcccagag ggaggagggg gtctcagagc aagctgctca 22140
 ggggagactg gatgtccatg gattgtccag ctcagtacca ctccctccag gaagtcctcc 22200
 ctgataagtc cagtcagcat caccctctcc ttccaatgaa cccactagc cttgtgatat 22260
 cacagatatt cttagttgac aggtcctatg tgtatgtagc ctgtctagat cataagtaca 22320
 tttttttttt ttttggatca taagaacott caagaccaa ataattttct cctcctgagc 22380
 atgctcattg gtcaagggaa ggaaggaatc gtaatagtgt taataaggct agtgtctttt 22440
 caggagtgg ttctttgtgc cagtcttggc gctagacaca ccgataggaa gaatactcct 22500
 tcacatcccc aggacaccaa catgggatac gtttgatcat cattcttaat ttgcagaagg 22560
 agaaataggc tcagtgagat gaaatagcca ctccagtggc aaggctggga ctggaagccg 22620
 ggcttgcct gattccaaat ccagtttctt tccactgcca cggagagggg gagaagggac 22680
 agtggcccca gatgaggatg gggtgactgg atgtgggcag gcctgcgggg gaagagtgcc 22740
 ctctgttgag catccgaatg atggcagcag aaaagaagac tgggcagaat cccagttatc 22800
 agatccoctg agggaacagt cccccgatc accctcagtc agatgagtgt gtgtagatca 22860
 atgcctcata gatgaaggca ctgaggcaca gagtgggtta gtcactctgc agaccacatg 22920

ES 2 674 518 T3

gctcagggtg cagagggccac cttaacggga gaagagatgg tcaactccact ctgcagcatc 22980
agcgcgccagg tgggtagaaa tcttgtcttc tatttccaca gaaagtaagg tgcccaacag 23040
tgtttgttga atgaatgaat gaatgaatga atgagtgaga ggcatccttc cttctcagtc 23100
atcctggctc tccttctcac ccccagtatt cggctggcca ccatgagtgc tatgtcggtg 23160
ctgatctcag cgggtgctgt cttggggaag gtcaacttgg cgcagttggt ggtgatggtg 23220
ctggtggagg tgacagcttt aggcacccctg aggatggcca tcagtaatat cttcaacgtg 23280
agtcatggtg ctgggaggag ggacctggga gaaaagggcc aaaagctcca tttggtgggg 23340
cttccggggg tttgaaaaat aaagacaacc tgtaatccca gctacttggg aggttgagga 23400
gggaagatca cttgaggcca ggagttttag acccgctgg gcatcatagc aagatcctca 23460
tctctaaaaa gtaatttttt ctaaattatc cagttgtggt ggcatgcacc tgtagtgcca 23520
gttactcagg aggctgaggt gtgagttgga aggattgctt gagcccagga gttagagatg 23580
aacctgggca atatagcaag acctcatctc taaataaata ggtaggtgga tagatagata 23640
gatagataga tagatagata gatagacaga cagacagaca gacagacaga cagacaggct 23700
gggtacagtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggccaaggag ggcagatcac 23760
ctgaggtcag gagttcaaga ccagcctggt caacatgggg gaacctcatc tctactaaaa 23820
atacaaaatt tagctgcgca tgggtggcagg tgccctgtaat cccagctact caggaggctg 23880
aggcaagaga atcgcttgaa cccggagggt ggaggttgca gtgaaactgag atcgcgccat 23940
tgcaactgag cctggggggac aagagcaaga cttcatctcc aataaaaaaaaa aaagaaaaaa 24000
gaaaagaaaa gattgataga tagatagata cccaaatgag gttacaaaag tgtggtctgt 24060
gcaaatgttt aaacacaaca aaccagtgcc tttaactact acagtataat cctgtaggat 24120
tgtgctattc atgatgtaat tatggttcta taaaagtaat taattctcag agcctcacca 24180
gcagtgggtc cagcaagttt gtacagccag catcttcttt cagtcagtgc gtgtcagtaa 24240
ctgcacatgt cctctcattg ggagagcctg tcgaaagtct aagtttgaag gcagctgtga 24300
aggtaaggcc aatccaaatg gctctcccag ctctctgct gtaaccctga ccctgagtga 24360
ggacatagcc aaccttccca tctcataggt gagaaggctg atgcctggag aggggaaggg 24420
actgcccag atcacatagc aagatagtgg cagaacccaa gcgagaaccc acagttccag 24480
cctggcttag aagaaagtgc actggacttg gagtcaaagg ctggggtgtg catcccagct 24540
ctgccataaa tcctgtgtg actctgggca atttaacctc ttagagcttt agtttcttog 24600
tctgtaatat gagggtagca gtactaccac atagggtttt gagggagtaa ttgaattaat 24660
cacatgaaat gatgcacgtt tacaacaaaa agcatgaagc ccctttactg tgctcagta 24720
tcccaaagga ctttgattt actctgagaa atacagggag aactaggag tgttgggcag 24780
aggagagcta tgatctgact tatgttttaa gatactctgg cttctgggtt cagaaaagac 24840

ES 2 674 518 T3

tgaaggggca agagaggaag caggtggaga ccagagcagc agtgatggcc atcatccaga 24900
 ctcagactag gacaatagct gtgaggttg tggaagtga ttggatcctg actatatttt 24960
 aatagcagaa ttgacaggat ttgctgatag actgcacgtg gggtagggaga gggccaagat 25020
 gacttcaagg ttctcatctg gcacaactca gcagctgctg gtgccattta ctgagatggg 25080
 gaacattggg gtgggataga tctgggaggg aaaaccagga gttcagtgtc gaatgtggta 25140
 gcgttagggg taaggttggg gcgggtagag atgtgtatga aacatcccag tggagacact 25200
 gaatggagat gtacaagtct gaagcttagt ggaaaggta gggctaggga tataaatttg 25260
 ggagttgta caatacagat ggtgtttaa gccatgagac ccaaggagat cactcaggag 25320
 tgaggataaa gagagatggg aagaagtctg aggactgagt cctagaacac cctgcatttt 25380
 agagggggga catgtgtaag agccagcaa ggagacagaa ttgtgcttgg agaggcagga 25440
 ggaagcccag gagagcgtga ggtcctggaa ggcaaggaaa gagagggccc caggtgggct 25500
 gaatgctgct gagaggtcaa gtcggatgag ggctgggaag tagccattgg atttgacaag 25560
 gagaccttgg catgcatggt tgtagaggag gatgaaggca aaagcctggc ttgactgatt 25620
 caagagcagg agatgagaaa gtggagacag catgcagggg cagccctgcc aaggactttg 25680
 ctctaaaggg gaacagagaa atggaggaga agcaggaggg caataatccg atagagagga 25740
 aaaatctgat gatacagaag agagatgaac tgcaagagtc aagccttga gttggaaagc 25800
 aggagtggga ttttgagcac tgatacctt aggcogatgc agggacagtt catctttttt 25860
 aaaattatta ttattataca acattttatt taaaaattta ttttcacaga atacattttc 25920
 acattagaga ttcccattgt gcgaaaataa caatttatta cttatagttt tatatttgtg 25980
 gacagattgt tttagaacia gtagaataca tttgagaatt aaatctcagt ttacaatggg 26040
 taatattttg atacgtctat ggggaaactt gcccttaaat ggaacttctg tatcttcaga 26100
 agcactccaa gcgtttcttc ctaggattta gaaatttata atatgagata tcagcatttc 26160
 ctaattttaa aatttcccta gtatatgtaa coatcggtag gtggtatcta ccgactagag 26220
 agggagttt ttgaaaatta aacactgtct aattttctgc aaagttttta ttcatgaatt 26280
 aagagtattt cccttagtcc attattccca aggc aaat ggaagtttga tcatatgcta 26340
 atcactactaa agctggattc tctttaagag attgagaaat taaaaggcaa aagctgatat 26400
 atcatgttta gttatactgt gagtcttata agaagctggg aggcaacccc attaactcac 26460
 cagaatacag aactcagtct cacaacttaa atataattcc tctcaaacct tttcctcaaa 26520
 gttaaattct gaaaataatc ttgtgattaa gagaagaagg ctgtccacca atggacttat 26580
 ctgttatttc ttccttattg tgagcttaat ggcatgacaa agcagaggca aagaggcata 26640
 catcaattct tcaaagtagg aagtcaaaaa ggtcagagct tccacagcat ggcaacagct 26700

ES 2 674 518 T3

ttgcagatgc ccacatcgtg atagttgaaa tagcaaagcc cagcaaaggt taaagctgaa 26760
 aatgccaaaa gccctgcctt ggcagctttc tgcgagggcat ccccatgaac atagtcagta 26820
 acaacttgtc caaggcccca gtgaccatga agagtgaggg ctgcagccag ggaatagtcc 26880
 gtcgcagagc aaggattcaa ataagcagcc ggaagcagac ccgggagcaa aacactgaca 26940
 accctctcgc tagtccagtg gagagatgca gccttggagc cagaatggtg gctcggtgac 27000
 aagtgtatgt gctgcactcc acaccattct gggataggtc ggtcctgaag aaatgctgag 27060
 atatgagcag gtctgaccac tggagttcgc agcaacagag ctccggcctcc ttgggcaccg 27120
 caaacggcac tcagcctcca gagaaccgcc atctcgttcc tgaggcggag agttcatctt 27180
 aacgagagaa atggcagggg ctgtgaatag gccggcagat ttggtggcgg gtgccacagg 27240
 ttcagtctcc tgcagggaga ggagaaaatg ccttactaat tccttgtatt ttctcagaga 27300
 aacaagaggc accgtcatca gcctcatgtg aggggtggaa ggagggatgg ggtttgcgga 27360
 gagggaaagt gtggtatggt catctgtggg agtggaaagag agtgagaggg ctgcaggggt 27420
 gcagcgggac tgcaggctgg caccagggtc cctagggctt gtagttggtg gaaagtgcac 27480
 cagtgaccag ggctgtgtgc agctgctcca ggcaggtgtg gaagaagcag agttgaactt 27540
 gccacgcctg gagtgtgtcc cagagtgagc ccaaagccca agggagacca gagatggggc 27600
 tgtttgcaaa ggaggaagta taacagttagc ccacaaaatc tgagctgggt aagaaaggag 27660
 agagagtgaa aatggggagc ccagcctggc agcctgggta cacatctcag ctcaaccac 27720
 actagctgaa tccatttggg ccccttcggt gacctctctg tgccctcagtt tccctateta 27780
 tagaatgggg ataagaataa ggctacttcc tagggctggt gtgaggattg aacaagtgac 27840
 cgaacacttg ttcaattttg aatactgttc taaagcattt aggacagtgc ctggcatggg 27900
 gtaagtgttg cggcagtgtc gttattttca tcatcaccat tgttctcagg ctgcgttgat 27960
 tggagctgct gaagggagc aatttaagga agtgagccgg acagatagga ggtggtggtg 28020
 gttatcaggt gcgatgcttg aaactgagc ttcggaggca acagttactg gtaatgacaa 28080
 ggtctaaggc ttgacagtgg gtggcagaag tgtaacgcag ggaaagagac gagcggtaa 28140
 ggagccgaga ggaagaggt tgggtggact aagatcattt gtggaagaat gatggagaga 28200
 aaggctgaag ggcaggaact gacatcatca gtgaccaagg ggcggccagg aggctgagac 28260
 cgcagcaaga aagggagagt gtgatggcat cttcttcaag ggagctgggg atgtttgggg 28320
 tggaaaaaag aacaatggtc tgggagggaa tatgggaagt tttttttttt tttttcagat 28380
 ggagtttctc tgttgtcacc caggctggat ggcaatggtg caatctcggc tcaactgcaac 28440
 ctctgccttc caggttcaag tgattctcct gtctcagctt cccgagtagc tgagattaca 28500
 ggcacacacc accacgcctg gcttactttt gtatttttag tagagacgga gttttgcat 28560
 gttggccagg ctggtctcaa actcctgacc tcaggtgatc caccgcctt ggcctcccaa 28620

ES 2 674 518 T3

agtgctggga ttagaggtgt gagccacogc gccagcctg gaagtttga tttattaatt 28680
 tttggttgc ttcactctgt tatgtgactt taaccocctaa atacttcagt gtacatttct 28740
 tttttttttt tttttttttt tgagacagag tcttgcctca tcacccaggc tggagtgcag 28800
 tgggtgtgatc tgggctcact gcaacctcog cctcctggat tcaagcaatt cttgtgcctc 28860
 accctcccga gtagctggga ttaggggat gccaccatgc ccagttaatt tttgtatttt 28920
 tagtagagat ggagtttcac catattggcc aggtcgtctc tgagctcctg gcctcagttg 28980
 atccacctgt ctcagcctcc caaattgctg agattacagg cgtgggccac cataaccggc 29040
 ctcagtgtat atttctgatg cagttggggt ctgtatcccc ctccaatctc atctogaatt 29100
 gtaatctcca cgtggtgagg gcaggacctt gtgggagggt atgggatcac aggggtggtt 29160
 tccccatgc tgttcttgtg acagtgagtg ggttttcagg agagctgatg gtttgaaagt 29220
 gtggcaette ctctctctct ttctctctct ctctcacctg ccaccacgta agatgtgcct 29280
 tgettccett tcacctcca ccatgattgt aagtttcctg aggcctctcc ggccatgcca 29340
 aactgtgagt caattcagcc tcttttgttt ataaattacg cagtctcagg aagtatcttt 29400
 atagcagtgt gaaaacagac taacacaatt tcctaaaaca aggggacatt ctcttacata 29460
 accattgttc agttaacaaa aatgagaaat tgacattgat atattatgat tacottattc 29520
 tcatttcacc aattttttca ataatatcct ttctagaaaa aaatacatat tttttgtggt 29580
 cgaggattac atcttgcat tagttctcat gtcttattaa attccatcaa tctggaacag 29640
 tttcttcac tttctttatc tttcatgacc ttgacatggt ttgaagtttc gagccagttc 29700
 ttttgtagaa tgtggggttg tctgctgttc ctcatgatta gattgtgggt atgcattttt 29760
 ggtaggaatt ctccaagagc cgtgtgtgcc cttcttagta tatcatatca gaagacatgc 29820
 tatcaatttg cccattact ggggtgtgta actgtgatca ttgggttaag atggtacctg 29880
 ccaggatctt ccaactgcaa gttactattt tcccctttgt aattaataaa catcttgtga 29940
 ggagataatt tcctatagaa atcctgttga tcatccaact ttcacccact gatttttagtg 30000
 ttcattgatt cttccctgaa taaattagta ctataataat tgccaatggt ggttttctaa 30060
 ttccatcttt ccttcaatag ttggcattct cctgtaagga aaagctttcg cttctctggt 30120
 catccactca tctatgtatt tgtttatatt accatggact cctggattcc ggtttacaca 30180
 cttccatttt ctgccttttc tctctgctta atataaggat taatgagaac tccctgattc 30240
 ccaggaagaa aatgtcacca gagctttctt aggtggaatg aagagaattc agtghtaagaa 30300
 ccataaagggt gtatctgtgt agtatggaca gttttaaaaa acaaacaaac aaaaagaacc 30360
 tccaagggca ggaagtgctg ccagactcag gagggcacta gaactgacta tgagaagcca 30420
 ctgagatccc aggtagtctg tgetctccat cttttggctc tgattctctc tgtacatcta 30480

ES 2 674 518 T3

acatctctgt acaccagctt tctcttttagc gaaaaacgtg tcccctccac ccaccatcc 30540
 acctccactt gttcctgcat ttctatgtcc cagatcctgc agaaaacaac tcttttctct 30600
 cagttagtct caattctgta gtccagggag agagaatctg atcagtcccc tgggtcattt 30660
 ttccactctg gtccaagcag ctacagctgg catgggaaat agttcacaca gtaaaaaacat 30720
 ggctgtcaag aagaggagta aatttcagag gcagaacact cctgtgagc ccgaacctct 30780
 tcttgctttg ttgcagtctt cataacgatt gctttaaaag actgcattga tataacatca 30840
 tctctcttct ctgcatctt gacttgctag cttactggt cttagaggag gcttagcact 30900
 gattttcagt attcattttc ctcaaaactt caattcagcc tgggtttctt cagcaggagg 30960
 gctcggggga accagagcca gggaccagag tcatttcagt gcaccagctc aagaaatgaa 31020
 tattccaggc caagaatccc caagtgttct ttctgaagtc cttcctggtg gagctcaaag 31080
 agatgaaaaa cgcaagcccg cttttcagtt cttatcagga aactgcatag actttcctct 31140
 ttatgtatga ctgagggctt tttaccatca tttgttctc tcacagatat ttatttggtg 31200
 tttactatat accagggcact cttgtggcag tggaaaatac aactctcgtg gaacatctgt 31260
 tccagaagga aagactgcca ataagcaata aaataggcaa aagatatagc atgttagaga 31320
 gtggtaaagta ccacagagaa aaataaaatg gagaaaagaa acacgaaaag ttggggagag 31380
 aggacaactg tttgaggggg tggccagggg cagcttcctc tcacaaaggg ggtgattttt 31440
 tttgagtaca gacctgaagg taacgagtgc acaagccaca tgggtacctg agaacagcgg 31500
 cagaacaatg gcaggggtgct gggagggcta tttaccaccc atgctgttta gaattgtcag 31560
 cacatggtga taaaaaaaaa aataggctgg gtgcgggtggc tcatgcctgt aatcccagcg 31620
 ctttgggagg ccaaggcggg tggatcactt gaggtcagga gttcgagacc aggctgggga 31680
 acatggtgaa accccgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccgggcaca gtggtgggcg 31740
 cctgtaatcc cagctacatg ggaggtgaa gcaggagaat cgcttgaacc cagtgggtga 31800
 agtttgctgag gagccaagat ggcaccactg cactccagcc tggcgacaga gcgagactcc 31860
 gtctcaaaaa taaataaata aataaataaa aataaaaagc agacagactt tttagttggc 31920
 tttagaattg ttagacaccc tctgcagaca aggcaccccg attgcttgca cccaggggtg 31980
 actactccct ccatcctgcc cttgttacac cctggctggg ggtcagcatt tcaggcagct 32040
 gaatgaccca aagtgggaac acgctagtgg gtttgaggat gagcaagtgg aggagtgcaa 32100
 taggaggtga cgcccagagag gtcaggtgag agtggatcct gcagggtcgt ggcaagaacc 32160
 tggaccttga ctttgagtga catgggagcc gctggaggct tctgagcaga ggagtaacat 32220
 gatctgactt gcattttatt ttatttattt atttgacgca gtctcactct gtcgccgaag 32280
 ctggagtgca gtggcgccat ctcagctcac tacagcctct gcctcccagg ttccagtga 32340
 tctcctgcct cagcctccca ggtagatggg attacaagca agcatcacca cgcttggtg 32400

ES 2 674 518 T3

atttttgtat ttttagtaga gacagggttt tgccatggtg gccaggctgg tatcgaactc 32460
 ctgacctcag gtgatccacc cacctcagcc tcccaaagtg ctgagattac aggcttgagc 32520
 caccacgccc ggctgactt gcattttaac agggctactc tgtctgctgt gtggagaaca 32580
 gtccgcagga agacaagggt ggaaatgggg agaccagtta ggaggttact gtaacaattt 32640
 ggggtagcgg tgatggtggc ttaaaccaag atggggctcag tgggaaatgg tgctaaaaat 32700
 cctgccaaatt ctgggtattt ttagaaagca cagctgacag ctttctccag tagcccacta 32760
 aataagttat gaagcattac taaaatgtga tagtcatgat gcaaaattag aatatatcta 32820
 gaatctcccg aagaccttag tttggtatta caagaagtct ggttgcttca tgttgcaaaa 32880
 tttatatcac tcatcactcc tgcagagtta aaattccgct gagaagtagg aatcagtgaa 32940
 gtgcgtgtcc atgtgggttt ttgccacacc taagtgaacc ttggtcaaaa gcatataaga 33000
 gctactgata ggccggggcgt ggtggctcat gcctgtaatc tcagcacttt gggagggag 33060
 gatctcttga gcccaggagt tcgagaccag cctgagcaac atagtgagat tccatcttta 33120
 cacaaaattt aaaaattggc caggcatggt tgtgcaactc tgtaatccca gctacttagg 33180
 aggctgaggt gggaggattg cttgagcctg ggagttggag actacagtga gctgtggcca 33240
 caccactgca ctccagcttg agcaatggag caagactctg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa 33300
 aaaaaaaaaa gaggccgggc acagtggctc atgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc 33360
 gaggcgggtg gatgcctga ggtcaggagt ttgagaccag cctggcaaac acggtgaaac 33420
 cccatctcta ctaaaaatac aaaattagcc cagcgtagtg gcgcatgcct gtaatccag 33480
 ctactagga agctgaggca ggagaatcgc gtgaacctgg gaggcaaatg ttccagtga 33540
 ccgagatcgt gccattgcac tccagcctgg gcaaagcctg ctgggttggg ctgggtaagc 33600
 tctgaacacc agtctcgtgg cttcaagtca cacctoctaa gtgaagctct gaactttctc 33660
 caaggacat cagggtttc ccctgggcag aggatgccga cactcactgc tcttactggg 33720
 ttttattgca gacagactac cacatgaacc tgaggcactt ctacgtgttc gcagcctatt 33780
 ttgggctgac tgtggcctgg tgctgcca agcctctacc caagggaacg gaggataatg 33840
 atcagagagc aacgataccc agtttgtctg ccatgctggg taaggacaag gtggggtgag 33900
 tggctcata cttgggctga gcagaatggc tcagaaaagg ctctggctga aaaaatctcc 33960
 ctctttacc aactcccct ggggtgtctga agcccttcca tcatgattca cttctttgag 34020
 tagtgtttgc taaattcata ctttgaatt aagcacttcc ttttagggac ctctctcat 34080
 taatatccac tagaaaggag agactcatta tgtgtgagtt tcaataagtt tatccaatcc 34140
 ctttgtttcc aactgaaagg agggaaacgg acaagtgaag aaggtagggc ccaggagtga 34200
 aggaacaagg gtgggaatag taataatggt gtactttgaa aatctactgg gaaaatgatg 34260

ES 2 674 518 T3

aacttagact gctgggagag gctaatagaa aatcgggcag tgagcttgat agtaggcaaa 34320
ggactatcag gccacgggggt caagttaaag cagcacattc attaaaaaaa aaaaaataag 34380
cgtttgggcc aggcgtggtg gctcaagcct gtaatcccag cactttggga ggccaagggtg 34440
ggtggatcac ctgaggtcag gagttcgaga ccagcctggc caacagggcg aaaccccatc 34500
tctactaaaa atacaaacaa atcagctggg catggtggtg cacgcctgta atcccagcta 34560
ottgggaggc tgaggcagga gaatottttg aatccagggtg gtggagggtg cagtgagcca 34620
agatcgcgcc actgcactcc agcctgggca acagagcaag agtccatctc aattaaag 34680
aaaaaaaaat taaaataagc atttgaccat cacagagcag gttcaggagg cctgggggat 34740
gcagatttca accctcttgg cctttgtttc cttgtctgta aaatgtggtt agctggtatc 34800
agcttgagag ctgcggagggg agacgtgact tccccatcta actctaagtg acaaggctga 34860
gactctccag ccctaggatt ctcatccaaa acccctcgag gctcagacct ttggagcagg 34920
agtgtgatc tggccaacca ccctctctgg ccccaggcg ccctcttctt gtggatgttc 34980
tggccaagtg tcaactctgc tctgctgaga agtccaatcc aaaggaagaa tgccatgttc 35040
aacacctact atgctctagc agtcagtgtg gtgacagcca tctcagggtc atccttggct 35100
caccocccaaa ggaagatcag catggtgagc agggcgctgc ccttgggcag cacttgggtc 35160
taacaggact agcacacata tttatgcccc tccccacccc agggccagcg tgggttggga 35220
gagggcatgc cgggtggtg agctgtgcct gcctctacag tggagctcta ggaagaatgc 35280
tgggtggtca cagggggcct gggactcagg agactgtcca gtgatcaaag gctttctggg 35340
gggagtgatt aatccatcc atgctaacat gaaacagacc tgagtttgaa ccccgtttct 35400
gctagttgct caagtcagtc accatgagcg agagtcagca gcaacagact agactagaat 35460
tagccagcct ctctcttccc cccaacaaat ttcaagaatg gaaccatcag aatcagaagt 35520
agagaagtat gtgacactag ccatgtggct ctggcaagc cacttcaacg ttttgagtct 35580
cagtggcctc atctgtaaag tgagaattaa gagatggtgc atgtaaagtg cttaacgggg 35640
agtaaattgt aggcaaacat tagctgctgc tattagtaca gagagacaat ggtgtgtgtg 35700
agtcttgtgg gcagagatgg gtgagagggg agacaaaaca agttctcatg atgatggggg 35760
caggggggtcc agctggtggt gtccggagggg agtctggaca gaccagtggg ggggctcggg 35820
tgggaggcac tgggggggct ggagtggaaa gaatgtggcc acagatgaca gcttcacagc 35880
agaattcagt gctaagagga agtgagtggc catgagttcc atggtgacag aaagtctaag 35940
acacctagca aggcaggagt ggggtgcagc tcagggaagc tcagaggcta aacctagggtg 36000
agagctgagg gtgtcagata agagcaaggc aaggctccgg ttctggagta gtgaaggaca 36060
tagcagagct ataaccagc aacaaggccc agcttattgg aactgggacc agtcacacag 36120
ggtggcacag gcaccaagta gccataata ataataaaaa caataacaat gatttatgtc 36180

ES 2 674 518 T3

tattgggcat ttattcatgt tctatgccag aactggact aagagcttta tatgtggaaa 36240
ctcatttaat ccttacaata accttatgaa gaaggtagat ccaaaacccc attcttctag 36300
gccaggtgca gtggctcaca cctgtaatcc caatattttg gaaagctgag gcaagaggat 36360
tggttgagge caggagtcca agaccagccc aggcaacata gcaagaccct gtctctaaaa 36420
aataaaacaa aaaccattc ttcccgtgt ccagggacac accactaatg agtgtgatgg 36480
gtgcctagga tgctgagcac ctggacttcc cagctcattc cctaaatgct gcacaatcag 36540
ggtaactgtg ccctgagcct aagaggcagt agtgagctgg cccaccgtgt ccaactgatga 36600
aggacacgta gcccacacac aggggagagg tggtttcagg atcagcaaag caggaggat 36660
gttacagggt tgccttgctc ccagcgtgct ggtcacttgc agcaagatgg tgctctctct 36720
ctacctgtct tcctttacc acacgctatt tctttgcaga cttatgtgca cagtgcgggtg 36780
ttggcaggag gcgtggctgt gggtagctcg tgtcacctga tcccttctcc gtggcttggc 36840
atggtgctgg gtcttggtgc tgggctgatc tccatgggg gagccaagt cctgccggtg 36900
agaaactaga caactaatgc tctctgcttt ggctgaaggc cagcaggacg ctgggacctg 36960
atgggccact gtgcagtgca cagctgcatt aggcaggtgt tggtagcttc tcttattggc 37020
ttcaacgcct agcaggggat ccctcctggc tgggtggcac atttgttaag atgctgggga 37080
gcaggtggca gaaccattt gagcttgctt gggcactggg gagaatttgt taccaggcta 37140
caggggtgtc acagaactca aggacagga ctggagtgtt gtggggagcc cagaagcccc 37200
tgttttactt ctttcttgc tttcctgaa tatctgcttt attcttactc tatagacctg 37260
cttctctctc tttcaccca catttgggg tgtagtctt tgcttcaaga aagcagcctg 37320
gtggatggaa tctcttggcc ccaatccaa attctctgga gaaggggctc tttggtttaa 37380
cttggataat gttgtcttca gctgggggtg ggcacatcgt gcatatgtgg ctgctgccgg 37440
ggaaccacgt ggatgatgtg agaggagcag caccagaag agggagtgtc gggctgatgg 37500
tccaggtcgt gtccacttct gattgtttaa ttcttctct aagtggatgg atcttctcc 37560
aatactcage aaatcctgat cgttcagaa tacttcatta tagccaattg gttataatgt 37620
gcttctctaa gagaaatatt tagggacaac aaatcttcat gggtttgaag acttgatgga 37680
ggaaaagga gtagattttc gaaggctgga tttggatgaa caggggctat tcaggagtg 37740
cattccaacc taaaattag aaaaactggc tgggcgcagt ggctcacgcg ctttgggagg 37800
ccgaggcggg cagatggcct gaggtcagga gttcaagacc agcctggcca acatggtgaa 37860
accatctcta ctaaaagtac aaaaattagc caggcgtggg ggccggcacc tgtcatctta 37920
gctactcagg aggctgagat gcgagaatca cttgaacctg ggagacagag cttgcagtga 37980
gccgaaattg cgccactgca ctccagcctg ggcgacagaa caagactctg tcttaaaaaa 38040

ES 2 674 518 T3

aaaaaagtgt tttatataca gagtgggaata ttatttagcc ataaaaagaa tgaaatcctg 38100
tcatttgcag caacatggat ggaactggag gtcattaaaa aataaaataa aataaataag 38160
gaaaaacgta tcaatacttc gattgaccaa aaccagggca aatctgattt tcatctttgc 38220
aaggggaaca aatttctttt atctcctctg gctttgaaac cctgaaatga aaggaggaag 38280
ggcagaaaaa agaacacata gcaagttacc atcaggctca gcgcccatcg cattccctga 38340
gcttgtttcc ttgacttcat cactggcagg actattcaaa aatgattccc tcattcatte 38400
atatattcat tcattcatca ttccttcatt caacacatac gttttaacac tcatcttgct 38460
tttcaagcta tagtttagtg agcgaatgg atacacagaa tacagtgtga gaacagctac 38520
agggcacatc tgagctagcc tgggatgggt ccggaaatgc ttcttgagc agaggaaacg 38580
gttgacagcc aagtgttgac agagaagtag tattagccag gcagagacat ggggaatgta 38640
ttccagggcag aaggcacagt gtgtatgaaa gcttattggg aagaagagtg tgtggcccaa 38700
ccaggaaaca gacattctga aggcataggg tccaccagg agcatggtga acccagatcc 38760
ctgaaagatg ggaggtgctc aggcacactt cctgggctag ttgaggggtc tggattttta 38820
tttacttatt tttttattta ttgagacaga gtctcgttct gtcaccagg ctggagtgca 38880
gtggtgcaat ctgagctcac tgcaacctcc acctcctggg ttcaagtgat tctcctacct 38940
cagcctcctg agtagctggg attacaggtg cccaccacca tgcoctggcta atttgtgtgt 39000
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt tttgttgtt ttgttgtgt tgagacgggtg 39060
tctcgtctct ttgccaggc tggagtgcag tggcgccatc ttggcttact gcaagctctg 39120
cctcccggtt tcacaccatt ctctgctc agcctcctga gtagctggga ctacagggc 39180
cctccaccac gccagctaa ttttttgtgt ttttagtaga gacggggtt cgccatggtg 39240
gccatgctgg tcttgaactc ttgacttcaag gtgatccacc cacgttggcc tcccaaagtg 39300
ctgggattac aggcagtagc cacctgccc gacctggatt tttattctga agactaatgg 39360
ggatcctaag gaaggaacca gcctgactga atttgcatat gtgtccacat ctgctggctc 39420
atggctgtgt gggaggctga gtgatggga ggaaggatta ctgagtaggg atctagaggt 39480
gtggcctcat gctttcttcc taaccagctg tgttgcctt gggtggtgc ttaaatttgg 39540
gctagaccag tgggtcttgg tcacccccca ggggacatct gacaatgtct ggaggcgttc 39600
ttggtgaca cagtgggtg agggctgcta ctggcagctc gtggggagag accaggaatg 39660
atgcttaaca tcctacagtg cacagggcag ccccatcac aaggaattat cagctgaaat 39720
tgtgaatagt gcctacacta gacccttgc actcatagt tggtcogtag atgagcagca 39780
ttggcatcac ctgggacctt gttagaaatg ctcttagacc ccacccccaca tccactaaag 39840
ccagctcttc atttcaaaa actccccatt gatgtgagta cacattcaag tctgagaagg 39900
gottctttga ggtgagcctt agtgccatc ccatttggg ggcgccggat accaagggtg 39960

ES 2 674 518 T3

tgtgaaaggg gtgggtaggg aatatgggtc tcacctgcca atctgtttat aataaacactt 40020
 gtccacaggt gtgttgtaac cgagtgtctg ggattcacca catctccgtc atgcaactcca 40080
 tcttcagctt gctgggtctg cttggagaga tcacctacat tgtgctgctg gtgcttcata 40140
 ctgtctggaa cggcaatggc atgtgggtca ctgggcttac ccccatccc cttaacactc 40200
 ccctccaact caggaagaaa tgtgtgcaga gtccttagct ggggcgtgtg cactcggggc 40260
 caggtgctca gtaggcttcg gtgaatattt gttggctgat ttattcagaa attatgtcca 40320
 gccctacct tggatggatt tatcacctct ccaggccacc tcttctttcc aaataggacc 40380
 acctaggtat agaccaaaga cacgaaatct tctgtgaccc cacaaacaca gagcaggtca 40440
 aataggccca agccaattga gactgtggtt caggtcgtga tgcagagctt tgctgtggac 40500
 gtgctcccac tgcgtactag ctgggcatgc ggcttaacct ttctcagcct cagtgcggcc 40560
 cttgtaaatg gagataagga tactatctcc cctcacaggg ctgttgggat gctactggat 40620
 ttaataagct aatgcagga catgctaagc acaaccatc cctgaggccc agagaagggg 40680
 gggcctcggc tgaggtctca ctgtgaggtg ggaatgtggg cctccagacc agaggtaggt 40740
 cctgtggccc ctagacagtg gacagcaatg gtcagtttga cacaccagag ccctagccat 40800
 tacttcctgg atgttgtgtg aatattttct ggacatggct tatataaaat gaaaaagtga 40860
 attgggcacg atatagggat agatttttag agatgaactg atagcatgat gataatcata 40920
 ttcactgata acatttacta ctgttattga ctgctttaa agtgttggg attgtgctag 40980
 aaaccattat atgcattatc tccttgaatt ctcaacaacc cctactgagg tattotcaga 41040
 ctctaagaaa tgagatttaa gagaagttat ctgcccgaagg tcacccggct ggaacctggc 41100
 tgtaaaaatg gctgaagcag gtgatgagga gctgatgtgt ttggacgtgt ctcaagagaaa 41160
 tcatggaggc gctgggggtc cttccgggtc ttggatgoot tctacagaga caaccatagc 41220
 cccaaattat agggatcaca tatcagtggg tgagacatcc ttgcttggga tgaggagggg 41280
 atgagctgtg tgaagcaagg tgccctctgta atgggttcca gtgatgtgtc tgccactgtc 41340
 ttaataactg tgcaattcta agcagaacct ttctgtctc tgggcctgag agttcccctc 41400
 tgtaagatga ggacttgacc tagcaaggtc ctactcagat gcctgtagag aacaggcagg 41460
 ggaagttaga aaaaaaaaaa gccagtgaag gaagggagct cttcagcttg caccaccat 41520
 cacagtgcag ggaccaggc tcagtgttgc cagatccaat gacttctcaa gagctcaaaa 41580
 tctagagttt tgcatgtgct ctoccaagta ctggcagaaa attcaagatt gttagtaaca 41640
 ctgtgtggct aattctgct tgtgggtgc ctagattccc aattctgtga ttctgtggtt 41700
 ctctggaagc attggttctc cacagcacct gcactacttg gaaacttgtt agaaatgcaa 41760
 gcctaccta eggccccacc ccagacctac ccagttagaa atctgggggt gggacctatc 41820

ES 2 674 518 T3

agtccatggt tgaacaagcc ccacaagtgt tctcttgcaa gctcaagttt tagaaccact 41880
 gacctatagc caaaaaagaa aaagccaatc agtgggttgc tggtagagga ttaacttaac 41940
 aactggcttt ccatgaaaat aaagccttga ttggtagcac ttgcaatttc tatggtacaa 42000
 acgcttccca catgactgag ttcaagctat caaggagacg tcaactgcaca tggacttggg 42060
 aagagatgag aacaatcagc ccaetgagcc tatgggaact ggetccagca catccctgca 42120
 agtcaactct catcaggggt agtgagttga ggaccaagaa gcagttatcc tcttgccctt 42180
 gcaggaccca ggcaaaggga agggcatagt gacagtgatg atctctcttc cggaagtctt 42240
 tggtttgctg agagtaaaag gcgtgggctt caccagtggg gaagccagtc atgcagcctt 42300
 agtcctggta ctcaaaactcc ctaaactctca gttttctatc tgtaaaatgg gaaaataagt 42360
 cctatgtcac agggttgctg tgcagattta gcaatagaac atagccccgt tctttatgat 42420
 gactgatgct gcatcagtat ggggacatct ctatgtaatg gaaagatgga gagaggatta 42480
 agtgcaaagt cacagcactt aatgggaact gtggattagc tacttgggtg cattgggcaa 42540
 gtcagttgac tttgcattaa ttccacaaac aatatttccc aatttcctat tcagatgagc 42600
 atatgtgact gagtcagatg ctgtgatcag agccaggatg gagcatttcc cacaaactgt 42660
 gggattttta agtgatggga aggcacactg aaatggcatt gaatcatgca gttgcagata 42720
 ctctttttca attctcagtc ctttgattac atcagggaga aaagaaagtc cccacttggg 42780
 ctgagaatct ctgcaccctt ctagctcttg ttaaccactc ttttgaatag cagagaaaac 42840
 ctccagactgc catatctggg agagatttta gcaacatttt gtttccattg tatctctttt 42900
 tacagctacc tcccatttcc cttctatttc aagctagtaa cacagttttc ttttaaattc 42960
 atttatttaa atgtaaaaat aagtctattt ggagaaaaaa aatttttaat agcatctctg 43020
 gaatgccagt atggctaaat tcatgaatgt tgtcctcaa tgetgaaatc tgggaagcat 43080
 ctggccaagc tttgtggaca ggccttcta gtttgaatcc caagagccac tcattccgag 43140
 ccacaaaaca ttggaattct tggttcactt ccctaactg aacttgtcct ctgtgaaata 43200
 gggacattaa tagctcactc acagggctgc tgtgaggaca tgtgttgagc tgagggctctg 43260
 gccaggggag accctgtgca gggagactgt tatcatgggt atggatttct gcttcattca 43320
 tttcttttcc cagacagcat catatagaat gagttgtggg gtggcagtca gcaggttgg 43380
 gtttatctc tattctgcca cttattaact aaaaaaaaa acccaactta tatagtataa 43440
 gctatatcca gaaaagtgca aatatcatac aagtaccatt tgatgaatct tctgatatcc 43500
 ccacataacc aacaccaga acctottctt gtctcattcc aggataacca ctaacctgac 43560
 ttctaacagc atcagtcagt tttgtctggt tttgtacatt atatatgtga tggtttgaat 43620
 gtgtccccc aatttcagt gctagaaact taatccttca attcatatgt tgatgctatt 43680
 tggaggaagg gccttggga agtaattagg attagataag gtcatggggg gaggtatgat 43740

ES 2 674 518 T3

ggcaactggtg acttataaga agagaaagag aaatctgagc tggcatgctc ttgccctctc 43800
 accgtgtgat gacttctcca tgtcatgatg cagcaagaag gccctcacca gatggtggca 43860
 ccatgctttt ggacttccca gcctctagaa ctgtgagcta aatcaattta tttctttat 43920
 aatcaccag tttgatattt tgtcatagca acagaatag gacaaagaaa gaaaattaat 43980
 gcaagaagta gagtttttac tgtaacagat tcctgaaaat gtggaagtgg ctttggaaact 44040
 ggggtgatggg aataggttgg aagagttttg aggagcaggc tagaaaaagc ctgtattgtc 44100
 aagaatggag cattaggcca ggcacggtgg ctgagactta taatcccagc actttgggag 44160
 gccaaagcag gtggatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcctggct aacatggtga 44220
 aacgctgttt ctaccaaaaa tacaanaaat tagctgggca ctctggcgca cacctgtaat 44280
 cccagctact caggaggctg aagcaggaga atcacttgaa cccaggaggc agaggttga 44340
 gtgagctgag atcgtgctat tgcaactccag cttgggcaac aagagcaaaa ctccaactca 44400
 aaaaaaaaaa aaaaagaaaa agaaaaagaa tggagcatta aagacagttc tacagttctg 44460
 gtgagggctt aaaagaagac cccagaacta gggaaagtct ggaacttctt aatggttact 44520
 gaagtcggtg agatcagaat gctgatagaa atgtggctgg tgaaggccat tctgatgagg 44580
 totcagatgg aactgaagaa ccacgtgttg gaaactggag caaaggctcat cctttttata 44640
 aagaagcaaa gatcttagct gaactttgtc tgtgccagag tcatttatgg aaagcagaaa 44700
 atccgtaggt caccatggt gtagagaatg aaagaacatt ttcagctgag aaaactgaga 44760
 gtgtgaccaa gctaccgatt gataagaaaa ctagtacaca taaattagcc aggcgtggtg 44820
 gtgggocgct gtagtcccag ctacatggga ggctgaggca ggagaatggc atgaacccgg 44880
 gaggcagagc ttgcagtgag ccgagatcgc gccactgcac tccagcctgg gcgacaaagc 44940
 gagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaggaagaa agaaaattag tacacataga 45000
 acaaagccag aggctgttca tcaggacaag ggagaaaaac tccaaagcca tttcagagat 45060
 cttcaagact gccctccca ttactggccc agagctctaa gagggcagaa tggtttggaa 45120
 tgaccagctg ctgcccaggg ctgccttggg tctctgctcc ccacatttct ggtgcagcat 45180
 toctcagcca tcccagctgt ggttcaagtg gccacaggtg tgatgtggaa ggtaaaagtc 45240
 ataaaccttg gcagcataca catggcacta attttgcagg tgtgcagaat gcaaaagctg 45300
 agggggcatg cettctccca cctacatttc aaaggggtgt gtgaacggcc accccagaga 45360
 gccctagta gagcaaggtc tagtggagct acaaggtgg ggccaccgcc aagaccccag 45420
 aatggtagag ctatcatagt gcaatgccag cttgggagaa ctgcaggcat gagactccaa 45480
 cctgtgcgaa gtgcaacatg ggcagaacc agcaaaacca caggggcaga gctccccgaa 45540
 gcttcggggg tccaaattcc atagtgtgtc caggaggtgg cacacagagt aaaagatcat 45600

ES 2 674 518 T3

totgaaggtt taaggtttaa tgttgtttcc tatgttgggt tttgtacttt cctggaacca 45660
 gttacccttt ttcccttgcc tctttttcct tttagaatgg gaatgtctgt cctatgcctg 45720
 ttccactggt gtatttttga agtcaataac ttgttttgac tttacaggct tacagccaga 45780
 gggaatctcc catagaatga attgtacctt aagtctcacc cacatctgat ttagatgaga 45840
 ccatggactt tggaaatttg agttgggtgct ggaacaagtt aagactttgg gggttgtcta 45900
 agtgtgggtt ttcatgcctg taatcccagt gatttgggag gctgagggtg gaggattgct 45960
 tgagcccagg agttcaagac cagcctaggg aacatagtga gacctgtctc tacaaaaata 46020
 aaaataaaaa gttagccagg tattgtggca tgtgectgta attctagcta ctcaggaggc 46080
 tgagggtgaga ggatcacttg agcccaggag tttgaggctg cagtgagcta tggtcgtgcc 46140
 actgcattcc agccagggca acagagtgag actctgtctc tacaaaataag attaaataaa 46200
 cgtagctgga gatggtggca cacgtctgta gtctagcta ctcaggaggc tgagacagga 46260
 ggattacttg agccaaggag tttgaggctg cagtgagcta tgatcatgcc actgcattcc 46320
 agcctggatg atagagcaaa atcccatctt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatat 46380
 atatatatat atatatatat atatatatat atatatatat actttggtgc tattgggatg 46440
 aattttgcat gtacgaagga catgcatttt gggggctggg gcagaatgct atggtttgaa 46500
 tgcacccctc aaatttcatg tgttgagagc ttaatctoca aattcatatg ttgatgaaat 46560
 tggaggtgaa gcctttggga ggtaactagg attagataaa gtcacagggg tggggcccct 46620
 atgatgagac tgggtggctta caagaggaag agagacctga gctgacatgc tcttgccctc 46680
 ttgccatgtg ataccctctg ccatgttatg gcacagcaag aaggtoctca acagatgcca 46740
 gcagcatgct cttagacttc ccagcctoca gaacctgag ctatatataa ttattttata 46800
 aattacccat tctgtggtat tctgttatag caacagaaag tgaactgaga taatatacat 46860
 ggaatcatac agtaagtctg tgcttttgta tgcttctttt actcaacatt gtagttgtga 46920
 gattcatcca ggttgtaag cattgctgta ctttttttcc actgggatat agtgttctgt 46980
 catgcttggg tcttaattta taaaggtgac tgagtggcat tttcttccag tattattgga 47040
 aggaaagttt tgttggtcac agttcccctg taaaaaagag gcagaacacg tcttgccagg 47100
 ccacacaaaa ctgtgtcatc cagggaccag gcagcagaaa gagaggggga actgggccta 47160
 tgcotttatg aaaaagagtg gtgggagagt aactgggtga gggcatccac taatgggcag 47220
 gaagtgaaaa cacatatggt ggaatttgta gctgaggggt ttataatatg agtttcccat 47280
 gcctgagaaa gctgacttgc aagaaaacga gataaacaac tttggccatt agtgtggccc 47340
 tgtcataaat gaatgccgga tagacaaatc gagaatctaa gaaaagatag ttggaacaag 47400
 tgttccattg tgtgaatgca gcagaattta tttatccatt attgaggagg atttgggtag 47460
 tttccagttt ggagctatta tgaatattct agtattgctc ctctgaacat tctagcactt 47520

ES 2 674 518 T3

ttgtttttgg agcacacgaa tgcacttctg ttgattatat gcctagaagt gaaattgttg 47580
 agttatacag tattcacaca gtcagcctta gtggctactg ctaaacagtt ttctctagta 47640
 gtttgogcca atctaatacac cagtagtgta tagaagctcc ttttactcca cattttgtta 47700
 acacttgggtg ttttcttctt ttttgattag tcatttagca gtgaaaccta ttttttacct 47760
 tttgatatact ccaataacta actaaatgga gcacttttaa tatgcttttt ggacagttga 47820
 atatcttttc ttgtgaaatg tctattcaag ttagtttgcc cattttctat tgtgggtgtc 47880
 tgtctttttc ttattgattt taggaattcc ttacatatcc tggatatgaa tcccactatg 47940
 tggcttacct ttttcttctt ttctttttga aacagagtct ccttctgtca cccaggctgg 48000
 aatgcagtgg cgctatctca gctcactaca acctctgcct cccaggttca agcaattctc 48060
 atacttcage ctctgagta gcttagatta cagggtgatg ccaccatgcc caccgaattt 48120
 ttgtatagac aaaataattt ttggtagaga cagggttttg ccatgttggc caggctgatc 48180
 ttgaatccta gcctcaactt tggcccacct tggcctcca aagtgccagg attacaggtg 48240
 tgagccacca tgcccagccc accttttact ttcttaatgg tgtcttttga acaaggaggt 48300
 tcttaatttt aatatagccc aatttatcat tgttcccttt atgcttagtt cttttatgtc 48360
 ctgtttaaga atttttgcag ccagctcggg ggctcacacc tgtaatcca gcactttggg 48420
 aggotgagggc tggcagatca caaggtcaag agatcgagat catcctggcc aacatggtga 48480
 aacctgtcc ttactaaaaa taaaaaaat tagctgggog ttgtggctct tgctgtagt 48540
 ctcagctact cgggaggctg agatcacgcc actgcactcc agcctggtga cacagcaaga 48600
 ctccatctaa aaaaaaaga aatttgcaag gtcatgcata tgtcccctg aattttttc 48660
 taaaaatcac ttaattttag atcaatgaat tgagtaattg actccatttt tcagtcattc 48720
 aacaaacatt tcctgaggt tttgataacc tgaactgtgt ttggagctgg ggaggaagca 48780
 aactattgaa tatatacaa gatggcaaag atgagggcct ggagcttgcc acacggaagg 48840
 ggggatggct gcctgaatgg ttgggcaggt agttgttgac atctgcactc cctacaagag 48900
 cagcaggggtg gcaactcttt ttatcttttt aatttathtt tcttttctct ttttttttg 48960
 agatggagtc ttgctctggt gccaggctg gagtgcagtg gcgtgatctc agctcactgc 49020
 aaactccacc tcctgggttc acaccgttct cctgcctcag cctcctgagt agctgggact 49080
 gcaggcacct gccaccactc ccggctaag ttttgtattt ttagtagaga aggggtttca 49140
 ctgtgttagc caggatggtc tccatctctt gacctcatga tccaccgcc tggcctccc 49200
 aaagtgcggg gattacaggt gtgagccacc acaccggcc ttaatttatt tttctagtct 49260
 gcaggtaatt ctttttaatt ctctccactc tcctatgatc ttatgaggtg gggactgtga 49320
 ttatttctcc cactttataa tgaacaatca gtaaagacag ggaagataac caaatgacat 49380

ES 2 674 518 T3

acaaggtggg gtccacccca tgaggctgca ggcttggagc tttcctttgt cttaaaaatg 49440
 agaacatgag ctgccacact gttgagacaa gaaataggaa aggcctaaaa aactggcttg 49500
 ttgtgtacaa ctatccgtgg ggctgcagtg aacgggctgg cagtgccag gtgcatgctg 49560
 aaccctggga caatcacatt cagcatccag gggccccgt aatagcttaa tgtttgaatt 49620
 gaaccctggg ggttgccctg aaggagagag atcctggaag tatgttcaag gggtagggat 49680
 gggcagggga gatgggtctg aaagccaagc tctacccac ccaccttgcc ccaagagaaa 49740
 tagaaccttc atctttaatt gcctaacgag aaaactgggg ctggccagat gtggtggctc 49800
 atgtctgtaa tcccagcaat ttgggaggcc aaggcgggca gatcactga ggtcaggagt 49860
 tcgagttcag cctggccaac atgggtgaac cccgtctcta ttaataatac aaaaattatc 49920
 caggatggt ggccatgcc tgtagtccca gctacttgag gcacaagaat cgcttgaacc 49980
 tgggggacag aggttgcaat gagccgacca ctgcactcca gtctggacga cagagtgaga 50040
 ctccatctca caaacaaaaa cagaaaaaaa aaaaaaaaaa agagagagag agaaaactgg 50100
 aggctctgag aggttaaagg acttgcccag ggtcttgcaag ctagttaagt acagagctgg 50160
 gacttgagct tgggttttct gactcctggt ctggttcatt atccatgagg tgctgggaac 50220
 taaaataagc cacaatcttg gaatctcctg cgctccctc cctcccacat gtctgcgtgg 50280
 ctttttggga aaatgccagg ggaatgtacc agccagggag aggacccttg tttcctcat 50340
 ggccttctct ggcaatggca ctactgacac cgacagtct tttgtccct gatgacctct 50400
 gctgcctgat gcccaagtga ccacctctgc tttgtcattt ctaggattgg ctccaggtc 50460
 ctctcagca ttggggaact cagcttgcc atcgtgatag ctctcacgtc tggctcctg 50520
 acaggtcagt gtgaggccac ctttcttcca ccattgccag gacacagcac ccacgtccag 50580
 agcgcacctt gccgtgtggc tggatgtcta tgtgccccat ctcttccct gaggatcaca 50640
 taatttcaga attgaaagg ttcttagagg tcacctgctg ctaatgtgga ctgtgaggcc 50700
 agggcagggg agggacatcc ctgaggttat aagtaggggt agtggaacg ttgcagactt 50760
 ttgaaccag ggctggtgat cacactcagt tttgcacaga agcccagaaa aatccttaca 50820
 cccaaaagcc taccttttat ttctgaggac acccataata ctattttatt caacagatat 50880
 ttattcaata tccactatga gccaggcact ggggacacag cagtgagcaa aacaaattcc 50940
 ctgaccccat ggaattgacc ttctagtggg ggaaggtatt agcaataaat agacaaataa 51000
 gtgtctacta cgccagatgg gaagaagtgg ctgtgaagac agagcaaact agagaaacat 51060
 agagtcaatg tgggatgggg tgttctttta ggggggtggt cagggaagc ttatctgagt 51120
 agttagcttt taagcagaga cccaatgaa gaggaggag atatgcatg catttagtta 51180
 ggggaagaac attccatgaa aataggatag caagtgcaaa ggccctgaga cagcagcatg 51240
 ctttgtgtgt tgagggaaca gtaaggagac cagtgtggtt ggtgtgaatg gagtgagaag 51300

ES 2 674 518 T3

gagcagcagg ggttgagggc agaatggtag tgaggagcag gcccttataa aagatgggaa 51360
gccactggag atctttcaac aaaggggaaa agtatgtttc tgttcttgca atacaataga 51420
aaagcaaaaa atctagggga gttgctaatt agccagtttt acttatatgc caggtgaaaa 51480
tatgtggcta ggtgcagtggt ctcatacctg taattgcagc agtttgggag accgaagtgg 51540
gcagatcctc tgaggtcagg attcaagacc agcctggcca acatggtgaa accctgtctc 51600
tactaaaaat taaaaaatta gccaggcgtg gtggtgggca cctgtaatcc cagctacttg 51660
ggaggctgag gcaggagaat tgcttaaacc cgggaggcag aggttgacagt gggccgagac 51720
tctgtctaaa aaaaaagaa aatacacatt caggccaggc acagtggctc acgcctgtaa 51780
tcccagcact ttgggaggct gaggcaggta gatcacctga ggtcaggagt tcgagaccag 51840
cctgaccaac atgggaaaac cctgtctctg ccagaaatac aaaaattagc caggcgtggt 51900
ggtgtgtgcc tgtagtccca gctactcggg aggctgaagt aggggaatgg cttgacccca 51960
ggaggtggag gttatagtga gccaaaggtg caccagccta ggtgacagag tgagactgtc 52020
tcaaaaaaaaa aaaaaagaaa gaaaatatac attccatcca gaacttgta ttctacaagc 52080
aacatcttt tattggttag acaccatat atgtgtccct aagcaggagg tggatgccaa 52140
ataagagaca aatggcgtaa gacactatga gttgtgtggt gacattgggc atgtcacttc 52200
actccctctg agccttggtt agcttctctg taaaatgaaa ggattatggt aactaagctg 52260
gcttccttcc agctttaaca aactgtatgg aggtacattt tggagtact tgggtaattt 52320
ttgagtgtga gattggctag aattgcttta atataccaat gtctggcctt agcttttggc 52380
agagtctgtg tgaagaagca gaggcggagt agagttaatt ccgtaagtta acgttcagtt 52440
cgtggcagct ggcaatccaa ccctgggaaa ggetgccgga tttagcaaaa atgcaagggtg 52500
tctgttttta aattcgcaat gaattgggta tcctgcattt tatttgcaa ccctgtcctg 52560
ggactcacac tattcactgt taccactgggt atattcgaag tgggtgctgac ttgccctctg 52620
tcttgcaaaag taccggggg tcttttctta tgcttcactg gagtcaaaaa agagaataga 52680
ggaaaagaca atcatattgt tcctttaaga gtaagacca acaagctttc ttctttacat 52740
gttgtttttg acatgagcaa actggtgatt aaaaacaact tgggtggctc atacttgtaa 52800
tcccagcact ttggaaagct gaggtgggag aatagcttga ggccaggagt tcaagccagg 52860
gcaatcctat agtgagacc cactctaca aaagatacaa aaattagcca ggtgtggtgg 52920
tacacctgta gtcccagctg ctccggaggc tgagatggga ggatcagttg agcttgggag 52980
gcagaagttg cagtgagctg agatcgtgcc actgcactcc agcctggaca acagagcaag 53040
accctgtctc aaaaaaggaa acaaaacaac ttggacaatg gaaggggggag aaagttcctc 53100
aagaagccaa aattgcacca aatggactcc cagaagccaa gcatttaact tgtaattga 53160

ES 2 674 518 T3

gccctctgtg ggccctgtcta tacttattta aggaacaatc ctatcaagca tagttattgg 53220
 gtttctcagc ccaggtagat tagaaatagc agattagagg tgggctaggt ttctagaggt 53280
 aaagtacacc agcagaagtt agaagtgaaa gcaaagagcc taacagagga agagaaattc 53340
 tttttttttt ttttagacgg agttttgctc ttgttgccca ggctggagtg caatggcgct 53400
 atctcggctc aacgcaacct ccgcctcctg ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc 53460
 tgagtagctg ggattacagg catgcaccac cacgcccggc taattttgta tttttagtag 53520
 agacaggggtt tctccatggt ggtcatgctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatccgc 53580
 ccaccttggc ctcccaaagt gctgggatta caggcataag ccaactgtgcc cggccaacaa 53640
 attcttaaaa ctggacacaa gaacacaaaa cgcttgggct gctgagagat tagaccaaca 53700
 accctccagc gctacaaacc ttttccacgt tatatggcac gttataagtg ggtgttccta 53760
 gtgatgggtc tgattttttt tttaaaaagt ctaaataatgt ttaatgttgt ctcagaagac 53820
 aaaatatatt ttagacagat attcctcagt gatgagtaag cctcagctat ctggaaaatt 53880
 catgcaggcg ccagagatca ttactgagta attcaagcta ataactgogt catgctgggt 53940
 gtaccctgca tgccaatata tgctaaaagc agcaccacga aagggaaata cgaatctcac 54000
 taagcactca ccattcttg ttaacgacac tggaactgat catccttaat aatacacaga 54060
 taaatctatc aggagcattt ccttgcttcc tgtgaaagga agtactcatt ccatgtgtcc 54120
 tgtgaaattc agccagcttc gggaaagctgg aggaatacat atggccaagc tacctgggca 54180
 gagagtagac agggaatgga ggttgggcac agtggctcac acctgtaatt gcagcccttt 54240
 agaaggcaaa ggcgggcaga tcaacttgagc tcaggtgttc aagaccagcc tgggcaacat 54300
 ggctaaacc cgtctctgca aaaaatacaa aaaaatgagc tgggtatggg agcacacact 54360
 tgtggtccca gctacttggg aggctgaggt gggggggttg cttgtgcctg ggagtttgag 54420
 gctgcaatga gctgtgattg tgccaactgca ctccagcctg gataacagaa tgagaccctg 54480
 ttccaaaaat aaaaaataaa atcaaagaca cttaaaaaga tggggaaaag gaaggacagg 54540
 cacttaagca agttataagc tactttccta actacacaag tggaatctta agctgaggtt 54600
 cccaggagtt gactggagcc agagaagaca gacctatagg agcaccacaac tggagtccgc 54660
 ctccatagta gcccatatgt cttacatgga tcagctttcg tggggccctt ctactccgtc 54720
 tggggaaggg cgtcagatct gtggctctca tgtactgctc agtacactgc cattcccagt 54780
 tottttttcc aaaaaaaaaa aaattgttta cagaatcggc cgggtgtggt ggcttatgcc 54840
 tataatacta gcaatttggg aggctgaggt ggggtgatca cctgaggtca ggagttcgag 54900
 accagcctgg ccaacatggt gaaaccccat cctactaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatta 54960
 gctggatgtg gtggcaggcg cctataatct tagctacttg ggaggctgag gcaggagaat 55020
 cgottgaacc tgggaggcag aggctgcagt gagccagat catgccacgg tactccagcc 55080

ES 2 674 518 T3

tgggtgatag agtgagactc tgtctcaaaa taaataaaat aaaataaaat aaaataaaat 55140
 aaaataaaat agtctacaga attaagctgg tccaggaatg acagggcgtc catttatttg 55200
 tctttcaatt gtgggagaaa aaggatttct gttgagacac tgtcgttttg acacacacaa 55260
 tattttgatt aatcttgaga ttaaaaatcc tgtgctocaa atcttttaac attaaattat 55320
 gcatttaaac aggtttgctc ctaaactcca aaatatggaa agcacctcat gtggctaaat 55380
 attttgatga ccaagttttc tggaaggtaa gatttttcac ctattaacgt gatagatttt 55440
 gagtgcata acttaaaaaac atacctgggt atatatgttg acttgctggt tatgagtaaa 55500
 acaaaaacaa aaatggagta aggagcattg caggaggaac tagaggagaa acaaatccat 55560
 gatatgcatg tgtgtggggg aggggtggcg ggaggtggta aaggtcacca tttccctgat 55620
 acctcaaatt cattcagagt cagggatgag acagctttca ctggccacac ttcccctccc 55680
 gctatctgca gtcctcagcg tagccaaata gtttgacatg cgggtgacag aaccccgcaa 55740
 tgcaaaagct ggaagaaacc tcaagccttg gagtccaacc ctttttttga cagatgctaa 55800
 gagtggagac atgacttacc aagatcttac aactggctgg gcacgggtggc tgacgcctgt 55860
 aatcccagca ctttgggagg ctgaggtggg gcgatcacct gaggccagga gttcgagacc 55920
 agcctggcca acgtgtcaaa accccatctc tactaaaaat acaaaagtta gctgggcgtg 55980
 gtagcacatg cctgtaatcc cagttactca ggaggctgag gcaagagaat cgcttgaat 56040
 caggaggcag aggttgacgt gagctgagat tgcgccactg cactccagcc tgggtgacaa 56100
 gagctgacac tctgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aattcttaca gtgtgtgagt 56160
 atccaggctg agtcctgaac acagctcttg ataatgata acaagcaggc acaaaaaaat 56220
 tgtagtacag gagtctgagg tcacttagca aaggacata aagttcaaac agctcagcag 56280
 ctgctgaggg tcccgtgta cattgtagca tttgttgttg tgactgggct agaaagaagg 56340
 tgaagaagg tggagctcac tcctgcctc ccctcccact ctctccctt tgacctacac 56400
 tcatagttca cgcagcactc tgatgtgtcc ccttaggcca tctctagtc aatgctgtgg 56460
 gtaggctgga ccagcagga ccagtattgt cacagcaagt ccaggccaac agtggtcagg 56520
 ctgctgcccg gtgttgtgoc tttgtgagtg gcagatccaa gaccggaacc caggccttct 56580
 gagtcccagg ccaatgcttg ccccaccag catccaagat gttgctcact aaagagacag 56640
 agaagcagcc ttattatggg cctggacacc tgtgcatgag gggcaagca gagaggacct 56700
 ggggagagac cctgcccctt cttttccttc tccttctct cctttctctt cttcttctc 56760
 ttcaaatagc tttttgaggt gtaactggca tacaatcaat tgtacatatt taggctgggt 56820
 atggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc aaggcgggtg gatcacttga 56880
 ggtcaggagt ttgagaccag cctgggcaac ccggtgaaac cccgtctcca ctaaaactac 56940

ES 2 674 518 T3

aaaaattagc caggcgtggt ggcagctgcc tgtaatcccg gctactcggg aggctgaggc 57000
 aggagaatca cttgaacctg ggaagcgaag tttgcagtga tctgagatca tgccactgca 57060
 ctccagcctg ggtgacagag cgagactttg cctcaaaaac aaaacaaaac aattgtacat 57120
 atttaaagtg ttgtaaccaa gtgagttaca gagaacacc acactttgag cctaattcag 57180
 gagtccttta ttagccggcg acctagagac gactagtget caaaattctc toggcccaa 57240
 agaaggggct agattttctt ttataccttg gtttagaaa gggaggggga attgagctga 57300
 agcaatctta cagaagtaa acaggcaaaa aagttaaaaa gacaaatggt tacaggaaaa 57360
 caaacagttc caggtgcagg agctttaaag ccatcacaag gtgacaggtg cgggggctct 57420
 gggtgctatc tgccggacac aaacgcaggg gcaactagagt actatcaccg gggcaaattc 57480
 ctgggaactg cggacacagc ttgccacagt accttatcag ctaattgcac tctttgatgt 57540
 gctgggagtc agcttgaca agttaagtcc ttgaggaagg ggggggtaa ggagccctta 57600
 acgtottgca aatgaaggag ccgaatgga tccctccggc tttcttagct aagagagagt 57660
 caatcaagtt aatacaagtt aggtatcac aaaagtatat aatttgatac attttaacgt 57720
 atttatacac tgaagagacc atcaccacca tcaagacaag gagcacacc atcacttcca 57780
 cacacttctt cctgctctt tgaattctt cccttctac ccactggtc ccacccaaag 57840
 gcaaccactg aactactttc tgtcactaag gtttgcgttt tctgtaattt ttttgttga 57900
 gacaggtct cactccgcca cccacacagt aatgcagtgg caccatcatg actcactgta 57960
 gcctcaacct ccccaggctc aggagatcct cccccctcag cctcctgagt agctaggacc 58020
 acaggtgtag gccaccatgg caggctaatt tttgtatfff tttgtagaga tggggtttca 58080
 ccgtattacc taggctggtc tcgaactcat gggttcaagc aatcctcctg ccttggcctc 58140
 tcaaagtgct gggattatag gcatgagcca ctgtgccag ccctctgtaa tgttacacaa 58200
 agggaatcat gcagcacgta ctgcccttgg tctggcctct tttgctcagc atgattattc 58260
 tgagaatcat ccgtgttgtt gcgtgtaact gacttcatca gcttctctc gcagctgtca 58320
 gctcttggct tctcccaaca gccaatctct ctttatcccc tgcaagtgtt cttgcctatt 58380
 tagcagaatc aaggactct atcgaaaaga ctcgaaaat tggtttaatc tattcattca 58440
 ttctcaggt atttatcga taactattct ataccaagta ctatgcta at caaccaagga 58500
 cagcaciaac aggagaaatc tccagctcag tcaacttgagt tgcaataaat atttgcgtga 58560
 taggtcaggt gcagtggctc acacttgtaa tcccagcact ttggggatta ctgagacggg 58620
 aggatctctt gagcccagga ggccaaggct gcagagaacc atgatcatgc cactgcactc 58680
 cagcctgggt gacagagtga gatcctgtct ctgaaaaaaaa atatttgctg gataaattaa 58740
 ggaaatctga cgaaccccat cagtagccat tgcagcaaca ggtaaaactag aacgagtggt 58800
 aatttggat gaggaaccc gatgttgccc atcattctgt aatgtcatgt attatgtaat 58860

ES 2 674 518 T3

gtattatata ttaatgtatg tattatgtag gcaagttoct tgacotctot cactggtaac 58920
 ataagagtag taatctttgt gctacttcac tgggttattt caaagatcaa gtgaggtaat 58980
 aatgtctgta acaacattct gtaaaatgca aaccgccaca tgaatgtgaa agtttattac 59040
 tagggattta gcccaaccaca agggaatgtg tgagcataag agctatcata ttgcaagcct 59100
 acagtttctg attttgtgct aggtgctttt ccacattacc tgattttatc ctcaaacag 59160
 tcctgcataa aagtaagtat gtcgcccagg tgcggtggct catgcotata atcccagcac 59220
 tttgggagcc cgaggtgggc aatcacttg agatcaggag tttgaaacca gcctggtaaa 59280
 cgtggtgcaa ccctgtctct actaaaaata caaaaaaaaa ttagacaggc gtggtggtgg 59340
 atgcctgtaa tcccagctac ttgggaagct gaggcaggag aatggcttga gcccgggaga 59400
 tggagattgc agtgagatga gattgoccca ctgcactcca gcctgggtga cagagcaagg 59460
 ctatgtctca aaagagaaaa aaaaagtaag tatctcagtc ttgaagatga tgaatggag 59520
 gcctagagag attaagtaac ttgccccaaa tgacagaact aatgcataga aaagaagaaa 59580
 tgtgatgtct tttggctcca aagacacccc acatatgcgt tggttacagt tactagagaa 59640
 aagttattcc acccccaccc cccccccaga aatcttctga cttgttttct cgcagttgag 59700
 taggaccatt tattcggcag tgtaccattc tcagcttga gttgaaagcc aaatatccat 59760
 taagaggca aggatgcaaa cttgctaagc tgataaatcc aggggtgatt tttttttttt 59820
 ttgcaaacca tccaacaaga cattttaaat actcattgaa tttcatagaa ctgactgcca 59880
 ggattgghaa gacattaaag ccagctcagc cactgcctcg ctggttggcc agaccacgcc 59940
 tggcacttct gggagggagc actcaccacc ccccaagggc acccatctca tcctccgaag 60000
 gtttatghaa atgcactcat catttgctaa ttcattccac tacgtgtatt acctaatgtg 60060
 tgacacgatg tgaagtacca gagagataat tctaaataaa atatagttat ggggtotcaag 60120
 gagccagata tgctaacttc ctatcctcct gcagtttaca gtggtcctca ccagatactt 60180
 atttacaana attcagttta ttatttattt ttttgagaca gagtcttgct ctatagctca 60240
 ggctagagtg taatgggtg atctcggctc acttcaacct ctgcctccca ggttcaagtg 60300
 attctcctgc ctcaacctcc caagtagctg ggactacagg cacctgccac cacggctaat 60360
 ttttgaggtt ttagtagaga cagggtttca ccacgttggc caggctggcc tcgaactcct 60420
 gacctcaggt gatctgcca catcagcctc ccaaaatgtt gggattacag gcgtgagcca 60480
 ccatgcccg ccaaaacttc agtttataac acaatcttct acgtgtcttc tgctttcatt 60540
 aaaagaatag acagttccct tctttatttc agtttaataa accatggatt ttatttcatg 60600
 ctttgcaaaa cacaaggct cactgacatg cacttcttaa actaattctg gctggctgcc 60660
 tgtaattcca gcactttggg aggctgaggc cgacagatca cttcaagtca ggagttcaag 60720

ES 2 674 518 T3

accagcctgg ccaatatggt gaaaccacgt ctctacccaa aatataaaaa attagccagg 60780
 tgtggtggtg cgtgactata atcccagcta ctcaggggccc tgaggcagaa aaatcacttg 60840
 aacccgggag gcggaggtta cagtgagctg agatecgcgcc actgcactcc agcctgggag 60900
 acagagtgag actctgtctc aaaaaataaa taaatacaaa taatgtaaaa tacgaaacaa 60960
 gcaatcctgg cagtagctgc tggaatgaga ggaggagag gtcataagga ggtcggggac 61020
 aatggagcat ggagtttgtt tggatttggc taagcagcag gaagtgcaag gcattccaag 61080
 caagaggagg ggggcaggtg gggagcatct gcaagaacag aagcagcatg agcaacctgg 61140
 ctcggcagtg tgtgaaaagg ctgaaaggtg gctagagcca cttcaatttc atccttcagg 61200
 caaatgggaa attcccaaag gtttgagtg ggaagcaatg cctacaatga aagtttgaga 61260
 gtgaagcaga gtgatcgaat taagcatgta ggccgagttc tgaataaact gcaatgtgct 61320
 gaagatcctc cattggcttc tgaatgagta tttgcagttt attttttaaa atgattttat 61380
 tgccaagaaa gataaacact actgttttgg tacaanaaca taacaaaatg tgttgagtcc 61440
 ctcttgctgt ttaacggaa gttttaaaaa tctactcttg tcacagtggg atcaccocca 61500
 cttctgattt caataaatg ttctagagac acagtaaggg cccaacaaac gcttgttcaa 61560
 caacacaagg agagccagct tttaaagtag gaaaacaggc cgggcgcctg ggctcacacc 61620
 tgtaatccca acactttggg aggctgaggt gggcagatca cttgaggtca ggagttcaag 61680
 aacagcttgg ccaacatggt gaaaccctgt ctctactaaa aacacaaaca ttagccaggc 61740
 gtggtggtgc acaccagtag tcccagctat tcaggaggct gaggcaggaa aatggcttga 61800
 actggggagg cagtggttgc agtgagccga gatcgtgcc a ctgcactcca gcctggggga 61860
 cagagggaga ctccatctca aaataaaaca aaacaaaacc aaatcataca aaaacattag 61920
 ctgggtgtgg tgggtcatac ctgtaatccc agctacttgg gaagctgagg cagaattact 61980
 tgaaccctg gggggaggtt gcagtgagct gagatcttgc cactacactc cagcctgggc 62040
 aacagagtga ggagactctg tctcaaaaaa tatatatatt aaaaaaaga aaaaaaaaag 62100
 taaactagga aaacacatca gcagcctgcc aacagactcc cctagcctog gtgagggcca 62160
 gtgttctggg aggcagatct gaattctagt cctagttcac cactggcag gctgggtgcc 62220
 ttgggcaggt cgcttctctg gggctcagtt tcttctctta taaaatgaga tcaaatccca 62280
 tgttctaaga gtttgtgctc tggagtcaga cagatctggg ttctaccact gccagctctg 62340
 tgatcttcta gcttcagttc cgtcatctga catggagata acagtaactg tctcactgtg 62400
 ttgttagggt ttaaaggaga taatgtatgt gaaatgtag caaacaagtg ttagctacc 62460
 tgatttccgg tttcagagtt ctgtggtccc agtttatgcc acatgcagtg acgttgatg 62520
 gtaggctgtg gtgtggcacc acttcagaac tcagcgcagc cacagcttgc agaagagaag 62580
 gccagaggag acctaagaag gctottogaa cacttgaaag accggcatgt aggcggggag 62640

ES 2 674 518 T3

cagtgactca cgctgtaat cccagcagtt ttggaggtcg aggcgggtgg atcacctgag 62700
 tttgggagtt tgataccagc ctgaccaaca aggtgaaacc ccgtctctac taaaaaatac 62760
 aaacattagc tgggcatggt ggcgggtgcc tgtaatccca gctactccgg tggttgaggc 62820
 agaattgctt gaaccocgga ggcagaggtt gcagtgagct gagattgcat cactgcactc 62880
 cagcctgaga caagagcga actccatctc aaacaaaaca aacaaccaac caaacaaaac 62940
 caaaaaaaaa actggcatgt agaagaaaaa tactttttct ctacacttct ccaaagaatt 63000
 taactaggcc caggggaggt gcagtataaa tttctaacaa tctcaactgt ctgccaaatg 63060
 gaatgagcta ctccatattg cagtagtgag tcctctgtct ttggaggcat tcaaataaaa 63120
 gccagatggc catttatcaa caatccatgt aaaacgtag atgaaataaa acctatatac 63180
 ccaagatctc ttccaattca gattttatga aagaatttct aaggctcttg taatgagaca 63240
 tttaggctgt ttcaagagat caagccaaaa tcagtatgtg ggttcatctg caataaaaat 63300
 gtttgttttg cttttacagt ttctcattt ggctgttggg ttttaagcaa aagcatccaa 63360
 gaaaaacaag gcctgttcaa aaacaagaca acttctctc actggtgcct gcatttgtag 63420
 gtgagaaacg ctcatgacag caaagtctcc ttatgtataa tgaacaagg tcagagacag 63480
 atttgatatt aaaaaattaa agactaaaaa cttagttaa gaggcaattt aataagtta 63540
 aaataaatgt ttagtttcat taggatgatg ctatcaatat tttcttggtt acagacacat 63600
 tattaaagtt ttgggttaat tttattgaca attcttaaga ttctttctca tgcttaataa 63660
 agcatgctac tcagttaact cttgtctaca tcagcaaagc agataataca aaacaggaaa 63720
 attacaaatc actgataact agtccttggt ggaatcatgc tttctccca gcagttttac 63780
 aagggtggctg gcattccctg agcatattct gaattgcact gtggggaaag aggttggtct 63840
 cagttgtagg gtgggggat gcactgcctg aggattaaaa aactagttct gtgaccgtga 63900
 ggaagtcggt taaatttcca tggctcttcc cctcctatgt gaaaagagaa ggtgggcttc 63960
 aacctctaag atcttctcca gttttcacat tttatggact tttgtagaaa aaacatcagg 64020
 agttcatgtg ggatgacagc aagtcatttc tttgaggaga gtcttgatca ccaggcaata 64080
 ttcacagtgt agagactgtc agatgaccat ggctagcatg gaaatgagac ccacacattt 64140
 aatcaccoca gcaaatatcc cgaaggctaa ttgtagcaca ttttatgaaa gacatttcaa 64200
 actgtggtcc tgaagagtgt atccatctt gcagaggtgg ggagcctggg gggacaagag 64260
 ttctgaagag gaagagacaa caagagttcc cagtagctaa tgtttgtcat tctagttgac 64320
 cgtgctggtc tattaggcta gtggttcagt acacagatga aatgcaacat ggaaccagtc 64380
 ttattatcag aacaactaca aagaaattgt ccctgtcta agactggagt gtcaagtctc 64440
 tgcccttttt tcctttcctt caatgggtga tgtggagtga ctgtgcatcc caccagaacc 64500

ES 2 674 518 T3

acgtgcatg gctgagtcac atcttcctgc ccttggaatg agaggcacag cggaagacct 64560
 tcccatggaa gggacacagg gagcctgggtg gctggacccat ggtgcttctc tcttccaaca 64620
 cgtccactca ccccttggga gaccctcaaa agccagttac attacatggt cacagaattt 64680
 ttggtaaaaag taaataccaa ttatagtgag gaagaatttt gaccacggaa tattttaaaa 64740
 actaaaaaat gtttatattt catttaacat ttgacacaga agagaccaca tttgaataaa 64800
 cacattaaat cttcagagca ctttcattgt ggttttggac ctcagatatg acaataactt 64860
 acattgacaa atccataatt tcttttgtaa tttcttttta tttttacaaa ttataccatg 64920
 ataaaatttg acaaaaatta ttcattgtgaa agtttcctct aacattttat aagttaatca 64980
 agtgcatacc acaatagatt tttggttggt gtttaggtgt tctcgtgatt ttagtattac 65040
 acaactttaa gctgagacta cactcagaaa taagtttaga aatggcatt acaaaaggtt 65100
 gggagtgagc agtaaaaaaa caaacaacc catgcagggc tgttgctgctg tgggaaatca 65160
 gatgtgttca ctgccataag tcttcagtgc ggccaaactt aaaaaccagc cctctgtgaa 65220
 taaaacaaga aatatcacat gactccctga atttgagaaa agagtatgtg agatttcgag 65280
 aatggtgtga acaaaacaac gaagaataat tgatgagttg tagaagaaat tttggtacga 65340
 aatgtatcaa aacagaaact gatcattcta aggtagttaa ttcttcatt atgttcaact 65400
 gtgctattaa ccaccatatt cccaacaacc ttaactttca agtactgaat acacatgtga 65460
 cttttaaaaa gttaccagtg tttactatgt aaccattata tgtctgattt tttttttttt 65520
 ttttgagaca gagtcttgct ctgtcgcca ggctggagtg cagtggcgtg atctcggctc 65580
 actgcaagct ctgcctcccg ggttcatgcc attctcctgc ctct 65624

5 <210> 24
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia sintética: Sonda

<400> 24
 caaaagctga tatgcatgt ttagtta 27

15 <210> 25
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 25
 gcaaatatgg aaattgatc atgt 25

25 <210> 26

ES 2 674 518 T3

<211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 26
 cttaatcaca agattatfff cagaatctaa c 31

10 <210> 27
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 27
 gggccttggga caagttgta 20

20 <210> 28
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia sintética: cebador

<400> 28
 ggcaaatatg gaaattgat catgta 26

30 <210> 29
 <211> 250
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 29

ttattcccaa ggcaaatatg gaaattgat catgtactaa tcataataaa gctggattct 60
ctttaagaga ttgagaaatt aaaaggcaaa agctgatata tcatgtttag ttatattgtg 120
agtottataa gaagctggga ggcaacccca ttaactcacc agaatacaga actcagtctc 180
acaacttaga tataattoct ctcaaacctt ttcctcaaag attaaattct gaaaataatc 240
ttgtgattaa 250

40 <210> 30
 <211> 249
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 30

ES 2 674 518 T3

ttattcccaa ggcaaatatg gaagtttgat catatgctaa tcatactaaa gctggattct 60
 ctttaagaga ttgagaaatt aaaaggcaaa agctgatata tcatgttttag ttatactgtg 120
 agtcttataa gaagctggga ggcaacccca ttaactcacc agaatacaga actcagtctc 180
 acaacttaaa tataattcct ctcaaaccctt ttctcaaag ttaaattctg aaaataatct 240
 tgtgattaa 249

5 <210> 31
 <211> 249
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 31

ttattcccaa ggcaaatatg gaaatttgat catgtactaa tcatactaaa gctggattct 60
 ctttaagaga ttgagaaatt aaaaggcaaa agctgatatg tcatgttttag ttatattgtg 120
 agtcttataa gaagctggga ggcaacccca ttaactcacc agaatacaga actcagtctc 180
 acaacttaaa tataattcct ctcaaaccctt ttctcaaag ttaaattctg aaaataatct 240
 10 tgtgattaa 249

15 <210> 32
 <211> 250
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 32

ttattcccaa ggcaaatatg gaaatttgat catgtactaa tcataataaa gctggattct 60
 ctttaagaga ttgagaaatt aaaaggcaaa agctgatatg tcatgttttag ttatattgtg 120
 agtcttataa gaagctggga ggcaacccca ttaactcacc agaatacaga actcagtctc 180
 acaacttaga tataattcct ctcaaaccctt ttctcaaag attaaattct gaaaataatc 240
 20 ttgtgattaa 250

REIVINDICACIONES

1. Un cebador de oligonucleótido de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que comprende una secuencia de nucleótidos que es de fórmula:

5 X-Y-Z

en la que:

10 X es X₁ o X₂, en donde:

X₁ son los n nucleótidos finales en la secuencia de nucleótidos ATATGGAAATTTGATCATGT (SEQ ID NO: 1),

15 en donde n es un número entre 2 y 20, incluidos; y

X₂ es una variante de X₁ que difiere en no más de una sustitución de nucleótidos;

Y es Y₁ o Y₂, en donde

20 Y₁ es la secuencia de nucleótidos AS₁TAATS₂ATAC (SEQ ID NO: 2), en la que S₁ y S₂ se seleccionan independientemente de G y C; y

Y₂ es una variante de Y₁ que difiere de Y₁ en no más de una sustitución de nucleótidos, con la condición de que dicha sustitución de nucleótidos no sea una sustitución de la primera A o la C final de Y₁;

Z son los primeros m nucleótidos en la secuencia de nucleótidos TAAAG,

25 en la que m es un número entre 0 y 5, incluidos.

2. Un cebador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la secuencia de nucleótidos de dicho cebador consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

- 30 (i) AAATTTGATCATGTAGTAATCATAC (SEQ ID NO: 10)
 (ii) AAATTTGATCATGTACTAATCATAC (SEQ ID NO: 7);
 (iii) ATGTACTAATCATAC (SEQ ID NO: 8); y
 35 (iv) AAATTTGATCATGTACTAATGATAC (SEQ ID NO: 9).

3. Un cebador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₁ es la secuencia de nucleótidos de AAATTTGATCATGT (SEQ ID NO: 3) o ATGT.

4. Un cebador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y₁ se selecciona del grupo que consiste en: ACTAATCATAC (SEQ ID NO: 4), ACTAATGATAC (SEQ ID NO: 5) y AGTAATCATAC (SEQ ID NO: 6).

5. Un cebador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho cebador es adecuado para su uso como un cebador de PCR directo en una amplificación por PCR de una porción del alelo r^S del intrón 3 del gen RHD.

45 6. Una pluralidad de cebadores de oligonucleótidos que comprenden:

- (i) un cebador de oligonucleótido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
 50 (ii) al menos un cebador seleccionado del grupo que consiste en:

(a) un cebador inverso que hibrida con una porción del intrón 3 de r^S, o su complemento, porción que incluye la posición 3189 de polimorfismo G/A del intrón 3 del gen RHD, siendo dicha numeración como se muestra en la Figura 7;

55 (b) un cebador de oligonucleótido de entre 26 y 30 nucleótidos de longitud que comprende la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11) o una variante de la misma que no difiera en más de 3 sustituciones de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 11, con la condición de que dichas sustituciones no incluyan la sustitución de la T final en la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 11.

60 (c) un cebador de oligonucleótido que consiste en la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11);

(d) el cebador directo de RHCE c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGGGCTTCCTCACCTCAAA (SEQ ID NO: 12);

(e) el cebador inverso de RHCE c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGATGACCACCTTCCCAGG (SEQ ID NO: 13);

65 (f) el cebador directo de RHCE C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGCCACCACCATTTGAA (SEQ ID NO: 14);

- (g) el cebador inverso de RHCE C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGTAGCAGGCGTCTGTAAAAA (SEQ ID NO: 15);
 (h) el cebador directo del exón 1 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos CATAGACAGGCCAGCACAG (SEQ ID NO: 16);
 5 (i) el cebador inverso del exón 1 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos TGCCCCTGGAGAACCAT (SEQ ID NO: 17);
 (j) el cebador directo del exón 5 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos AAATTAATAAGCATTGACCATC (SEQ ID NO: 18);
 10 (k) el cebador inverso del exón 5 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos CCTGAGATGGCTGTCACCAC (SEQ ID NO: 19);
 (l) el cebador directo del exón 7 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos ACATGCCATTGCCGTTT (SEQ ID NO: 20); y
 (m) el cebador inverso del exón 7 de RHCE que consiste en la secuencia de nucleótidos TCTCACCTGCCAATCTGCT (SEQ ID NO: 21).

15 7. Una pluralidad de cebadores de oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dichos cebadores comprenden el par de cebadores:

20 AAATTTGATCATGTACTAATCATAAC (SEQ ID NO: 7); y
 GGAAAAGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11).

8. Un kit para evaluar un tipo sanguíneo de un sujeto, comprendiendo dicho kit:

25 una pluralidad de cebadores como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7; opcionalmente, una o más sondas y/o cebadores que abarcan una o más posiciones polimórficas en el intrón 3, el exón 3, el exón 4, el intrón 7 y/o el exón 7 del locus del gen *RHD*; y
 opcionalmente, una o más sondas y/o cebadores que abarcan una o más posiciones polimórficas en el exón 7 del locus del gen *RHCE*.

30 9. Un sistema para su uso en la determinación de un tipo sanguíneo de un sujeto, comprendiendo el sistema:

un kit como se define en la reivindicación 8; y
 al menos un detector dispuesto para detectar una señal de ADN detectablemente marcado obtenido de dicho sujeto o un amplicón detectablemente marcado producido por amplificación por PCR llevada a cabo en ADN
 35 obtenido de dicho sujeto;
 al menos un controlador en comunicación con el al menos un detector, estando el controlador programado con instrucciones legibles por ordenador para transformar dicha señal en haplotipos de tipo sanguíneo predichos y, opcionalmente, para transformar dichos haplotipos de tipo sanguíneo predichos en un fenotipo de tipo sanguíneo predicho.

40 10. Un método para determinar la presencia o ausencia de, o para discriminar entre, los alelos de tipo sanguíneo en una muestra que contiene ADN, método que comprende la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de al menos una porción del intrón 3 del gen *RHD*, en donde dicha PCR emplea al menos un cebador directo y un cebador inverso cada uno capaz de hibridar con la secuencia r^S expuesta en la SEQ ID NO: 31, o su
 45 complemento, y en donde dicho cebador directo es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dichos alelos del tipo sanguíneo se seleccionan del grupo que consiste en: RHD^{r^S} ; de tipo RHD^{r^S} ; RHD^{r^S} Tipo 1; RHD^{r^S} Tipo 2; RHD^{DIIIa} ; RHD^{DIIIa} IVS3+3100G; RHD^{DIII_FN} ; RHD^{DIVa-2} ; RHD^{DIVa} ; $RHD^{DIII-tipo4}$; $RHD^{DIII-tipo6}$; $RHD^{DIII-tipo7}$; $RHD^{DIII-tipo8}$; $RHCE^{ce^S}$; $RHCE^{ce^S1006T}$; $RHCE^{ce^S1006C}$; $RHCE^{ce^S733G}$; $RHCE^{ce^S48C,733G,1025T}$; $RHCE^{ce^S48C,697G,733G}$; $RHCE^{ce^S340T,733G}$; y $RHCE^{ce^S48C,733G,748A}$.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que:

- 55 (a) dicha PCR amplifica r^S , pero no amplifica uno o más de: RHD ; $RHCE^{ce}$; RHD^{DIIIa} ; RHD^{DIIIa} IVS3+3100G; y RHD^{DIVa} .
 (b) dicha PCR amplifica r^S , pero no amplifica ninguno de RHD ; $RHCE^{ce}$; RHD^{DIIIa} ; RHD^{DIIIa} IVS3+3100G; y RHD^{DIVa} ; o
 60 (c) el método es para discriminar r^S de RHD^{DIIIa} IVS3+3100G.

13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que:

(a) dicho cebador directo consiste en la secuencia de nucleótidos

65 AAATTTGATCATGTAGTAATCATAAC (SEQ ID NO: 10) o
 AAATTTGATCATGTACTAATCATAAC (SEQ ID NO: 7).

(b) dicho cebador inverso hibrida con una porción del intrón 3 de r^S , o su complemento, cuya porción incluye al menos una posición de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que difiere entre r^S y RHD, opcionalmente en el que dicha posición de SNP comprende el polimorfismo G/A en la posición 3189 del intrón 3 del gen *RHD*, siendo dicha numeración como se muestra en la Figura 7;

(c) dicho cebador inverso es de entre 26 y 30 nucleótidos de longitud y comprende la secuencia de nucleótidos GGAAAAGGTTTGAGAGGAATTATATT (SEQ ID NO: 11); o

(d) dicha PCR es PCR múltiplex, que comprende además la amplificación de uno o más segmentos génicos de *RHD* y/o *RHCE*.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13(d), en el que

(a) dichos uno o más segmentos génicos distintos de *RHD* y/o *RHCE* se seleccionan del grupo que consiste en: *RHCE* c, *RHCE* C, exón 1 de *RHCE*, exón 5 de *RHCE* y exón 7 de *RHCE*; o

(b) dicha PCR múltiplex comprende además emplear 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o los 10 de los siguientes cebadores:

(i) el cebador directo de *RHCE* c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGGGCTTCCTCACCTCAAAA (SEQ ID NO: 12);

(ii) el cebador inverso de *RHCE* c que consiste en la secuencia de nucleótidos TGATGACCACCTTCCCAGG (SEQ ID NO: 13);

(iii) el cebador directo de *RHCE* C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGCCACCACCATTGAA (SEQ ID NO: 14);

(iv) el cebador inverso de *RHCE* C que consiste en la secuencia de nucleótidos GGTAGCAGGCGTCTGTAAAAA (SEQ ID NO: 15);

(v) el cebador directo del exón 1 de *RHCE* que consiste en la secuencia de nucleótidos CATAGACAGGCCAGCACAG (SEQ ID NO: 16);

(vi) el cebador inverso del exón 1 de *RHCE* que consiste en la secuencia de nucleótidos TGCCCCTGGAGAACCAT (SEQ ID NO: 17);

(vii) el cebador directo del exón 5 de *RHCE* que consiste en la secuencia de nucleótidos AAATTTAAATAAGCATTGACCATC (SEQ ID NO: 18);

(viii) el cebador inverso del exón 5 de *RHCE* que consiste en la secuencia de nucleótidos CCTGAGATGGCTGTACCAC (SEQ ID NO: 19);

(ix) el cebador directo del exón 7 de *RHCE* que consiste en la secuencia de nucleótidos ACATGCCATTGCCGTTT (SEQ ID NO: 20); y

(x) el cebador inverso del exón 7 de *RHCE* que consiste en la secuencia de nucleótidos TCTCACCTGCCAATCTGCT (SEQ ID NO: 21).

15. Un método de coincidencia sanguínea, comprendiendo el método:

llevar a cabo el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 en una muestra del receptor de un sujeto receptor que necesita sangre donante y en una muestra donante de un potencial sujeto donante;

comparar los alelos de tipo sanguíneo presentes en la muestra del receptor con aquellos presentes en el sujeto donante y de esta manera determinar la compatibilidad del sujeto receptor para recibir sangre del potencial sujeto donante.

INTRÓN 03

Muestra	CSV	MFI1	MFI2	Dist 13	Dist 2	Propor- ción	Cluster	Ventana	relaciónQC	EEGMFI	EE12MFI	Comentario PS
118/140BA_BCGEN693	C0_207_2_150113_ID4663 CSV	5591	5685	0	0	9.258	P	5	1	0	0	
118/140BA_BGG-10-1643	C0_207_2_150113_ID4663 CSV	7952	8187	0	0	8.621	P	5	1	0	0	
118/140BA_BGGEN612-2	C0_207_2_150113_ID4663 CSV	1092	1076	0	0	0.869	A	5.2	1	0	0	
118/140BA_BC0106	C0_207_2_150113_ID4663 CSV	600	676	0	0	0.529	A	2.2	0	0	0	
118/140BA_NA22641	C0_207_2_150113_ID4663 CSV	758	948	0	0	0.656	A	3.2	0	0	0	
118/140BA_BGG-10-425	C0_207_2_150113_ID4663 CSV	1158	1213	0.04	0.086	0.977	AP		1	0	0	Genotipo indeter- minado

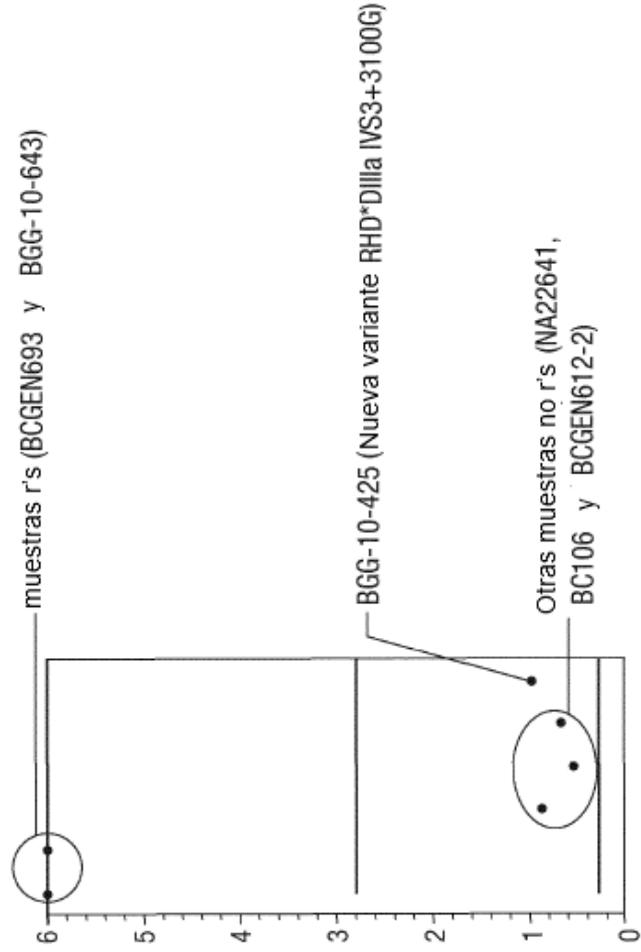


FIG. 2

	RHD		RHCE		RHD	Serología
	Presencia o ausencia de un alelo del exón 3 híbrido RHD/RHCE	Exón 4 (posición 602)	Exón 7 (posición 1048)	Presencia/ausencia de un alelo RHCE ^c	Intrón 3 en la posición 3100	
r's	Presencia	G	C	Ausencia	G	C ^{rw}
DIIa	Presencia	G	G	Ausencia	A	C-
DIVa	Presencia	C	C	Ausencia	A	C-
Nueva variante	Presencia	G	G	Ausencia	G	C-

Figura 3

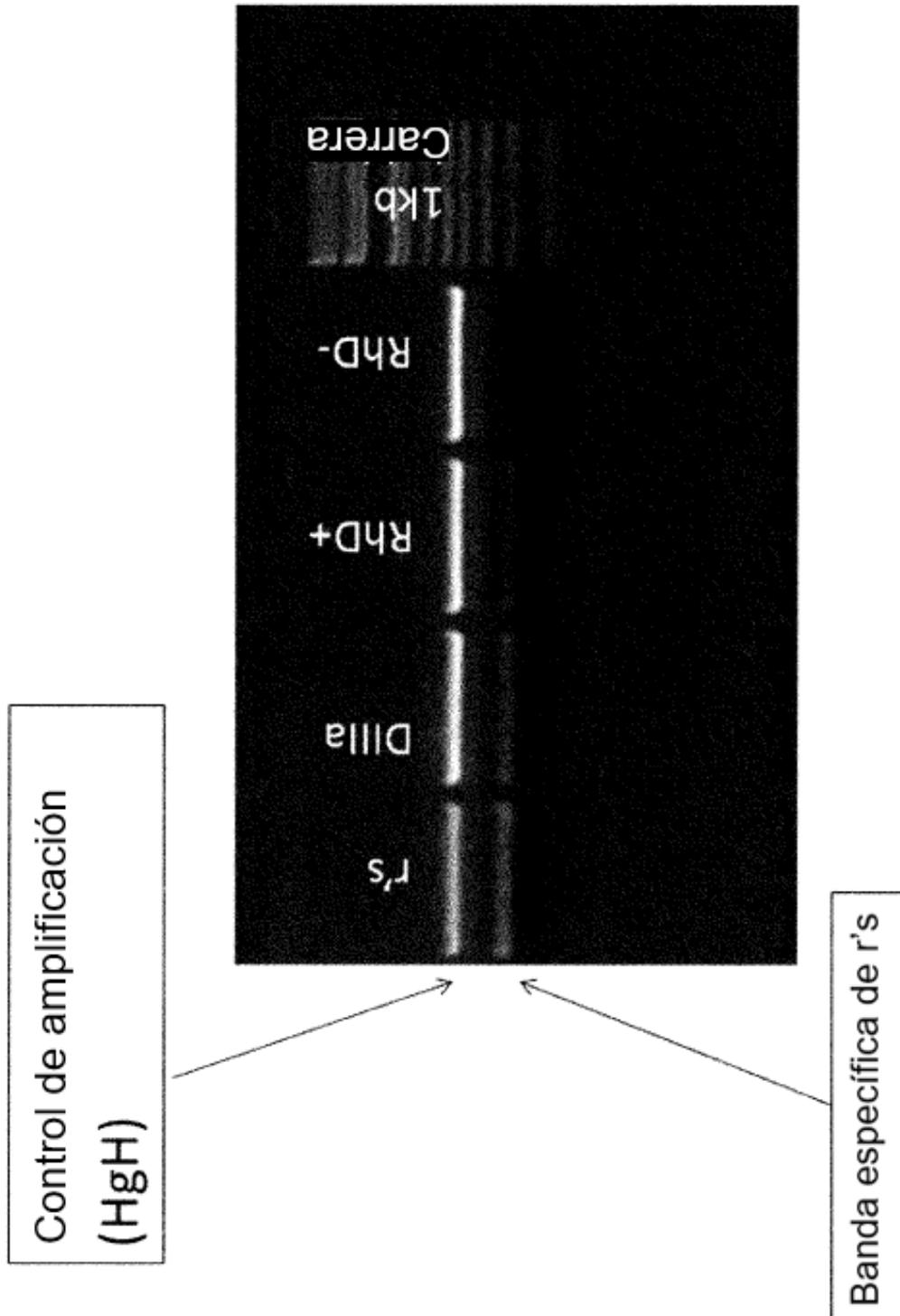
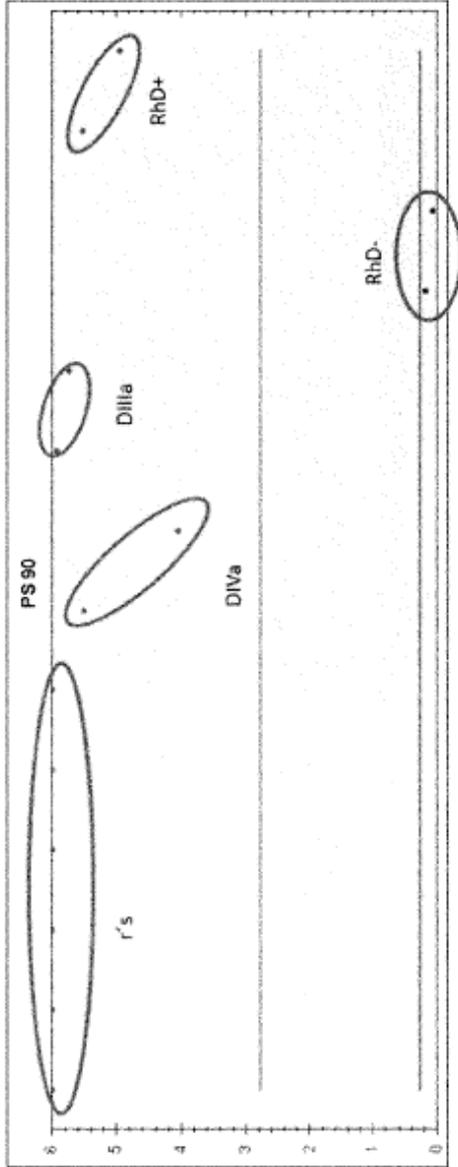


Figura 4



Solamente las muestras r's deberían ser positivas (por encima de la línea verde).
 Todos los demás (DIVa, Dilla, RhD+ y RhD-) deberían ser negativos (por debajo de la línea roja).

F_IDT_1/4_BCGEN693.1	r's
F_IDT_1/4_BCGEN693.2	r's
F_IDT_1/4_BGG-10-1423.1	r's,RHD+
F_IDT_1/4_BGG-10-1423.2	r's,RHD+
F_IDT_1/4_BGG-10-1395.1	r'shemizygous
F_IDT_1/4_BGG-10-1395.2	r'shemizygous
IDT_1/4_BCC106.1	DIVa-2
IDT_1/4_BCC106.2	DIVa-2
IDT_1/4_BCGEN6132.1	Dilla
IDT_1/4_BCGEN6132.2	Dilla
IDT_1/4_N414706.1	RHD-
IDT_1/4_N414706.2	RHD-
IDT_1/4_N422641.1	RHD+
IDT_1/4_N422641.2	RHD+

Figura 5

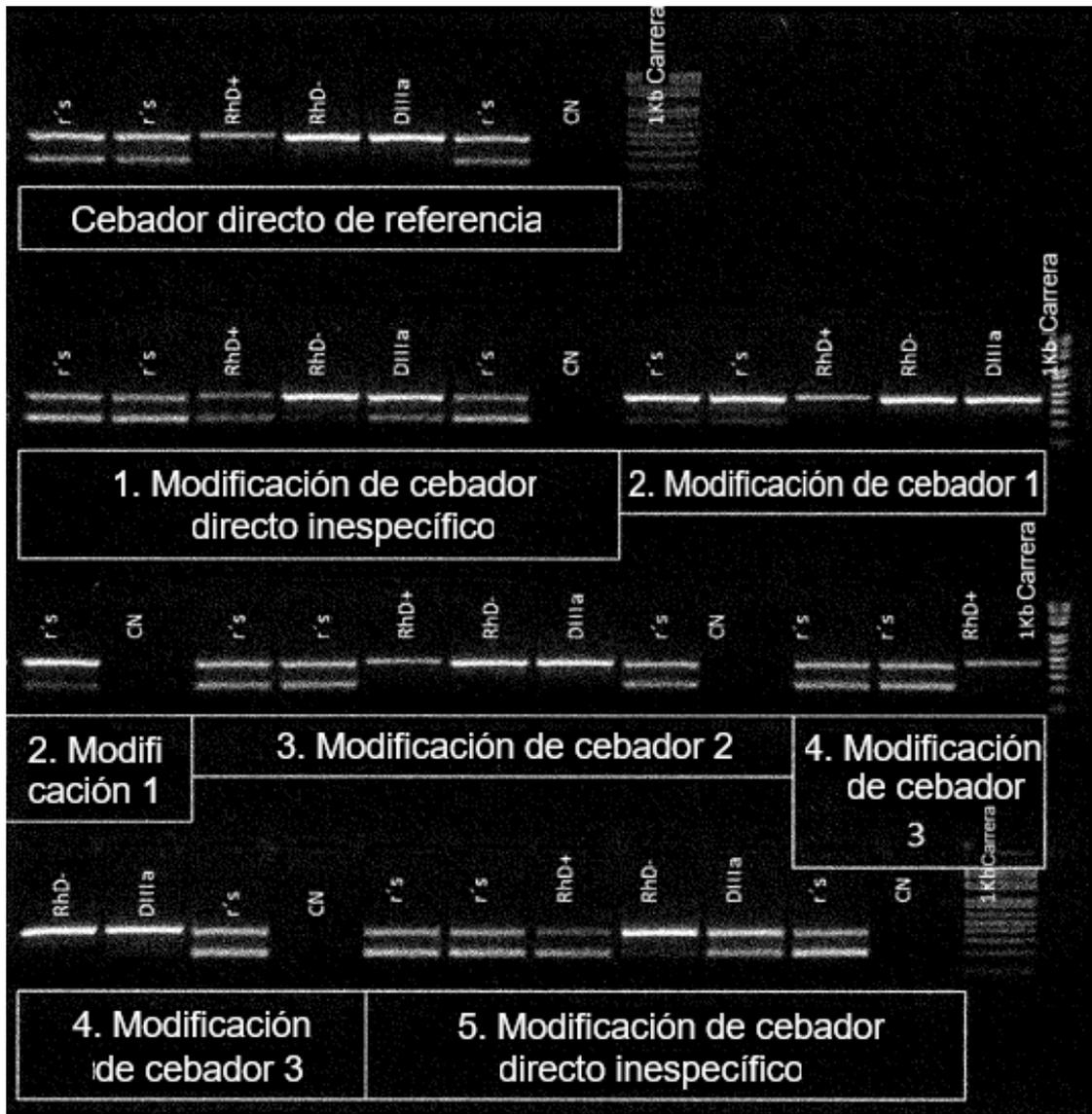


Figura 6

ES 2 674 518 T3

	3010	3020	3030	3040	3050
RHD	TTATTCCCAA	GGCAAATATG	GAAATTTGAT	CATGTACTAA	TCATAATAAA
RHCE*ceG.....	...A.G....C....
r'sA.....	...G.A....C....
DIVaA.....	...G.A....A....
DIIIaA.....	...G.A....A....
#425A.....	...G.A....A....
	3060	3070	3080	3090	3100
RHD	GCTGGATTCT	CTTTAAGAGA	TTGAGAAATT	AAAAGGCCAA	AGCTGATATA
RHCE*ceA
r'sG
DIVaA
DIIIaA
#425G
	3110	3120	3130	3140	3150
RHD	TCATGTTTAG	TTATATTGTG	AGTCTTATAA	GAAGCTGGGA	GGCAACCCCA
RHCE*ceC....
r'sT....
DIVaT....
DIIIaT....
#425T....
	3160	3170	3180	3190	3200
RHD	TTAACTCACC	AGAATACAGA	ACTCAGTCTC	ACAACTTAGA	TATAATTCCT
RHCE*ceA.
r'sA.
DIVaG.
DIIIaG.
#425G.
	3210	3220	3230	3240	3250
RHD	CTCAAACCTT	TTCTCAAAG	ATTAAATTCT	GAAAATAATC	TTGTGATTAA
RHCE*ce
r's
DIVa	A.....
DIIIa	A.....
#425	A.....
RHD	(SEQ ID NO: 29)				
RHCE*ce	(SEQ ID NO: 30)				
r's	(SEQ ID NO: 31)				
DIVa	(SEQ ID NO: 29)				
DIIIa	(SEQ ID NO: 29)				
#425	(SEQ ID NO: 32)				

Figura 7