

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 325**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/215** (2006.01)

**C07K 14/165** (2006.01)

**C12N 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2015 PCT/US2015/019713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15138455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2015 E 15712230 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 3116539**

54 Título: **Vacunas contra el virus de la diarrea epidémica porcina y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**11.03.2014 US 201461951439 P**

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

**28.02.2019**

73 Titular/es:

**REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA  
(100.0%)  
600 McNamara Alumni Center 200 Oak Street S.E.  
Minneapolis, MN 55455, US**

72 Inventor/es:

**MARTHALER, DOUGLAS y  
ROSSOW, KURT**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 702 325 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**

Vacunas contra el virus de la diarrea epidémica porcina y métodos de uso de las mismas

5 **SOLICITUD RELACIONADA**

Esta solicitud reclama prioridad según 35 U.S.C 119 (e) al número de serie provisional de EE. UU. 61/951.439 presentada el 11 de marzo de 2014.

10 **LISTADO DE SECUENCIAS**

La presente solicitud contiene un Listado de secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato ASCII. Dicha copia ASCII, creada el martes, 24 de febrero de 2015, se denomina 09531.389WO1\_SL.txt y tiene un tamaño de 76.617 bytes.

15

**Antecedentes de la invención**

El virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV, por sus siglas en inglés) es un coronavirus que infecta las células que recubren el intestino delgado de un cerdo, causando diarrea epidémica porcina, una condición de diarrea grave y deshidratación. Por lo general, causa enfermedad en los cerdos más viejos, ocasionando pérdida de peso, pero es una enfermedad grave en los lechones recién nacidos, generalmente letal a los pocos días de contraer el virus. El PEDV se descubrió por primera vez en Europa, pero se ha vuelto cada vez más problemático en países asiáticos, como Corea, China, Japón, Filipinas y Tailandia. También se ha extendido a América del Norte en 2013, y (Stevenson, et al., Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 25(5) 649-654, 2013). el PEDV tiene una carga económica sustancial dado que es altamente infeccioso, lo que da como resultado una importante morbilidad y mortalidad en los lechones y se asocia con un aumento en los costes de vacunación y desinfección. (Song, et al., Virus Genes, 44(2): 167-175, 2012). La información sobre la eficacia oral de la cepa PEDV DR13 atenuada de células Vero se encuentra en Song et al. (Research in Veterinary Science 82(1), 134-140, 2006). Meng et al. (PLOS ONE 8 (3), e57468, 2013) proporciona información sobre la eficacia y la inmunogenicidad de los plásmidos de ADN recombinante que expresan genes spike de PEDV. En el documento CN 102 399 806 A se describe un gen de fusión S1 de diarrea epidémica porcina y una proteína de fusión codificada de este modo.

20

25

30

No existe una vacuna conocida para prevenir la infección por PEDV. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad importante y continua de medios eficaces para prevenir o mejorar las infecciones por PEDV.

35

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una composición que comprende un PEDV o una proteína S1 de PEDV, y un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable en el que el PEDV tiene al menos un 99% de identidad con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2, y la proteína S1 de PEDV tiene al menos un 99% de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4, respectivamente. La composición se puede usar como una vacuna, y en métodos de vacunación, eficaces para inmunizar a un cerdo susceptible contra el Virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV). En determinadas realizaciones, la vacuna contiene una cantidad inmunogénica de PEDV en combinación con un vehículo no tóxico y fisiológicamente aceptable. En determinadas realizaciones, la vacuna contiene una cantidad inmunogénica de una proteína S1 de PEDV (también llamada proteína "Spike"), o una variante de la misma, en combinación con un vehículo no tóxico fisiológicamente aceptable.

40

45

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende una primera composición inmunogénica que comprende el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) y un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable, en donde el PEDV tiene al menos un 99% de identidad (es decir, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9% o 100% ) con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2. En determinadas realizaciones, el PEDV tiene al menos un 99%, 99,9% o 99,99 % de identidad con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2. En determinadas realizaciones, el PEDV consiste en la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2.

50

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende una primera composición inmunogénica que comprende la proteína S1 del virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) y un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable, en donde la proteína S1 de PEDV tiene al menos un 99% de identidad (es decir, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9% o 100% ) con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4. En determinadas realizaciones, el PEDV tiene al menos un 99%, 99,9% o 99,99 % de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4. En determinadas realizaciones, la proteína S1 de PEDV consiste en la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.

55

60

En determinadas realizaciones, la composición comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un adyuvante inmunológico.

65

En determinadas realizaciones, la composición comprende la proteína PEDV o PEDVS1 conjugada o unida a un péptido no PEDV S1.

5 En determinadas realizaciones, la composición comprende la proteína PEDV o PEDVS1 conjugada o unida a un polisacárido.

En determinadas realizaciones, la composición comprende adicionalmente una segunda composición inmunogénica.

10 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona la composición para su uso en un método para proteger un cerdo susceptible contra la infección por el virus de diarrea epidémica porcina (PEDV) que comprende administrar al cerdo una cantidad eficaz de una composición descrita anteriormente. En determinadas realizaciones, la composición se administra por vía intramuscular, intradérmica, por suministro subcutáneo o por vía de una superficie mucosa. En determinadas realizaciones, la composición se administra por ingestión oral. En determinadas realizaciones, la composición se administra por vía intranasal.

15 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende un casete de expresión que comprende un promotor y una secuencia que codifica la proteína S1 del Virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV), en donde la proteína S1 de PEDV tiene al menos un 99% de identidad (es decir, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9% o 100% ) con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4. En determinadas realizaciones, el PEDV tiene al menos un 99%, 99,9% o 99,99 % de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4. En determinadas realizaciones, la proteína S1 de PEDV consiste en la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.

#### 25 Breve descripción de las figuras

**La Figura 1** proporciona la secuencia USA/Indiana 12.83/2013 (SEQ ID NO: 1).

**La Figura 2** proporciona la USA/Iowa23.57/2013 (SEQ ID NO:2).

**La Figura 3** proporciona la USA.Indiana12.83.2013 (SEQ ID NO: 3).

**La Figura 4** proporciona la USA.Iowa23.57.2013 (SEQ ID NO: 4).

#### 30 Descripción detallada de la invención

##### Ácidos Nucleicos

35 La presente descripción proporciona ácidos nucleicos que codifican porciones o la totalidad de PEDV o de la proteína S1 de PEDV. La expresión "ácido nucleico" se refiere al ácido desoxirribonucleico (ADN) o al ácido ribonucleico (ARN) y polímeros de los mismos, ya sea en forma de cadena sencilla o doble, compuestos de monómeros (nucleótidos) que contienen un azúcar, fosfato y una base que puede ser una purina o una pirimidina. A menos que esté específicamente limitado, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y se metabolizan de manera similar a los nucleótidos de origen natural. Salvo que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico concreta abarca también variantes modificadas de forma conservativa de las mismas (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como la secuencia explícitamente indicada. Específicamente, las sustituciones de codones degenerados pueden lograrse generando secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) está sustituida con restos de base mixta y/o desoxiinosina. Un "fragmento de ácido nucleico" es una porción de una molécula de ácido nucleico dada.

50 Los términos "polinucleótido", "ácido nucleico" y "fragmento de ácido nucleico" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos abarcan nucleótidos conectados por enlaces fosfodiéster. Un "polinucleótido" puede ser un polímero de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN) que es monocatenario o bicatenario, que opcionalmente contiene bases de nucleótidos sintéticas, no naturales o alteradas. Un polinucleótido en forma de un polímero de ADN puede comprender uno o más segmentos de ADNc, ADN genómico, ADN sintético o mezclas de los mismos. Las bases de nucleótidos se indican en el presente documento mediante un código de una sola letra: adenina (A), guanina (G), timina (T), citosina (C), inosina (I) y uracilo (U). A menos que esté específicamente limitado, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y se metabolizan de manera similar a los nucleótidos de origen natural. Salvo que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico concreta abarca también implícitamente variantes modificadas de forma conservativa de las mismas (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias así como la secuencia explícitamente indicada. Específicamente, las sustituciones de codones degenerados pueden lograrse generando secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) está sustituida con restos de base mixta y/o desoxiinosina.

65 Una "secuencia de nucleótidos" es un polímero de ADN o ARN que puede ser monocatenario o bicatenario, que contiene opcionalmente bases de nucleótidos sintéticas, no naturales o alteradas capaces de incorporarse en polímeros de ADN o ARN. Las expresiones "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico", "fragmento de ácido

nucleico", "secuencia o segmento de ácido nucleico", o "polinucleótido" se usan indistintamente y también se puede usar indistintamente con gen, ADNc, ADN y ARN codificados por un gen.

5 La divulgación abarca composiciones de ácido nucleico aisladas o sustancialmente purificadas. En el ámbito de la presente invención, una molécula de ADN o molécula de ARN "aislada" o "purificada" es una molécula de ADN o molécula de ARN que existe aparte de su entorno nativo y, por lo tanto, no es un producto de la naturaleza. Una molécula de ADN o una molécula de ARN aislada puede existir en una forma purificada o puede existir en un entorno no nativo tal como, por ejemplo, una célula hospedadora transgénica. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico "aislada" o "purificada" o una parte biológicamente activa de la misma, está sustancialmente libre de otro material celular o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas recombinantes, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza químicamente. En un ejemplo, un ácido nucleico "aislado" está libre de secuencias que naturalmente flanquean el ácido nucleico (es decir, las secuencias ubicadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del cual deriva el ácido nucleico. La presente divulgación también abarca fragmentos y variantes de las secuencias de nucleótidos divulgadas. Por "fragmento" o "porción" se entiende una longitud total o menor que la longitud total de la secuencia de nucleótidos.

20 "De origen natural", "nativo", o "tipo silvestre" se usa para describir un objeto que se puede encontrar en la naturaleza como algo distinto de lo que se produce artificialmente. Por ejemplo, una secuencia de proteína o nucleótido presente en un organismo (incluido un virus), que se puede aislar de una fuente en la naturaleza y que no se ha sido modificado intencionalmente por una persona en el laboratorio, es de origen natural.

"Genoma" se refiere al material genético completo de un organismo.

25 "Identidad", como se conoce en la técnica, es una relación entre dos o más secuencias de polipéptidos o dos o más secuencias de polinucleótidos, según se determina comparando las secuencias. En la técnica, "identidad" también significa el grado de relación de secuencia entre secuencias de polipéptidos o de polinucleótidos, según sea el caso, como se determina por la coincidencia entre las cadenas de tales secuencias. La "identidad" y la "similitud" se pueden calcular fácilmente mediante métodos conocidos, incluidos, pero sin limitación, los descritos en (Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, Nueva York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, Nueva York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., y Griffin, H. G., eds., Humana Press, Nueva Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, Nueva York, 1991; y Carillo, H., y Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988). Los métodos preferidos para determinar la identidad están diseñados para dar la mayor coincidencia entre las secuencias probadas. Los métodos para determinar la identidad y la similitud se codifican en programas informáticos disponibles al público. Los métodos de programas informáticos preferidos para determinar la identidad y la similitud entre dos secuencias incluyen, pero sin limitación, el paquete de programas GCG (Devereux, J., et al. 1984), BLASTP, BLASTN y FASTA (Altschul, S. F., et al., 1990. El programa BLASTX está disponible públicamente en NCBI y otras fuentes (Manual BLAST, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul, S., et al., 1990). También se puede usar el bien conocido algoritmo Smith Waterman para determinar la identidad.

45 Las moléculas de ácido nucleico que codifican las variantes de secuencia de aminoácidos de una proteína S1 de PEDV se preparan mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, aislamiento de una fuente natural (en el caso de variantes de secuencia de aminoácidos de origen natural) o preparación mediante mutagénesis mediada por oligonucleótido (o dirigida al sitio), mutagénesis por PCR y mutagénesis en casete de una variante preparada anteriormente o una versión no variante de la proteína S1 de PEDV.

## 50 Promotores

"Promotor" se refiere a una secuencia de nucleótidos, generalmente cadena arriba (5') a su secuencia codificante, que controla la expresión de la secuencia codificante al proporcionar el reconocimiento de la ARN polimerasa y otros factores necesarios para la transcripción adecuada. "Promotor" incluye un promotor mínimo que es una secuencia corta de ADN compuesta de una caja TATA y otras secuencias que sirven para especificar el sitio de inicio de la transcripción, al que se agregan elementos reguladores para el control de la expresión. "Promotor" también se refiere a una secuencia de nucleótidos que incluye un promotor mínimo más elementos reguladores que son capaces de controlar la expresión de una secuencia codificante o ARN funcional. Este tipo de secuencia promotora consiste en elementos cadena arriba proximales y más distales, los últimos elementos a menudo denominados potenciadores. Por consiguiente, un "potenciador" es una secuencia de ADN que puede estimular la actividad del promotor y puede ser un elemento innato del promotor o un elemento heterólogo insertado para potenciar el nivel o la especificidad tisular de un promotor. Es capaz de operar en ambas orientaciones (normal o invertida), y puede funcionar incluso cuando se mueve cadena arriba o cadena abajo desde el promotor. Tanto los potenciadores como otros elementos promotores cadena arriba se unen a proteínas de unión a ADN específicas de secuencia que median sus efectos. Los promotores pueden derivar en su totalidad de un gen nativo, o estar compuestos de diferentes elementos derivados de diferentes promotores encontrados en la naturaleza, o incluso estar compuestos

por segmentos de ADN sintético. Un promotor también puede contener secuencias de ADN que están implicadas en la unión de factores proteicos que controlan la eficacia del inicio de la transcripción en respuesta a condiciones fisiológicas o de desarrollo. Se proporciona un análisis general de los promotores en la Patente de Estados Unidos N° 7.501.129.

5 La divulgación abarca composiciones de ácido nucleico aisladas o sustancialmente purificadas. En el ámbito de la presente invención, una molécula de ADN o molécula de ARN "aislada" o "purificada" es una molécula de ADN o molécula de ARN que existe aparte de su entorno nativo y, por lo tanto, no es un producto de la naturaleza. Una molécula de ADN o una molécula de ARN aislada puede existir en una forma purificada o puede existir en un entorno no nativo tal como, por ejemplo, una célula hospedadora transgénica. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico "aislada" o "purificada" o una parte biológicamente activa de la misma, está sustancialmente libre de otro material celular o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas recombinantes, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza químicamente. En un ejemplo, un ácido nucleico "aislado" está libre de secuencias que naturalmente flanquean el ácido nucleico (es decir, las secuencias ubicadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del cual deriva el ácido nucleico. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico aislada puede contener menos de aproximadamente 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0,5 kb, o 0,1 kb de secuencias de nucleótidos que flanquean de manera natural la molécula de ácido nucleico en el ADN genómico de la célula de la cual deriva el ácido nucleico. La presente divulgación también abarca fragmentos y variantes de las secuencias de nucleótidos divulgadas. Por "fragmento" o "porción" se entiende una longitud total o menor que la longitud total de la secuencia de nucleótidos.

"De origen natural", "nativo", o "tipo silvestre" se usa para describir un objeto que se puede encontrar en la naturaleza como algo distinto de lo que se produce artificialmente. Por ejemplo, una secuencia de proteína o nucleótido presente en un organismo (incluido un virus), que se puede aislar de una fuente en la naturaleza y que no se ha sido modificado intencionalmente por una persona en el laboratorio, es de origen natural.

La presente divulgación también proporciona vectores y casetes de expresión que contienen los promotores descritos anteriormente. Un "vector" se define para incluir, *entre otros*, cualquier vector viral, así como cualquier plásmido, cósmido, fago o vector binario en forma lineal o circular de cadena doble o sencilla que puede o no ser auto-transmisible o movilizable y que puede transformar el hospedador procarionta o eucariota, ya sea por integración en el genoma celular o por existir extracromosómicamente (por ejemplo, plásmido replicante autónomo con un origen de replicación).

Los ácidos nucleicos que codifican composiciones terapéuticas pueden modificarse genéticamente en un vector utilizando técnicas de ligación convencionales, como las descritas en Sambrook y Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press Cold Spring Harbor, NY (2001). Por ejemplo, las ligaciones se pueden lograr en Tris-Cl 20 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 10 mM, BSA 33 µg/ml, NaCl 10 mM-50 mM y ATP 40 µM, 0,01-0,02 (Weiss) unidades de ADN ligasa de T4 a 0 °C (para la ligación del "extremo pegajoso") o ATP 1 mM, 0,3-0,6 (Weiss) unidades de ADN ligasa de T4 a 14 °C (para la ligación del "extremo romo"). Las ligaciones intermoleculares del "extremo pegajoso" se realizan generalmente en concentraciones de ADN de 30-100 µg/ml (concentración final total de 5-100 nM).

La presente divulgación también proporciona un vector que contiene un casete de expresión que comprende un promotor unido operativamente a una secuencia diana (por ejemplo, proteína S1 de PEDV) para la producción de vacuna. "Casete de expresión" como se usa en el presente documento significa una secuencia de ácido nucleico capaz de dirigir la expresión de una secuencia de nucleótidos particular en una célula hospedadora apropiada, que incluye un promotor unido operativamente a la secuencia de nucleótidos de interés que puede estar operativamente unida a señales de terminación. La región codificante normalmente codifica un ARN funcional de interés, por ejemplo, una molécula de ARNi. El casete de expresión que incluye la secuencia de nucleótidos de interés puede ser quimérico.

"Unido operativamente" se refiere a la asociación de secuencias de ácido nucleico o de aminoácidos en un solo fragmento molecular, de modo que la función de una de las secuencias se ve afectada por la otra. Por ejemplo, se dice que una secuencia de ADN reguladora está "unida operativamente a" o "asociada con" una secuencia de ADN que codifica un ARN o un polipéptido si las dos secuencias están situadas de tal manera que la secuencia de ADN reguladora afecta a la expresión de la secuencia de ADN codificante (es decir, que la secuencia codificante o ARN funcional está bajo el control transcripcional del promotor). Las secuencias codificantes pueden estar unidas operativamente a secuencias reguladoras en orientación sentido o antisentido. El ácido nucleico está "unido operativamente" cuando se coloca en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. En general, "operativamente unido" significa que las secuencias de ADN que se unen son contiguas. Sin embargo, los potenciadores no tienen que ser contiguos. La unión se logra mediante ligación en sitios de restricción convenientes. Si tales sitios no existen, los adaptadores o enlazadores de oligonucleótidos sintéticos se utilizan de acuerdo con la práctica convencional. Adicionalmente, las copias múltiples del ácido nucleico que codifican las enzimas pueden unirse entre sí en el vector de expresión. Tales múltiples ácidos nucleicos pueden encontrarse separados por enlazadores.

"Expresión" se refiere a la transcripción y/o traducción de un gen endógeno o un transgén en las células. Por ejemplo, en el caso de construcciones antisentido, la expresión puede referirse a la transcripción del ADN antisentido solamente. Además, expresión se refiere a la transcripción y acumulación estable de ARN codificante (ARNm) o ARN funcional. Expresión también puede referirse a la producción de proteínas.

5 "Casete de expresión" como se usa en el presente documento significa una secuencia de ADN capaz de dirigir la expresión de una secuencia de nucleótidos particular en una célula hospedadora apropiada, que comprende un promotor unido operativamente a la secuencia de nucleótidos de interés que está operativamente unida a señales de terminación. También comprende típicamente secuencias requeridas para la traducción apropiada de la secuencia de nucleótidos. La región codificante normalmente codifica una proteína de interés, pero también puede codificar un ARN funcional de interés, por ejemplo, un ARN antisentido o un ARN no traducido, en la dirección sentido o antisentido. El casete de expresión que comprende la secuencia de nucleótidos de interés puede ser quimérico, lo que significa que al menos uno de sus componentes es heterólogo con respecto a al menos uno de sus otros componentes. El casete de expresión también puede ser de origen natural, pero se ha obtenido en una forma recombinante útil para la expresión heteróloga. Dichos casetes de expresión comprenderán la región de iniciación de la transcripción unida a una secuencia de nucleótidos de interés. Dicho casete de expresión se proporciona con una pluralidad de sitios de restricción para la inserción del gen de interés bajo la regulación transcripcional de las regiones reguladoras. El casete de expresión puede contener adicionalmente genes marcadores seleccionables.

20 La presente divulgación también proporciona una célula de mamífero que contiene un vector descrito en el presente documento.

#### Proteínas

25 La proteína S1 de PEDV puede conjugarse o unirse a otro péptido o a un polisacárido. Por ejemplo, pueden emplearse proteínas inmunogénicas bien conocidas en la técnica, también conocidas como "transportadores". Las proteínas inmunogénicas útiles incluyen hemocianina de lapa californiana (KLH), albúmina de suero bovino (BSA), ovoalbúmina, albúmina de suero humano, gamma globulina humana, inmunoglobulina G de pollo y gamma globulina bovina. Los polisacáridos inmunogénicos útiles incluyen polisacáridos de otros patógenos, como los que son eficaces como vacunas. Los polisacáridos o proteínas inmunogénicos de otros patógenos se pueden conjugar, unir o mezclar con la proteína S1 de PEDV.

Los términos "proteína", "péptido" y "polipéptido" se usan indistintamente en el presente documento.

35 El término "aminoácido" incluye los residuos de los aminoácidos naturales (por ejemplo, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val) en formas estereoisoméricas dextrorrotatorias o levorrotatorias, así como aminoácidos no naturales (por ejemplo, fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, hidroxiprolina y gamma-carboxiglutamato; ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, 1,2,3,4, ácido tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, citrulina, alfa-metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina y tert butilglicina). El término también comprende aminoácidos naturales y no naturales (estereoisómeros dextrorrotatorios y levorrotatorios) que llevan un grupo protector de amino convencional (por ejemplo, acetilo o benciloxicarbonilo), así como aminoácidos naturales y no naturales protegidos en el término carboxi (por ejemplo, como un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) éster o amida de alquilo, fenilo o bencilo; o como una amida de α-metilbencilo). otros grupos protectores de amino y carboxi adecuados son conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Greene, T.W.; Wutz, P.G.M., Protecting Groups In Organic Synthesis; Segunda Edición, 1991, Nueva York, John Wiley & sons, Inc, y documentos citados en el mismo). Un aminoácido se puede unir al resto de un compuesto a través del extremo carboxi, del extremo amino, o a través de cualquier otro punto de unión conveniente, tal como, por ejemplo, a través del azufre de la cisteína.

50 La divulgación también abarca composiciones de proteínas aisladas o sustancialmente purificadas. En el ámbito de la presente invención, un polipéptido "aislado" o "purificado" es un polipéptido que existe aparte de su entorno nativo y, por lo tanto, no es un producto de la naturaleza. Un polipéptido puede existir en una forma purificada o puede existir en un entorno no nativo tal como, por ejemplo, una célula hospedadora transgénica. Por ejemplo, una proteína "aislada" o "purificada" o una parte biológicamente activa de la misma, está sustancialmente libre de otro material celular o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas recombinantes, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza químicamente. Una proteína que está sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de proteína o polipéptido que tienen menos de aproximadamente el 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, (por peso seco) de proteína contaminante. Cuando la proteína divulgada, o una porción biológicamente activa de la misma, se produce de forma recombinante, el medio de cultivo representa preferentemente menos de aproximadamente el 30%, 20 %, el 10% o el 5% (en peso seco) de precursores químicos o productos químicos no de proteína de interés. También se incluyen, en la presente divulgación, los fragmentos y variantes de las proteínas divulgadas o proteínas de longitud parcial codificadas de este modo. Por "fragmento" o "porción" se entiende una longitud total o menor que la longitud total de la secuencia de aminoácidos de, un polipéptido o proteína.

65 Una "variante" de una molécula es una secuencia que es sustancialmente similar a la secuencia de la molécula

nativa.

"Aislado" significa alterado o eliminado del estado natural. Por ejemplo, un ácido nucleico o un péptido naturalmente presente en un animal vivo no está "aislado", pero el mismo ácido nucleico o péptido parcialmente o completamente separado de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislado". Una molécula de ácido nucleico o proteína aislada puede existir en forma purificada o puede existir en un entorno no nativo tal como, por ejemplo, una célula hospedadora. A menos que se especifique de otro modo en el presente documento, las proteínas, los complejos de viriones, los anticuerpos y otras moléculas biológicas divulgadas en el presente documento se aíslan o pueden aislarse.

El término "identidad sustancial" en el contexto de un péptido indica que un péptido comprende una secuencia con al menos el 70%, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, el 78 % o el 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, el 88 % o el 89 %, al menos el 90 %, 91 %, 92 %, el 93 %, o el 94 %, o el 95 %, 96 %, 97 %, el 98 % o el 99 %, de identidad de secuencia a una secuencia de referencia sobre una ventana de comparación especificada. La alineación óptima se realiza utilizando el algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970). Una indicación de que dos secuencias de péptidos son sustancialmente idénticas es que un péptido es inmunológicamente reactivo con anticuerpos generados contra el segundo péptido. Por lo tanto, un péptido es sustancialmente idéntico a un segundo péptido, por ejemplo, cuando los dos péptidos difieren solo por una sustitución conservativa.

#### Adyuvantes

El término "adyuvante", como se usa en el presente documento, se refiere a estimuladores no específicos de la respuesta inmunitaria o sustancias que permiten la generación de un depósito en el hospedador, que cuando se combina con la vacuna y la composición farmacéutica, respectivamente, de la presente invención, puede proporcionar una respuesta inmunitaria aún más mejorada. Las vacunas comúnmente contienen dos componentes: antígeno (por ejemplo, proteína S1 de PEDV o PEDV) y adyuvante. El antígeno es la estructura molecular codificada por el patógeno o tumor contra el cual se dirige la respuesta inmunitaria. Para activar una respuesta inmunitaria específica de antígeno, el antígeno debe presentarse en el microentorno inmunoestimulador apropiado. Los adyuvantes pueden establecer dichos microentornos al estimular la producción de moléculas inmunoactivadoras, como las citoquinas proinflamatorias. La eficacia de la vacuna depende de los tipos de antígeno y adyuvante y de cómo se administran. Lograr el equilibrio correcto entre estos componentes es importante para obtener el resultado inmunológico deseado.

Las composiciones inmunogénicas como se describen en el presente documento también comprenden, en determinadas realizaciones, uno o más adyuvantes. Un adyuvante es una sustancia que potencia la respuesta inmunitaria cuando se administra junto con un inmunógeno o antígeno. Se ha demostrado que varias citoquinas o linfoquinas tienen actividad moduladora inmunitaria y, por lo tanto, son útiles como adyuvantes, que incluyen, pero sin limitación, las interleucinas 1- $\alpha$ , 1- $\beta$ , 2, 4, 5, 6, 7, 8 y 10, 12 (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.723.127), 13, 14, 15, 16, 17 y 18 (y sus formas mutantes); los interferones- $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ; factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)(véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.078.996 y número de acceso ATCC 39.900); factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); y los factores de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$ . Todavía otros adyuvantes que son útiles con las composiciones inmunogénicas descritas en el presente documento incluyen quimioquinas, que incluyen sin limitación, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1  $\beta$  y RANTES; moléculas de adhesión, tal como una selectina, por ejemplo, L-selectina, P-selectina y E-selectina; moléculas parecidas a la mucina, por ejemplo, CD34, GlyCAM-1 y MadCAM-1; un miembro de la familia de integrinas como LFA-1, VLA-1, Mac-1 y p150.95; un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas como PECAM, ICAM, por ejemplo, ICAM-1, ICAM-2 y ICAM-3, CD2 y LFA-3; moléculas coestimuladoras tales como CD40 y CD40L; factores de crecimiento que incluyen el factor de crecimiento vascular, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, B7.2, PDGF, BL-1 y factor de crecimiento endotelial vascular; moléculas receptoras que incluyen Fas, receptor de TNF, Flt, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DR5, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2 y DR6; y caspasa (ICE).

Otros adyuvantes incluyen muramil péptidos, tales como N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanina-2- (1'-2 'dipalmitoil-sn- glicero-3-hidroxifosforiloxi) -etilamina (MTP-PE); emulsiones de aceite en agua, tal como MF59 (Pat. de Estados Unidos n.º 6.299.884) (que contiene un 5% de escualeno, un 0,5% de Tween 80 y un 0,5% de Span 85 (que contiene opcionalmente varias cantidades de MTP-PE) formulado en partículas submicrónicas utilizando un microfluidizador como el modelo 110Y microfluidizer (Microfluidics, Newton, MA)) y SAF (que contiene 10% de escualeno, 0,4% de Tween 80, 5% de polímero bloqueado con pluronic L121, y thr-MDP, microfluidizados en una emulsión submicrónica o agitados con vórtex para generar una emulsión de mayor tamaño de partícula); sales de aluminio (alumbre), tales como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio; Amphigen; Avridine; L121/escualeno; D-lactida-polilactida/glucósido; polioles plurónicos; Bordetella inactivada; saponinas, tales como Stimulon™ QS-21 (Antigenics, Framingham, MA.), descritas en la patente de Estados Unidos N.º 5.057.540, ISCOMATRIX (CSL Limited, Parkville, Australia), descrito en la patente de Estados Unidos N.º 5.254.339, y complejos inmunoestimulantes (ISCOMS); Mycobacterium tuberculosis; lipopolisacáridos

bacterianos; polinucleótidos sintéticos tales como oligonucleótidos que contienen un motivo CpG (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.207.646); IC-31 (Intercell AG, Vienna, Austria), descritos en las patentes europeas números 1.296.713 y 1.326.634; una toxina pertussis (PT) o mutante de la misma, una toxina del cólera o un mutante de la misma (por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 7.285.281, 7.332.174, 7.361.355 y 7.384.640); o una toxina termolábil (LT) de *E. coli* o mutante de la misma, particularmente LT-K63, LT-R72 (por ejemplo, las patentes de EE. UU. números 6.149.919, 7.115.730 y 7.291.588).

Los adyuvantes adecuados utilizados para potenciar una respuesta inmunitaria incluyen además, sin limitación, MPL<sup>TM</sup> (monofosforil lípido A 3-O-desacilado, Corixa, Hamilton, MT), que se describe en la Patente de EE. UU. N.º 4.912.094. También son adecuados para su uso como adyuvantes los análogos de lípido A sintéticos o compuestos de fosfato de aminoalquil glucosamina (AGP), o derivados o análogos de los mismos, que están disponibles en Corixa (Hamilton, MT), y que se describen en la patente de EE.UU. N.º 6.113.918. Uno de estos AGP es el 2-[(R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino] etil 2-desoxi-4-O-fosfono-3-O-[(R)-3-tetradecanoiltoxitetradecanoilo]-2-[(R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilo-amino]-bD-glucopiranosido, que también se conoce como 529 (anteriormente conocido como RC529). Este adyuvante 529 se formula como una forma acuosa (AF) o como una emulsión estable (SE).

Los adyuvantes adecuados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos, por ejemplo, hexadecilamina, octadecilamina, lisolecitina, bromuro de dimetildioctadecilamonio, N,N-dioctadecil-N'-N-bis(2-hidroxiethyl-propano di-amina), metoxihexadecilglicerol y polioles plurónicos; polianiones, por ejemplo, pirano, sulfato de dextrano, poli IC, ácido poliacrílico, carbopol; péptidos, por ejemplo, muramil dipéptido, MPL, aimetilglicina, tuftsín, emulsiones de aceite, alumbre y mezclas de los mismos. Otros adyuvantes potenciales incluyen las subunidades peptídicas B de la toxina termolábil de *E. coli* o de la toxina del cólera. McGhee, J.R., et al., "On vaccine development," Sem. Hematol., 30:3-15 (1993). Finalmente, el producto inmunogénico puede incorporarse en liposomas para su uso en una formulación de vacuna, o puede conjugarse con proteínas tales como la hemocianina de lapa californiana (KLH) o la albúmina de suero humano (HSA) u otros polímeros.

#### Vacunas de la invención

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de la invención que pueden usarse como vacunas para proteger a mamíferos contra o para tratar una infección por PEDV.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente terapéutico" o "complejo terapéutico" se refiere a cualquier agente o material que tenga un efecto beneficioso en el receptor mamífero. Por lo tanto, "agente terapéutico" abarca moléculas tanto terapéuticas como profilácticas que tienen componentes de ácido nucleico o proteína.

Para preparar una vacuna, el PEDV o la proteína S1 de PEDV se puede aislar, liofilizar y estabilizar. El PEDV o la proteína S1 de PEDV puede, a continuación, ajustarse a una concentración apropiada, opcionalmente combinada con un adyuvante de vacuna adecuado y empaquetarse para su uso.

En determinadas realizaciones, la composición de la presente invención comprende dos o más polipéptidos inmunogénicos. En determinadas realizaciones, uno o más polipéptidos se ajustan a una concentración apropiada y pueden formularse con cualquier adyuvante adecuado, diluyente, transportador farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos. Como se usa en el presente documento, la expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" pretende incluir todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, excipientes y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Se pueden usar vehículos fisiológicamente aceptables como transportadores y/o diluyentes. Se entiende que un vehículo farmacéuticamente aceptable designa un compuesto o una combinación de compuestos que entran en una composición farmacéutica o inmunogénica que no causa efectos secundarios y que hace posible, por ejemplo, facilitar la administración del compuesto activo, para aumentar su vida y/o su eficacia en el cuerpo, para aumentar su solubilidad en solución o alternativamente para mejorar su conservación. Estos vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos y serán adaptados por los expertos en la materia de acuerdo con la naturaleza y el modo de administración del compuesto activo elegido. Estos incluyen, pero sin limitación, agua, solución de Ringer, un medio isotónico apropiado, glicerol, etanol y otros solventes convencionales, solución salina tamponada con fosfato y similares.

"Tratar" como se usa en el presente documento se refiere a mejorar al menos un síntoma de, curar y/o prevenir el desarrollo de una enfermedad o afección determinada.

"Antígeno" se refiere a una molécula capaz de unirse a un anticuerpo. Un antígeno es además capaz de ser reconocido por el sistema inmunitario y/o ser capaz de inducir una respuesta inmunitaria humoral y/o una respuesta inmunitaria celular que conduce a la activación de los linfocitos B y/o T. Un antígeno puede tener uno o más epítomos (epítomos de células B y/o T). Los antígenos como se usan en el presente documento también pueden ser mezclas de varios antígenos individuales. "Determinante antigénico" se refiere a la porción de un antígeno que es reconocida

específicamente por los linfocitos B o T. Los linfocitos B que responden a determinantes antigénicos producen anticuerpos, mientras que los linfocitos T responden a determinantes antigénicos mediante la proliferación y el establecimiento de funciones efectoras críticas para la mediación de la inmunidad celular y/o humoral.

5 Una "respuesta inmunitaria" se refiere a una respuesta inmunitaria humoral y/o una respuesta inmunitaria celular que conduce a la activación o proliferación de linfocitos B y/o T y/o células presentadoras de antígenos. En algunos casos, sin embargo, las respuestas inmunitarias pueden ser de baja intensidad y ser detectables solo cuando se usa al menos una sustancia de acuerdo con la invención. "Inmunogénico" se refiere a un agente utilizado para estimular el sistema inmunitario de un organismo vivo, de modo que una o más funciones del sistema inmunitario se incrementan y se dirigen hacia el agente inmunogénico. Un "polipéptido inmunogénico" es un polipéptido que  
10 provoca una respuesta inmunitaria celular y/o humoral, ya sea solo o vinculado a un transportador. Preferentemente, la célula presentadora de antígeno puede ser activada.

Una sustancia que "potencia" una respuesta inmunitaria se refiere a una sustancia en la que se observa una respuesta inmunitaria que es mayor o se intensifica o se desvía de cualquier manera con la adición de la sustancia cuando se compara con la misma respuesta inmunitaria medida sin la adición de la sustancia. Por ejemplo, la actividad lítica de las células T citotóxicas se puede medir, p. ej. utilizando un ensayo de liberación de <sup>51</sup>Cr, en muestras obtenidas con y sin el uso de la sustancia durante la inmunización. Se dice que la cantidad de la sustancia a la que se potencia la actividad lítica de CTL en comparación con la actividad lítica de CTL sin la sustancia es una  
15 cantidad suficiente para potenciar la respuesta inmunitaria del animal al antígeno. En determinadas realizaciones, la respuesta inmunitaria se potencia por un factor de al menos aproximadamente 2, tal como por un factor de aproximadamente 3 o más. La cantidad o el tipo de citoquinas secretadas también pueden alterarse. Como alternativa, se puede alterar la cantidad de anticuerpos inducidos o sus subclases.

25 Los términos "inmunizar" o "inmunización" o términos relacionados se refieren a conferir la capacidad de aumentar una respuesta inmunitaria sustancial (que comprende anticuerpos y/o inmunidad celular como el CTL efector) contra un antígeno o epítipo diana. Estos términos no requieren que se cree una inmunidad completa, sino que se produzca una respuesta inmunitaria que sea sustancialmente mayor que la de partida. Por ejemplo, se puede considerar que un mamífero está inmunizado contra un antígeno diana si la respuesta inmunitaria celular y/o  
30 humoral al antígeno diana se produce después de la aplicación de las composiciones de la invención.

El término "inmunoterapéutico" se refiere a una composición para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones. Más específicamente, el término se usa para referirse a un método de tratamiento en el que se genera una respuesta inmunitaria beneficiosa por vacunación o por transferencia de moléculas inmunitarias. Una "cantidad inmunológicamente eficaz" se refiere a una cantidad de una composición suficiente para inducir una respuesta  
35 inmunitaria en un individuo cuando se introduce en ese individuo. En el contexto de la inmunización activa, el término es sinónimo de "cantidad inmunogénicamente eficaz". La cantidad de una composición necesaria para ser inmunológicamente eficaz varía de acuerdo con muchos factores que incluyen la composición, la presencia de otros componentes en la composición, el antígeno, la ruta de inmunización, el individuo, el estado inmunitario o fisiológico anterior, etc.

El término "epítipo" se refiere a un elemento básico o una unidad más pequeña de reconocimiento por un anticuerpo individual o receptor de células T, y por lo tanto el dominio, región o estructura molecular particular a la que se une dicho anticuerpo o receptor de células T. Un antígeno puede consistir en numerosos epítipos, mientras que un hapteno, típicamente, posee pocos epítipos. Como se usa en el presente documento, "corresponde esencialmente a" se refiere a un epítipo que provocará una respuesta inmunológica al menos sustancialmente equivalente a la respuesta generada por el epítipo nativo. Una respuesta inmunológica a una composición o vacuna es el desarrollo en el hospedador de una respuesta inmunitaria celular y/o mediada por anticuerpos al polipéptido o vacuna de interés. Normalmente, dicha respuesta consiste en que el sujeto produce anticuerpos, células B, células T auxiliares,  
45 células T supresoras y/o células T citotóxicas dirigidas específicamente a un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. Las vacunas de la presente invención también pueden incluir cantidades eficaces de adyuvantes inmunológicos, que se sabe que potencian una respuesta inmunitaria. Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad necesaria o suficiente para lograr un efecto biológico deseado. Una cantidad eficaz de la composición sería la cantidad que logra este resultado seleccionado, y tal cantidad podría determinarse de manera rutinaria por un experto en la materia. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar una deficiencia del sistema inmunitario podría ser la cantidad necesaria para causar la activación del sistema inmunitario, lo que daría como resultado el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica para el antígeno tras la exposición al antígeno. El término es también sinónimo de "cantidad suficiente". La cantidad eficaz para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección a tratar, la composición particular a administrar,  
50 el tamaño del sujeto y/o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la materia puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de una composición particular de la presente invención sin necesidad de experimentación indebida.

65 Para inmunizar a un sujeto, la composición se administra por vía parenteral, generalmente mediante inyección intramuscular o subcutánea en un vehículo apropiado. Sin embargo, también son aceptables otros modos de administración, como la administración oral, intranasal o intradérmica.

Las formulaciones de vacunas contendrán una cantidad eficaz del principio activo en un vehículo, la cantidad eficaz se determinará fácilmente por un experto en la materia. El principio activo puede oscilar típicamente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 95% (p/p) de la composición, o incluso mayor o menor si es apropiado. La cantidad a administrar depende de factores tales como la edad, el peso y la condición física del sujeto animal o ser humano considerado para la vacunación. La cantidad también depende de la capacidad del sistema inmunitario del animal para sintetizar anticuerpos y del grado de protección deseado. Un experto en la materia puede establecer fácilmente las dosis eficaces a través de ensayos de rutina que establecen curvas de respuesta a la dosis. El sujeto se inmuniza mediante la administración del péptido de biofilm o un fragmento del mismo en una o más dosis. Se pueden administrar dosis múltiples según sea necesario para mantener un estado de inmunidad contra la bacteria de interés.

Las formulaciones intranasales pueden incluir vehículos que no causen irritación de la mucosa nasal ni alteren significativamente la función ciliar. Se pueden emplear diluyentes tales como agua, solución salina acuosa u otras sustancias conocidas con la presente invención. Las formulaciones nasales también pueden contener conservantes como, pero sin limitación, clorobutanol y cloruro de benzalconio. Puede estar presente un tensioactivo para potenciar la absorción de las proteínas del sujeto por la mucosa nasal.

Las preparaciones orales líquidas pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse secas en forma de comprimidos o un producto para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

Para preparar una vacuna, la composición purificada se puede aislar, liofilizar y estabilizar. La composición puede, a continuación, ajustarse a una concentración apropiada, opcionalmente combinada con un adyuvante de vacuna adecuado y empaquetarse para su uso.

#### Formulaciones y Métodos de Administración

De manera conveniente, se administra al sujeto una cantidad eficaz de virus, vacuna o composición terapéutica. La "cantidad eficaz" o la "cantidad terapéuticamente eficaz" se usan indistintamente en el presente documento, y se refieren a una cantidad de un compuesto, formulación, material o composición, tal como se describe en el presente documento como eficaz para lograr un resultado biológico particular. Dichos resultados pueden incluir, pero sin limitación, la inhibición de la infección por virus según se determine por cualquier medio adecuado en la técnica.

En particular, se puede administrar una cantidad de la vacuna para inmunizar al sujeto. Tal como se utiliza en el presente documento, "inmunización" o "vacunación" se usan indistintamente en el presente documento y están concebidos para la inmunización o vacunación profiláctica o terapéutica.

La vacuna, la composición terapéutica o el virus pueden administrarse por vía intramuscular, intradérmica o suministro subcutáneo. La vacuna, la composición terapéutica o el virus se pueden administrar a través de una superficie de la mucosa, como una superficie oral o intranasal. La vacuna, la composición terapéutica o el virus se pueden administrar mediante inyección intraesternal o mediante técnicas de infusión.

En determinadas realizaciones, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad. "Transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del (de los) principio(s) activo(s) y no es tóxico para el hospedador al que se administra.

Las vacunas y composiciones de la invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, es decir, oral, intranasal, intradérmica o parenteral, mediante vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por lo tanto, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente a los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 a aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de

dosificación eficaz.

Los comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante como el almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un transportador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y saborizante como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables o infusionables, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El transportador o vehículo líquido puede ser un medio de dispersión disolvente o líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede realizarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede facilitarse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones estériles filtradas previamente. Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, en general, será deseable administrarlos en la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un transportador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los transportadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como el talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los transportadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar ingredientes adicionales como fragancias o agentes antimicrobianos para optimizar las propiedades para un uso determinado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar desde compresas absorbentes, se pueden usar para impregnar vendajes y otros apósitos, o se pueden rociar sobre el área afectada utilizando pulverizadores de tipo bomba o aerosoles.

Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también pueden emplearse con transportadores líquidos para formar pastas, geles, pomadas, jabones y similares esparcibles, para aplicación directamente a la piel del usuario.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, tal como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones discretas poco espaciadas; tales como múltiples inhalaciones de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

Para inmunizar a un sujeto, la proteína S1 de PEDV o PEDV se administra por vía parenteral, generalmente mediante inyección intramuscular o subcutánea en un vehículo apropiado. Otros modos de administración, sin embargo, tales como la administración oral o intranasal, también son aceptables. Las formulaciones de vacunas contendrán una cantidad eficaz del principio activo en un vehículo.

5 Las formulaciones contendrán una cantidad eficaz del principio activo en un vehículo, la cantidad eficaz se determinará fácilmente por un experto en la materia. "Cantidad eficaz" pretende indicar significa la cantidad de un compuesto necesario o suficiente para lograr un efecto biológico deseado. El principio activo puede oscilar típicamente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 95% (p/p) de la composición, o incluso mayor o menor si es apropiado. La cantidad para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la gravedad de la afección. La cantidad a administrar depende de factores tales como la edad, peso y condición física del animal considerado para vacunación y tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera. La cantidad también depende de la capacidad del sistema inmunitario del animal para sintetizar anticuerpos y del grado de protección deseado. Típicamente, las dosis usadas *in vitro* pueden proporcionar una guía útil en las cantidades útiles para la administración *in situ* de la composición, y se pueden usar modelos animales para determinar las dosis eficaces para el tratamiento de trastornos particulares. Se describen varias consideraciones, por ejemplo, en Gilman et al., eds., Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8ª ed., Pergamon Press, 1990; y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990. Adicionalmente, un experto en la materia puede establecer fácilmente las dosis eficaces a través de ensayos de rutina que establecen curvas de respuesta a la dosis. El sujeto se inmuniza mediante la administración de la composición del mismo en una o más dosis. Se pueden administrar dosis múltiples según sea necesario para mantener un estado de inmunidad contra la diana. Por ejemplo, la dosis inicial se puede seguir con una dosis de refuerzo después de un período de aproximadamente cuatro semanas para potenciar la respuesta inmunogénica. También se pueden administrar otras dosis de refuerzo. La composición puede administrarse varias veces (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, 14 o 21 días de diferencia.

Las formulaciones intranasales pueden incluir vehículos que no causen irritación de la mucosa nasal ni alteren significativamente la función ciliar. Se pueden emplear diluyentes tales como agua, solución salina acuosa u otras sustancias conocidas con la presente invención. Las formulaciones nasales también pueden contener conservantes como, pero sin limitación, clorobutanol y cloruro de benzalconio. Puede estar presente un tensioactivo para potenciar la absorción de las proteínas del sujeto por la mucosa nasal.

Las preparaciones orales líquidas pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse secas en forma de comprimidos o un producto para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

Por lo tanto, las presentes composiciones pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente a los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, las presentes composiciones pueden combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales preparaciones deben contener al menos el 0,1% de la presente composición. El porcentaje de las composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 a aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de la presente composición en tales preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Las dosis útiles de las composiciones de la presente invención se pueden determinar comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. La cantidad de las composiciones descritas en el presente documento requerida para su uso en el tratamiento variará con la vía de administración y la edad y condición del sujeto y, en última instancia, será a discreción del veterinario o médico clínico asistente.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, tal como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones discretas poco espaciadas; tales como múltiples inhalaciones de un insufador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

El uso de los términos "a" y "uno" y "el" y "o" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención debe interpretarse de modo que incluya tanto el singular como el plural, a menos que se afirme lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un polipéptido sujeto" incluye una pluralidad de tales polipéptidos y la referencia a "el agente" incluye una referencia a uno o más agentes y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente.

Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye", y "que contiene" deben interpretarse como términos

abiertos (es decir, que significa "que incluye, pero sin limitación") a menos que se indique lo contrario. La recitación de los intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que entre dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpore a la especificación como si se hubiera recitado individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, está destinado simplemente a clarificar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones de esta invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por el inventor para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones pueden ser evidentes para los expertos en la materia al leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado. Además, la divulgación abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

Con respecto a los intervalos de valores, la invención abarca cada valor intermedio entre los límites superior e inferior del intervalo hasta, al menos, una décima parte de la unidad del límite inferior, salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Además, la invención abarca cualquier otro valor intermedio indicado. Además, la invención también abarca intervalos que excluyen uno o ambos de los límites superior e inferior del intervalo, a menos que se excluya específicamente del intervalo establecido.

Además, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, % de pureza, polipéptidos y longitudes de polinucleótidos, y demás, utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se modifican por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas de la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos indicados, aplicando técnicas de redondeo ordinarias. No obstante, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se indican con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente ciertos errores de la desviación estándar de su medida experimental.

A no ser que se defina de otra forma, los significados de todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento son aquellos comúnmente entendidos por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Un experto en la materia también apreciará que cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento también se puede usar para practicar o probar la invención.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> REGENTES DE LA UNIVERSIDAD DE MINNESOTA

<120> VACUNAS CONTRA EL VIRUS DE LA DIARREA EPIDÉMICA PORCINA Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

<130> 09531.389WO1

<150> 61/951.439

<151> 11-03-2014

<160>4

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 27990

<212> ADN

<213> Virus de la diarrea epidémica porcina

<400> 1

ES 2 702 325 T3

ctttttctag actcctgtct actcaattca actaaacgaa attttgcct tccggccgca	60
tgtccatgct gctggaagct gacgtggaat ttcattaggt ttgcttaagt agccatcgca	120
agtgctgtgc tgtcctctag ttcttggtg gcgttccgtc gccttctaca tactagacaa	180
acagccttcc tccggttccg tctgggggtt gtgtggataa ctagtccgt ctagtgtgaa	240
accagtaact gtcggctatg gctagcaacc atgttacatt ggcttttgcc aatgatgcag	300
aaatttcagc ttttggcttt tgcactgcta gtgaagccgt ctcatactat tctgaggccg	360
ccgctagtgg atttatgcaa tgccgtttcg tgtccttoga tctcgctgac actggtgagg	420
gattgcttcc cgaagactat gtcattggtg tggctggcac taccaagctt agtgcgtatg	480
tggacacttt tggtagccgc cccaaaaaca tttgtggtt gctgttattt tctaactgta	540
attacttctc cgaagagtta gagcttactt ttggtcgtcg tggtggtaac atcgtgccag	600
ttgaccaata catgtgtggc gctgacggta aacctgttct tcaggaatcc gaatgggagt	660
atacagattt ctttgcctgac tccgaagacg gtcaactcaa cattgctggt atcacttatg	720
tgaaggcctg gattgtagag cgatcggatg tctcttatgc gagtcagaat ttaacatcta	780
ttaagtctat tacttactgt tcaacctatg agcatacttt tcctgatggt actgccatga	840
aggttgcacg tactccaaag attaagaaga ctggtgtctt gtctgagcca cttgctacta	900
tctacagggg aattggttct ccttttgtgg ataatgggag cgatgctcgt tctatcatta	960
agagaccagt gttcctccac gcttttgtta agtgttaagt tggtagttat cattggactg	1020
ttggtgattg gacttccat gtctccactt gctgtggctt taagtgttaag ccagtccttg	1080
tggcttcatg ctctgctacg cctggttctg ttgtggttac gcgcgctggt gctggcactg	1140
gtgttaagta ttacaacaac atgttccctgc gccatgtggc agacattgat gggttggcat	1200
tctggcgaat tctcaagggt cagtccaaag acgacctcgc ttgctctggt aaattccttg	1260

ES 2 702 325 T3

aacacccatga ggaaggtttc acagatcctt gctacttttt gaatgactcg agcattgcta 1320  
ctaagctcaa gtttgacatc cttagtggca agttttctga tgaagtcaaa caagctatct 1380  
ttgctggca tgttggtgtt ggcagcgcgc tcggtgacat tgttgacgat gcactgggac 1440  
agccttggtt tatacgtgag cttggtgacc ttgcaagtgc agcttgggag cagcttaagg 1500  
ctgtcgtag aggcctaac ctctgtctg atgaggtcgt gctctttggc aaaagactta 1560  
gctgtgccac tcttagtata gttaacggtg tttttgagtt catcgccgaa gtgcctgaga 1620  
agttggctgc ggctgttaca gttttgtca acttctttaa tgagcttttt gagtctgcct 1680  
gtgactgctt aaaggtcggg ggtaaaacct ttaacaaggt tggctcttat gttctttttg 1740  
acaacgcatt ggttaagctt gtcaaggcaa aagttcgcgg cccacgacag gcaggtgttt 1800  
gtgaagttcg ttacacaagc cttgttattg ggagtactac caaggtgggt tccaagcgcg 1860  
ttgaaaatgc caatgtgaat ctctgctgag ttgacgagga tgtgaccctc aacaccactg 1920  
gtcgtacagt tgttggtgac ggacttgcac tcttcgagag tgacggggtt tacagacatc 1980  
ttgctgatgc tgacgttgc attgaacatc ctgtttataa gtctgcttgt gagctcaagc 2040  
cagtttttga gtgtgaccca atacctgatt ttcctatgcc tgtggccgct agtggtgcag 2100  
agctttgtgt gcaaactgat ctgttgctta aaaattacaa cactccttat aaaacttaca 2160  
gctgcgttgt gagaggtgat aagtgttgta tcacttgcac cttacatttc acagcaccaa 2220  
gttatatgga ggctgctgct aattttgtag acctctgtac caagaacatt ggtactgctg 2280  
gttttcatga gttttacatt acggcccatg aacaacagga tctgcaaggg ttcgtaacca 2340  
cttgttgcac gatgtcaggt tttgagtgtt ttatgcctat aatcccacag tgtccagcag 2400  
tgcttgaaga gattgatggt ggtagcatct ggcggctctt tatcactggg ctttaatacaa 2460  
tgtgggattt ttgcaagcat cttaaagtca gctttggact agatggcatt gttgtcactg 2520  
tagcacgcaa atttaaagca cttggtgctc tcttggcaga aatgtataac acttaccttt 2580  
caactgtggg ggaaaacttg gtactggccg gtgttagctt caagtattat gccaccagtg 2640  
tccccaaaat tgttttgggc tgttgttttc acagtgttaa aagtgttctt gcaagtgcct 2700  
tccagattcc tgtccaggca ggcgttgaga agtttaaagt cttcctaac tgtgttcacc 2760  
ctgttgtaac acgtgtcatt gaaacttctt ttgtggaatt agaagagacg acatttaaac 2820  
caccagcact caatggtagt attgctattg ttgatggctt tgctttctat tatgatgaa 2880  
cactatacta tcccaccgat ggtaatagcg ttgttcctat ctgctttaag aagaaaggtg 2940  
gtggtgatgt caaattctct gatgaagtct ctgttaaaac cattgaccca gtttataagg 3000  
tctcccttga atttgagttc gagtctgaga ctattatggc tgtgcttaat aaggctgttg 3060  
gtaattgtat caaggttaca ggtggttggg acgatgttgt tgagtatata aatggtgcca 3120

ES 2 702 325 T3

ttgaggttct taaagatcac atcgatgtgc ctaagtacta catctatgat gaggaaggtg 3180  
 gcaccgatcc taatctgccc gtaatggttt ctcagtggcc gttgaatgat gacacgatct 3240  
 cacaggatct gcttgatggt gaagttgtta ctgatgcgcc agttgatttc gagggatgat 3300  
 aagtagactc ctctgaccct gataaggtgg cagacgtggc taactctgag cctgaggatg 3360  
 acggtcttaa tgtagctcct gaaacaaatg tagagtctga agttgaggaa gttgccgcaa 3420  
 ccttgcctt tattaaagat acacctcca cagttactaa ggatcctttt gcttttgact 3480  
 ttgcaagcta tggaggactt aaggttttaa gacaatctca taacaactgc tgggttactt 3540  
 ctaccttggg gcagctacaa ttgcttggca tcgttgatga ccctgcaatg gagcttttta 3600  
 gtgctggtag agttggcca atggttogca aatgctatga gtcacaaaag gctatcttgg 3660  
 gatcttggg tgatgtgtcg gcttgcctag agtctctgac taaggaccta cacacactta 3720  
 agattacctg ttctgtagtc tgtggttgtg gtactggtga acgtatctat gatggttgtg 3780  
 ctttctgat gacgccaact ttggaaccgt tcccatatgg tgcttgtgct cagtgtgctc 3840  
 aagttttgat gcacactttt aaaagtattg ttggcaccgg catcttttgt cgagatacta 3900  
 ctgctctctc cttggattct ttggttghaa aacctcttg tgcggctgct tttataggca 3960  
 aggatagtgg tcattatgtc actaactttt atgatgctgc tatggctatt gatggttatg 4020  
 gtcgtcatca gataaagat gacacactga acactatttg tgttaaagac gttaattgga 4080  
 cagcaccttt tgtcccagac gttgagcctg tattggagcc tgttgtcaaa ctttctatt 4140  
 cttataagaa tgttgatttt taccaaggag attttagtga ctttgtaaa cttccatgtg 4200  
 attttgttgt taatgctgca aatgagaatt tgtctcacgg tggcggcata gcaaaggcca 4260  
 ttgatgttta taccaagggc atgttcgaga agtgctcga tgaattacatt aaagcacacg 4320  
 gtcccattaa agttggacgt ggtgtcatgt tggaggcatt aggtcttaag gtctttaatg 4380  
 ttgttggccc acgtaagggt aagcatgcac ctgagcttct tgtaaggct tataagtccg 4440  
 tttttgctaa ttcaggtggt gctcttacac ctttgattag tgttgaatt tttagtgttc 4500  
 ctttgaaga atctttatct gcttttcttg catgtgttgg tgatcgccac tgtaagtgct 4560  
 tttgttatag tgacaaagag cgcgaggcga tcattaatta catggatggc ttggtagatg 4620  
 ctattttcaa agatgcgctt gttgatacta ctctgtcca ggaagatggt caacaagttt 4680  
 cacaaaaacc agttttgcct aattttgaac ctttcaggat tgaaggctct catgctttct 4740  
 atgagtcaa ccctgaagggt ttgatgtcat taggtgctga taagctgggt ttgtttacaa 4800  
 attccaattt ggatttttgt agcgttggta agtgtcttaa caatgtgacc ggcggtgcat 4860  
 tgcttgaagc cataaatgta tttaaaaaga gtaacaaaac agtgcctgct ggcaactgtg 4920  
 ttacttttga gtgtgcagac atgatttcta ttactatggt agtattgcca tctgatggtg 4980  
 atgctaatta tgacaaaaat tatgcacgcg ccgtcgtcaa ggtatctaag cttaaaggca 5040

ES 2 702 325 T3

agttattgct tgctgttggg gatgccacgt tgtattccaa gttgtcccat ctcagcgtgg 5100  
 taggtttcgt atccacacct gatgatgtgg agcgtttcta cgcaaataag agtgtgggta 5160  
 ttaaagtcac tgaggataca cgtagtgtta aggctgttaa agtagaatcc actgttactt 5220  
 atggacaaca aattggacct tgtcttgta atgacaccgt tgtcacagac aacaaacctg 5280  
 ttgttgctga tgttgtagct aaggttgtac caagtgctaa ttgggattca cattatgggt 5340  
 ttgataaggc tgggtgagttc cacatgctag accatactgg gtttgccttt cctagtgaag 5400  
 ttgttaacgg taggcgtgtg cttaaaacca cagataataa ctgttggggtt aatggtacat 5460  
 gtttacaatt acagtttgct agatttaggt tcaagtcagc aggtctacag gctatgtggg 5520  
 agtcctattg tactgggtgat gttgctatgt ttgtgcattg gttgtactgg cttactgggtg 5580  
 ttgacaaagg tcagcctagt gattcagaaa atgcacttaa catggtgtcc aagtacattg 5640  
 tttctgctgg ttctgtcact attgaacgtg tcacgcatga cggctgttgt tgtagtaagc 5700  
 gtgttgtcac tgcaccagtt gtgaatgcta gcgtattgaa gcttggcgtc gaggatggtc 5760  
 tttgtccaca tgggtcttaac tacattgaca aagttgttgt agttaaaggc actacaattg 5820  
 ttgtcaatgt tggaaaacct gtagtggcac catcacacct ctttcttaag ggtgtttcct 5880  
 acacaacatt cctagataat ggtaacgggtg ttgtcggcca ttatactgtt tttgatcatg 5940  
 aactgggtat ggtgcatgat ggagatgctt ttgtaccggg tgatctcaat gtatctcctg 6000  
 ttacaaatgt tgtcgtctca gagcagacgg ctggtgtgat taaagaccct gtgaagaaag 6060  
 tagagttaga cgctacaaag ctgtagaca ctatgcatta tgcacgga agattctttt 6120  
 cctttgggtga ttttatgtca cgtaatttaa ttacagtgtt tttgtacatc cttagcattt 6180  
 tgggtctctg ttttagggcc tttcgtaaaga gggatgttaa agttctagct ggtgtacccc 6240  
 aacgtactgg tattatattg cgtaaaagtg tgcgctataa tgcaaaggcg ttgggtgtct 6300  
 tcttcaagct aaaactttat tgggtcaaag ttcttggtaa gtttagtttg ggtatttatg 6360  
 cattgtatgc attactattc atgacaatac gctttacacc tataggtggc cctgtttgtg 6420  
 atgatgttgt tgctggttat gctaattcta gttttgacaa gaatgagtat tgcaacagtg 6480  
 ttatttgtaa ggtctgtctc tatgggtacc aggaactttc agacttctct cacacacagg 6540  
 tagtatggca acaccttaga gaccattaa ttggtaatgt gatgccttc ttttatttgg 6600  
 catttctggc aatttttggg ggtgtttatg taaaggctat tactctctat tttattttcc 6660  
 agtaccttaa cattcttggg gtgtttttgg gcctacaaca gtccatttgg tttttgcagc 6720  
 ttgtgccttt tgatgtcttt ggtgacgaga tcgtcgtctt tttcatcgtt acacgcgtat 6780  
 tgatgttcct taagcatggt ttccttggct gcgataaggc atcttgtgtg gcttgctcta 6840  
 agagtgtctg ccttaagcgc gttcctgtcc agactatfff tcagggtact agcaaatcct 6900

ES 2 702 325 T3

tctacgtaca tgccaatggt ggttctaagt tctgtaagaa gcacaatttc ttttgtttaa 6960  
attgtgattc ttatgggtcca ggctgcactt ttattaatga cgtcattgca actgaagttg 7020  
gtaatgttgt caaacttaat gtgctaccga caggtcctgc cactattctt attgacaagg 7080  
ttgaattcag taatggtttt tactatcttt atagtgggtga cacattttgg aagtacaact 7140  
ttgacataac agatagcaaa tacacttgca aagaatcact taaaaattgt agcataatca 7200  
cagactttat tgtttttaac aataatgggt ccaatgtaaa tcaggttaag aatgcatgtg 7260  
tttatttttc acagatgctt tgtaaacctg ttaagttagt ggactcagcg ttgttgcca 7320  
gtttgtctgt tgattttggt gcaagcttac atagtgcttt tgttagtgtg ttgtcgaata 7380  
gttttgcaa agatctgtca agttgtaatg acatgcagga ttgcaagagc acattggggt 7440  
ttgatgatgt accattggat acctttaatg ctgctggtgc tgaggctcat cgttacgatg 7500  
tcctcttgac tgacatgtcg ttcaacaatt ttaccaccag ttatgcaaaa ccagaggaaa 7560  
aattcccgt ccatgacatt gccacgtgta tgcgtgtagg tgccaagatt gtaatcata 7620  
acgttcttgt caaggatagt atacctgtgg tgtggcttgt acgtgatttc attgcccttt 7680  
cggaagaaac taggaagtac attattcgtc cgactaaagt taagggtata accttcatgt 7740  
tgaccttaa tgattgtcgt atgcacacta ccataoctac tgtttgcatt gcaaataaga 7800  
aggggtcagc tcttcctagt tttcaaagg ttaagaaatt cttctggttt ttgtgtctgt 7860  
tcatggttgc tgttttcttt gcaactaagct ttcttgattt tagtactcag gttagcagtg 7920  
atagcgatta tgacttcaag tatattgaga gtggccagtt gaagactttt gacaatccac 7980  
ttagttgtgt gcataatgtc ttagtaact tcgaccagtg gcatgatgcc aagtttggtt 8040  
tcacccccgt caacaatcct agttgtccta tagtcggttg tgtatcagac gaagctcgca 8100  
ctgttccagg tatyccagca ggtgtttatt tagctggtaa aacacttggt tttgctatta 8160  
acaccatfff tggtagatct ggtttgtgct ttgatgctag tggcggttgc gataagggcg 8220  
cttgcatfff taattcggct tgcaccacat tatctggttt ggggtggaact gctgtctact 8280  
gttataagaa tggcttagtt gaaggtgcta aactttatag tgagttggca cctcatagct 8340  
actataaaat ggtagatggt aatgctgtgt ctttaoctga aattatttca cgcggctttg 8400  
gcatccgtac tatccgtaca aaggctatga cctactgtcg cgttggccag tgtgtgcaat 8460  
ctgcagaagg tgtttgtttt ggcgccgata gattctttgt ctataatgca gaatctgggt 8520  
ctgactttgt ttgtggcaca gggctcttta cattgttgat gaacgttatt agtgtttttt 8580  
ccaagacagt accagtaact gtgttgcctg gtcaaatact ttttaattgc attattgctt 8640  
ttgctgctgt tgoggtgtgt ttcttattta caaagtttaa gcgcatgttc ggtgatatgt 8700  
ctgttggcgt tttcactgtc ggtgcttcta ctttgttgaa caatgttct tacattgtaa 8760  
cacagaacac acttggcatg ttgggctatg caactttgta cttcttgtgc actaaagggtg 8820

ES 2 702 325 T3

ttagatatat gtggatttgg catttgggat ttttgatctc atatatactt attgcaccat 8880  
 ggtggggtttt gatgggtttat gccttttcgg ccatttttga gtttatgcct aaccttttta 8940  
 agcttaaggt ttcaacacaa ctttttgagg gtgacaagtt cgtaggctct tttgaaatg 9000  
 ctgcagcagg tacatttgtg cttgatatgc atgcctatga gagacttgcc aactctatct 9060  
 caactgaaaa actgcgtcag tatgctagta cttacaataa gtacaagtat tattcaggca 9120  
 gtgcttcaga ggctgattac aggcttgctt gttttgcca tttggccaag gctatgatgg 9180  
 attatgcttc taatcacaat gacacgttat acacaccacc cactgtgagt tacaattcaa 9240  
 ctctacaggc tggcttgcgt aagatggcac aacctctgg tgttgttgag aagtgcatag 9300  
 ttcgtgtttg ctatggtaat atggctctta atggcctatg gcttggatgat actgttatgt 9360  
 gccacgcca tgttatagcg tctagtacta ctagcactat agattatgac tatgcccttt 9420  
 ctgttttacg cctccacaac ttctccattt catctggtaa tgttttccta ggtgttgtgg 9480  
 gtgtaacat gcgaggtgct ttgttgcaga taaaggtaa tcaaaacaat gtccacacgc 9540  
 ctaagtacac ctatcgaca gttagaccag gtgaatcttt taatatcttg gcgtgctatg 9600  
 atggtgctgc agctgggtgt tatggcgta acatgcgctc taattacact attagaggct 9660  
 cgttcattaa tggcgcttgt ggttcacctg gttataatat taacaatggt accgttgagt 9720  
 tttgctatth acatcagctt gaacttgggt caggctgtca tgttggtagc gacttagatg 9780  
 gtgttatgta tgggtggtat gaggaccaac ctactttgca agttgaaggc gctagtagtc 9840  
 tgtttacaga gaatgtgttg gcatttcttt atgcagcact cattaatggt tctacctggt 9900  
 ggcttagttc ttctaggatt gctgtagaca ggtttaatga gtgggctggt cataatggta 9960  
 tgacaacagt aggtaatact gattgctttt ctattcttgc tgctaagact ggtgttgatg 10020  
 tacaacgttt gttggcctca atccagtctc tgcataagaa ttttgggtgga aagcaaattc 10080  
 ttggctatac ctcgttgaca gatgagtta ctacaggtga agttatacgt caaatgtatg 10140  
 gcgttaatct tcagagtgggt tatgtttcac gcgcctgcag aaatgtcttg ctggttgggt 10200  
 cttttctgac tttcttttgg tcagaattag tttcctacac taagttcttt tgggtaaatc 10260  
 ctggttatgt cacacctatg tttgcgtggt tgtcattgct gtccctactt ttgatgttca 10320  
 cactcaagca taagacattg ttcttcagg tctttctaata aactgctctg attgttacat 10380  
 cttgcattaa tttggcattt gatgttgaag tctacaacta tttggcagag cattttgatt 10440  
 accatgtttc tctcatgggt tttaatgcac aaggctctgt taacatcttt gtctgctttg 10500  
 ttgttaccat tttacacggc acatacacat ggcgcttttt taacacacct gtgagttctg 10560  
 tcaottatgt ggtagctttg atgactgcgg catataacta tttttacgct agtgacattc 10620  
 ttagttgtgc tatgacacta tttgctagtg tgactggcaa ctggttcgtt ggtgctgth 10680

ES 2 702 325 T3

gttataaagc tgctgtttat attgccttga gatttcctac ttttgtggct atttttggtg 10740  
 atattaagag tgttatgttc tgttacctg tgttgggtta ttttacctgt tgtttctacg 10800  
 gtattctcta ctggttcaac aggtttttta aggttagtgt aggtgtctat gactatactg 10860  
 ttagtgctgc tgagtttaag tatatggtg ctaacggcct acgtgcacca actggaacac 10920  
 ttgattcact acttctgtct gccaaattga ttggtattgg tggtgagcgg aatattaaga 10980  
 tttcttccgt tcagtctaaa ctgactgata ttaagtgtag taacgttgtg cttttaggct 11040  
 gtctctctag catgaatgtc tcagcaaatt caacagaatg ggctattgt gttgacttgc 11100  
 ataacaagat caacttgtgt aatgaccag aaaaagcgcg ggaaatgcta cttgctttgt 11160  
 tggcattttt ccttagtaag aatagtgtt ttggtttgga tgacttattg gaatcctatt 11220  
 ttaatgacaa tagtatgttg cagagtgtg catctactta tgcgggttg cttcttatg 11280  
 tcatttatga aaatgcacgc caacagtatg aagatgtgt taataatggt tctccacctc 11340  
 agttgggtaa gcaattgccc catgccatga atgtagcaaa gagcgaattt gaccgtgagg 11400  
 cttctactca gcgtaagctt gatagaatgg cggaacaggc tgcagcacag atgtacaaag 11460  
 aggcaagagc agttaatagg aagtccaaag ttgtaagtgc tatgcattca ctgctttttg 11520  
 gtatgttgag acgtttggac atgtcttctg tagacaccat tctcaacttg gcaaaggatg 11580  
 gggttgtacc tctgtctgtc ataccggcag tcagtgtctac taagcttaac attgttactt 11640  
 ctgatatcga ttcttataat cgtatccagc gtgagggatg tgtccattac gctggtacca 11700  
 tttggaatat aattgatatc aaggacaatg atggcaaggt ggtacacggt aaggaggtaa 11760  
 ccgcacagaa tgctgagtcc ctgtcatggc ccctggctct tgggtgtgag cgtattgtca 11820  
 agctccagaa taatgaaatt attcctggta agctgaagca gcgctccatt aaggcagaag 11880  
 gagatggcat agttggagaa ggtaaggcac tttacaataa tgaggggtgga cgtactttta 11940  
 tgtatgcttt catctcggac aaaccggacc tgcgtgtagt taagtgggag ttcgatggtg 12000  
 gttgtaacac tattgagcta gaaccaccac gtaagttctt ggtggattct cctaattggtg 12060  
 cacagatcaa gtatctctac tttgttcgta acctaacac gttacgtagg ggtgctgttc 12120  
 ttggctacat aggtgccact gtacgcttgc aggtgtgtaa acaaacagaa caggctatta 12180  
 actcttcatt gttgacactt tgcgctttcg ctgtggatcc tgctaagacc tacatcgatg 12240  
 ctgtcaaaag tggtcacaaa ccagtaggta actgcgttaa gatgttggcc aatggttctg 12300  
 gtaatggaca agctgttact aatggtgtgg aggttagtac taaccaggat tcatacggtg 12360  
 gtgcttccgt gtgtctatat tgtagagcac atgttgagca tccatctatg gatggttttt 12420  
 gcagactgaa aggcaagtac gtacaggtgc cactaggtac agtggatcct atacgttttg 12480  
 tacttgagaa tgacgtttgc aaggtctgtg gttgttggct ggctaattggc tgcacttgtg 12540  
 acagatccat tatgcaaagc actgatatgg cttattttaa cgagtacggg gctctagtgc 12600

ES 2 702 325 T3

agctcgacta gagccctgta acggtactga tacacaacat gtgtatcgtg cttttgacat 12660  
 ctacaacaag gatggtgctt gtctaggtaa attcctcaag gtgaactgtg ttgcgctgaa 12720  
 gaatttgat aagcatgatg cattctatgt tgtcaaaaga tgtaccaagt ctgcatgga 12780  
 acacgagcaa tccatctata gcagacttga aaagtgtgga gccgtagctg aacacgattt 12840  
 cttcacttgg aaggatggc gtgcaatcta tggtaacggt tgtagaaagg atcttaccga 12900  
 gtatactatg atggatttgt gttacgcttt acgtaacttt gatgaaaaca attgcatgt 12960  
 tcttaagagc attttaatta aggtaggcgc ttgtgaggag tcctacttca ataataaagt 13020  
 ctggtttgac cctgttgaaa atgaagacat tcatcgtgtt tatgcattgt taggtacat 13080  
 tgtttcacgt gctatgctta aatgcgtaa gttctgtgat gcaatggttg aacaaggat 13140  
 agttggtgt gtcacattag ataatacagga tcttaatggt gatttttatg attttggatga 13200  
 ttttacttgt agcatcaagg gaatgggtat acccatttgc acatcatatt actcttatat 13260  
 gatgcctgtt atgggtatga ctaattgcct tgctagttag tgttttgta agagtgatat 13320  
 atttggtgag gatttcaagt catatgacct gctggaatat gatttcacgg agcataagac 13380  
 agcactcttc aacaagtatt tcaagtattg gggactgcaa taccacccta actgtgtgga 13440  
 ctgcagtgat gagcagtgca tagttcactg tgccaacttc aatacgttgt tttccactac 13500  
 tatacctatt acggcatttg gacctttgtg tcgcaagtgt tggattgatg gtgttccact 13560  
 ggtaactaca gctggttatc attttaaaca gttaggata gtttggaaaca atgacctcaa 13620  
 cttactctc agcaggctct ctattaacga actactccag ttttgtagtg atcctgcatt 13680  
 gcttatagca tcatcaccag cccttgttga tcagcgtact gtttgctttt cagttgcagc 13740  
 gctaggtaca ggtatgacta accagactgt taaacctggc catttcaata aggagtttta 13800  
 tgacttctta cttgagcaag gtttcttttc tgagggctct gagcttactt taaagcactt 13860  
 cttctttgca cagaagggtg atgcagctgt taaggatttt gactactata ggtataatag 13920  
 acctactgtt ctggacattt gccaaagctcg cgtcgtgtat caaatagtgc aacgctattt 13980  
 tgatatttac gaaggtggtt gtatcactgc taaagaagtg gttgttacia accttaacaa 14040  
 gagcgcaggt tatcctttga acaagtttgg taaagctggt ctttactatg agtctttatc 14100  
 ctatgaggaa caggatgaac tttatgctta tactaagcgt aacatcctgc ccactatgac 14160  
 acagctcaac cttaaatatg ctataagtgg caaagaacgt gcacgcacag tgggtggtgt 14220  
 ttgccttttg tcaacctatga ctactcggca gtatcaccag aacacctta agtccatagt 14280  
 taatactagg ggcgcttcgg ttgttattgg tactactaag ttttatggtg gttgggacaa 14340  
 tatgcttaag aaccttattg atggtgtcga aaatccgtgt cttatgggtt gggattaccc 14400  
 aaagtgcgac agagcactgc ccaatatgat acgcatgatt tcagccatga ttttaggctc 14460

ES 2 702 325 T3

taagcacacc acatgctgca gttccactga ccgctttttc aggttgtgca atgaattggc 14520  
 tcaagtcctt actgaggttg tttattctaa tggaggtttt tatttgaagc caggtggtac 14580  
 tacctctggt gatgcaacca ccgcatatgc aaactcagtt ttcaatatct tccaagcagt 14640  
 aagtgccaat gttaacaaac ttcttagtgt tgacagcaat gtctgtcata atttagaagt 14700  
 taagcaattg cagcgtgaagc tttatgagtg ctgttataga tcaactaccg tcgatgacca 14760  
 gttcgtcgtt gagtattatg gttacttgcg taaacatttt tcaatgatga ttctttctga 14820  
 tgatggcgtt gtttgttaca acaatgacta tgcatcactt ggttatgtcg ctgatcttaa 14880  
 cgcattcaag gctgttttgt attaccagaa caatgtcttc atgagcgcct ctaaagtgtg 14940  
 gatcgagcct gacattaata aaggtcctca tgaattttgc tcgcagcata ctatgcagat 15000  
 tgtcgataaa gatggtactt actacctacc ttaccctgat ccttcaagaa tcctctctgc 15060  
 aggtgtggtt gttgaogacg ttgttaaaac tgatgcagtt gtattgcttg aacgttatgt 15120  
 gtcattggct atagatgcct acccgttatc taagcatgaa aaccctgaat ataagaaggt 15180  
 gttttatgtg cttttggatt gggttaagca cctgtataaa actttgaatg ctggtgtggt 15240  
 agagtctttt tctgtcacac ttttgaaga ttctactgct aaattctggg atgagagctt 15300  
 ttatgccaac atgtatgaga aatctgcagt tttgcaatct gcagggcttt gtgtgtttg 15360  
 tggctctcaa actgttttac gttgtggtga ttgtctacgg cgtcctatgc tttgtactaa 15420  
 gtgtgcttat gatcatgtca ttggaacaac tcacaagttc attttggtc tcaactccata 15480  
 tgtgtgttgt gcttcagatt gtggtgtcaa tgatgtaact aagctctact taggtggtct 15540  
 tagttattgg tgcatgaac acaagccacg tcttgcatte ccgttgtgtt ctgctggtaa 15600  
 tgtttttggg ttgtacaaaa attctgctac cggctcaccg gatgttgagg actttaatcg 15660  
 cattgctaca tccgattgga ctgatgtttc tgactacagg ttggcaaatg atgtcaaaga 15720  
 ctcatgctgt ctatttgcag cggaaactat caaggccaag gaggagagcg ttaagtcac 15780  
 ctacgcttgt gcaacactac atgaggttgt aggacctaaa gagttgttgc tcaaatggga 15840  
 agtcggcaga cccaaaccac ctcttaatag aaattcgggtt ttcacttggt atcatataac 15900  
 gaagaacacc aaatttcaaa tcggtgagtt tgtgtttgag aaggcagaat atgataatga 15960  
 tgctgtaaca tataaaacta ccgccacaac aaaacttggt cctggcatgg tttttgtgct 16020  
 tacctcacat aatgttcagc cattgcgcgc accgaccatt gctaatacaag aacgttatct 16080  
 cactatacat aagttgcacc ctgcttttaa catacctgaa gcttattcta gcttagtgcc 16140  
 ctattaccaa ctgattggta agcagaagat tacaactatc cagggacctc caggtagtgg 16200  
 taaatctcac tgtgttatag ggctaggttt gtactatcca ggtgcacgta tagtgtttac 16260  
 agcttggtct catgcagcgg tcgattcact ttgtgtgaaa gcctccactg cttatagcaa 16320  
 tgacaaatgt tcacgcatca taccacagcg tgctcgtggt gagtgttatg acggtttcaa 16380

ES 2 702 325 T3

gtctaataat actagtgctc agtacctttt ctccactgtc aatgctttgc cagagtgcaa 16440  
 tgcggacatt gttgtggggtg atgaggtttc tatgtgcaact aattatgact tgtctgtcat 16500  
 aatcagcgc atcagctata ggcatgtagt ctatgttggg gaccctcaac agctgcctgc 16560  
 accacgtggt atgatttcac gtggactttt ggaaccaaag gactacaacg ttgtcactca 16620  
 acgcatgtgt gcccttaagc ctgatgtttt cttgcacaag tgttatcgct gtcctgctga 16680  
 gatagtgcgc actgtgtctg agatggctca tgaaaaccaa ttcattcctg tgcaccaga 16740  
 tagcaagcag tgttttaaaa tcttttgcaa gggtaatggt caggttgaca atggttcaag 16800  
 catcaatcgc aggcaattgg atgttggtgcg tatgtttttg gctaaaaacc ctaggtggtc 16860  
 aaaggctggt tttatttctc cttataacag ccagaattat gttgccagcc gcatgctagg 16920  
 tttacaaatt cagacagttg actcatcca gggtagtgag tatgactatg tcatttatac 16980  
 acaaacttca gatactgcc atgcctgtaa tgtaacagc tttaatgttg ccatcacaag 17040  
 ggctaagaaa ggcatattat gtataatgtg cgataggtcc ctttttgatg tgcttaaaatt 17100  
 ttttgagctt aaattgtctg atttgcaggc taatgagggt tgtggtcttt ttaaagactg 17160  
 tagcagaggt gatgatctgt tgccaccatc tcacgctaac accttcatgt ctttagcggg 17220  
 caattttaag actgatcaag atcttgctgt tcaaataagg gttaatggac ccattaaata 17280  
 tgagcatggt atctcgttta tgggcttccg ttttgatata aacataacca accatcacac 17340  
 tctcttttgc acacgcgact ttgccatgcg caatgttaga ggttggttgg gttttgacgt 17400  
 tgaaggagca catgttggtg gctctaactc cggtaacaaat gtcccattgc aattagggtt 17460  
 ttctaacggt gttgattttg ttgtcagacc tgaagggtgc gttgtaactg agtctggtga 17520  
 ctacattaaa cccgtcagag ctctgtctcc accaggggaa caatttgac accttttgcc 17580  
 tctacttaa cgcgccaac catgggatgt ggttcgtaag cgtatagtgc aaatgtgtag 17640  
 tgactacctg gtaacctat cagacatact aatttttgtg ttgtgggctg gtggtttgga 17700  
 gttgacaact atgcgttact ttgtcaagat tggaccaagc aagagttgtg attgtggtaa 17760  
 ggttgctact tgttacaata gtgcgctgca tacgtactgt tgtttcaaac atgcccttgg 17820  
 ttgtgattac ctgtacaatc catactgtat tgatatacag cagtggggat acaagggatc 17880  
 acttagcctt aaccaccatg agcattgtaa tgtacataga aacgagcatg tggcttctgg 17940  
 tgatgccata atgactcgct gtctagccat acatgattgc tttgtcaaga acgttgactg 18000  
 gtccatcaca taccattta ttggtaatga ggctgttatt aataagagcg gccgaattgt 18060  
 gcaatcacac actatgcggt cagttcttaa gttatacaat ccaaaagcca tatatgatat 18120  
 tggcaaccct aagggcatta gatgtgccgt aacggatgct aagtggttct gctttgacaa 18180  
 gaatcctact aattctaag tcaagacatt ggagtatgac tatataacac acggccaatt 18240

ES 2 702 325 T3

tgatgggttg tgcttgttt ggaattgcaa tgtggacatg tatccagaat tctctgtggt 18300  
 ctgtcggttt gacactcgct gtaggtcacc actcaacttg gagggttgta atggtggttc 18360  
 actgtatggt aataatcatg cattccatac accggctttt gacaagcgtg cttttgccaa 18420  
 gttgaagcca atgccatttt tcttctatga tgatactgag tgtgacaagt tacaggactc 18480  
 tataaactac gttcctctta gggctagtaa ttgcattact aatgtaatg ttggtggagc 18540  
 tgtctgtagt aagcattgtg ctatgtacca tagctatggt aatgcttaca acacctttac 18600  
 gtggcggggc tttacgattt ggggtgccac ttcgtttgac acctacaatc tgtggcagac 18660  
 attagtaac aacttgcaag gtcttgagaa cattgctttc aatgtcgtaa agaaaggatc 18720  
 ttttgttggt gctgaaggtg agcttctgt agctgtggtt aatgacaaag tgctcgttag 18780  
 agatggtact gttgatactc ttgtttcac aaacaagaca tcactacca ctaacgtagc 18840  
 ttttgagttg tatgccaaagc gtaaggtagg actcacccca cccattacga tcctacgtaa 18900  
 cttgggtggt gtttgacat ctaagtgtgt catttgggac tatgaagccg aacgtccact 18960  
 tactactttt acaaaggatg tctgtaaata taccgacttt gagggtgacg tttgcacact 19020  
 ctttgataac agcattgttg gttcattaga gcgattctct atgacccaaa atgctgtgct 19080  
 tatgtcactt acagctgtta aaaagcttac tggcataaag ttaacttatg gttatcttaa 19140  
 tgggtgccca gttaacacac atgaagataa accttttact tggtagattt aactagga 19200  
 gaacggcaag ttcgaggact atcctgatgg ctattttacc caaggtagaa caaccgctga 19260  
 ttttagccct cgtagtgaca tggaaaagga cttcctaagt atggatatgg gtctgtttat 19320  
 taacaagtac ggactcgaag attacggctt tgagcacggt gtgtatggtg atgtttctaa 19380  
 aaccaccctt ggtggtttac atctactaat ttcgcagggt cgtctggcct gtatgggtgt 19440  
 gcttaaaata gacgagtttg tgtctagtaa tgatagcacg ttaaagtctt gtactgttac 19500  
 atatgctgat aaccctagta gtaagatggt ttgcacgtat atggatctcc ttcttgacga 19560  
 ttttgtcagc attcttaaat cgttggattt gagtgttgta tctaaagttc atgaagttat 19620  
 ggtcgattgt aaaatgtgga ggtggatggt gtgggtgaag gatcataaac tccagacatt 19680  
 ttatccgcaa cttcaggcca gtgaatggaa atgtggttat tccatgcctt ctatttacia 19740  
 gatacaacgt atgtgtttag aaccttgcaa tctctataac tatggtgctg gtattaagtt 19800  
 acctgatggc attatgttta acgtagttaa atatacacag ctttgtcaat atcttaatag 19860  
 caccacaatg tgtgtacccc atcacatgcg cgtgctacat cttggtgctg gctccgacia 19920  
 ggggtgtgca cctggcacgg ctgtcttacg acgttgggtg cactggatg ccattatagt 19980  
 tgacaatgat agtgtggatt acgtagcga tgctgattat agtgttacgg gagattgctc 20040  
 taccttatac ctgtcagata agtttgactt agttatatct gatatgatg atggttaagat 20100  
 taaaagttgt gatggggaga acgtgtctaa agaaggcttc tttccctata ttaatggtgt 20160

ES 2 702 325 T3

catcactgaa aagttggcac ttggtggtac tgtagctatt aaggtgacgg agtttagttg 20220  
 gaataagaag ttgtatgaac tcattcagaa gtttgagtat tggacaatgt tctgtaccag 20280  
 tgtaaacacg tcatcgtcag aggcattttt aattggtggt cactatttag gtgattttgc 20340  
 aagtggcgct gtgattgacg gcaacactat gcatgccaat tatactctct ggcgtaattc 20400  
 cacaattatg actatgtcctt acaatagtgt acttgattta agcaagttca attgtaagca 20460  
 taaggctaca gttgttatta atttaaaaga ttcatccatt agtgatggtg tgtagggtt 20520  
 gttgaagaat ggtaagttgc tagtgcgtaa taatgacgcc atttgtggtt tttctaataca 20580  
 tttggtcaac gtaaacaaat gaagtcttta aattacttct ggttggttctt accagtactt 20640  
 tcaacactca gcctaccaca agatgtcact aggtgccagt ccactattaa ctccaggcgg 20700  
 ttcttttcaa aatttaatgt gcaggcacct gctgtcgttg tgttgggtgg ttatctacct 20760  
 agtatgaact cctctagctg gtactgtggc acaggtcttg aaactgctag tggcgtgcat 20820  
 ggtattttcc tcagttacat cgatgctggt cagggtcttg agattggcat ttcacaggag 20880  
 ccgtttgatc ctagtggta ccagctttat ttacataagg ccactaatgg taaccataat 20940  
 gctattgcac gactgcgcat ttgccagttt ccagataata aacattggg ccctactggt 21000  
 aatgatgta caacaggtcg taactgccta ttcaacaaag ccattccagc ttatatgcag 21060  
 gatggaaaaa atatcgttgt cggcataaca tgggacaatg atcgtgtcac tgtttttgct 21120  
 gacaagatct atcattttta tcttaaaaat gattggtccc gtgttgcgac aagatgttac 21180  
 aataaaagaa gttgtgctat gcaatatggt tatacaccta cctactacat gcttaatggt 21240  
 actagtgcag gtgaggatgg catttattat gaaccatgta cagctaattg cagtggttac 21300  
 gctgccaatg tgtttgccac tgattctaata ggccacatac cagaaggttt tagttttaat 21360  
 aattggtttc ttttgcctaa tgattccact ttgttgcctg gtaaggtggt ttccaaccaa 21420  
 cctttgttgg tcaattgtct tttggccatt cctaagattt atggactagg ccaatttttc 21480  
 tcattcaatc aaacgatgga tggcgtttgt aatggagctg ctgctgcagc tgcaccagag 21540  
 gctctgaggt ttaatattaa tgacacctct gtcattcttg ctgaaggctc aattgtactt 21600  
 catactgctt taggaacaaa tctttctttt gtttgagta attcttcaga tcctcatcta 21660  
 gctaccttcg ccataacctct ggggtgctacc caagtacctt attattggtt tcttaaagtg 21720  
 gatacttaca actccactgt ttataaattt ttggctggtt tacctcctac cgtcagggaa 21780  
 attgtcatca ccaagtatgg tgatgtttat gtcaatgggt ttggatactt gcatctcgggt 21840  
 ttgttggatg ctgtcacaat taatttcact ggtcatggca ctgacgatga tgtttctggt 21900  
 ttttgacca tagcatcgac taattttggt gatgcactca tcgaagttca aggaaccgcc 21960  
 attcagcgtg ttctttattg tgatgatcct gttagccaac tcaagtgttc tcagggtgct 22020

ES 2 702 325 T3

ttgaccttg acgatggtt ttaccctatt tcttctagaa accttctgag tcatgaacag 22080  
 ccaatttctt ttgttactct gccatcattt aatgatcatt cttttgttaa cttactgta 22140  
 tctgcttctt ttgggtgtca tagtgggtgc aaccttattg catctgacac tactatcaat 22200  
 gggtttagtt ctttctgtgt tgacactaga caatttacca tttcactggt ttataacggt 22260  
 acaaacagtt atggttatgt gtctaaatca caggacagta attgcccttt caccttgcaa 22320  
 tctgttaatg attacctgtc ttttagcaaa ttttgtgttt ccaccagcct tttggctagt 22380  
 gcctgtacca tagatctttt tggttaccct gagtttggtg gtgggtgtaa gtttacgtcc 22440  
 ctttactttc aattcacaaa ggggtgagttg attactggca cgcctaaacc acttgaaggt 22500  
 gtcacggacg tttcttttat gactctggat gtgtgtacca agtatactat ctatggcttt 22560  
 aaaggtgagg gtatcattac ccttacaat tctagctttt tggcaggtgt ttattacaca 22620  
 tctgattctg gacagttgtt agcctttaag aatgtcacta gtgggtgctgt ttattctggt 22680  
 acgccatggt ctttttcaga gcaggctgca tatgttgatg atgatatagt ggggtgttatt 22740  
 tctagtttgt ctagctccac ttttaacagt actagggagt tgcctggttt cttctaccat 22800  
 tctaattgat gctctaattg tacagagcct gtgttggtgt atagtaacat aggtgtttgt 22860  
 aaatctggca gtattggcta cgtcccatct cagtctggcc aagtcaagat tgcaccacg 22920  
 gttactggga atattagtat tcccaccaac tttagtatga gtattaggac agaataatta 22980  
 cagctttaca acacgcctgt tagtgttgat tgtgccacat atgtttgtaa tggtaactct 23040  
 cgttgtaaac aattactcac ccagtacact gcagcatgta agaccataga gtcagcatta 23100  
 caactcagcg ctaggcttga gtctgttgaa gttactcta tgcttactat ttctgaagag 23160  
 gctctacagt tagctaccat tagttogttt aatgggtgat gatataattt tactaatgtg 23220  
 ctgggtgttt ctgtgtatga tcctgcaagt ggcaggggtg tacaaaaaag gtcttttatt 23280  
 gaagacctgc tttttaataa agtggttact aatggccttg gtactgttga tgaagactat 23340  
 aagcgctggt ctaatggctg ctctgtggca gatctagtct gtgcacagta ttactctggt 23400  
 gtcatggtac tacctggtgt tgttgacgct gagaagcttc acatgtatag tgcgtctctc 23460  
 atcggtggtg tgggtctagg aggttttact tctgcagcgg cattgccttt tagctatgct 23520  
 gttcaagcta gactcaatta tcttgctcta cagacggatg ttctacagcg gaaccagcaa 23580  
 ttgcttgctg agtcttttaa ctctgctatt ggtaataataa cttcagcctt tgagagtgtt 23640  
 aaagaggcta ttagtcaaac ttccaagggt ttgaacactg tggctcatgc gcttactaag 23700  
 gttcaagagg ttgttaactc gcagggtgca gctttgactc aacttaccgt acagctgcaa 23760  
 cacaacttcc aagccatttc tagttctatt gatgacattt actctcgact ggacattctt 23820  
 tcagccgatg ttcaggttga ccgtctcatc accggcagat tatcagcact taatgctttt 23880  
 gttgctcaaa ccctcactaa gtatactgag gttcaggcta gcaggaagtt agcacagcaa 23940

ES 2 702 325 T3

aaggттаатг агтгсгттаа атсгсаатсг сасгсгтатг гтттттгтгг тггтгатггс 24000  
gagcacattt tctctctggt acaggcagca cctcagggcc tgctgttttt acatacagta 24060  
cttgtaccga gtgattttgt agatgttatt gccatcgctg gcttatgcgt taacgatgaa 24120  
attgccttga ctctacgtga gcctggctta gtcttgttta cgcatagaact tcaaaatcat 24180  
actgogacgg aatattttgt ttcatacgga cgtatgtttg aacctagaaa acctaccgtt 24240  
agtgattttg ttcaaatga gagttgtgtg gtcacctatg tcaatttgac tagagaccaa 24300  
ctaccagatg taatcccaga ttacatcgat gttaacaaaa cacttgatga gatttttagct 24360  
tctctgcca atagaactgg tccaagtctt ccttttagatg tttttaatgc cacttatctt 24420  
aatctcactg gtgaaattgc agatttagag cagcgttcag agtctctccg taatactaca 24480  
gaggagctcc aaagtcttat atataatatc aacaacacac tagttgacct tgagtggctc 24540  
aaccgagttg agacatata caagtggccg tgggtgggttt ggttgattat tttcattgtt 24600  
ctcatctttg ttgtgtcatt actagtgttc tgctgcattt ccacgggttg ttgtggatgc 24660  
tgoggctgct gctgtgcttg tttctcaggt tgttgtaggg gtcctagact tcaaccttac 24720  
gaagtttttg aaaaggtcca cgtgcagtga tgtttcttgg actttttcaa tacacgattg 24780  
acacagttgt caaagatgtc tcaaagtctg ctaactgtc tttggatgct gtccaagagt 24840  
tgagagctcaa tgtagttcca attagacaag cttcaaatgt gacgggtttt cttttcacca 24900  
gtgtttttat ctacttcttt gcactgttta aagcgtcttc tttgaggcgc aattatatta 24960  
tgttggcagc gcgttttgct gtcattgttc tttattgccc acttttataat tattgtggtg 25020  
cattttttaga tgcaactatt atttgttga cacttattgg caggctttgt ttagtctgct 25080  
tttactcctg gcgctataaa aatgcgctct ttattatttt taatactacg aacttttctt 25140  
tcctcaatgg taaagcagct tattatgacg gcaaatccat tgtgatttta gaaggtgggtg 25200  
accattacat cacttttggc aactcttttg ttgcttttgt tagtagcatc gacttgtatc 25260  
tagctatacg tgggcgga gaagctgacc tacagctggt gcgaactggt gagcttcttg 25320  
atggcaagaa gctttatgtc ttttcgcaac atcaaattgt tggcattact aatgctgcat 25380  
ttgactcaat tcaactagac gagtatgcta caattagtga atgataatgg tctagtagtt 25440  
aatgttatac tttggctttt cgtactcttt ttctgctta ttataagcat tactttcgtc 25500  
caattggtta atctgtgctt cacttgtcac cggttgtgta atagcgcagt ttacacacct 25560  
atagggcggtt tgtatagagt ttataagtct tacatgcaaa tagaccccct ccctagtact 25620  
gttattgacg tataaacgaa atatgtctaa cggttctatt cccgttgatg aggtgattca 25680  
acaccttaga aactggaatt tcacatggaa tatcactactg acgatactac ttgtagtgtc 25740  
tcagtatggc cattacaagt actctgcggt cttgtatggt gtcaagatgg ctattctatg 25800

ES 2 702 325 T3

gatactttgg cctcttgtgt tagcactgtc actttttgat gcatgggcta gctttcaggt 25860  
caattgggtc ttttttgctt tcagcatcct tatggcttgc atcactctta tgctgtggat 25920  
aatgtacttt gtcaatagca ttcggttgtg ggcgaggaca cattcttggg ggtctttcaa 25980  
tcctgaaaca gacgcgcttc tcactacttc tgtgatgggc cgacaggtct gcattccagt 26040  
gcttgagca ccaactggtg taacgctaac actccttagt ggtacattgc ttgtagaggg 26100  
ctataaggtt gctactggcg tacaggttaag tcaattacct aatttcgtca cagtcgccaa 26160  
ggccactaca acaattgtct acggacgtgt tggtcgttca gtcaatgctt catctggcac 26220  
tggttgggct ttctatgtcc ggtccaaca cggcgactac tcagctgtga gtaatccgag 26280  
ttcggttctc acagatagtg agaaagtgtc tcatttagtc taaacagaaa ctttatggct 26340  
tctgtcagtt ttcaggatcg tggccgcaa cgggtgccat tatccctcta tgccccctt 26400  
agggttacta atgacaaacc cttttctaag gtacttgcaa ataatgctgt acccactaat 26460  
aaaggaaata aggaccagca aattggatac tggaatgagc aaattcgctg gcgcatgcbc 26520  
cgtggtgagc gaattgaaca accttccaat tggcatttct actacctcgg aacaggacct 26580  
cacgccgacc tccgctatag gactcgtact gaggggtgtt tctggggttc taaagaaggc 26640  
gcaaagactg aaccactaa cctgggtgtc agaaaggcgt ctgaaaagcc aattattcca 26700  
aatttctctc aacagcttcc cagcgtagtt gagattggtg aacctaacac acctcctact 26760  
tcacgtgcaa attcacgtag caggagtcgt ggtaatggca acaacaggtc cagatctcca 26820  
agtaacaaca gaggcaataa ccagtcctcg ggtaattcac agaatcgtgg aaataaccag 26880  
ggtcgtggag cttctcagaa cagaggaggc aataataata acaataacaa gtctcgtaac 26940  
cagtccaaga acagaaacca gtcaaatgac cgtggtgggtg taacatcacg cgatgatctg 27000  
gtggctgctg tcaaggatgc ccttaaatct ttgggtattg gcgaaaacc tgacaagctt 27060  
aagcaacagc agaagcccaa acaggaaagg tctgacagca gcggcaaaa tacacctaa 27120  
aagaacaaat ccagagccac ttcgaaagaa cgtgacctca aagacatccc agagtggagg 27180  
agaattccca agggcgaaaa tagcgtagca gcttgcttgc gaccagggg aggcttcaaa 27240  
aattttggag atgcggaatt tgtcgaaaaa ggtgttgayg cctcaggcta tgctcagatc 27300  
gccagtttag caccaaatgt tgcagcattg ctctttgggtg gtaatgtggc tgttcgtgag 27360  
ctagcggact cttacgagat tacatataat tataaaatga ctgtgcaaaa gtctgatcca 27420  
aatgtagagc ttcttgtttc acaggtggat gcatttaaaa ctgggaatgc aaaacccag 27480  
agaaagaagg aaaagaagaa caagcgtgaa accacgcagc agctgaatga agaggccatc 27540  
tacgatgatg tgggtgtgcc atctgatgtg actcatgcca atttggaatg ggacacagct 27600  
gttgatggtg gtgacacggc cgttgaaatt atcaacgaga tcttcgacac aggaaattaa 27660  
acaatgtttg actggcttat cctggctatg tcccagggtg gtgccattac actgttatta 27720

ES 2 702 325 T3

ctgagtgttt ttttagcgac ttggctgctg ggctatggct ttgccctcta actagcggtc 27780  
ttggtcttgc acacaacggt aagccagtgg taatgtcagt gcaagaagga tattaccata 27840  
gcactgtcat gaggggaacg cagtaccttt tcctctaaac ctttgacga gtaatcaaag 27900  
atccgcttga cgagcctata tggaagagcg tgccaggtat ttgactcaag gactgttagt 27960  
aactgaagac ctgacggtgt tgatatggat 27990

<210>2

<211> 28005

5 <212> ADN

<213> Virus de la diarrea epidémica porcina

<400>2

ES 2 702 325 T3

ctacggatag ttagctcttt ttctagactc ttgtctactc aattcaacta aacgaaattt	60
tgtccttccg gccgcatgtc catgctgctg gaagctgacg tggaatttca ttaggtttgc	120
ttaagtagcc atcgcaagtg ctgtgctgtc ctctagtcc tggttggcgt tccgtcgcct	180
tctacatact agacaaacag ccttcctccg gttccgtctg ggggttgtgt ggataactag	240
ttccgtctag tttgaaacca gtaactgtcg gctatggcta gcaaccatgt tacattggct	300
tttgccaatg atgcagaaat ttcagctttt ggcttttgca ctgctagtga agccgtctca	360
tactattctg aggccgccgc tagtggattt atgcaatgcc gtttcgtgtc cttcgatctc	420
gctgacactg ttgagggatt gcttcccga gactatgtca tggtggtggt cggcactacc	480
aagcttagtg cgtatgtgga cacttttggg agccgcccca aaaacatttg tggttggctg	540
ttattttcta actgtaatta cttcctcgaa gagttagagc ttacttttgg tcgtcgtggt	600
ggtaacatcg tgccagttga ccaatacatg tgtggcgctg acggtaaacc tgttcttcag	660
gaatccgaat gggagtatac agatttcttt gctgactccg aagacggtca actcaacatt	720
gctggtatca cttatgtgaa ggcctggatt gtagagcgat cggatgtctc ttatgcgagt	780
cagaatttaa catctattaa gtctattact tactgttcaa cctatgagca tacttttcct	840
gatggtactg ccatgaaggt tgcacgtact ccaaagatta agaagactgt tgtcttgtct	900
gagccacttg ctactatcta cagggaaatt ggttctcctt ttgtggataa tgggagcgat	960
gctcgttcta tcattaagag accagtgttc ctccacgctt ttgttaagtg taagtgtggt	1020
agttatcatt ggactgttgg tgattggact tcctatgtct ccacttgctg tggctttaag	1080
tgtaagccag tccttgtggc ttcattgctct gctacgcctg gttctgttgt ggttacgcgc	1140
gctggtgctg gcaactggtg taagtattac aacaacatgt tcctgcgcca tgtggcagac	1200
attgatgggt tggcattctg gcgaattctc aagggtgcagt ccaaagacga cctcgttgc	1260
tctggtaaat tccttgaaca ccatgaggaa ggtttcacag atccttgcta ctttttgaat	1320
gactcgagca ttgctactaa gctcaagttt gacatcctta gtggcaagtt ttctgatgaa	1380

ES 2 702 325 T3

gtcaaacaag ctatctttgc tggatcatggt gttggtggca gcgcgctcgt tgacattggt 1440  
 gacgatgcac tgggacagcc ttggtttata cgtaagcttg gtgaccttgc aagtgcagct 1500  
 tgggagcagc ttaaggctgt cgtttagaggc cttaacctcc tgtctgatga ggtcgtgctc 1560  
 tttggcaaaa gacttagctg tgccactctt agtatcgta acggtgtttt tgagttcatc 1620  
 gccgaagtgc ctgagaagtt ggctgctggct gttacagttt ttgtcaactt ctggaatgag 1680  
 ctttttgagt ctgcctgtga ctgcttaaag gtcggaggta aaacctttaa caaggttggc 1740  
 tcttatgttc tttttgacaa cgcattgggt aagcttgtca aggcaaaagt tcgctggccca 1800  
 cgacaggcag gtgtttgtga agttcgttac acaagccttg ttattgggag tactaccaag 1860  
 gtggtttcca agcgcgttga aaatgccaat gtgaatctcg tcgtcgttga cgaggatgtg 1920  
 acctcaaca cactggctcg tacagttggt gttgacggac ttgcattctt cgagagtgc 1980  
 gggttttaca gacatcttgc tgatgctgac gttgtcattg aacatcctgt ttataagtct 2040  
 gcttgtgagc tcaagccagt ttttgagtgt gaccacaatac ctgattttcc tatgcctgtg 2100  
 gccgctagtg ttgcagagct ttgtgtgcaa actgatctgt tgcttaaaaa ttacaacact 2160  
 ccttataaaa cttacagctg cgttgtgaga ggtgataagt gttgcatcac ttgcacctta 2220  
 catatcacag caccaagtta tatggaggat gctgctaatt ttgtagacct ctgtaccaag 2280  
 aacattggta ctgctggttt tcatgagttt tacattacgg cccatgaaca acaggatctg 2340  
 caagggttcg taaccacttg ttgcacgatg tcaggttttg agtgttttat gcctataatc 2400  
 ccacagtgtc cagcagtgtc tgaagagatt gatggtggta gcatctggcg gtcttttatc 2460  
 actggtctta atacaatgtg ggatttttgc aagcatctta aagtcagctt tggactagat 2520  
 ggcattggtg tcaactgtgc acgcaaattt aaacgacttg gtgctctctt ggcagaaatg 2580  
 tataacactt acctttcaac tgtggtggaa aacttggtac tggccggtgt tagcttcaag 2640  
 tattatgcca ccagtgtccc aaaaattggt ttgggctggt gttttcacag tgttaaaagt 2700  
 gttcttgcaa gtgccttcca gattcctgtc caggcaggca ttgagaagtt taaagtcttc 2760  
 cttaactgtg ttcacctgt tgtaccacgc gtcattgaaa cttcttttgt ggaattagaa 2820  
 gagacgacat ttaaaccacc agcactcaat ggtagtattg ctattggtga tggctttgct 2880  
 ttctattatg atggaacact atactatccc accgatggta atagtgttgt gcctatttgt 2940  
 ttttaagaaga aggggtggtg tgatgtcaaa ttctctgatg aagtctctgt tagaaccatt 3000  
 gaccagttt ataaggtctc ccttgaattt gagttcagat ctgagactat tatggctgtg 3060  
 cttaataagg ctgttggtaa tcgtatcaag gttacaggtg gttgggacga tgttgttgag 3120  
 tataatcaacg ttgccattga ggttctttaa gatcatatcg atgtgcctaa gtactacatc 3180  
 tatgatgagg aaggtggcac cgatcctaatt cttcccgtaa tggtttctca gtggccggtg 3240

ES 2 702 325 T3

aatgatgaca cgatctcaca ggatctgctt gatgtggaag ttgttactga tgcaccaatt 3300  
gatttcgagg gtgatgaagt agactcctct gaccctgata aggtggcaga tgtggctaac 3360  
tctgagcctg aggatgatgg tcctaagtga gctcctgaaa caaatgtaga gtctgaagtt 3420  
gaggaagttg cgcgaacctt gtcttttatt aaagatacac cttccacagt tactaaggat 3480  
ccttttgctt ttgactttgc aagctatgga ggacttaagg ttttaagaca atctcataac 3540  
aactgctggg ttacttctac cttggtgcag ctacaattgc ttggcatcgt tgatgaccct 3600  
gcaatggagc tttttagtgc tggtagagtt ggtccaatgg ttcgcaaatg ctatgagtca 3660  
caaaaggcta tcttgggatc tttgggtgat gtgtcggctt gcctagagtc cctgactaag 3720  
gacctacaca cacttaagat tacctgttct gtagtctgtg gttgtggtac tgggtaacgt 3780  
atctatgagg gttgtgcttt tcgtatgacg ccaactttgg aaccgttccc atatggtgct 3840  
tgtgctcagt gtgctcaagt tttgatgcac acttttaaaa gtattgttgg caccggcatc 3900  
ttttgtcgag atactactgc tctctccttg gattctttgg ttgtaaaacc tctttgtgcg 3960  
gctgctttta taggcaagga cagtggcatc tatgtcacta acttttatga tgctgctatg 4020  
gctattgatg gttatggtcg tcatcagata aagtatgaca cactgaacac tatttgtgtt 4080  
aaagacgtta attggacagc accttttgtc ccagacgttg agcctgtatt ggagcctgtt 4140  
gtcaaaccgt tctattctta taagaatggt gatttttacc aaggagattt tagtgacctt 4200  
gttaaacttc catgtgactt tgttgtaaat gctgcaaatg agaatttgtc tcacggtggc 4260  
ggcatagcaa aggccattga tgtttatacc aagggcatgt tgcagaagtg ctcgatgat 4320  
tacattaaag cacacggtcc cattaagtt ggacgtggtg tcatgttgga ggcattaggt 4380  
cttaaggtct ttaatgttgt tgggccacgt aagggtaagc atgcacctga gcttcttggt 4440  
aaggcttata agtccgtttt tgctaattca ggtgttgctc ttacaccttt gattagtgtt 4500  
ggaattttta gtgttccttt ggaagaatct ttatctgctt ttcttgcagtg tgttggtgat 4560  
cgccactgta agtgcttttg ttatagtac aaagagcgcg aggcgatcat taattacatg 4620  
gatggcttgg tagatgctat tttcaaagat gcacttggtg atactactcc tgtccaggaa 4680  
gatgttcaac aagtttcaca aaaaccagtt ttgcctaatt ttgaaccttt caggattgaa 4740  
ggtgctcatg ctttctatga gtgcaacct gaaggtttga tgcattagg tgctgacaag 4800  
ctggtgttgt ttacaaattc caatttgat tttgtagcg ttgtaagtg tcttaacaat 4860  
gtgactggcg gtgcattgct tgaagccata aatgtattta aaaagagtaa caaacagtg 4920  
cctgctggca actgtgttac ttttgagtgt gcagatatga tttctattac tatggtagta 4980  
ttgccatctg acggtgatgc taattatgac aaaaattatg cacgcgccgt cgtcaaggta 5040  
tctaagctta aaggcaagtt attgcttgct gttggtgatg ctatgttgta ttccaagttg 5100  
tcccacctca gcgtgtagg tttcgtatcc acacctgatg atgtggagcg tttctacgca 5160

ES 2 702 325 T3

aataagagtg	tggttattaa	agttactgag	gatacacgta	gtgттааgac	tgттааgта	5220
gaatccactg	ttacttatgg	acaacaaatt	ggaccttgtc	ttgттаatga	caccgттgтс	5280
acagacaaca	aacctgttgt	tgctgatgтt	gtagctaagg	ttgtaccaag	tgctaattgg	5340
gattcacatt	atggтттtga	taaggctggt	gagттccaca	tgctagacca	tactgggттt	5400
gcctttccta	gtgaagtтgt	taacggtagg	cgtgtgctta	aaaccacaga	taataactgt	5460
tggtttaatg	ttacatgттt	acaattacag	ттtgctagat	ttaggtтcaа	gtcagcaggt	5520
ctacaggcta	tgtgggagtc	ctattgtact	ggтgatgттg	ctatgттtgt	gcattggттg	5580
tactggctta	ctggтgttga	caaaggтcag	cctagtгatt	cagaaaatgc	actтаacatg	5640
ttgtctaagt	acattgттcc	tgctggттct	gtcactattg	aacgtgtcac	gcatgacggt	5700
tgttgttгta	gтаagcgtgt	tgtcactgca	ccagттgtga	atgctagcgt	gттgaagctt	5760
ggcgtcgagg	atggтctттg	tccacatggt	ctтаactaca	ttgacaaagt	tgttgtagтт	5820
aaaggтacta	caattgттgt	caatgттgga	aaacctgtag	tggcaccatc	gcacctctтт	5880
ctтаaggгtg	tttcctacac	aacattccta	gataatggta	acggтgттgc	cgggcattat	5940
actgттттtg	atcatgacac	tggtatggтg	catgatggag	atgттттtgt	accaggтgat	6000
ctcaatgtgt	ctcctgttac	aaatgттgtc	gtctcagagc	agacggctgt	tgtgattaaa	6060
gaccctgtga	agaaagtaga	gttagacgct	acaaagctgt	tagacactat	gaattatgca	6120
tcgгaaagat	tctттtсctt	tggtgattтт	atgtcacgta	attтаattac	agtgттттtg	6180
tacatcctta	gtattттtggg	tctctgтттт	agggcctттc	gтаagaggga	tgттааagтт	6240
ctagctggтg	tacccaacg	tactggтatt	atattgcgta	aaagtgtgcg	ctataatgca	6300
aaggctттtg	gtgtcttctt	caagctaaaa	ctттattggt	tcaaagtтct	tggtaaгттt	6360
agттtgгgta	ттtatgcatt	gtatgcatta	ctattcatga	caatacgctt	tacacctata	6420
ggтggccctg	ттtgtgatga	tgttgtтgct	ggттatgcta	attctagттt	tgacaagaat	6480
gagtattgca	acagtгттat	ttgтаaggтc	tgtctctatg	ggтaccagga	actттcgгac	6540
ttctctcaca	cacaggtagt	atggcaacac	cttagagacc	cattтаattgg	taatgtgatg	6600
cctттctттt	atttggcatt	tctggcaatt	ттtggggгtg	ттtatgтаaa	ggctattact	6660
ctctattттa	ттttccagta	tctтаacata	cttggтgtgt	ттttgggсct	acaacagtcc	6720
atttggтттт	tgcagctтgt	gcctттtгat	gtctттggтg	acgagatcgt	cgtctттттc	6780
atcgттacac	gcgtattgat	gttcctтаag	catgттттcc	ttggctgсga	taaggcatct	6840
tgtgtggctt	gctctaagag	tgctcgctt	aagcgcttc	ctgtccagac	tattттtcag	6900
ggtactagca	aatccttcta	cgtacatgcc	aatggтggтт	ctaagtтctg	taagaagcac	6960
aattтctттt	gtттaaattg	tgattcttat	ggтccaggct	gcactттtat	taatgacгtc	7020

ES 2 702 325 T3

attgcaactg aagttggtaa tgttgtcaaa cttaatgtgc aaccgacagg tcctgccact 7080  
 attccttattg acaagggtga attcagtaat gggttttact atcctttatag tgggtgacaca 7140  
 ttttggaagt acaactttga cataacagat aacaaataca cttgcaaaga gtcacttaaa 7200  
 aattgtagca taatcacaga ctttattggt ttttaacaata atgggtccaa tgtaaatcag 7260  
 gttaagaatg catgtgtgta tttttcacag atgctttgta aacctgttaa gttagtggac 7320  
 tcagcgttgt tggccagttt gtctgttgat tttggtgcaa gcttacatag tgcttttggt 7380  
 agtgtgttgt cgaatagttt tggcaaagac ctgtcaagtt gtaatgacat gcaggattgc 7440  
 aagagcacat tgggttttga tgatgtacca ttggatacct ttaatgctgc tgttgctgag 7500  
 gctcatcggt acgatgtcct cttgactgac atgtcgttca acaattttac caccagttat 7560  
 gcaaaaaccag aggaaaaact tcccgtccat gacattgcc a cgtgtatgcg tgtaggtgcc 7620  
 aagattgta atcataacgt tcttgtcaag gatagtatac ctgtggtgtg gcttgtacgt 7680  
 gatttcattg ccctttctga agaaactagg aagtacatta ttcgtacgac taaagttaag 7740  
 ggtataacct tcatgttgac ctttaatgat tgtcgtatgc atactacat acctactggt 7800  
 tgcattgcaa ataagaaggg tgcaggtcct cctagttttt caaaggttaa gaaattcttc 7860  
 tggtttttgt gtctgttcat agttgctggt ttctttgcac taagcttttt tgattttagt 7920  
 actcaggtta gcagtgatag tgattatgac ttcaagtata ttgagagtgg ccagttgaag 7980  
 acttttgaca atccacttag ttgtgtgcat aatgtcttta gtaacttcga ccagtggcat 8040  
 gatgccaagt ttggtttcac ccccgtcaac aatcctagtt gtcctatagt cgttgggtgta 8100  
 tcagacgaag cgcgcactgt tccaggtatc ccagcaggtg tttathtagc tggtaaaaca 8160  
 cttgtttttg ctattaacac cttttttggt acatctgggt tgtgctttga tgctagtggc 8220  
 gttgctgata agggcgcttg catttttaat tccgcttgca ccacattatc tggtttggtt 8280  
 ggaactgctg tctactgtta taagaatggt ctagttgaag gtgctaaact ttatagtgag 8340  
 ttggcacctc atagctacta taaaatggta gatggtaatg ctgtgtcttt acctgaaatt 8400  
 atctcgcgog gctttggcat ccgtactatc cgtacaaagg ctatgaccta ctgtcgcggt 8460  
 ggccagtgtg tgcaatctgc agaaggtggt tgttttggcg ccgatagatt ctttgtctat 8520  
 aatgcagaat ctggttctga ctttgtttgt ggcacagggc tctttacatt gttgatgaac 8580  
 gttattagtg ttttttccaa gacagtacca gtaactgtgt tgtctggtca aatacttttt 8640  
 aattgcatta ttgcttttgc tgctgttgcg gtgtgtttct tatttacaaa gtttaagcgc 8700  
 atgttcgggtg atatgtctgt tggcgttttc actgtcgggtg cttgtacttt gttgaacaat 8760  
 gtttcctaca ttgtaacaca gaacacactt ggcattgttg gctatgcaac tttgtacttt 8820  
 ttgtgcacta aaggtgttag atatatgtgg atttggcatt tgggattttt gatctcatat 8880  
 atacttattg caccatggtg ggttttgatg gtttatgcct tttcagccat ttttgagttt 8940

ES 2 702 325 T3

atgcctaacc tttttaagct taaggtttca acacaacttt ttgaggggtga caagttcgtg 9000  
 ggctcttttg aaaatgctgc agcaggtaca tttgtgcttg atatgcatgc ctatgagaga 9060  
 cttgccaaact ctatctcaac tgaaaaactg cgtcagtatg ctagtactta caataagtac 9120  
 aagtattatt caggcagtgc ttcagaggct gattacaggc ttgcttgttt tgcccatttg 9180  
 gccaaaggcta tgatggatta tgcttctaata cacaacgaca cgttatacac accaccact 9240  
 gtgagttaca attcaactct acaggctggc ttgctgtaaga tggcacaacc atctgggtgt 9300  
 gttgagaagt gcatagttcg tgtttgctat ggtaatatgg ctcttaatgg cctatggctt 9360  
 ggtgatactg ttatctgcc acgccatgtt atagcgtcta gtactactag cactatagat 9420  
 tatgactatg ccctttctgt tttacgcctc cacaacttct ccatttcac tggtaatgtt 9480  
 ttcctaggtg ttgtgggtgt aacctatgca ggtgctttgt tgcagataaa ggtaaatcaa 9540  
 aacaatgtcc acacgcctaa gtacacctat cgcacagtta gaccgggtga atcttttaac 9600  
 atcttggcgt gctatgatgg ttctgcagct ggtgtttacg gcgttaacat gcgctctaata 9660  
 tacactatta gaggctcgtt cattaatggc gcttgtgggt cacctgggta taatattaac 9720  
 aatgggtaccg ttgagttttg ctatttacac cagcttgaac ttgggttcagg ctgtcatgtt 9780  
 ggtagcgact tagatgggtg tatgtatggg gggtatgagg accaacctac tttgcaagtt 9840  
 gaaggcgcta gtagtctgtt tacagagaat gtgttggcat ttctttatgc agcactcatt 9900  
 aatggttcta cctgggtggc tagttcttct aggattgctg tagacagggt taatgagtgg 9960  
 gctgttcata atgggatgac aacagtagtt aatactgatt gcttttctat tcttgctgct 10020  
 aagactgggtg ttgatgtaca acgtttggtg gcctcaatcc agtctctgca taagaatfff 10080  
 ggtggaaagc aaattcttgg ctatacctcg ttgacagatg agtttactac aggtgaagtt 10140  
 atacgtcaaa tgtatggcgt taatcttcag agtgggtatg tttcacgcgc ctgtagaaat 10200  
 gtcttgctgg ttggttcttt tctgactttc ttttggtcag aattagtttc ctacactaag 10260  
 ttcttttggg taaatcctgg ttatgtcaca cctatgtttg cgtgtttgtc attgctgtcc 10320  
 tcacttttga tgttcacact caagcataag acattgtttt tccagggtctt tctaatacct 10380  
 gctctgattg ttacatcttg cattaatffg gcatttgatg ttgaagtcta caactatttg 10440  
 gcagagcatt ttgattacca tgtttctctc atgggtttta atgcacaagg tcttgttaac 10500  
 atctttgtct gctttggtgt taccatttta cacggcacat acacatggcg cttttttaac 10560  
 acacctgtga gttctgtcac ttatgtggta gctttgctga ctgcggcata taactatfff 10620  
 tacgctagtg acattcttag ttgtgctatg acactatttg ctagtgtgac tggcaactgg 10680  
 ttcgttgggtg ctgtttggtt taaagctgct gtttatatgg ccttgagatt tcctactfff 10740  
 gtggctatff ttggtgatat taagagtgtt atgttctgtt accttgtgtt gggttatfff 10800

ES 2 702 325 T3

acctgttgct tctacgggat tctctactgg ttcaacaggt tttttaaggt tagtgtaggt 10860  
 gtctatgact atactgtag tgctgctgag ttttaagtata tggttgctaa cggcctacgt 10920  
 gcaccaactg gaacacttga ttcactactt ctgtctgcc aattgattgg tattggtgg 10980  
 gagcgaata ttaagatttc ttccgtcag tctaaactga ctgatattaa gtgtagtaac 11040  
 gttgtgcttt taggctgtct ctctagcatg aatgtctcag caaattcaac agaatgggcc 11100  
 tattgtgttg acttgcataa caagatcaac ttgtgtaatg acccagaaaa agcgcaggaa 11160  
 atgctacttg ctttgttggc attttccct agtaagaata gtgcttttgg ttagatgac 11220  
 ttattggaat cctatthta tgacaatagt atgttgca ga gtgtgcatc tacttatgtc 11280  
 ggtttgcctt cttatgtcat ttatgaaaat gcacgccaac agtatgaaga tgctgttaat 11340  
 aatggttctc cacctcagtt ggtaagcaa ttgcccagc ccatgaatgt agcaaagagc 11400  
 gaatttgacc gtgaggcttc tactcagcgt aagcttgata gaatggcgga acaggctgca 11460  
 gcacagatgt acaaagaggc acgagcagtt aataggaagt ccaaagttgt aagtgctatg 11520  
 cattcactgc tttttggat gttgagacgt ttggacatgt cttctgtaga caccattctc 11580  
 aacttgcaa aggatgggggt tgtacctctg tctgtcatac cggcagtcag tgctactaag 11640  
 cttaacattg ttacttctga tatcgattct tataatcgta tccagcgtga gggatgtgtc 11700  
 cactacgctg gtaccatttg gaatataatt gatatcaagg acaatgatgg caaggtggt 11760  
 cacgttaag aggtaaccgc acagaatgct gagtccctgt catggcccct ggtccttggg 11820  
 tgtgagcgt taagtcaagct ccagaataat gaaattattc ctggttaagct gaagcagcgc 11880  
 tccattaag cagaaggaga tggcatagtt ggagaaggta aggcacttta caataatgag 11940  
 ggtggacgta cttttatgta tgctttcatc tccgacaaac cggacctgcg ttagtcaag 12000  
 tgggagttcg atggtggttg taactatt gagctagaac caccacgtaa gttcttggtg 12060  
 gattctccta atggtgcaca gatcaagtat ctctactttg ttcgtaacct taacacgta 12120  
 cgtaggggtg ctggttctcg ctacataggt gccactgtac gcttgagggc tggtaaacaa 12180  
 acagaacagg ctattaactc ttcatgttg acactttgcg ctttcgctgt ggatcctgct 12240  
 aagacctaca tcgatgctgt caaaagtgg cacaaccag taggtaactg tgtaaatg 12300  
 ttggccaatg gttctggtta tggacaagct gttactaatg gtgtggaggc tagtactaac 12360  
 caggattcat acggtggtgc gtccgtgtgt ctatattgta gagcacatgt tgagcatcca 12420  
 tctatggatg gtttttgcag actgaaaggc aagtacgtac aggttccact aggtacagt 12480  
 gatcctatac gttttgtact tgagaatgac gtttgcaagg tttgtggttg ttggctggct 12540  
 aatggctgca cttgtgacag atccattatg caaagcactg atatggctta tttaaacgag 12600  
 tacggggctc tagtgcagct cgactagagc cctgtaacgg tactgatata caacatgtgt 12660  
 atcgtgcttt tgacatctac aacaaggatg ttgcttgtct aggtaaattc ctcaaggtga 12720

ES 2 702 325 T3

actgtgttcg cctgaagaat ttggataagc atgatgcatt ctatgttgtc aaaagatgta 12780  
 ccaagtctgc gatggaacac gagcaatcca tctatagcag acttgaaaag tgtggagccg 12840  
 tagccgaaca cgatttcttc acttggaagg atggtcgtgc catctatggt aacgtttgta 12900  
 gaaaggatct taccgagtat actatgatgg atttgtgtta cgctttacgt aactttgatg 12960  
 aaaacaattg cgatgttctt aagagcattt taattaagggt agggcgcttgt gaggagtcct 13020  
 acttcaataa taaagtctgg ttgaccctg ttgaaaatga agacattcat cgtgtctatg 13080  
 cattgttagg taccattggt tcacgtgcta tgcttaaagc cgtaagttc tgtgatgcaa 13140  
 tggttgaaca aggtatagtt ggtgttgtca cattagataa tcaggatctt aatgggtgatt 13200  
 tttatgattt tgggtgattt actttagtca tcaagggat ggggtataccc atttgcacat 13260  
 catattactc ttatatgatg cctgttatgg gtatgactaa ttgccttgct agtgagtgtt 13320  
 ttgtaagag tgatatattt ggtgaggatt tcaagtcata tgacctgctg gaatatgatt 13380  
 tcacggagca taagacagca ctcttcaaca agtatttcaa gtattgggga ctgcaatacc 13440  
 accctaactg tgtggactgc agtgatgagc agtgcatagt tcaactgtgcc aacttcaata 13500  
 cgttgtttcc cactactata cctattacgg catttgacc tttgtgtcgc aagtgttga 13560  
 ttgatgggtg tccactggta actacagctg gttatcattt taaacagtta ggtatagttt 13620  
 ggaacaatga cctcaactta cactctagca ggctctctat taacgaatta ctccagtttt 13680  
 gtagtgatcc tgcattgctt atagcatcat caccagccct tgttgatcag cgtactgttt 13740  
 gcttttcagt tgcagcgtca ggtacaggtg tgactaacca gactgttaaa cctggccatt 13800  
 tcaataagga gttttatgac ttcttacttg agcaagggtt cttttctgag ggctctgagc 13860  
 ttactttaaa gcacttcttc tttgcacaga aggggtgatgc agctgttaag gattttgact 13920  
 actataggta taatagacct actgttctgg acatttgcca agctcgcgtc gtgtatcaaa 13980  
 tagtgcaacg ctattttgat atttacgaag gtggttgat cactgctaaa gaggtggttg 14040  
 ttacaaacct taacaagagc gcaggttatc ctttgaacaa gtttggtaaa gctggctctt 14100  
 actatgagtc tttatcctat gaggaacagg atgaacttta tgcttatact aagcgttaaca 14160  
 tcctgcccac tatgacacag ctcaacctta aatatgctat aagtggcaaa gaacgtgcac 14220  
 gcacagtggg tgggtgttcg cttttgtcaa ccatgactac tcggcagtat catcagaaac 14280  
 acctcaagtc catagttaat actaggggag cttcggttgt tattggtact actaagtttt 14340  
 atgggtggtg ggacaatatg cttagaacc ttattgatgg tgttgaaaat ccgtgtctta 14400  
 tgggttggga ctaccxaaag tgcgacagag cactgcccac tatgatacgt atgatttcag 14460  
 ccatgatattt aggcctaaag cacaccacat gctgcagttc cactgaccgc tttttcaggt 14520  
 tgtgcaatga attggctcaa gtccttactg aggttgttta ttctaagga ggtttttatt 14580

ES 2 702 325 T3

tgaagccagg tggactacc tctggtgatg caaccaccgc atatgcaaac tcagttttta 14640  
 atatcttcca agcagtaagt gccaatgtta acaaacttct tagtgttgac agcaatgtct 14700  
 gtcataattht agaagttaag caattgcagc gtaagcttta tgagtgctgt tatagatcaa 14760  
 ctaccgtcga tgaccagttc gtcgttgagt attatggtta cttgcgtaaa cttttttcaa 14820  
 tgatgattct ttctgatgat ggcgttgttt gttataacaa tgactatgca tcacttggtt 14880  
 atgfcgctga tcttaacgca ttcaaggctg ttttgtatta ccagaacaat gtcttcatga 14940  
 ggcctctaa atggtggatc gagcctgaca ttaataaagg tcctcatgaa ttttgctgcg 15000  
 agcatactat gcagattgtc gataaagatg gtacttatta ccttccttac cctgatcctt 15060  
 caagaattct ctctgcaggt gtgtttggtg atgacgttgt taaaactgat gcagttgtat 15120  
 tgcttgaacg ttatgtgtca ttggctatag atgcctaccc gttatctaag catgaaaatc 15180  
 ctgaatataa gaaggtgttt tatgtgcttt tggattgggt taagcatctg tacaaaactc 15240  
 ttaatgctgg tgtgtagag tctttttctg tcacactttt ggaagattct actgctaaat 15300  
 tctgggatga gagcttttat gccaacatgt atgagaaatc tgcagtttta caatctgcag 15360  
 ggctttgtgt tgtttgtggc tctcaaactg ttttaogttg tggtgattgt ctacggcgtc 15420  
 ctatgctttg tactaagtgt gcttatgatc atgtcattgg aacaactcac aagttcattt 15480  
 tggccatcac tccatatgtg tgttgctt cagattgtgg tgtcaatgat gtaactaagc 15540  
 tctacttagg tggcttagt tattggtgtc atgaccacaa gccacgtctt gcattcccgt 15600  
 tgtgctctgc tggtaatgtt tttggcttgt acaaaaattc tgctaccggc tcacccgatg 15660  
 ttgaagactt taatcgcatt gctacatccg attggactga tgtttctgac tacaggttgg 15720  
 caaatgatgt caaggactca ttgcgtctgt ttgcagcggg aactatcaag gccaaaggagg 15780  
 agagcgttaa gtcacacctat gcttggtgcaa cactacatga ggttgtagga cctaaagagt 15840  
 tgttgctcaa atgggaagtc ggcagaccga aaccaccctt taatagaaat tcggttttca 15900  
 cttgttatca tataacgaag aacaccaaht ttcaaactcg tgagtttgtg tttgagaagg 15960  
 cagaatatga taatgatgct gtaacatata aaactaccgc cacaacaaa cttgttcctg 16020  
 gcatggtttt tgtgcttacc tcacataatg ttcagccatt ggcgcaccg accattgcta 16080  
 atcaagaacg ttattccact atacataagt tgcacactgc ttttaacata cctgaagctt 16140  
 attctagctt agtgcctat taccaattga ttggtaaagca gaagattaca actattcagg 16200  
 gacctcccgg tagtggtaaa tctcactgtg ttatagggct aggtttgtac tatccagggtg 16260  
 cacgtatagt gtttacagct tgttctcatg cagcggctga ttcactttgt gtgaaagctt 16320  
 ccaactgctta tagcaatgac aatgttcac gcatcatacc acagcgcgct cgtgttgagt 16380  
 gttatgatgg tttcaagtct aataacta gtgctcagta cttttctct actgtcaatg 16440  
 ctttgccaga gtgcaatgag gacattgtt tgggtggatga ggtctctatg tgcaactaatt 16500

ES 2 702 325 T3

atgacttgtc tgtcataaat cagcgcacatca gctataggca tgtagtctat gttggtgacc 16560  
 ctcaacagct gcctgcacca cgtgttatga tttcacgtgg tactttggaa ccaaaggact 16620  
 acaacgttgt cactcaacgc atgtgtgcc ttaagcctga tgttttcttg cacaagtgtt 16680  
 atcgctgtcc tgctgagata gtgcgtactg tgtctgagat ggtctatgaa aaccaattca 16740  
 ttctgtgca ccagatagc aagcagtgtt ttaaaatctt ttgcaagggt aatgttcagg 16800  
 ttgataatgg ttcaagcatt aatcgcaggc aattggatgt tgtgcgtatg tttttggcta 16860  
 aaaatcctag gtgggtcaaag gctgttttta tttctcctta taacagccag aattatgttg 16920  
 ccagccgat gctaggtcta caaattcaga cagttgactc atcccagggt agtgagtatg 16980  
 actatgtcat ttacacacaa acttcagata ctgccatgc ctgtaatgtt aacaggttta 17040  
 atgttgccat cacaagggcc aagaaaggca tattatgtat aatgtgcat aggtcccttt 17100  
 ttgatgtgct taaattcttt gagcttaaatt tgtctgattt gcaggctaatt gagggttgtg 17160  
 gtctttttaa agactgtagc agaggtgatg atctgttgcc accatctcac gctaacacct 17220  
 tcatgtcttt agcggacaat ttaagactg atcaagatct tgctgttcaa ataggtgtta 17280  
 atggacccat taaatatgag catgttatct cgtttatggg cttccgtttt gatatcaaca 17340  
 tacciaacca tcacactctc ttttgcacac gcgactttgc catgacgcaat gtagagggtt 17400  
 gggtggggtt tgacgttgaa ggagcacatg ttggtggctc taacgtcggg acaaatgtcc 17460  
 cattgcaatt agggttttct aacgggtgtg attttgttgt cagacctgaa ggttgcgttg 17520  
 taactgagtc tggtgactac attaaacccg tcagagctcg tgctccacca ggggaacaat 17580  
 ttgcacacct tttgcctcta cttaaacgcy gccaacatg ggatgtgggt cgtaagcgtta 17640  
 tagtgcaaat gtgtagtgac tacctggcta acctatcaga catactaatt tttgtgtgt 17700  
 gggctgggtg tttggagttg acaactatgc gttactttgt caagattgga ccaagcaaga 17760  
 gttgtgattg tggttaagggt gctacttggt acaatagtgc gctgcatacg tactgttggt 17820  
 tcaaacatgc ccttggttgt gattacctgt acaatccata ctgtattgat atacagcagt 17880  
 ggggatacaa gggatcactt agccttaacc acctagagca ttgtaatgta catagaaacg 17940  
 agcatgtggc ttctgggtgat gccataatga ctcgctgtct agccatacat gattgctttg 18000  
 tcaagaacgt tgactgggtcc atcacatacc catttattgg taatgaggct gttattaata 18060  
 agagcggccg aattgtgcaa tcacacacta tgccgtcagt tcttaagtta tacaatccaa 18120  
 aagccatata tgatattggc aaccctaagg gcattagatg tgccgtaacg gatgctaagt 18180  
 gggtctgctt tgacaagaat cctactaatt ctaatgtcaa gacattggag tatgactata 18240  
 taacacacgg ccaatttgat gggttgtgct tgttttggaa ttgcaatgtg gacatgtatc 18300  
 cagaattctc tgtgggtctgt cggtttgaca ctcgctgtag gtcaccactc aacttggagg 18360

ES 2 702 325 T3

gttgtaatgg tggttcactg tatgttaata atcatgcatt ccatacaccg gcttttgaca 18420  
 agcgtgcttt tgccaagttg aagccaatgc ctttttctt ctatgatgat actgagtggt 18480  
 acaagttaca ggactctata aactacgttc ctcttagggc tagtaattgc attactaaat 18540  
 gtaatgttgg tggagctgtc tgtagtaagc attgtgctat gtacatagc tatgttaatg 18600  
 cttacaacac ctttacgtcg gcgggcttta cgatttgggt gccacttcg tttgacacct 18660  
 acaatctgtg gcagacattt agtaacaact tgcaaggctc tgagaacatt gctttcaatg 18720  
 tcgtaaagaa aggatctttt gttggtgctg aagggtgagct tcctgtagct gtgggtaatg 18780  
 acaaagtgtc cgttagagat ggtactgttg atactcttgt tttcaciaac aagacatcac 18840  
 taccactaa cgtagctttt gagttgatg ccaagcgtaa ggtaggactc accccaacca 18900  
 ttacgatcct acgtaacttg ggtgttgttt gcacatctaa gtgtgtcatt tgggactatg 18960  
 aagccgaacg tccacttact acttttaciaa aggatgtctg taaatatacc gactttgagg 19020  
 gtgacgtttg cacactcttt gataacagca ttgttggttc attagagcga ttctctatga 19080  
 cccaaaatgc tgtgcttatg tcacttacag ctgttaaaaa gcttactggc ataaagttaa 19140  
 cttatggtta tcttaatggt gtcccagtta acacacatga agataaacct tttacttggt 19200  
 acatttacac taggaagaac ggcaagttcg aggactatcc tgatggctat tttaccaag 19260  
 gtagaacaac cgctgatttt agccctcgta gtgacatgga aaaggacttc ctaagtatgg 19320  
 atatgggtct gtttattaac aagtacggac tcgaagatta cggctttgag cacgttgtgt 19380  
 atggtgatgt ttctaaaacc acccttggtg gtttacatct actaatttcg cagggtgcgtc 19440  
 tggcctgtat ggggtgtgctt aaaatagacg agtttgtgtc tagtaatgat agcacgttaa 19500  
 agtctgttac tgttacatat gctgataacc ctagtagtaa gatggtttgc acgtatatgg 19560  
 atctccttct tgacgatttt gtcagcattc ttaaactcgtt ggatttgagt gttgtatcta 19620  
 aagttcatga agttatggtc gattgtaaaa tgtggagggt gatgttgtgg tgtaaggatc 19680  
 ataaactcca gacattttat ccgcaacttc aggccagtga atggaaatgt ggttattcca 19740  
 tgccttctat ttacaagata caacgtatgt gtttagaacc ttgcaatctc tataactatg 19800  
 gtgctggtat taagttacct gatggcatta tgtttaacgt agttaaatat acacagcttt 19860  
 gtcaatatct taatagcacc acaatgtgtg taccocatca catgcgcgtg ctacatcttg 19920  
 gtgctggctc cgacaagggt gttgcacctg gcacggctgt cttacgacgt tggttgccac 19980  
 tggatgcat tatagttgac aatgatagtg tggattacgt tagcgtatgct gattatagtg 20040  
 ttacgggaga ttgctctacc ttatacctgt cagataagtt tgacttagtt atatctgata 20100  
 tgtatgatgg taagattaaa agttgtgatg gggagaacgt gtctaaagaa ggcttctttc 20160  
 cctatattaa tgggtgctac actgaaaagt tggcacttgg tggtagtga gctattaagg 20220  
 tgacggagtt tagttggaat aagaagttgt atgaactcat tcagaggttt gagtattgga 20280

ES 2 702 325 T3

caatggtctg taccagtgtt aacacgtcat cgtcagaggc attcttaatt ggtgttcaact 20340  
 atttaggtga ttttgcaagt ggcgctgtga ttgacggcaa cactatgcat gccaattata 20400  
 tcttctggcg taattccaca attatgacta tgtcttacia tagtgtactt gatttaagca 20460  
 agttcaattg taagcataag gctacagttg tcattaatth aaaagattca tccattagtg 20520  
 atggtgtgtt aggtttgttg aagaatggta agttgctagt gcgtaataat gacgccatth 20580  
 gtggtttttc taatcatttg gtcaacgtaa acaaatgaag tctttaacct acttctgggt 20640  
 gttcttacca gtactttcaa cactcagcct accacaagat gtcactaggt gccagtccac 20700  
 tattaacttc aggcggttct tttcaaaatt taatgtgcag gcacctgctg tcggtgtgtt 20760  
 ggggtgttat ctacctagta tgaactcctc tagctggtac tgtggcacag gtcttgaaac 20820  
 tgctagtggc gtgcatggta ttttcctcag ttacatcgat tctggtcagg gctttgagat 20880  
 tggcatttca caggagccgt ttgatcctag tggttaccag ctttatttac ataaggccac 20940  
 taatggtaac cataatgcta ttgcacgact gcgcatttgc cagtttccag ataataaaac 21000  
 attgggccct actgttaatg atgttacaac aggtcgtaac tgccatttca acaaagccat 21060  
 tccagcttat atgcaggatg gaaaaaatat cgttgtcggc ataacatggg acaatgatcg 21120  
 tgtcactgtt tttgctgaca agatctatca tttttatctt aaaaatgatt ggtcccgtgt 21180  
 tgcgacaaga tgttacaata aaagaagttg tgctatgcaa tatgtttata cacctaccta 21240  
 ctacatgctt aatgttacta gtgcaggtga ggatggcatt tattatgaac catgtacagc 21300  
 taattgcagt ggttacgctg ccaatgtgtt tgccactgat tctaattggcc acataccaga 21360  
 aggttttagt ttttaataatt ggtttctttt gtccaatgat tccaactttgt tgcatggtaa 21420  
 ggtggtttcc aaccaacctt tgttggtaaa ttgtcttttg gccattccta agatttatgg 21480  
 actaggccaa tttttctcat tcaatcaaac gatggatggc gtttgtaatg gagctgctgc 21540  
 gcagcgtgca ccagaggctc tgaggtttaa tattaatgac acctctgtca ttcttctgta 21600  
 aggtcaatt gtacttcata ctgctttagg acaaatctt tcttttgttt gcagtaattc 21660  
 ttcagatcct catctagcta ccttcgccat acctctgggt gctaccaag taccttatta 21720  
 ttgttttctt aaagtggata cttacaactc cactgtttat aaatttttg ctgttttacc 21780  
 tcctactgtc agggaaattg tcatcaccaa gtatggatg gtttatgtca atgggtttgg 21840  
 atacttgcatt ctcggtttgt tggatgctgt cacaaatth ttcactggtc atggcactga 21900  
 cgatgatgtt tctggttttt ggaccatagc atcgactaat tttgttgatg cactcatcga 21960  
 agttcaagga accgccattc agcgtattct ttattgtgat gatcctgtta gccaactcaa 22020  
 gtgttctcag gttgcttttg accttgacga tggtttttac cctatttctt ctagaacct 22080  
 tctgagtcatt gaacagccaa tttcttttgt tactctgcca tcatttaatg atcattcttt 22140

ES 2 702 325 T3

tgtaaacatt actgtatctg cttcctttgg tggatcatagt ggtgccaacc ttattgcatc 22200  
 tgacactact atcaatgggt ttagttcttt ctgtggtgac actagacaat ttaccatttc 22260  
 actgttttat aacgttacia acagttatgg ttatgtgtct aaatcacagg acagtaattg 22320  
 ccctttcacc ttgcaatctg ttaatgatta cctgtctttt agcaaatttt gtgtttccac 22380  
 cagccttttg gctagtgmct gtacataga tctttttggg taccctgagt ttggtagtgg 22440  
 tgtaaagttt acgtcccttt actttcaatt caciaagggt gagttgatta ctggcacgcc 22500  
 taaaccactt gaagggtgtca cggacgtttc ttttatgact ctggatgtgt gtaccaagta 22560  
 tactatctat ggctttaaag gtgaggggtat cattaccctt acaaattcta gctttttggc 22620  
 aggtgtttat tacacatctg attctggaca gttgttagcc ttaagaatg tcactagtgg 22680  
 tgctgtttat tctgttacgc catgttcttt ttcagagcag gctgcatatg ttgatgatga 22740  
 tatagtgggt gttatttcta gtttgtctag ctccactttt aacagcacta gggagttgcc 22800  
 tggtttcttc taccattcta atgatggctc taattgtaca gagcctgtgt tgggtgatag 22860  
 taacataggt gtttgtaa atctggcagtat tggctacgct ccatctcagt ctggccaagt 22920  
 caagattgca ccacaggtta ctgggaatat tagtattccc accaacttta gtatgagtat 22980  
 taggacagaa tatttacagc tttacaacac gcctgttagt gttgattgtg ccacatatgt 23040  
 ttgtaatggg aactctcgtt gtaaacaatt actcaccag taaactgcag catgtaagac 23100  
 catagagtca gcattacaac tcagcagctag gcttgagctc gttgaagtta actctatgct 23160  
 tactatttct gaagaggctc tacagttagc taccattagt tcgtttaatg gtgatggata 23220  
 taattttact aatgtgctgg gtgtttctgt gtatgatcct gcaagtggca ggggtgtaca 23280  
 aaaaaggctc tttattgaag acctgctttt taataaagtg gttactaatg gccttggtag 23340  
 tgttgatgaa gactataagc gctgttctaa tggctcgtct gtggcagatc tagtctgtgc 23400  
 acagtattac tctgggtgtca tgggtactacc tgggtgtgtt gacgctgaga agcttcacat 23460  
 gtatagtgcg tctctcatcg gtggtagtgg gctaggagggt tttacttctg cagcggcatt 23520  
 gccttttagc tatgctgttc aagctagact caattatctt gctctacaga cggatgttct 23580  
 acagcggaac cagcaattgc ttgctgagtc ttttaactct gctattggta atataacttc 23640  
 agcctttgag agtgtaaag aggcattag tcaaacttc aagggtttga aactgtggc 23700  
 tcoatgcgctt actaagggtc aagaggttgt taactcgcag ggtgcagctt tgactcaact 23760  
 taccgtacag ctgcaacaca acttccaagc catttctagt tctattgatg acatttactc 23820  
 tcgactggac attctttcag ccgatgttca ggttgaccgt ctcatcaccg gcagattatc 23880  
 agcacttaat gcttttggtg ctcaaaccct cactaagtat actgaggttc aggcctagcag 23940  
 gaagttagca cagcaaaagg ttaatgagtg cgttaaactc caatctcagc gttatggttt 24000  
 ttgtgggtgg gatggcgagc acattttctc tctggtacag gcagcacctc agggcctgct 24060

ES 2 702 325 T3

gtttttacat acagtacttg taccgagtga tttttagat gttattgcca tcgctggctt 24120  
 atgcgttaac gatgaaattg ccttgactct acgtgagcct ggcttagtct tgtttacgca 24180  
 tgaacttcaa aatcactactg cgacggaata ttttgttca tcgcgacgta tgtttgaacc 24240  
 tagaaaacct accgttagtg attttgttca aattgagagt tgtgtggtca cctatgtcaa 24300  
 tttgactaga gaccaactac cagatgtaat cccagattac atogatgta acaaaacact 24360  
 tgatgagatt ttagcttctc tgcccaatag aactggtcca agtcttcctt tagatgtttt 24420  
 taatgccact tatcttaatc tcaactggtga aattgcagat ttagagcagc gttcagagtc 24480  
 tctccgtaat actacagagg agctccaaag tcttatatat aatatcaaca acacactagt 24540  
 tgacctgag tggctcaacc gagttgagac atatatcaag tggccgtggt gggtttggtt 24600  
 gattattttc attgttctca tctttggtgt gtcattacta gtgttctgct gcatttccac 24660  
 gggttggtgt ggatgctgcg gctgctgctg tgcttgtttc tcagggtggt gtaggggtcc 24720  
 tagacttcaa ccttacgaag tttttgaaaa ggtccacgtg cagtgatggt tcttggactt 24780  
 tttcaataca cgattgacac agttgtcaaa gatgtctcaa agtctgctaa cttgtctttg 24840  
 gatgctgtcc aagagttgga gctcaatgta gttccaatta gacaagcttc aaatgtgacg 24900  
 ggttttcttt tcaccagtgt ttttatctac ttctttgcac tgtttaaagc gtcttctttg 24960  
 aggcgcaatt atattatggt ggcagcgcgt tttgctgtca ttgttcttta ttgccactt 25020  
 ttatattatt gtggtgcatt tttagatgca actattattt gttgcacact tattggcagg 25080  
 ctttgtttag tctgctttta ctctggcgc tataaaaatg cgctctttat tatttttaat 25140  
 actacgacac tttctttcct caatggtaaa gcagcttatt atgacggcaa atccattgtg 25200  
 attttagaag gtggtgacca ttacatcact tttggcaact cttttggtgc ttttgttagt 25260  
 agcatcgact tgtatctagc tatacgtggg cggcaagaag ctgacctaca gctgttgcca 25320  
 actggtgagc ttcttgatgg caagaagctt tatgtctttt cgcaacatca aattgttggc 25380  
 attactaatg ctgcatttga ctcaattcaa ctagacgagt atgctacaat tagtgaatga 25440  
 taatggtcta gtagttaatg ttatactttg gcttttcgta ctctttttcc tgcttattat 25500  
 aagcattact ttcgtccaat tggttaatct gtgcttcaact tgtcaccggg tgtgtaatag 25560  
 cgcagtttac acacctatag ggcgtttgta tagagtttat aagtcttaca tgcaaataga 25620  
 cccctacct agtactgta ttgacgtata aacgaaatat gtctaacggg tctattcccg 25680  
 ttgatgaggt gattcaacac cttagaaact ggaatttcaac atggaatatc aactgacga 25740  
 tactacttgt agtgcttcag tatggccatt acaagtactc tgcgctcttg tatggtgtca 25800  
 agatggctat tctatggata ctttggcctc ttgtgttagc actgtcactt tttgatgcat 25860  
 gggctagctt tcaggtaaat tgggtctttt ttgctttcag catccttatg gcttgcata 25920

ES 2 702 325 T3

ctcttatgct gtggataatg tactttgtca atagcattcg gttgtggcgc aggacacatt 25980  
cttggtggtc tttcaatcct gaaacagacg cgcttctcac tacttctgtg atgggcccgc 26040  
aggctcgcac tccagtgctt ggagcaccac ctgggtgtaac gctaacactc cttagtggtgta 26100  
cattgcttgt agagggctat aaggttgcta ctggcgtaca ggtaagtcaa ttacctaatt 26160  
tcgtcacagt cgccaaggcc actacaacaa ttgtctacgg acgtggtggt cgttcagtca 26220  
atgcttcacg tggcactggg tgggctttct atgtccgggc caaacacggc gactactcag 26280  
ctgtgagtaa tccgagttcg gttctcacag atagtggaaa agtgcttcat ttagtctaaa 26340  
cagaaacttt atggcttctg tcagttttca ggatcgtggc cgcaaacggg tgccattatc 26400  
cctctatgcc cctcttaggg ttactaatga caaacccctt tctaaggtac ttgcaaataa 26460  
tgctgtacct actaataaag gaaataagga ccagcaaatt ggatactgga atgagcaaat 26520  
tcgctggcgc atgcccctg gtgagcgaat tgaacaacct tccaattggc atttctacta 26580  
cctcggaaca ggacctcacg ccgacctccg ctataggact cgtactgagg gtgttttctg 26640  
ggttgctaaa gaaggcgcaa agactgaacc cactaacctg ggtgtcagaa aggcgctga 26700  
aaagccaatt attccaaatt tctctcaaca gcttcccagc gtagttgaga ttgttgaacc 26760  
taacacacct cctacttcac gtgcaaattc acgtagcagg agtcgtggtg atggcaacta 26820  
caggtccaga tctccaagta acaacagagg caataaccag tcccgcggtg attcacagaa 26880  
tcgtggaaat aaccaggggc gtggagcttc tcagaacaga ggaggcaata ataataacaa 26940  
taacaagtct cgtaaccagt ccaagaacag aaaccagtca aatgaccgtg gtggtgtaac 27000  
atcacgcgat gatctggtgg ctgctgtcaa ggatgccctt aatccttgg gtattggcga 27060  
aaaccctgac aagcttaagc aacagcagaa gcccaaacag gaaaggtctg acagcagcgg 27120  
caaaaataca cctaagaaga acaaatccag agccacttcg aaagaacgtg acctcaaaga 27180  
catcccagag tggaggagaa ttcccaaggg cgaaaatagc gtagcagctt gcttcggacc 27240  
caggggaggc ttcaaaaatt ttggagatgc ggaatttgtc gaaaaaggtg ttgatgcctc 27300  
aggctatgct cagatcgcca gtttagcacc aaatggtgca gcattgctct ttggtggtaa 27360  
tgtggctggt cgtgagctag cggactctta cgagattaca tataattata aatgactgt 27420  
gccaaagtct gatccaaatg tagagcttct tgtttcacag gtggatgcat ttaaaactgg 27480  
gaatgcaaaa ccccagagaa agaaggaaaa gaagaacaag cgtgaaacca cgcagcagct 27540  
gaatgaagag gccatctacg atgatgtggg tgtgccatct gatgtgactc atgccaatth 27600  
ggaatgggac acagctggtg atggtggtga cacggccggt gaaattatca acgagatctt 27660  
cgacacagga aattaaacaa tgtttgactg gcttatcctg gctatgtccc agggtagtgc 27720  
cattacactg ttattactga gtgttttct agcgacttgg ctgctgggct atggctttgc 27780  
cctctaacta gcggctctgg tcttgcacac aacggtaagc cagtggtaat gtcagtgcaa 27840

ES 2 702 325 T3

	gaaggatatt accatagcac tgtcatgagg ggaacgcagt accttttcat ctaaaccctt	27900
	gcacgagtaa tcaaagatcc gcttgacgag cctatatgga agagcgtgcc aggtatttga	27960
	ctcaaggact gttagtaact gaagacctga cgggtgtgat atgga	28005
	<210>3	
	<211> 1170	
5	<212> ADN	
	<213> Virus de la diarrea epidémica porcina	
	<400>3	
	atgaagtctt taaattactt ctggttggtc ttaccagtac tttcaacact cagcctacca	60
	caagatgtca ctaggtgccca gtccactatt aacttcaggc ggttcttttc aaaattta	120
	gtgcaggcac ctgctgtcgt tgtggtgggt ggttatctac ctagtatgaa ctcctctagc	180
	tggactgtg gcacaggtct tgaaactgct agtggcgtgc atggatattt cctcagttac	240
	atcgatgctg gtcagggctt tgagattggc atttcacagg agccgtttga tcctagtgg	300
	taccagcttt atttacataa ggccactaat ggtaaccata atgctattgc acgactg	360
	atttgccagt ttccagataa taaaacattg ggccctactg ttaatgatgt tacaacaggt	420
	cgtaactgcc tattcaaca agccattcca gcttatatgc aggatggaaa aaat	480
	gtcggcataa catgggaca tgatcgtgtc actgtttttg ctgacaagat ctatcattt	540
	tatcttaaaa atgattggc ccgtggtgca acaagatggt acaataaaaag aagttgtg	600
	atgcaatatg tttatacacc tacctactac atgottaatg ttactagtgc aggtgagg	660
	ggcatttatt atgaacctg tacagcta atgcagtggt acgctgcca tgtggttgcc	720
	actgattcta atggccacat accagaaggt tttagtttta ataattggt tctttgtcc	780
	aatgattcca ctttggtgca tggttaaggt gtttccaacc aaccttggt ggtcaattgt	840
	cttttgcca ttcctaagat ttatggacta ggccaatttt tctcattcaa tcaa	900
	gatggcgttt gtaatggagc tgctgagcag cgtgcaccag aggcctctgag gtt	960
	aatgacacct ctgtcattct tgctgaaggc tcaattgtac ttcatactgc tttagga	1020
	aatctttctt ttggttgag taattcttca gatcctcatc tagctacct cgccatac	1080
	ctgggtgcta cccaagtacc ttattattgt tttcttaag tggatactta caactcc	1140
10	gtttataaat ttttggtgt tttacctct	1170
	<210>4	
	<211> 1170	
	<212> ADN	
15	<213> Virus de la diarrea epidémica porcina	
	<400> 4	

ES 2 702 325 T3

atgaagtctt taacctactt ctggttggtc ttaccagtac tttcaacact cagcctacca	60
caagatgtca ctaggtgcc a gtccactatt aacttcaggc ggttcttttc aaaatttaat	120
gtgcaggcac ctgctgtcgt tgtggtgggt ggttatctac ctagtatgaa ctccctctagc	180
tgggtactgtg gcacaggctc tgaaactgct agtggcgtgc atggtatttt cctcagttac	240
atcgattctg gtcagggctt tgagattggc atttcacagg agccgtttga tcctagtggc	300
taccagcttt atttacataa ggccactaat ggtaaccata atgctattgc acgactgcbc	360
atttgccagt ttccagataa taaaacattg ggccctactg ttaatgatgt tacaacaggc	420
cgtaactgcc tattcaacaa agccattcca gcttatatgc aggatggaaa aaatatcgct	480
gtcggcataa catgggacaa tgatcgtgtc actgtttttg ctgacaagat ctatcatttt	540
tatcttaaaa atgattggtc ccgtggtgcg acaagatggt acaataaaaag aagttgtgct	600
atgcaatatg tttatacacc tacctactac atgcttaatg ttactagtgc aggtgaggat	660
ggcatttatt atgaaccatg tacagcta at tgcagtggtt acgctgcaa tgtgtttgcc	720
actgattcta atggccacat accagaaggt tttagtttta ataattggtt tcttttgccc	780
aatgattcca ctttggtgca tggttaaggct gtttccaacc aacctttggt ggtcaattgt	840
cttttgcca tcctaagat ttatggacta ggccaatttt tctcattcaa tcaaacgatg	900
gatggcggtt gtaatggagc tgctgcgcag cgtgcaccag aggcctctgag gtttaatt	960
aatgacacct ctgtcattct tgctgaaggc tcaattgtac ttcatactgc tttaggaaca	1020
aatctttctt ttgtttgag taattcttca gatcctcatc tagctacctt cgccatacct	1080
ctgggtgcta cccaagtacc ttattattgt tttcttaaag tggatactta caactccact	1140
gtttataaat ttttggtgt tttacctcct	1170

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende un Virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV) y un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable, en donde el PEDV tiene al menos un 99% de identidad con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en donde el PEDV tiene al menos el 99,9% de identidad con la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2, y preferentemente tiene al menos el 99,99% de identidad con la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2, o en donde el PEDV consiste en la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un adyuvante inmunológico.
- 20 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el PEDV está conjugado o unido a un péptido no PEDV, o a un polisacárido.
- 25 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente una segunda composición inmunogénica.
- 30 6. Una composición que comprende una proteína S1 del Virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV) y un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable, en donde la proteína S1 de PEDV tiene al menos un 99% de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.
- 35 7. La composición de la reivindicación 6, en donde la proteína S1 de PEDV tiene al menos el 99,9% de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4, y preferentemente tiene al menos el 99,99% de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4, o en donde la proteína S1 de PEDV consiste en la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.
- 40 8. La composición de la reivindicación 6 o de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un adyuvante inmunológico.
- 45 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la proteína S1 de PEDV está conjugada o unida a un péptido no PEDV S1 o a un polisacárido.
- 50 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende adicionalmente una segunda composición inmunogénica.
- 55 11. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para proteger un cerdo susceptible contra la infección por el Virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV).
12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el método comprende administrar la composición por suministro intramuscular, intradérmico o subcutáneo, o a través de una superficie de la mucosa, y en particular mediante inyección subcutánea o intramuscular, por ingestión oral, o por vía intranasal.
13. Una composición que comprende un casete de expresión que comprende un promotor y una secuencia que codifica una proteína S1 del Virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV), en donde la proteína S1 de PEDV tiene al menos un 99% de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.
14. La composición de la reivindicación 13, en donde la proteína S1 de PEDV tiene al menos el 99,9% de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4, y preferentemente tiene al menos el 99,99% de identidad con la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.
15. La composición de la reivindicación 13, en donde la proteína S1 de PEDV consiste en la proteína codificada por la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.

**FIGURA 1**

**USA/Indiana12.83/2013 (SEQ ID NO:1):**

CTTTTCTAGACTCTGTGCTACTCAATTCAACTAAACGAAATTTTGTCCCTCCGGCCGCAATGTCCATGCTGCTGGAAAGC  
 TGACGTGGAATTTCAATTAGGFTTGCCTAAGTAGCCATCGCAAGTGTGCTGTCTCTAGTTCCTGGTGGCGFTCCG  
 TCGCCTTCTACATACTAGACAAACAGCCTTCCCTCCGGTCCGTTGTGGGATAACTAGTCCGCTAGTIT  
 GAAACCAAGTAACTGTCCGCTATGGCTAGCAACCATGTTACATTTGGCTTTTGGCAAATGATGCAGAAATTTTCAGCTTTTGG  
 CTTTTGCACTGCTAGTGAAGCCGTCTCATACTATTTCTGAGGCCCGCTAGTGGATTTATGCAATGCCGTTTTCGTGCC  
 TTCGATCTCGCTGACACTGTGAGGGATTGCTTCCCGAAGACTATGTCATGGTGGTGGTCCGCACTACCAAGCTTAGTG  
 CGTATGTGGACACTTTTGGTAGCCGCCCAAAACATTTTGGTGGTGGCTGTTATTTTCTAACGTGTAATTAATCTTCCCTCGA  
 AGAGTTAGAGCTTACTTTTGGTGTGCTGGTGGTAACATCCGTGCCAGTTGACCAATACATGTGTGGCCGTGACGGTAAA  
 CCTGTCTCAGGAAATCCGAAATGGGAGTATACAGATTTCTTTGTGCTGACTCCGAAAGACGGTCAACTCAACAATTTGCTGGTA  
 TCACATATGTGAAGGCCCTGGATTTGAGAGCGATCGGATGTCTCTTATGCGAGTCAAGAAATTTAACATCTATTAAGTCTAT  
 TACTTACTGTTCAACCTATGAGCATATCTTTTCCGTGATGGTACTGCCAATGAAAGGTTGCACGTACTCCAAGAATTAAGAAG  
 ACTGTGTCTTGTGCTGAGCCACTGTGCTACTATCTACAGGAAATTTGGTCTCCTTTTGTGGATAATGGGAGCGGATGCTC  
 GTTCTATCATTAAGAGACCAGTGTCTCCACCGCTTTTGTTAAGTGAAGTGTGGTAGTTATCATTTGGACTGTTGGTGA  
 TTGGACTTCTATGCTCCACTTGTGTGGCTTAAAGTGAAGCCAGTCTTGTGGCTTATGCTCTGCTACCGCTGGT  
 TCTGTTGTGGTTACCGCGCTGGTGTGCTGGCACTGGTGTAAAGTATTAACAACAATGTTCTCCGCGCAATGTGGCAGACA  
 TTGATGGGTTGGCATTTCTGGCGAATTTCTCAAGGTGCAGTCCAAGAGGACCTCGCTTGTCTGTGTAATTCCTTTGAACA  
 CCATGAGGAAGGTTTTCACAGATCCTTGTCTACTTTTGAATGACTCGAGCATTTGCTACTAAGCTCAAGTTTGGACATCCTT  
 AGTGGCAAGTTTCTGATGAAGTCAACAAGCTATCTTTGTGGTCAATGTTGTGGCAGCGCCCTCGTTGACATTG  
 TTGACGATGCACCTGGGACAGCCTTGGTTTATACGTAAGCTTGGTACCCTTGGCAAGTGCAGCTTGGGAGCAGCTTAAAGGC  
 TGTCTGTTAGAGGCCCTTAACTCTCTGTCTGATGAGGTCTGTCTTTGGCAAAGACTTAAAGCTGTGCCACTCTTAGTATC  
 GTTAAACGGTGTFTTTGAGTTCATCGCCGAAATGCTGAGAAAGTGGCTGCGGCTGTTACAGTHTTGTCAACTTCTTGA  
 ATGAGCTTTTTGAGTCTGCCCTGACTGCTTAAAGGTCCGAGGTTAAACCTTTAACAAGGTTGGCTCTTATGTTCTTTT  
 TGACAACGCAATGGTTAAGCTTGTCAAGGCAAAGTTCGGGCCCAAGCAGCAGGAGGTTTGTGAAGTTCGTTACACA  
 AGCCTTGTATTGGGAGTACTACCAAGGTGGTTTCCAAAGCCGTTGAAATGCCAATGTGAATCTCGTCCGTCGTTGACG  
 AGGATGTGACCTCAACACCACCTGCTGACAGTGTGTGTGACGGACTTGCATCTTCGAGAGTGCACGGGTTTACAG  
 ACACTTGTCTGATGCTGACGTTGTCAATGAAACATCTGTGTTATAAGTCTGCTTGTGAGCTCAAGCCAGTHTTGTGAGTGT  
 GACCCAAATACCCTGATTTTCTATGCTGTGGCCGCTAGTGTGTCAGAGCTTTTGTGTGCAAACTGATCTGTGTGCTTAAAA  
 ATTACAACACTCCTTATAAAACTTACAGCTGCCGTTGTGAGAGGTGATAAGTGTGTGATACACTTGCACCTTACATTTTAC

AGCACCAAGTTATA TGGAGGCTGCTGCTAATTTTGTAGACCTCTGTACCAAGAACAATTGGTACTGCTGGTTTTCATGAG  
 TTTTACATTAACGGCCCATGAACAACAGGATCTGCAAGGGTTCGTAACCACTTGTTCACCATGTCAGGTTTGGAGTGT  
 TTATGCCCTATAATCCACAGTGTCCAGCAGTCTGAAGAGATTGATGGTGTAGCATCTGGCCGTCCTTTTATCACCTGG  
 TCTTAATAACAATGTGGGATTTTGGCAAGCATCTTAAGTCAAGCTTTGGACTAGATGGCATTTGTTGTACACTGTAGCACCGC  
 AAATTTAAACGACTTGGTGTCTCTTTGGCAGAAATGTAATAACACTTACCTTTCAACTGTGGTGGAAAACCTTGGTACTGG  
 CCGGTGTTAGCTTCAAGTAATATGCCACCAAGTGTCCCAAATAATGTTTGTGGCTGTGTTTTCACAGTGTAAATAAGTGT  
 TCTTGC AAGTGCCTTCCAGATTCCTGTCCAGGCAGGCGTTGAGAAGTTTAAAGTCTTCCTTAAACTGTGTTCACCCCTGTT  
 GTACCACGTGTCAATGAAACTTCTTTTGTGGAAATTAGAAGAGACGACATTTAAACCCACCGATGGTAATAGGTAGTATGT  
 CTATTTGTGATGGCTTTGCTTTCTATTATGATGGAACACTATACTATCCACCGATGGTAATAGGTGTTGTTCCCTAATCTG  
 CTTAAGAAGAAAGGTGGTGGTATGTCAAAATTCCTGATGAAGTCTCTGTFAAACCAATGACCCAGTTTATAAGGTC  
 TCCCTTGAATTTGAGTTCGAGTCTGAGACTATTATGGCTGTGCTTAATAAGGCTGTGGTAAATGTTATCAAGGTTACAG  
 GTGGTTGGGACGATGTTGTGAGTATATCAATGTTGCCATIGAGGTTCTFAAAGATCACATCGATGTGGCTAAGTACTA  
 CATCTATGATGAGGAAGGTGGCCACCGATCCTAATCTGCCCGTAATGGTTTCTCAGTGGCCGTTGAATGATGACACCGATC  
 TCACAGGATCTGCTTGTGATGTTGAAGTTGTTACTGATGCCCGCAGTTGATTTCCGAGGTGATGAAGTAGACTCCTCTGACC  
 CTGATAAGGTGGCAGACGTGGCTAACCTGAGCCTGAGGATGACGGTCTTAAATGTAGCTCCTGAAAACAATAATGTAAGATC  
 TGAAGTTGAGGAAGTTGGCCCAACCTTGTCTTATAATAAGATACACCTTCCACAGTACTAAGGATCTCTTTTGGCTTTT  
 GACTTTGCCAAGCTATGGAGGACTFAAGGTTTTAAGACAATCTCATAACAACATGCTGGGTTACTTCTACCTTGGTGCAGC  
 TACAATTTGCTTGGCATGCTGATGACCCCTGCAATGGAGCTTTTATAGTGTGGTAGAGTTGGTCCCAATGGTTCGCCAAATG  
 CTATGAGTCACAAAAGGCTAICTTGGGAICTTTGGGTAATGTGICGGCTTGGCTAGAGTCTCTGACTAAGGACCTACAC  
 ACACCTAAGATTACCTGTTCTGTAGTCTGTGGTGTGGTACTGGTGAACGTATCTATGATGGTGTGCTTTTCGTATGA  
 CGCCAACTTTGGAACCGTTCCCATATGGTGTGTGCTCAGTGTGCTCAAGTTTTGATGCCACACCTTTTAAAGTATTGT  
 TGGCACCCGGCATCTTTGTCCGAGATACTACTGCTCTCTCTGGATCTTTTGGTTGTAAACCTCTTTTGTGGCGTGCCT  
 TTTATAGGCAAGGATAGTGGTCAATATGTCACATACTTTTATGATGCTGCTATGGCTATGATGGTTATGGTCCGTCATC  
 AGATAAAGTATGACACACTGAACACTATTTGTGTTAAAGACGTTAATTTGGACAGCACCTTTTGTCCCCAGACGTTGAGCC  
 TGTATTTGGAGCTGTGTGCAACCTTCTATCTTATAAGAAATGTTGATTTTACCAGGAGATTTTFAGTGACCTTGT  
 AAACCTCCATGTGATTTTGTGTTAATGCTGCAATGAGAAATTTGTCTCAGGTTGGCGCATAGCAAAGGCCAATGATG  
 TTTATACCAAGGGCATGTTGTCAGAAAGTCTGAAATGATTAACATTAAGCAACCGTCCCATTAAGAGTTGGACGTTGGTGT  
 CATGTTGGAGGCAATFAGGTCTTAAAGGTCTTTAATGTTGTGGTCCACGTAAGGTAAGGCAATGACCTTGAGCTTCTTGT  
 AAGGCTTATAAGTCCGTTTTTGGCTAATTCAGGTTGTGCTCTTACACCTTTGATTAGTGTGGAAATTTTATGTTCTCT  
 TGGAAAGAATCTTTATCTGCTTTTCTTGGCAATGTTGGTGTATGCCCATGTAAGTGTCTTTTGTATAGTGCACAAAGAGCG  
 CGAGGCCGATCAITTAATACATGGATGGCTTGGTGAATGCTATTTTCAAGAATGGCTTGTGTGATACTACTCTCTGTCCAG  
 GAAGATGTTCAACAAGTTTCACAAAACCCAGTTTTTGGCTAATTTTGAACCTTTTCAGGATTTGAAGGTGCTCATGCTTCT

ATGAGTGC AACCCCTGAAGGTTTGATGTCATTAGGTGCTGATAAGCTGGTGTGTTTACAAAATTCCAATTTGGATTTTTG  
 TAGCGTTGGTAAGTGTCTTAAACAATGTGACCCGGGTGCATTTGCTTGAAGCCATAAATGTATTTAAAAGAGTAACAAA  
 ACAGTGCCTGCTGGCAACTGTGTTACTTTTGAGTGTGCAGACATGATTTCTAATTACTATGTAAGTATTGCCATCTGATG  
 GTGATGCTAATTAGACAAAATATGCACGGCCGTGTC AAGGTATCTAAGCTTAAAGGCCAAGTTATTTGCTTGTCTGT  
 TGGTGA TGCCACGTTGATTTCCAAAGTTGTCCCATCTCAGCGTGGTAGGTTTTCTGATCCACACCTGATGATGTGGAGCGGT  
 TTCTACGCCAAAATAAGAGTGTGGTTAATTAAGTACCTGAGGATACACGTTAGTGTAAAGGCTGTAAAGTAGAAATCCACTG  
 TTACTTAATGGACAACAAAATTGGACCTTGTCTTGTAAATGACACCGTTGTACAGACAACAACCTGTTTGTGCTGATGT  
 TGTAGCTAAGGTTGTACC AAGTGTCTAAATGGGATTCACATTAATGGTTTGTAAAGGCTGGTGTAGTCCACATGCTAGAC  
 CAFACTGGGTTTTGCTTTCCCTAGTGAAGTTGTTAACCGGTAGCGGTGCTTAA AACCCACAGATAATAACTGTTGGGTTA  
 ATGTTACATGTTTACAAATACAGTTTTGCTAGATTTAGGTTCAAGTCACAGGCTACAGGCTATGTGGGAGTCCCTATTTG  
 TACTGGTGA TGTTGCTATGTTTTGTGCAATTTGGTTGTA CTGGCTTACTGGTGTGACAAAAGGTCAGCCTAGTGATTTCAGAA  
 AATGCACTTAACATGTTGCCAAGTACATTTGTTCTGCTGGTCTGTCACTATTGAACGTGTACGCCATGACGGCTGTT  
 GTTGTAGTAAAGCGTGTGTCACTGCCACCAAGTTGTGATGCTAGCGTATTGAAGCTTGGCGTGGAGGATGGTCTTTTGICC  
 ACATGGTCTTAACTACATIGACAAAAGTTGTTGTAGTTAAAGGFACTACAAATTTGTTGTCAATGTTGGAAAACCTGTGATGTG  
 GCACCATCACACCTCTTTCTTAAAGGGTGTCTTACACAACATTTCCTAGATAATGGTAAACGGTGTGTCGGCCATTATA  
 CTGTTTTTGAATCATGACACTGGTATGGTGCAATGATGGAGATGCTTTTGTACCCGGTGA TCTCAATGTATCTCCCTGTTAC  
 AAATGTTGCTCTCAGAGCAGACGGCTGTGTGATTAAGACCCCTGTGAAGAAAAGTAGAGTTAGACCGCTACAAAAGCTG  
 TTAGACACTATGCAATTAATGCAATCGGAAAGATTTCTTTCCCTTGGTGAATTAATGTCACGTAATTTAATTAACAGTGTFTT  
 TGTACATCCTTAGCAATTTGGGTCTCTGTTTTAGGGCCCTTTCGTAAGAGGATGTTAAAGTTCTTAGCTGGTGTACCCCA  
 ACGTACTGGTATTAATTTGCGTAAAAGTGTGGCTATAAATGCAAAAGGCGTTGGGTGCTCTTCTTCAAGCTAAAACCTTTAT  
 TGGTTCAAAGTTC TTGGTAAGTTTAGTTTTGGGTAATTAATGCATTTGATGCAATTACTAATFCAATGACAATACGCTTTACAC  
 CTATAGGTGGCCCTGTTTGTGATGATGTTTGTGCTGGTTATGCTAATTTCTAGTTTIGACAAGAAATGAGTATTGCCAACAG  
 TGTATTTTGTAAGGTCGTCTCTATGGGTACCAGGAAC TTTTCAGACTTCTCACACACAGGTAGTATGGCAACACCTT  
 AGAGACCCATTAATTTGGTAAATGTGATGCCCTTCTTTTAAATTTGGCAATTTCTGGCAATTTTGGGGTGTATGTAAAAGG  
 CTATTACTCTCTAATTTTAAATTTTCCAGTACCTTAAACATTTCTGGTGTGTTTTTGGCCCTACAAACAGTCCCAATTTGGTTTTT  
 GCAGCTTGTGCCCTTTGATGTCTTTGGTIGACGAGATCGTCTCTTTTTCATCGTTTACACGGCTATTGATGTTCCCTTAAG  
 CATGTTTTCCCTGGCTGGGATAAGGCCATCTTGTGTGGCTTGTCTTAAGAGTGTCTCCCTTAAGCCGCTTCCCTGTCAGAG  
 CTATTTTTTCAGGGTACTAGCAAATCCTTCTACGTACATGCCAATGGTGGTCTAAGTTCGTGAAGAAGCACAAATTTCTT  
 TTGTTTTAAATTTGTGATTTCTTATGGTCCAGGCTGCAC TTTTATTAAATGACGTCAATGGCACTGAAAGTTGGTAAATGTTGTC  
 AAACCTTAATGTGCTACCAGACAGGCTCCCTGCCACTATTTCTTAAATTTGACAAGGTTGAATTCAGTAAATGGTTTTTTACTATCTTT  
 ATAGTGGTGCACACATTTTGGAAAGTACACTTTTGACATAACAGATAGCAAAATACACTTTGCCAAGAAATCACTTAAAAAATTTG  
 TAGCATAATCACAGACTTTAATGTTTTTAACAATAAATGGTCCCAATGTAAAATCAGGTTAAGAAATGCATGTGTTTATTTT

TCACAGATGCTTTGTA AACCTGTTAAGTTAGTGGACTCAGCGTTGTGGCCAGTTTGTCTGTGTGATTTTGGTGCAAGCT  
TACATAGTGCCTTTGTTAGTGTGTTGCGAATAGTTTGGCAAAGATCTGTCAAGTTGTAATGACATGCAGGATTCGCAA  
GACCACATTTGGGTTTTGATGATGATACCATGGATACCTTTAAATGCTGCTGTGGCTGAGGCTCATCGTTACGATGTCCTC  
TTGACTGACATGTTCGTTCAACAATTTTACCACAGTTATGCAAAACCAGAGGAAATAATTTCCCGTCCATGACATGGCCA  
CGTGTATGCGGTAGGTGGCCAAAGATTGTTAATCAATAACGTTCTTTGTCAAGGATAGTATACCTGTGGTGTGGCTTTGTACG  
TGATTTCAATGGCCCTTTCCGGAAGAAACTAGGAAGTACATTAATTCGTACGACTAAAGTTAAGGGTATAACCTTCAATGTTG  
ACCTTTAATGATGTGCGTATGCACACTACCAFACTACTGTTTGCATTTGCAATAAGAAAGGGTGCAGGCTTCCCTAGTT  
TTTCAAAGGTTAAGAAATCTCTCTGGTTTTGTGCTGTTCATGGTTGCTGTTTTCTTTGCACATAAGCTTTCTTGATTT  
TAGTACTCAGGTTAGCAGTATAGCGATTATGACTTCAAGTATAATGAGAGTGGCCAGTTGAAGACTTTTGACAAATCCA  
CTTAGTTGTGGCATAAATGTCCTTTAGTAACTTCGACCAGTGGCAATGATGCCAAGTTTGGTTTTACCCCGTCAACAATC  
CTAGTTGTCTATAGTCTGTTGGTGTATCAGACGAAAGCTCGCACTGTTCAGGGTATYCCAGCAGGTTTATTTAGCTGG  
TAAACACACTGTTTTGCTATTAACACCAATTTTGGTACATCTGGTTTGTGCTTTGATGCTAGTGGCGTTGCTGATAAG  
GGCGCTTGCATTTTAAATTCGGCTTGCACCACATTAATCTGGTTTGGGTGGAACTGCTGTACTGTTATAAGAAATGGTIC  
TAGTTGAAGGTGCTAACTTTATAGTGAAGTGGCCACTATAGTACTATAAAATGGTAGATGGTATGCTGTGCTTT  
ACCTGAAATTAATTCACGGCGCTTTGGCATCCGTACTATCCGTACA AAGCTATGACCTACTGTGCGGTTGGCCAGTGT  
GTGCAATCTGCAAGAGGTGTTTTGGCCCGGATAGATTTCTTTGTTCTATAATGACAGAACTGTGTTCTGACTTTGTTTT  
GTGGCACAGGGCTTTTACATTTGTGAAGACGTTATTAAGTGTTTTTTCCAAGACAGTACCAGTAACTGTGTTGCTGCG  
TCAAATACTTTTAATYGCATTAATGCTTTTGTCTGCTGTGGGTGTTCTTATTTACAAAAGTTTAAAGCCATGTTT  
GGTGATAJGCTGTGGCGTTTTCACTGTCCGGTCTGTACTTTGTTGAACAATGTTTCTTACATTTGTAACACAGAAACA  
CACTTGGCATGTTGGGCTATGCCA ACTTTGTACTTTCTGTGCACTAAAGGTGTTAGATAATATGTGGATTTGGCATTTGGG  
ATTTTTGATCTCAAJAJACTTAATGCAACCAJGGTGGTTTTGATGGTTAATGCTTTTTCGGCCATTTTTGAGHTTAIG  
CCTAACCTTTTTAAGCTTAAAGGTTTTCAACA CACTTTTTGAGGGTGACAAGTTCTGTAGGCTCTTTTTGA AAAATGCTGCAG  
CAGGTACATTTGTGCTGATATGCAATGCCATAGAGAGACTTGGCAACTCTATCTCAACTGAAA AAACCTGGCTCAGTATGC  
TAGTACTTACAATAAGTACAAGTATTAATTCAGGGCAGTGCCTCAGAGGCTGATTAACAGGCTGCTTTTGGCCCATTTG  
GCCAAGGCTATGATGGATATGCTTCTAATCACAATGACACGTTATACACACCACCACCTGTGAGTTACAATTCAACTC  
TACAGGCTGGCTTGGTAAAGATGGCAACAACCAATCTGGTGTGTTGAGAAAGTGCATAGTTCGTTGTGCTATGGTAATAT  
GGCTCTTAAATGGCCATAGGCTTGGTGTACTGTTAATGTGCCCAAGCCCATGTTAATAGCGTCTAGTACTACTAGCACTATA  
GATTAATGACTATGCCCTTTCTGTTTTACGGCTCCACAACTTCTCCATTTCACTGGTAAATGTTTTCTCFAGGTTGTGG  
GTGTAACCATGCCAGGTGCTTTGTTGGCAGATAAAGGTTAATCAAAAACAATGTCCACACGCCCTAAAGTACACCTATCCGAC  
AGTTAGACCAGGTGAATCTTTTTAATACTTTGGCGTCTATGATGGTCTGCAGCTGGTGTTTATGGCGTTAACATGGCGC  
TCTAATTACACTAATAGAGGCTCGTTCAATTAATGGCGCTTGTGGTTCACTGGTTATAAATTAACAATGGTACCCGTTG  
AGTTTTGCTATTTACATCAGCTTGAACCTTGGTTCAGGCTGTCAATGTTGGTAGCGACTTAGATGGTGTATATGATGGTGG

TTATGAGGACCAACCTACTTTTGGCAAGTTGAAGGGCGTAGTAGTCTGTTTACAGAGAAATGTTGTGGCAATTTCTTTATGCCA  
 GCACCTCATTAATGGTTCTACCTGGTGGCTTAGTTCCTTAGGATTCGTAGACAGGTTTAAATGAGTGGGCTGTTCATA  
 ATGGTATGACAACACAGTAGGTAATACTGATTCCTTTTCTATTCTTGGCTAGACTGGTGTGATGTACAACGTTTGT  
 GGCCTCAATCCAGTCTCTGCATAGAAATTTGGTGGAAAGCAAAATCTTGGCTATACCTCGTTGACAGATGAGTTTACT  
 ACAGGTGAAGTTATACGTTCAAAATGTATGGCGTTAATCTTCAGAGTGGTTATGTTTCAACGGCTGCAGAAAATGTCCTTGC  
 TGGTTGGTCTTTCTGACTTTCTTTTGGTCAGAAATAGTTTCCACACTAAGTTCTTTTGGGTAATACTCTGGTTATGT  
 CACACCTATGTTGGGTGTTGTCATTTGCTGCTCCTCACTTTTIGATGTTTCCACTCAAGCATAAAGACATTTGTTCTTCCAG  
 GTCTTTCTAAATACCTGCTCTGATTTGTTACATCTTGCATTAATTTGGCAATTTGATGTTGAAGTCTACAACTATTTGGCCAG  
 AGCAATTTGATFACCAATGTTCTCTCATGGGTTTAAAGCACAAAGGCTTTGTTAACATCTTTGCTGCTTTGTTGTTAC  
 CATTTACACGGCACATACACATGGCGCTTTTTAACACACCCTGTGAGTCTGTCACCTATGTTGGTAGCTTTTGATGACT  
 GCGGCATATAACTATTTTTACGGTAGTGACATTTCTAGTTGTGCTATGACACTATTTGCTAGTGTGACTGGCAACTGGT  
 TCGTTGGTGTGTTGTTATAAAGCTGCTGTTTATAATGGCTTIGAGATTTCTACTTTTGTGGCTATTTTTGGTGATAT  
 TAAAGAGTGTAAATGTTCTTGTACCCTTGTGTTGGGTTAATTTTACCTGTGTTTCTACGGTATTTCTTACTGTTCAACAGG  
 TTTTTAAAGGTTAGTGTAGGTGCTATGACTAFACCTGTTAGTGTGCTGAGTTTAAAGTATATGGTTGCTAACGGCCTAC  
 GTGCACCAACTGGAAACACTTGATFACACTACTTCTGCTGCCAAAATGATTTGGTATTTGGTGGTGAAGCGGAAATATTAAGAT  
 TTCTTCCGTTCAGTCTAAACTGACTGATATTAAGTGTAGTAACTGTTGCTTTTAGGCTGCTCTCTAGCAATGAAATGTC  
 TCAGCAAATTCACAGAAATGGGCTTATTTGGTTGACTTGCAATAACAAGATCAACTTGTGTAATGACCCAGAAAAGCGG  
 AGGAAATGCTACTTGTGTTGGCAATTTTTCTTAGTAAAGAAATAGTGTCTTTGGTTGGATGACTTATTTGGAATCCTA  
 TTTTTATGACAAATAGTATGTTGGCAGAGTGTGCACTACTTATGTCGGHTTGCCTTTTATGTCATTTTATGAAAATGCA  
 CGCCAACAGTATGAAGATGCTGTTAATAATGGTTCTCCACCTCAGTTGGTTAAGCAATTTGCCCATGGCCATGATGTAG  
 CAAAGAGCGAAATTTGACCGTAGGGCTTCTACTCAGCGTAAGCTTIGATAGATGGCGGAACAGGCTGCAGCACAGATGTA  
 CAAAGAGGCAAGAGCCAGTTAATAGGAAGTCCAAAGTTGTAAGTGTATGCCATTCCTGCTTTTGGTATGTTGAGACGT  
 TTGGACATGCTTCTGTAGACACCACTTCTCAACTTGGCAAAGGATGGGTTGTACCTCTGTCTGTTCATACCGGCAGTCA  
 GTGCTACTAAGCTTAAACAATGTTACTTCTGATATCGATTCTTATAATCGTATCCAGCGTGAAGGATGTTGCCATTACCG  
 TGGTACCATTTGGAAATATAATGATAATCAAGGACAAATGATGGCAAGTGTGTACACCGTTAAAGGAGGTTAACCCGCACAGAAT  
 GCTGAGTCCCTGTCAATGGCCCTGGTCTTGGTGTGAGCGTATTGTCAAGCTCCAGAATAATGAAATTAATCTCTGGTA  
 AGCTGAAGCAGCGCTCCATTAAAGGCAGAAAGGAGATGGCATAGTTGGAGAAGGTAAGGCACCTTTACAATAATGAGGGTGG  
 ACGTACTTTTATGTATGCTTTCATCTCGGACAAACCCGGACCTGGGTAGTTAAGTGGGAGTTCGATGGTGGTTGTAAC  
 ACTATTGAGCTAGAACCCACCTAAGTCTTGGTGGATTTCTCTAATGGTGCACAGATCAAGTATCTCTACTTTGTTTC  
 GTAACCTTAAACCGTTACGTAGGGGTGCTGTTCTTGGCTACATAGGTGECACGTGACCGCTTGGCAGGCTGGTAAACAAC  
 AGAACAGGCTATTAACCTCTTCAATTTGTTGACACTTTTGGCTTTGGCTGTGGATCCTGCTAAGACCTACATCGATGCTGTC  
 AAAAGTGGTCACAACCCAGTAGGTAACCTGGTTAAGATGTTGGCCAAATGGTCTGGTAAATGGACAAAGCTGTACTAAATG

GTGTGGAGGCTAGTACTAACCCAGGATTCATACCGTGGTGGCTTCGGTGTGCTATATTGTAGAGCCACAATGTTGAGCATCC  
 ATCTATGGATGGTTTTTTCAGAGACTGAAAGGCCAAGTACAGTACAGGTGCCACTAGGTACAGTGGATCCTATAACGTTTTTGTGA  
 CTTGAGAAATGACCGTTTTGCAAGGCTCTGTGGTTTTGGCTGGCTAATGGCTGCACCTTGTGACAGATCCATTAATGCAAAAGCA  
 CTGATAATGGCTTATTTAAACCGAGTACGGGGCTTAGTGGCAGCTCGACTAGAGCCCTGTAAACGGTACTGTATACACAACAT  
 GTGTATCGTGTCTTTGACATCTACAACAAGGATGTTGCTTGTCTAGGTAATAATCCCAAGGTGAACACTGTGTCCGCTGA  
 AGAATTTGGATAAGCATGATGCAATCTATGTTGTCAAAAGATGTAACCAAGTCTGCCGATGGAAACACGAGCAATCCATCTA  
 TAGCAGACTTGGAAAAGTGTGGAGCCGTAGCTGAACACGATTTCTTCACTTGGAAAGGATGGTGTGCAATCTATGGTAAAC  
 GTTTGTAGAAAAGGATCTTTACCAGTATACATAIGATGGATTTTGTGTTACGCTTTACGTTAACCTTTTGATGAAAACAATTTGCG  
 ATGTTCTTAAGAGCATTTTAAATTAAGGTAGGGCGCTTGTGAGGAGTCTCTACTTCAATAATAAAGTCTGGTTTTGACCCTGT  
 TGAATAATGAAGACATTCATCGTGTTTATGCAHTGTTAGGTACCAATGTTTACGCTATGCTFAAAATGCGTTAAAGTTC  
 TGTGATGCAATGGTTGAACAAGGTATAGTTGGTGTGTCACATTAGATAATCAGGATCTTAATGGTGAATTTTTATGAT  
 TTGGTGAATTTACTTGTAGCATCAAGGGAATGGGTATACCCATTTGCCACAICATAATTACTCTTATAATGATGCCCTGTTAT  
 GGGTATGACTAATTTGCCTTTGTCTAGTGTGATTTGTTAAGAGTGTATAATTTGGTGTAGGATTTCAAGTCAATATGACCCTG  
 CTGGAAATATGATTTCCACGGAGCAFAAGACAGCACCTCTTCAACAAGTATTTCAAGTATTTGGGGACTGCAATACCCACCCTA  
 ACTGTGTGGACTGCAGTGAAGAGCAGTGCATAGTTCACGTGCCAACCTCAATACGTTGTTTCCACTACTATACCTAT  
 TACGGCATTTGGACCTTTGTGTCCGAAGTGTGGATTGATGGTGTCCACTGGTAACACTACAGCTGGTTATCATTTTTAAA  
 CAGTTAGGTATAGTTTGGAAACAATGACCTCAACTTACACTTAGCAGGCTCTCTATTAACGAACTACTCCAGTTTTTGTGA  
 GTGATCTGCAATTTGCTTATAGCATCATCACACGCCCCTTGTGTGATCAGGCTACTGTTTGTCTTTCAGTTTGCAGGGCTAGG  
 TACAGGTATGACTAACCCAGACTGTTAAACCTGGCCATTTCAATAAAGGAGTTTTATGACITCTTACTTGTGAGCAAGGTTTT  
 TTTTCTGAGGGCTCGAGCTTACTTTAAAGCACCTTCTTCTTTGGCACAGAAAGGGTGTGATGCAGCTGTTAAGGATTTTTGACT  
 ACTATAGGTATAATAGACCTACTGTTCTGGACATTTGCCAAGCTCCGCTGTGTATCAATAAGTGCACACCGTATTTTGA  
 TATTTACGAAAGGTGGTTGTACTCTGCTAAGAAGTGGTTGTACAACCTTAACAAGAGCCGAGGTTATCCCTTTGAAC  
 AAGTTTGGTAAAGCTGGTCTTACTATGAGTCTTTATCTATGAGGAACAGGATGAACCTTTATGCTTATACTAAGCGTAA  
 ACATCCCTGCCCACTATGACACAGCTCAACCTTAAATATGCTATAAAGTGGCAAGAAACCGTGCACGCCACAGTGGGTGTGT  
 TTCGCTTTTGTCAACCATGACTACTCGGCAGTATCACCAAGAACCTTAAGTCCATAGTTAATACTAGGGCGCTTCG  
 GHTGTTATTGGTACTACTAAGTTTTATGGTGGTTGGGACAAATATGCTTAAGAACCCTTATGTAGTGTGTCGAAAATCCCGT  
 GTCCTATGGGTGGGATFACCCAAAGTGGCAGAGGCACTGCCCAATATGATACCGCATGATTCAGCCCATGATTTTAGG  
 CTCATAAGCACACCACATGCTGCAGTTCCACTGACCGCTTTTTCAGGTGTGCCAATGAAATGGCTCAAGTCCCTTACTGAG  
 GTTGTHTATTTCTFAATGGAGGTTTTTATTTGAAAGCCAGGTGTACTACTCTGTTGTGATGCAACCCCAATGCAAACT  
 CAGTTTTCAATAATCTTCCAAAGCAAGTAAAGTGGCCAAATGTTAAACAACCTTCTTAGTGTGTGACAGCAATGTCTGTCAFAAFTT  
 AGAAGTTAAGCAATTCAGCGTAAAGCTTTATGAGTGTCTGTTATAGATCAACTACCCTCGATGACCAGTTCCGTGCTGAG  
 TATTATGGTTACTTGGCTAAACATTTTCAATGATGATGATGGCGTGTGTTTGTTCATACAACAATGACTATG

CAYCAGCTGGTTAIGTCGCTGATCTTAACGCAITTCAGGCTGTTTTGTFATTAACCAGAAACAATGTCTTCATGAGCGCCCTC  
 TAAATGTTGGATCGAGCCTGACATTAATAAAGGTCTTCATGAATTTGCTCCGACGATACACTATGCAGATGTCGATAAA  
 GATGCTACTTACTACCTTACCCTGATCCTTCAAGAAATCCTCTCGCAGGTGTTGTTGACGACGTTGTTAAAA  
 CTGATGCAGTTGTAATGCTTGAACGTTATGTTGTCATTTGGCTATAGATGCCFACCCGTTATCTAAGCATGAAAACCCCTGA  
 ATATAAGAAGTGTHTTATGTTGCTTTTTGGAATGGGTTAAGCCACCTGTATAAAAACCTTTGAATGCTGGTGTAGAGTCT  
 FTTTCTGTCACACTTTTGGAAAGATFCTACTGTCTAAATCTGGGATGAGAGCTTTTATGCCAAACAATGATGAGAAAATCTG  
 CAGTTTTGCAATCTGCAGGGCTTTGTTGTTGTTGTTGCTCFAAACCTGTTTTACGTTGGTGTATGTTCTACGGCGTCC  
 FATGCTTTGTACTAAGTGTGCTTATGATCATGTCATGGACAACAACACTCACAAGTTCATTTGGCTATCCTCCATATGTG  
 TGTGTTGCTTCAGATTTGGTGTCAATGATGTAACATAAGCTCTACTTAGGTGGTCTTAGTTATTGGTGTCAATGACACA  
 AGCCACGCTTGGCATTCCTGGTTGTTCTGCTGGTAATGTTTTTGGTTTTGTACAAAATACTGTGCFACCCGGCTCACCCCGA  
 TGTGAGGACTTTAAATGGCAATTTGCTACATCCGATTTGGACTGATGTTTTCTGACTACAGGTTGGCAATGATGTCAAAAGAC  
 TCATTTGCGTCTAATTTGCAGCGGAAACTATCAAGGCCAAGGAGAGAGCGTTAAGTCAATCCTACCGCTTGTGCAACACTAC  
 ATGAGGTTGTAGGACCTAAAGAGTTGTTGCTCAAATGGGAAATCGGCAGACCCAAACCCTCTTAATAGAAAATTCGGT  
 TTTCACCTTGTATCATAACGAAGAACCACCAAAATTCAAAATCGGTGAGTTTGTGTTGAGAAAGGCAGAAATATGATAAT  
 GATGCTGTAAACATAAATACTACCCACAAACAATTTGTTCTCTGGCAATGGTTTTTGTGCTTACCTCACATAAATGTTTC  
 AGCCATTTGGCGGACCGACCAATTTGCTAATCAAGAACGTTAATCCACTATACATAAAGTTGACCCCTGCTTTTAAACATACC  
 TGAAGCTTATTCFAGCTTAGTGCCCTAATACCAACTGAATGGTAAGCAGAAGATACAACACTATCCAGGGACCTCCAGGT  
 AGTGGTAAATCTCACGTGTTAATAGGGCTAGGTTTGTACTATCCAGGTGCACGATAGTGTTTACAGCTTGHCTCATG  
 CAGCGTCCGATTCACCTTTGTGTGAAGCCCTCCACTGCTTATAGCAATGACAAAATGTTTACCGCATCATACCACAGCGTGC  
 TCGTGTGAGTGTATGACGGTTTCAAGTCTAATAATACTAGTGTCACTACCTTTTCTCCACTGTCAATGCTTTTGCCA  
 GAGTGCATGCGGACATTTGTTGGTGGATGAGGTTTCTAATGTTGCACATAATATGACTTGTCTGTICATAAAATCAGCGCA  
 TCAGCTATAGGCATGTAGTCTATGTTGGTGACCTTCAACAGCTGCTGCCACCCAGTGTATGATTTTTCACGTTGTACTTT  
 GGAACCAAGGACTACAACGTTGTCACTCAACGCAATGTTGCTCCCTAAGCCTGATGTTTTCTTGCACAAGTGTATTCGC  
 TGTCTGTGCTGAGATAGTGGCACCTGTGTCTGAGATGGTCTATGAACAACCAATTCATCCTGTGCACCCAGATAGCAAGC  
 AGTGTHTTAAATCTTTTGCAGGGTATGTTTCAGGTTGACAATGGTTCAAGCATCAATGCGAGGCAATGGATGTTGT  
 GCGTATGTTTTTGGCTAAAACCTTAGGTGTCAAAAGGCTGTTTTTATTTCTCCTTATAACAGCCAGAAATTAATGTTGCC  
 AGCCGCAATGCTFAGGTTTACAAAATTCAGACAGTTGACTCATCCAGGGTAGTGAATGACTATGTCATTTATACACAAA  
 CTTCAGATACTGCCCATGCCCTGTAATGTTAAACAGGTTTAAATGTTGCCATCACAAAGGGCTAAGAAAGGCATATFATGTAT  
 AATGTGGGAYAGGTCCTTTTTGATGTGCTTAAATTTTTGAGCTTAAATTTGCTGATTTGCAAGGCTAATGAGGGTTGT  
 GGTCTTTTTAAAGACTGTAGCAGAGGTGATGATCTGTGTGCCACCATCTCACGGTAAACACTTCAATGCTTTAGCGGGACA  
 ATTTTTAAGACTGATCAAGATCTGTGTTCAAAATAGGTGTTAATGGACCCATTAATAATGAGCAATGTTATCTCGTTTAT  
 GGGCTTCCGTTTTGATATCAACATACCCAAACCATCACACTCTCTTTTTTGGCACACCGGACTTTTGGCAATGCGCAATGTTAGA

GGTTGGTGGGTTTTGACGTTGAAGGAGGCACATGTTTGGCTCTAACGTCGGTACAAATGTCCTCCATTGCCAATTAGGGT  
 TTTCTAACGGGTGTTGATTTTTGTGTCAGACCTGAAGGTTGGCTTGTAACTGAGTCTGGTGACTACATTAAACCCCGTCAG  
 AGCTCGTCTCCACCAGGGGAACAATTTGCCACACCCTTTTGCCTCTACTTAAACCGGGCCAACCAATGGGATGTGGTTTCGT  
 AAGCGTATAGTGCAAAATGTAGTACTACCTGGCTAACCTATCAGACATACTAAATTTTTGTGTTGGGCTGGTGGT  
 TGGAGTTGACAACATAATGCTTGTCAAGATTGGACCAAGCAAGAGTTGTGATTTGGTAAAGGTTGCTACTTGTGTTA  
 CAATAGTCCGCTGCATACGTFACCTGTTTCAAAACATGCCCTTGGTTGTGATTAACCTGTACAAATCCATFACTGTATTGAT  
 ATACAGCAGTGGGATACAGGGATCATTAGCCTTAACCAACCATGAGCAATGTAAATGTACATAGAAACCGAGCATGTGG  
 CTTCTGGTATGCCATAAATGACTCCGCTGTAGCCATACATGATTTGCTTTGTCAAGAACGTTGACTGTGTCATCACATA  
 CCCATTTATTGGTAATGAGGCTGTTATTAATAAGAGCGGCGGAATTTGTCCAATCACACACTATGCGGGTCAGTTCTTAAG  
 TTATACAAATCCAAAAGCCATAATAGATAATGGCAACCCTAAGGGCAITTAGATGTGCCGTAAACGGATGCTAAGTGGTCT  
 GCTTTGACAAGAATCCCTACTAATTTCTAATGTCAAGACATTTGGAGTAGACTATATAACACACGGCCAATTTTGATGGGTT  
 GTGCTTGTTTTGGAAATTTGCAATGTGGACATGTATCCAGAAATTTCTGTGGTCTGTCCGTTTGACACTCGCTGTAGGTCA  
 CCACTCAACTTTGGAGGTTGTAAATGGTGGTTCACTGTATGTTAATAATCATGCAATCCATCCATACACCCGGCTTTTGACAAGC  
 GTGCTTTTGGCCAAAGTTGAAGCCAAATGCCAATTTTTCTTCTATGATGATACGTAGTGTGACAAAGTTACAGGACTCTATAAA  
 CTACGTTCCCTTAGGGCTAGTAAATTTGCATTACTAAATGTAATGTTGGGGAGCTGTCTGTAGTAGCATTTGTGCTATG  
 TACCATAGCTATGTTAATGCTTACAACACCTTTACGTCGGGGCTTTACGATTTGGGTGCCCACTTCGTTTGACACCT  
 ACAATCTGTGGCAGACATTTAGTAACAACCTTGCAAAGTCTTGAGAACATTTGCTTCAATGTCGTAAGAAGGATCTTT  
 TGTTTGGTCTGAAGGTGAGCTTCCCTGTAGCTGTGGTTAATGACAAAAGTGTCTGTTAGAGATGGTACTGTTGATACTCTT  
 GTTTTCACAAAACAAGACATCACTAGCCACTAACGTAAGCTTTTGTAGTTGTAAGCCAAAGGTAAGGTAGGACTCACCCAC  
 CCATTACGATCCTACGTAACCTTGGGTGTTGTTTGCACATCTAAGTGTGCTCAATTTGGGACTATGAAGCCGAACGTECCACT  
 TACTACTTTTACAAAAGGATGCTGTAAATATACCGACTTTGAGGGTGACGTTTGCACACTTTGTATAACAGCATTTGTT  
 GGTTCATTAGAGCGGATCTCTATGACCCAAAATGCTGTGCTTATGTCACCTTACAGCTGTTAAAAGCTTACTGGCATAA  
 AGTTAACTTATGGTTATCTTAAATGGTGTCCAGTTAACACACATGAAGATAAACCTTTTACTTGGTACATTTACACTAG  
 GAAGAACGGCAAGTTCGAGGACTATCCTGTATGGCTATTTTACCCAAAGGTAGAACAAACCGCTGATTTTAGCCCTCGTAGT  
 GACATGGAAAAGGACTTCCCTAAGTATGGATATGGGCTGTGTTTAAATTAACAAGTACGGACTCGAAGATTACGGCTTTTGAGC  
 ACGTTGTGATGGTATGTTTCTAAAACCCACCTTGGTGGTTTACATCTACTAATTTCCGAGGTGCGCTGGCCCTGTAT  
 GGGTGTGCTTAAAATAGACGAGTTTGTCTAGTAAATGATAGCACGTTAAAGTCTTGTACTGTTACATAATGCTGATAAC  
 CCTAGTAGTAAAGATGGTTTGCACGTATAATGGATCTCCTTCTTGACGATTTTGTCCAGCATTTCTTAAATCGTTGGATTGA  
 GTGTTGTATCTAAAGTTCAATGAAGTTATGGTCCGATTTGTAAATGTGGAGGTGGATGTTGTGGTGAAGGATCATAAACT  
 CCAGACATTTTATCCGGCAACTTCAGGCCAGTGAATGGAAATGTGGTTAATCCATGCTTCTAATTTACAAAGATACAAAGCT  
 ATGTTGTTAGAACCTTGGCAATCTCTAATACTATGGTGTGGTATTAAGTTACCCTGATGGCATTATGTTTAAACGTAGTTA  
 AATAATACACAGCTTTGTCAATAICTTAATAGCACCCACAAATGTGTGTACCCCAATCACATGCCGGTGTCTACATCTTGGTGC

TGGCTCCGACAAGGGTGTGCAACCTGGCACGGCTGTCTTACGACGGTGGTGGCCACTGGATGCCAATTATAGTTGACAAAT  
 GATAGTGTGGATTACGTTAGCGATGCTGATATAGTGTACGGGAGATGGCTCTACCTTATACCTGTCCAGATAAGTTTTG  
 ACTTAGTTATACTGATATGATGTTAAGATTAAAGTTGTGATGGGAGAACGGTGTCTAAAGAAGGCTTCTTTCC  
 CTATAATTAATGGTGTCACTACAGAAAGTTGGCACTTGGTGTACTGTAGCTATTAAGGTGACGGAGTTAGTTGGAAAT  
 AAGAAGTTGTATGAACCTCAATTCAGAAGTTGAGTATGGACAATGTTCTGTACCAGTGTAAACACGTCATCGTCAGAGG  
 CATTTTAAATGGTGTCACTAATTTAGGTGATTTGGCAAGTGGCGTGTGATGAGGGCAACACTATGCAATGCCAAATTA  
 TATCTTCTGGCGTAATTCACAAATATGACTATGCTTACAAATAGTGTACTTGATTTAAGCAAGTTC AATTTGAAGGCAT  
 AAGGCTACAGTTGTTAATTAATTAAGATTCATCCATAGTATGTTGGTGTAGGTTGGTTGAAGAATGGTAAGTTC  
 TAGTGGGTAATAATGACGCCATTTGGTTTTCTAATCATTTGGTCAACGTAAACAATAAGAGTCTTTAAATTACTTC  
 TGGTTGTTCTTACCAGTACTTTCAACACTCAGCTACCACAAGATGTCAC TAGGTGCCAGTCCACTATTAACCTTCAGGC  
 GGTCTTTTTCAAAATTTAATGTGCAAGGCCACCTGCTGCTGGTGTGTTAICTACCTAGTATGAACCTCCTCTAG  
 CTGGTACTGTGGCACAGGTCTTTGAAACTGTAGTGGGTGCATGGTATTTTCCCTCAGTTACATCGATCTGTGGTCAGGGC  
 TTGAGATTGGCAATTCACAGGAGCCGTTTGATCCTAGTGGTFACCAGCTTTATACATAAGGCCACTFAATGGTAACC  
 ATAAATGCTAATGGCAGACTGGCCATTTGCCAGTTCCAGATAATAAACAATGGGCCCTACTGTTAAATGATGTTACAAC  
 AGGTCGTAACCTGCTAATCAACAAGCCATTCAGCTTATATGCAAGTGGAAATAATCGTTGTCCGGCATAAACAATGG  
 GACAATGATCGTGTCACTGTTTTTGGCTGACAAGAATCTAATCTTTAATCTTAAATAATGATGGTCCCGTGTGGGACAA  
 GATGTTACAATAAAGAAGTTGTGGTATGCAATATGTTTATACACCTACTACATGCTTAAATGTTACTAGTGCAGG  
 TGAGGATGGCAATTTATGACCAATGACAGCTAATGCAAGTGGTTACGCTGCCAATGTTGTGGCCACTGATTTCTAAT  
 GGCCACATACCAGAGGTTTTAGTTTTAATAATGGTTCTTTTGTCCAAATGATTCACCTTTGTGGCAATGGTAAAGGTGG  
 TTCCAAACCAACCTTTGTGGTCAATGTCTTTTGGCCATTCCTAAGATTTATGGACTAGGCCAATTTTCTCATTCAA  
 TCAAACGATGGATGGCGTTTGTAAATGGAGCTGCTGGCAGCTGCACCAAGAGGCTGTGAGGTTAATAATTAATGACACC  
 TCTGTCAATCTTGGTGAAGGCTCAATTTGTACTTCATACTGCTTTTAGGAACAATCTTTCTTTTGGTGGCAGTAATTTCTT  
 CAGATCCTCATCTAGCTACCTTCGCCATACCTCTGGGTGCTACCCAAAGTACCTTAATTTATGTTTCTTAAAGTGGATAC  
 TTACAACCTCCACTGTTATAAATTTTGGCTGTTTACCCTCCACCGTCAGGGAAATTTGTCAATCACCAGTATGGTAT  
 GTTTATGTCAATGGGTTGGATAC TTGCCATCTCGGTTTGTGGATGCTGTCACAAATTAATTCACCTGGTCAATGGCACCTG  
 ACGATGATGTTCTGGTTTTTGGACCATAGCATCGACTAATTTGTGTGATGCACTCATCGAAGTTCAAGGAACCCGCCAT  
 TCAGCGTATTCCTTATTTGTGATGATCTGTHTAGCCAACCTCAAGTGTCTCAGGTTGCTTTTGGACCTTGGACGATGGTTTT  
 TACCCTAATTTCTCTAGA AACCTTCTGAGICATGAACAGCCAATTTCTTTTGTACTCTGGCATCAATTTAATGATCAAT  
 CTTTTGTTAAACATFACGTATCTGCTTCTTGGTGGTCAATGTTGGTGGCAACCTTATGTCATCTGACACTACTATCAA  
 TGGGTTTAGTTCTTCTGTGTGACACTAGACAATTTACCATTTTCACTGTTTTTAACGTTACAACAAGTTAATGGTTAT  
 GTGTCTAAATCACAGGACAGTAATTTGCCCTTTTACCCTTGGCAATCTGTTAATGATTAACCTGTCTTTTAGCAAATTTTGTG  
 TTTCCACCAGCCTTTGGCTAGTGGCTGTACCAATAGATCTTTTGGTTACCCTGAGTTTGGTAGTGGTGTAAAGTTTAC

GTCCCTTACTTTCACAAAGGGTGAGTTGAACTGGCACGCCCTAAACCACCTTGAAGGTGTCAACGGACGHTTCT  
 TTTATGACTCTGGATGTGTACCAAGTATACTATCTATGGCTTTAAAGGTGAGGGTATCATTACCCTTACAAAYTCTA  
 GCTTTTGGCAGGTGTTTATTACACATCTGATCTGGACAGTTGTTAGCCTTTAAGAAATGTCACTAGTGGTGTGTTTA  
 TTCGTTAACGCCATGTTCTTTTTCAGAGCAGGCTGCATATGTTGATGATATAGTGGGTGTTATTTCTAGTTTTGCT  
 AGCTCCACTTTTAAACAGTACTAGGGAGTTGCCCTGGTTTTCTTACCAATTTCTAATGATGGCTCTAATTTGTACAGAGCCCTG  
 TGTGGGTATAGTAACATAGGTGTTTGTAAATCTGGCAGTATGGCTACGTCCCACTCAGTCTGGCCAAAGTCAAGAT  
 TGCACCCACGGTTACTGGGAATATTAGTATCCCAACCACTTATGTAAGTATTAGGACAGATAATTACAGCTTTAC  
 AACACCCCTGTTAGTGTGATGTGCCACATAATGTTGTAATGGTAACTCTCGTTGTAACAATACTCACCCAGTACA  
 CTGCAGCATGTAAAGACCAATAGAGTCAGCAATTAACAAGCTCAGCGCTAGGCTTGAGTCTGTTGAAGTTAACTCTATGCTTAC  
 TATTTCTGAAGAGGCTCTACAGTTAGCTACCAATTAAGTTCTGTTTTAATGGTGAATGGATAATAATTTTACTAATGTTGCTGGGT  
 GTTTTCTGTGTAATGATCCTGCAAGTGGCAGGGTGGTACAAAAGAGTCTTTTTAATGGAAGACCTGCTTTTTAATAAAGTGG  
 TTAATAAGGCCCTGGTACTGTGATGAAGACTATAAGGCTGTCTTAATGGTGGCTCTGTGGCAGATCTAGTCTGTGC  
 ACAGTATTACTCTGGTGTCAATGGTACTACCTGGTGTGTTGACGCTGAGAAAGCTTTCACATGTATAGTGGCTCTCTC  
 AGTGGTATGGTGTAGGAGGTTTTACTTCTGCAGCGGCAATGGCTTTTAGCTATGCTGTTCAGAGCTAGACTCAATTA  
 TTGCTCTACAGACGGATGTTCTACAGCGGAACCAAGCAATTTGCTTGTGAGTCTTTTTAACTCTGCTAATGGTAAATA  
 TTCAGCCTTTGAGAGTGTAAAGAGGCTAATTAGTCAAACTTCCAAAGGGTTTGAACACTGTGGCTCATGCGCTTACTAAG  
 GTTCAAGAGGTTGTTAACTCGCAGGGTGCAGCTTTGACTCAACTTACCCTACAGCTGCAACACAACTTCCAAAGCCAT  
 CTAGTTCTAATGATGACATTTACTCTCGACGGGACATCTTTCAGCCGATGTTGAGGTTGACCGTCTCATCACCGGCAG  
 AATTATCAGCACTTAATGCTTTTGTGCTCAACCCCTCACTAAGTACTGAGGTTGAGGCTAGCAGGAAGTTAGCACAG  
 CAAAAGGTTAATGAGTGGTTAAATCGCAATCTCAGCGTTATGGTTTTTGTGGTGGTGTAGTGGGAGCACATTTTCTCTC  
 TGGTACAGGCAGCACCTCAGGGCCTGCTGTTTTTACATAACAGTACTTGTACCGAGTGAATTTGTGATGTTAATGGCCAT  
 CGCTGGCTTATGGCTTAACCGATGAAAATGGCCTTGTACTCTACGTGAGCCCTGGCTTAGTCTTGTGTTACGCATGAACCTTCAA  
 AATCATACTGGACCGAATAATTTGTTTCATCGCGACGTAATGTTTTGAACCTAGAAAACCTACCGTTAGTGAATTTGTCTC  
 AAATTGAGAGTTGTGGTCCACCTATGTCAATTTGACTAGAGACCAACTACCAGATGTAATCCCAGATTACATCGATGT  
 TAACAACAACACTTGAJGAGATTTAGCTTCTCTGGCCAAATAGAACGTGGTCCAAAGTCTTCCCTTTAGATGTTTTAATGCC  
 ACTTATCTTAATCTCACTGGTGAATTTGCAGATTTAGAGCAGCGTTCAGAGTCTCTCCGTAATACTACAGAGGAGCTCC  
 AAAGTCTTAATATAAATCAACAACACTAGTTGACCTTGAAGTGGCTCAACCGGAGTTGAGACATAATATCAAGTGGCC  
 GTGGTGGGHTTGGHTGATTAATTTCAATGTTCTCACTTGTGTTGTCATTACTAGTGTCTGTGCTGCAATTTCCACGGGT  
 TGTGTGGATGCTGGGCTGCTGCTGCTTGTCTCAGGTTGTGTAGGGTCTCTAGACTTCAACCTTACGAAAGTTT  
 TTGAAAAGGTCCACGTGATGTTCTTGGACTTTTTCAATACACGATGACACAGATTGTCAAGATGTCTCAAAG  
 TCTGCTAACTTGTCTTTGGATGCTGTCCAAAGAGTTGGAGCTCAATGTAGTCTCAAATTAGACAGCTTCAAATGTGACGG  
 GTTTTCTTTTCACCAGTGTTTTTAATCTACTTCTTTGCCACTGTTTAAAGCGTCTCTTTTGGAGCGCAATTAATAATGTT

GGCAGCGCGTTTIGCTGTCATTGTTCTTTATTGCCACHTTTTATATTATTTGGTGCATTTTTAGATGCAACTATTATT  
 TGTGGCACACTTATTTGGCAGGCTTTGTTTAGTCTGCTTTACTCTGGCGCTATAAAAATGGCGCTCTTTATTAATTTTTA  
 AFACTACGACACTTTCTTCCCTCAATGGTAAGCAGCTTATTATGACGGCAAAATCCATTGTGATTTTAGAAGGTGGTGA  
 CCATTACATCACTTTGGCAACCTTTTGTGGCTTTTGTAGTAGCAICGACTTGTATCTAGCTATACGTGGGGGGCAA  
 GAAGCTGACCTACAGCTGTGGAACTGTGAGCTTCTTGATGGCAAGAAAGCTTTATGCTTTTTCGCAACATCAAATTTG  
 TTGGCAATTAATAAGTCTGCAATTGACTCAATTCAACTAGACGAGTATGCTACAATAAGTGAATGATAATGGTCTAGTAG  
 TTAATGTTATACTTTGGCTTTTCGTACTCTTTTTCCTGCTTATTATAAGCAATTACTTTCTGCTCAATTTGGTTAATCTGIG  
 CTTCACTTGTACCGGTTGTGTAATAGCCGAGTTTACACACCTATAGGGCGGTTTGTATAGAGTTTTAFAAGTCTTACATG  
 CAAATAGACCCCTCCCTAGTACTGTTATTGACGTAATAACGAAATATGICTAACGGTTCTATTCCCGTTGATGAGGTG  
 ATTCAACACCTTAGAACTGGAAATTTACATGGATATACATACTGACGATACTACTGTAGTGTCTCAGTATGGCCATT  
 ACAAGTACTCTGCTTCTGTATGGTGTCAAGATGGCTATTTCTATGGATACTTTGGCTCTTTGTGTTAGCACTGTCACT  
 TTTTIGATGCAATGGCTAGCTTTCAGGTCAATTGGGTCTTTTTCCTTTCAGCATCTTTATGGCTTGGCATCACTCTTATG  
 CTGTGGATAATGFACTTTGTCAATAAGCAATTCGGTTTGGGGCGCAGGACACATTTCTTGGTGGTCTTTTCAATCTGAAACAG  
 ACGGCTTCTCACTACTTCTGTGATGGCCGACAGGCTGTGCATTTCCAGTGTCTGGAGCACCAACTGGGTGTAAACGCTAAC  
 ACTCCTTAGTGGTACATGCTTGTAGAGGGCTATAAGGTTGCTACTCTGGGTACAGGTAAGTCAATTAACCTAATTTCTGTC  
 ACAGTCGCCAAGGCCACTACAACAAATTTGCTACGGACGTTGGTCTGTTTCAGTCAATGCTTCAICTGGCACCTGGTTGGG  
 CTTTCTATGTCGGTCCAAACACGGGACTACTCAGCTGTGAGTAAATCCGAGTTCGGTTCACAGATAGTGAGAAAAGT  
 GCTTCAATTTAGTCTAAACAGAAAATTTATGGCTTCTGTCAAGTTTTCAGGATCTGGCCGCAACCGGTTGCCATTAATCCC  
 TCTATGCCCTCTTAGGGTTACTAAATGACAAAACCCCTTTTCTAAGGTACTTTGCCAAAATAATGCTGTACCCTAATAAAGG  
 AAATAAGGACCAGCAAAATTTGGATACTGGAATGAGCAAAATTCGCTGGCGCATGGCGGTGGTAGCGGAATTTGAACAACCT  
 FCCAAATGGCAATTTCTACTACCTCGGAACAGGACCTCACGCCGACTCCGCTATAGGACTCGTACTGAGGGTGTTHCT  
 GGGTTGCTAAAGAAGGGCAAAAGACTGAACCCACTAACCTGGGTGCAGAAAGGGCTCTGAAAAGCCAAATTTCCAAA  
 TTTCTCTCAACAGCTTCCCAGCGTAGTTGAGATTGTGAACTTACACACCTCTCTACTTCCAGTGCAAATTTCCACGTAGC  
 AGGAGTCTGTGTAATGGCAACAACAGGTTCCAGATCTCCAGTAACAACAGAGGCAATAACCCAGTCCCGGGTAATTCAC  
 AGAATCGTGGAAATAACCCAGGTCGTGGAGCTTCTCAGACACAGAGGCAATAATAATAACAATAACAAGTCTCGTAA  
 CCAGTCCAAGAACAGAAACCCAGTCAATGACCCGTGGTGGTAAACATCACCGGATGATCTGGTGGCTGTCTCAAGGAT  
 GCCCTTAAATCTTTGGTATTGGCGAAAACCCCTGACAAGCTTAAAGCAACAGCAGAAAGCCCAACAGGAAAGGCTGACA  
 GCAGCGGCAAAAATACACCTAAGAGAACAAATCCAGAGCCACTTCGAAAGAACCTGACTTCAAGACATCCCAGAGTG  
 GAGGAGAAATTCCAAAGGGCGAAAATAGCGTAGCAGCTTGGCTTCGGACCCAGGGAGGCTTCAAAAATTTTGGAGATGG  
 GAATTTGTCGAAAAGGTTGTGAYGCCCTCAGGCTATGCTCAGATCGCCAGTTTAGCACCAAAAATGTTGCAGCATTTGCTCT  
 TTGGTGGTAATGTGGCTGTTCGTGAGCTAGCGGACTCTTACGAGATTACATAATAATTAATAAATGACTGTGCCAAAGTC  
 TGATCCAAAATGTAGAGCTTCTTGTTCACAGGTGGATGCCATTTAAAACITGGGAATGCAAAAACCCAGAGAAAAGAGGAA

AAGAAGACAAGCGTGAAACCACGCAGCAGCTGAAATGAAGAGGCCAICTACGATGATGTGGGTGGCCATCTGATGTGA  
CTCATGCCCAATTTGGAAATGGGACACAGCTGTGATGGTGGTGACACGGCCGTTGAAATTAACAACGAGATCTTCGACAC  
AGGAAATTAACAATGTTTTGACTGGCTTATCTGGCTATGTCCAGGGTAGTCCATTACACTGTTAATTACTGAGTGTT  
TTTTAGCGACTTGGCTGGCTATGGCTTTGGCCCTAACTAGCGGCTTTGGCACACAACGGTAAGCCAGT  
GGTAATGTCAGTGC AAGAAGGATATTACCATAGCACTGTCAATGAGGGGAACGGCAGTACCTTTTTCATCTAAACCTTTTCCA  
CGAGTAATCAAGATCCGCTTGACGAGCCTATAATGGAAGAGCGGTGCCAGGTAATTGACTCAAGGACTGTTAGTAACTGA  
AGACCTGACCGGTGTTGATATGGAT

**FIGURA 2**

**USA/Iowa23.57/2013 (SEQ ID NO:2):**

CTACGGATAGTTAGCTCTHTTTCTAGACTTGTCTACTCAATTCAACTAAACGAAATTTTGTCTTCCGGCCGCATGT  
 CCATGCTGCTGGAAGCTGACGTGGAATTTCAATTAGGHTTGGCTTAAGTAGCCATCGCAAGTGTCTGTGCTCTCTAGTT  
 CCTGGTTGGCGTTCCGTCGCTTCTACATACTAGACAAACAGCCTTCCCTCCGGTCCGCTGGGGTGTGGGATAAC  
 TAGTCCGCTAGTHTGAACCAGTAACTGTGGCTATGGCTAGCAACCATGTTACATTTGGCTTTTGCCAAATGATGCAG  
 AAATTCAGCTTTTGGCTTTTGGCACTGCTAGTGAAGCCGCTCATACTATTTCTGAGCCGCCGCTAGTGGATTTATGCA  
 ATGCCGTTTCGTGICCTTCGATCTCGCTGACACTGTTGAGGGATTTGCCGAAAGACTATGTCATGGTGGTGGTCCGGC  
 ACTACCAAAGCTTAGTGGCTATGTGGACACTTTTGGTAGCCGCCAAAACAATTTGTGGTTGGCTGTATTTTCTAACT  
 GTAATTACTTCCTCGAAAGAGTTAGAGCTTACTTTTGGTCTGTGGTGGTAAACATCGTCCAGTTGACCAATACATGIG  
 TGGCGTGAACGGTAAACCTGTTCTTCAGGAATCCGAAATGGGAGTATACAGATTTCTTTTGTGACTCCGAAAGACGGTCAA  
 CTCAACATTTGCTGGTATCATTATGTGAAGCCCTGGATTTGTAGAGCCGATCGGATGCTCTTATCGGAGTCAGAAATTTAA  
 CATCTATTAAGTCTATTACTTACTGTHCAACCTATGAGCATACTTTTCTGTATGTTACTGCCATGAAGGTTGCACGTAC  
 TCCAAAGATTAAGAAGACTGTTGCTTGTCTGAGCCACTTGTACTATCTACAGGGAATTTGGTTCCTCTTTTGTGGAT  
 AATGGAGCGGATGCTCGTCTATCAATTAAGAGACCAAGTTCCTCCACGCTTTTGTAAAGTGAAGTGGTAAAGTGGTAACT  
 ATTGGACTGTTGGTATTGGACTTCCATATGCTCCACTTGTGGCTTAAAGTGAAGCCAGTCTTGTGGCTTTCATG  
 CTCTGTACGGCTGGTCTGTGTGGTTACGGCCGCTGGTGGCACTGGTGAAGTAAAGTAAACAACAACATGTTCTCTG  
 CGCCATGTGGCAGACATTGATGGGTTGGCATTCTGGCGAATTTCTCAAGGTGCAGTCCAAAGACCGACCTCGCTTGTCTGT  
 GTAAATTCCTTIGACACACCAATGAGGAAGGTTTTCACAGATCCTTGTACTTTTGTGAATGACTCGAGCATTTGCTACTAAGCT  
 CAAGTTTGACATCCTTAGTGGCAAGTTTTCTGTATGAAGTCAACAAGCTATCTTTTGTGGTGGTCAATGTTGTGGCAGC  
 GCGCTCGTTGACATTTGTGACGATGCACTGGGACAGCCTTGGTTATACGTAAGCTTGGTGGCTTGGCAAGTGCAGCTT  
 GGGAGCAGCTTAAGGCTGTCTGTTAGAGGCCCTTAACCTCCTGTCTGTATGAGTGGTGGTCTTTTGGCAAAAGACTTAGCTG  
 TGCCACTCTTAGTATCGTTAACGGTGTTTTIGAGTTCAICGCCCCAAGTGCCTGAGAAAGTGGCTGGCGCTGTACAGTT  
 TTTGTCAACTTCTTGAATGAGCTTTTGTAGTCTGCTGTGACTGTCTTAAAGGTCGGAGGTAAACCTTTTACAAGGTTG  
 GCTCTTATGTHCTTTTIGACAAGGCAATGGTTAAAGCTTTGTCAAGGCAAAAGTTCGGGCCCCACGACAGGCAAGGTTG  
 TGAAGTTCGHTACACAAGCCTTGTATTTGGGAGTACTACCAAGGTTGGTTCCAAAGCGGTTGAAAATGCCAATGTGAAT  
 CTCGTCGTTGACGAGGATGTGACCCCTCAACACCCTGCTGTACAGTTGTGTGACGGACTTGCATTTCTTCGAGA  
 GTGACGGGTTTTACAGACATCTTGCCTGATGCTGACGTTGTGATGACATCTGTTTTATAAGTCTGCTTGTGGAGCTCAA  
 GCCAGTTTTTGTAGTGTGACCCCAATACCTGATTTTCTTATGCTTGTGGCCGCTAGTGTTCAGAGCTTTGTGTGCCAAACT  
 GATCTGTTGCTTAAATAATTACAACTCCTTATAAAACTTACAGCTGCTGTTGTGAGAGGTTGATAAGTGTGTCATCACTT

GCACCTTACATATCACAGCACCAAGTTATATGGAGGATGCTGTAAATTTTGTAGACCCTCTGTACCAAGAACAATTGGGTAC  
 TGTGGTTTTCAIGAGTTTTACATACGGCCCATGAAACAACAGGATCTGCAAGGTTTCGTAACCACTTGTTCACCGATG  
 TCAGGTTTTGAGTGTHTTA TGCCCTATAATCCACAGTGTCCAGCAGTCTTGAAGAGATTGATGGTGTAGCATCTGGC  
 GGTCCTTTATCACCTGGTCTTAATAACAATGGGGATTTTGGCAAGCATCTTAAGTCAGCTTTGGACTAGATGGCATTTGT  
 TGTCACTGTAGCACGGCAATTTAAACCGACTTGGTCTCTCTTGGCAGAAAATGTAATAACACCTTACCTTTCAACTGTGGTG  
 GAAAACCTTGGTACTGGCCGGTGTAGCTTCAAGTATTAATGCCACCAGTGTCCCAAAAATTTGTTTTGGGCTGTGTTTTTC  
 ACAGTGTAAAGTGTTCCTTGGCAAGTGCCTTCCAGATCTCTGTCAGGAGGCAATGAGAAAGTTTAAAGTCTTCCCTTAA  
 CTGTGTTCAACCCTGTGTACACCGGTCATTTGAAACTTCTTTTGTGGAAATFAGAAGACGACGACATTTAAACCACCAACA  
 CTCAAATGGTAGTATTGCTATTGTGATGGCTTTGCTTTCTATTAATGATGGAACTATACTATCCCACCCGATGGTAATA  
 GTGTGTGCCCTATTTGTTTTAAGAAGAAGGTGGTGGTGTGATGTCAAAATCTCTGTGATGAAAGTCTCTGTAGAACCCATTGA  
 CCCAGTTTATAAGGTCCTCCCTTGAATTTGAGTTCGAGTCTGAGACTAATTAATGGCTGTGCTTAAATAAGGCTGTGGTAAAT  
 CGTATCAAGGTTACAGGTTGGGACGATGTTGTTGAGTATATCAACGTTGCCAATFAGAGGTTCTTAAAGAATCATAATCG  
 ATGTGCCCTAAGTACTACATCTATGATGAGGAAGGTGGCACCGATCTTAATCTTCCCCTAATGGTTCTCAGTGGCCGTT  
 GAAATGATGACACGATCTCACAGGATCTGCTTGTATGTTGGAAGTTGTACTGATGACCAACAATTGATTCGAGGGTGTGATAA  
 GTAGACTCCTCGACCTTGATAAGGTGGCAGATGTGGCTAACTCTGAGCTGAGGATGATGGTCTTAATGTAGCTCCTG  
 AAACAATGTAGAGTCTGAAAGTTGAGGAAGTTGCCCGCAACTTGTCTTTTATTAAGAATAACACCTTCCACAGTTACTAA  
 GGATCCTTTTGGCTTTTGACTTTGCAAGCTATGGAGGACTTAAAGGTTTTAAGACAAATCTCATAACAACACTGCTGGGTTACT  
 TCTACCTTGGTGCAGCTACAATGCTTGGCATCTGTGATGACCTCGCAATGGAGCTTTTATGAGTCTGGTAGAGTTGGTC  
 CAATGGTTCGCAATGCTATGAGTACAAAAGGCTATCTTGGGATCTTTGGGTGATGTGTGGCTTGGCTAGAGTCCCT  
 GACTAAGGACCTACACACACTTAAAGATTACCTGTTCTGTAGTCTGTGGTACTGGTGAACGTATCTATGAGGGT  
 TGTGCTTTTCGTATGACGCCAACCTTTGGAAACCGTCCCAATAATGGTCTGTGGTCAAGTGTCTCAAGTTTTGATGCACA  
 CTTTTAAAGTATTGTGGCACCGGCATCTTTTGTGGAGATACTACTGCTCTCTCTCTGGATTCTTTGGTTGTAAAAACC  
 TCTTTGTCCGGCTGCTTTTATAGGCAAGGACAGGGTCAATATGTCACCTAACTTTTATGATGCTGCTATGGCTATTGAT  
 GGTTATGGTCTGTCATCAGATAAAGTATGACACACTGAACACTAATTTGGTTAAAGACGTTAATGGACAGCACCTTTTG  
 TCCCAGACGTTGAGCCTGTATTGGAGCCTGTGTCAACCGTCTATCTTATAAGAAATGTTGATTTTTACCAAGGAGA  
 TTTTATGAGTACCTTGTHTAAACTTCCATGTGACTTTGTGTTAATGCTGCAAAATGAGAAATTTGTCTCACGGTGGCGGATA  
 GCAAAGGCCAATGATGTTTTAACCAAGGCCATGTTGCAAGATGCTCGAATGATTACATTAAGCACACGGTCCCATTA  
 AAGTTGGACGTTGGTGTCAATGTTGGAGGCAATFAGGTCCTTAAGGTCCTTAAGGTCCTTAAGGTCCTTAAGGTTAAGGCAATGC  
 ACCTGAAGTCTTGTATAAGGCTTATAAGTCCGTTTTHGCTAATTCAGGGTGTGCTTACACCTTTGATTAGTGTGGA  
 ATTTTTAGTGTCTTGGAAAGAACTTATCTGCTTTTCTTGTCAATGTTGGTGTGATCGCCCACTGTAAGTGTCTTTTGT  
 ATAGTGACAAAGAGCGCGGAGCGGATCAATTAATFACATGGATGGCTTGGTAGATGCTATTTTTCAAGATGCCACTTGTGTA  
 TACTACTCTCTCCAGGAAGATGTTCACAAGTTTTCAAAAACCAGTTTTGGCTAATTTTGAACCTTTTCAGGATTGAA

GGTGCATGCTTCTATGAGTGCACCCCTGAAGGTTTGATGTCATTAGGTGCTGACAAGCTGGTGTGTTTACAAAATY  
 CCAATTTGGATTTTGTAGCGTTGGTAAGTGTCTTAAACAAATGTGACTGGCGTGCATTGCTTGAAGCCATAAATGTATY  
 TAAAAGAGTAAACAACAGTGGCTGCTGGCAACTGTGTACTTTTGTAGTGTCCAGATAATGATTTCTATTACTATGGTA  
 GFATTTGCCATCTGACCGGTGATGCTAAATATGACAACAATAATGACACGGCCGCTCAAGGTAATCTAAGCTTAAAGGCA  
 AGTTATTTGCTTGGTGTGATGCTATGTTGTAATCCAAAGTTGTCCACCCTCAGCGTGTAGGTTTCCGTATCCACACC  
 TGATGATGTGGAGCGTTTCTACGCCAAAATAAGAGTGTGGTTATTAAGTTACTGAGGATACACGTAAGTGTAAAGACTGTY  
 AAAGTAGAATCCACTGTTACTTAATGACAACAATAATGGACCTTGTCTTGTAAATGACACCGTGTGTCACAGACAACAAC  
 CTGTTGTGCTGATGTTGAGCTAAGGTTGTACCAAAGTGTCTAAATGGGATTCACATTAATGGTTTGTGATAAAGGCTGGTGA  
 GTTCCACATGCTAGACCACTACTGGGTTTGGCTTTCCCTAGTGAAGTTGTTAACGGTAGGGCTGTGCTTAAAACCCACAGAT  
 AATAACTGTTGGGTTAAATGTTACATGTTTACAAATACAGTTTGTCTAGATTTAGGTTCAAAGTCAGCAGGCTACAGGCTA  
 TGTGGGAGTCCCTATTGFACTGGTGTGATGTTGCTATGTTGTGCAATGGTGTACTGGCTTACTGGTGTGACA AAGGTCA  
 GCCTAGTGAATTCAGAAAATGCACTTAAACATGTTGCTAAGTACATGTTTCCCTGCTGTTCTGTCACTATTGAAACGTGTC  
 ACCATGACCGTGTGTTGTAGTAAGCGTGTGTGCTACTGTCACCAAGTTGTGAATGCTAGCGTGTGAAAGCTTGGCGTCCG  
 AGGATGGTCTTTGTCCACATGGTCTTAACTACATTCACAAAAGTTGTGTAGTTAAAGGTTACTACAAATTTGTTGTCAAATGT  
 TGGAAAACCTGTAGTGGCACCACTCCACCTCTTCTTAAAGGGTGTTCCTACACAACAATCCCTAGATAAATGGTAACCGGT  
 GTTCCCGGCCAATATACGTGTTTGTGATGACACTGGTATGGTGCATGATGGAGATGTTTTTGTACCAGGTGATCTCA  
 ATGTGTCTCTGTTACAAAATGTTGTGCTCAGACGACAGCGCTGTGTGATTAAGACCCCTGTGAAGAAAAGTAGAGTT  
 AGACGCTACAAGCTGTTAGACACTATGAAATTAATGCATCGGAAAGATTTCTTTCCCTTTGGTGAATTTATGTCACGTAAT  
 TTAATACAGTGTHTTGTACATCCTTAGTAATTTGGGCTCTGTTTTAGGGCCCTTCGTAAGAGGGATGTTAAAGTTTC  
 TAGCTGGTGTACCCCAACGTAAGTGTATTAATTTGGTAAAGGTTGGCTATAAATGCAAGGCTTTTGGGTGCTCTT  
 CAAGCTAAAACCTTAAATGGTTCAAAGTCTTGGTAAGTTTGTGGTAAATTAATGCATGTATGCAATFACTATTCAATG  
 ACAATACCGCTTACACCTATAGGTGGCCCTGTTGTGATGATGTTGTGTGCTGGTTATGCTAAATICTAGTTTTGACAAGA  
 ATGAGTATTGCAACAGTGTAAATTTGTAAGGTCTGCTCTAATGGGTACCAGGAACTTTCCGACTTCTCTCACACACAGGT  
 AGTATGGCAACACCTTAGAGACCCATTAATGGTAAATGGTAAATGCTATGCTTTTAAATTTGGCAATTTCTGGCAAATTTTGGG  
 GGTGTTTATGTAAAGGCTAATTAATTTTCCAGTAATCTTAACATACTTGGTGTGTTTTTGGGCCCTACAAC  
 AGTCCAAATTTGGTTTTGACAGCTGTGCTTTTGAATGCTTTGGTGACGAGATCGTCCGCTTTTTCATCTGTTACACGCGT  
 ATTGAATTTCCCTTAAGCATGTTTCCCTTGGCTGGGATAAGGCAATCTTGTGTGGCTTGGCTTAAGAGTGTCTCGCCCTAAG  
 CGCGTCCCTGTCCAGACTATTTTTCAGGGTACTAGCAAACTCTTCTACTGTAATGCCAAATGGTGGTCTTAAGTTCTGTA  
 AGAAGCACAAATTTCTTTTGTAAATTTGTGATTTCTTAATGGTCCAGGCTGCACHTTTTAAATGACGCTCATTTGCCAACTGA  
 AGTTGGTAAATGTTGTCAAACCTTAAATGTGCAACCGACAGGTCTTCCACTATTTCTTAAATGACAAGGTTGAATTCAGTAAT  
 GGTTTTACTATCTTATAGTGGTGCACACTTTTGGAAAGTACAACHTTGGACATAACAGATAACAATAACACTTGCAAAAG  
 AGTCACTTAAAATAATGTAGGATAATCACAGACTTATTTGTTTTTAAACAATAATGTTTCCCAATGTAAATCAGGTTAAGAA

TGCAITGIGTATHTTTACAGATGCTTTGTAAACCTGTTAAGTTFAGTGGACTCAGCGTGTGTTGGCCAGTHTTGCTIGTT  
 GATTTTGGTGC AAGCTFACATAGTGTCTTTTGTAGTGTGTCGAA TAGTTTTGGCAAAGACCTGTCAAGTTGTAATG  
 ACATGCAGGATTCGAAGAGCACAATGGGTTTTGATGATGTACCAATGGATACCTTTAAATGCTGTGTTGCTGAGGCTCA  
 TCGTTACGAATGTCCTTGACTGACATGTCGTTCAACAATTTTACCAACAGTTATGCAA AACCAGAGGAAA AACTTCCC  
 GTCATGACATTTGCCACGTTGATGCGTGTAGGTGCCAAGATTGTTAATCATAAACGTTCTTGTGCAAGGATAGTATACCTG  
 TGGTGGCTTGFACGTGATTCATGCCCCTTTCGAAGA AACTAGGAAGTACATTAATCCGTACGACTAAAGTTAAGGG  
 TATAACCTTCA TGTGTGACCTTTAATGATGTGCGTATGCCATACTACCACTACTGTTTGCATTGCAAATAAGAAGGGT  
 GCAGGTCCTAGTTTTC AAGGTTAAGAAATCTTCTGGTTTTTGTGCTGTTCATAGTTGCTGTTTTCTTTGCAC  
 TAAGCTTTTTTGTGATHTTAGTACTCAGGTTAGCAGTGTATAGTGAATTAGACTTCAAGTATATTTGAGAGTGGCCAGTTGAA  
 GACTTTTGACAATCCACTTAGTTGTGTGCATAATGTCCTTTAGTAACTTGCACCAAGTGGCATGATGCCAAGTTTGGTTTC  
 ACCCCCGTCAACAATCCTAGTTGTCTATAGTCTGTGGTGTATCAGACGAAGCCGCACTGTTCAGGTATCCCAGCAG  
 GTGTTAATTTAGCTGGTAAACAACACTTGTHTTGTCTAATTAACACCAATTTTGGTACATCTGGTTTGTGCTTTGATGCTAG  
 TGGCGTTGCTGATAAGGGCGTTGCATTTTTTAATTCGGCTTGGCACCACATTAATCTGGTTTGGGTGGAACTGTGCTAC  
 TGTATAAGAATGGTCTAGTTGAAGGTGCTAAACITTTATAGTGAAGTTGGCACCCTCATAGCTACTATAAAATGGTAGATG  
 GTAAATGCTGTGCTTTTACCTGAAAATTAATCCTGGCGCGCTTTGGCATCCGTACTATCCGTTACAAAGGCTAATGACCTACTG  
 TCGCGTTGGCCAGTGTGTGCAATCTGCAGAAGGTGTTGTTTTGGCGCCGATAGATCTTTGTCTATAATGCAAGAAATCF  
 CGTCTGACTTTTGTGTGGCACAGGGCTTTTACATGTTGATGAAGACGTTAATAGTGTTTTTTCCAAAGACAGTACCAG  
 TAACTGTGTGTGCTGGTCAATACTTTTTAATTTGCAATTAATGCTTTTGTGCTGTGCGGTGTGTTTTCTTAATTTACAAA  
 GTTTAAGCGCATGTTCCGGTGAATGCTGTGTGGCGTTTTCACTGTCCGGTGTGTACTTTGTTTGAACAATGTTTTCTCTAC  
 ATTGTAACAACAGAACACACTTGGCATGTTGGCTATGCAACTTTTGTACTTTTTTGTGCACCTAAAGGTGTTAGATATAATGT  
 GGATTTGGCAFTTGGGATTTTGTGATCTCATAATACTTAATGCAACCAATGGTGGTTTTGATGGTTTTATGCCTTTTICAGC  
 CATTTTGTAGTTATGCCTAACCTTTTTAAGCTTAAGGTTTTCAACACAACCTTTTGTAGGGTGGACAAAGTTCCGTAGGCTCT  
 TTGAAAATGCTGCAGCAGGTACATTTGTGCTTGATA TGCATGCCCTATGAGAGACTTGGCCAACTCATCTCAACTGAAA  
 AACTGCGTCAGTATGCTAGTACTTACAATAAGTACAAGTATTAATTCAGGCAGTCTTCAGAGGCTGATTAACAGGCTTGC  
 TTGTTTTGCCCAATTTGGCCAAAGGCTATGATGGATTAATGCTTCTAATCACAACGACAGCTTATACACACCACCCACTGTG  
 AGTTACAATTC AACTCTACAGGCTGGCTTGGCTAAGATGGCCACAACCACTCTGGTGTGTTGAGAAAGTGCATAGTTCCGTG  
 TTGCTATGGTAAATG GCTTTAATGGCCTATGGCTTGGTGAFACTGTTATCTGCCCAAGCCCAATGTTATAGCGGCTAG  
 TACTACTAGCACTATAGATTAATGACTATGCCCTTCTGTTTTACCGCTCCACAACCTCTCCATTTTCATCTGGTAATGTT  
 TTCCTAGGTGTTGTGGGTGAACCATGCGAGGTGCTTTGTGTCAGATAAAGGTTAATCAAAAATAATGTCACACACCCCTA  
 AGTACACCTATCGCACAGTTAGACCGGTGAATCTTTAATAATCTTGGCGTGTATGATGGTCTGCAGCTGGTGTTTA  
 CGGCGTTAACAATGCCCTCTAATTAACACTAATAGAGGCTCGTTCAATTAATGGCGCTTGTGGTTCACCTGGTTATAAATAT  
 AACAAATGGTACCCTGTAGTTTTGCTAATTTACACCAAGCTTGAACITTTGTTCAAGGCTGTCTATGTTGGTAGCGGACTTAGATG

GGTGTAIGTATGGTGGTTATGAGGACCAACCTACTTTGCAAGITGAAGGCGCTAGTAGTCTGTTTACAGAGAAFGTGT  
 GGCATTTCTTTATGACGCACTCAATAATGGTTCFACCTGGTGGCTTAGTTCCTAGGATGGCTGTAGACAGGTTTAA  
 GAGTGGGCTGTTCATAATGGTATGACAACAGTAGTTAATACTGATGGCTTTTCTATTCTTGGCTGCTAAGACTGGTGTG  
 ATGTACAACGTTTGGTGGCTCAATCCAGTCTCTGCATAAGAATTTGGTGGAAAGCAAAATTCCTTGGCTATACCTCGT  
 GACAGATGAGTTTACTACAGGTGAAGTTATACGTCAAAATGTATGGCGTTAAATCTTCAGAGTGGTTAAGTTTCACGCGCC  
 TGTAGAAAATGCTTGGCTGGTGGTCTTTCTGACTTTCTTTTGGTCAGAAATAGTTTCTTACACTAAGTTCCTTTTGGG  
 TAAATCCCTGGTTATGTCACACCTATGTTGGCGTGGTTGTCATGGCTGTCCACTTTTGAATGTCACACTCAAGCATAA  
 GACATGGTTTTCCAGGTCCTTCTAATACCCTGCTCIGATGGTACACTTGCATTAATTTGGCATTGGATGTTGAAGTC  
 TACAACATAATGGCAGAGCATTTTGATTAACCATGTTCTCTCATGGGTTTTAATGCCAAGGCTCTTGTAAACATCTTTG  
 TCTGCTTTGGTGTACCAATTTTACACGGCACATAACATGGCGCTTTTTTAAACACACCTGTGAGTTCGTGCACATTATGT  
 GGTAGCTTTGCTGACTGCGGCATAATAACTAATTTTTACGCTFAGTGACATTTCTFAGTTGTGCTATGACACTAHTTGGCTAGT  
 GTGACTGGCAACTGGTTCGGTGGCTGTTTGTATATAAAGCTGCTGTTTTATAATGGCCTTGAGATTTCTACTACTTTTGGG  
 CTATTTTGGTGATATTAAGAGTGTATGTTCTGTACTCTTGGTGGTATTTTACCCTGTTGCTTACCGGTATCT  
 CTACTGGTTC AACAGGTTTTTAAGGTTAGTGTAGGTGCTATGACTATACCTGTTAGTGTGCTGCTGAGTTTAAGTATAATG  
 GTTGTAAACGGCTACGTGCACCAACTGGAAACAATTGATTCACACTACTTCTGTCTGCCAAATTTGATGGTATTGGTGGTG  
 AGCGGAAATATTAAGATTTCTCCGTTCCAGTCTAAACTGACTGATATAAAGTGTAGTAAACGTTGTGCTTTTAGGCTGCT  
 CTTAGCATGAATGCTCAGCAAAATCAACAGAAATGGGCCATAATGTTGTGACTTGCATAAACAAAGATCAACTTGTGTAAT  
 GACCCAGAAAAGCGCAGGAAATGCTACTTGTGTTGGCAHTTTCTTATAGTAAAGAAATAGTGTCTTGGTTAGATG  
 ACTTATTGGAAATCCTATTTTAAATGACAAATAGTATGTTGTCAGAGTGTGCACTACTTATGTCGGTGTGCTTCTTATGT  
 CATTATGAAAATGCCACGCCAACAGTATGAAGATGCTGTTAATAATGGTCTCCACCTCAGTTGGTTAAGCAAATGGCCG  
 CATGCCATGAATGTAGCAAAAGAGCGAAATTTGACCGTGGAGGCTTCTACTCAGCGTAAAGCTTGATAGAATGGCGGAACAGG  
 CTGCAGCACAGATGTACAAGAGGCGCAGGAGTTAATAGGAAAGTCCAAGTTGTAAAGTGTACTATGCATTCACTGCTTT  
 TGGTATGTTGAGACGTTTGGACATGCTTCTGTAGACACCAATCTCAACTTGGCAAAGGATGGGTTGTACCCTCTGTCT  
 GTCATACCGGCGAGTCTACTAAGCTTAAACATTGTTACTTCTGATATCGATTCTTATAATCGTATCCAGCGTGAGG  
 GATGTGTCCTACTACGCTGGTACCATTGGAAATAAATGTATATCAAGGACAATGATGGCAAGGTGGTACACCGTTAAGGA  
 GGTAAACCGCACAGAAATGCTGAGTCCCTGTCAATGGCCCTGTGCTTGGGTGTGAGCGTATTGTCAAGCTCCAGAAATAAT  
 GAAAATTAATCCCTGGTAAGCTGAAGCAGCGCTCCATTAAGGCGAAGGAGATGGCATAATGTTGGAGAAAGGTAAGGCCACTT  
 ACAATAATGAGGGTGGACGTACTTTTATGTATGCTTTTCAATCTCGGACAAACCGGACCTCGGTGTAGTCAAGTGGGAGTT  
 CGATGGTGTGTAACACTAATGAGCTAGAACCCACCGTAAGTTCTTGGTGGATCTCTTAATGGTGCACAGATCAAG  
 TATCTCTACTTTGTTCGTAACCTTAACACGTTACGTAGGGGTGCTGTCTCGGCTACATAGGTGCCACTGTACCGCTTGC  
 AGGCTGGTAAACAAACAGAAACAGGCTATTAACCTCTTCAATGTTGACACTTTGGCTTTCCGCTGTGGATCCTGTCTAAGAC  
 CTACAATCGATGCTGTCAAAAAGTGGTCAACAACCCAGTAGGTTAACTGTGTTAAGATGTTGGCCAAATGGTCTTGGTAAATGGA

CAAGCTGTTACTAATGGGTGGAGGCTAGTACTAACCAGGATTCATACGGTGGTCCGTTGTCATATAATGTAGAG  
 CACATGTTGAGCATCCATCTATGGATGGTTTTTGACAGACTGAAAGGCAAGTACGTACAGGTTCCACTAGGTACAGTGGGA  
 TCCATACGTTTTGTACTTGAGAAATGACGTTTTGCAAGGTTTTGTGGTTGTTGGCTGGCTAATGGCTGCACCTTGTGACAGA  
 TCCAJTATGCCAAAGCACIGATATGGCTTAATTTAAACGAGTACGGGGCTCTAGTGCAGCTCGACTAGAGCCCCGTGAACGG  
 TACTGATACACAACATGTGTATCGTCTTTTIGACATCTACAACAAGGATGTTGCTTGTCTAGGTAATTCCTCAAGGTG  
 AACTGTGTTCCCTGAAGAATTTGGATAAGCATGATGCATCTATGTTGTCAAAGAATGTACCAGTCTGGCATGGAAC  
 ACGAGCAATCCATCTATAGCAGACTTGA AAAAGTGTGGAGCCGTAGCCGAACACGATTTCTTCACTTGGAAAGGATGGTCCG  
 TGCCATCTATGGTACGTTTTGTAGA AAGGATCTTACCGAGTATACTATGATGGATTTGTGTTACCGTTTACGTTAACTTT  
 GATGA AAAACAATTCCGATGTTCTTAAAGAGCAATTTTAAATTAAGGTAGGGCTTGTGAGGAGTCTTACTTCAATAATAAAG  
 TCTGGTTTTGACCCCTGTTGAAAATGAAGACATTCATCGTGTCTATGCAATTTGTAAGGFACCAATTTGTTTTCACGGTCTATGCT  
 TAAATGCGTTAAGTTCGTGATGCAATGGTTGAACAAGGTA TAGTTGGTGTGTCACATTAAGATAATCAGGATCTTAAT  
 GGTGATTTTTAIGATTTTGGTGAATTTACTTTGAGCATCAAGGGAATGGGTATACCCATTTGCCACATCATATTTACTCTT  
 ATATGATGCCCTGTATGGGTATGACTAAATGGCTTGGCTAGTGAAGTGTGTTTGGTAAAGAGTGATATATTTGGTGAGGATTT  
 CAAGTCATATGACCTGCTGGAAATATGATTTTACGGAGCATAAGACAGCACCTTTCAACAAGTATTTCAAGTATTTCAAGTATTTGGGA  
 CTGCAATACCACCCCTAACTGTGTGGACTGCAAGTGAATGAGCAGTGCATAGTTTCACTGTGCCAACTTCAATAACGTTGTTTT  
 CCACTACTATACCTATACGGCAATTTGGACCTTTGTGTCCGAAGTGTGATGATGTTGCCACTGTTCCACTGTTAACTACAGC  
 TGGTTA TCAATTTAAACAGTTAGGTA TAGTTTGGAAACAATGACCITCAACTACACTAGCAGGCTCTCTATTAACGGAA  
 TTACTCCAGTTTTGTAGTATCCGCTATGCTTATAGCATCATCACAGCCCTGTTGTATCAGCGTACTGTTTGGCTTTT  
 CAGTTGCAGCGCTAGGTACAGGTATGACTAACAGACTGTTAAACCTGGCCATTTTCAAT AAGGAGTTTTATGACTTCTT  
 ACTTGAGCAAGGTTTTCTTCTGAGGGCTCTGAGCTTACTTTTAAAGCACTTCTTCTTTGACACAGAAGGGTGTATGCAGCT  
 GTTAAGGATTTTGACTACTATAGGTATAATAGACCTACTGTTCTGGACATTTGCCAAGCTCCGGTCTGTTATCAATATAG  
 TGCCAACGCTATTTTGATAATTTACGAAGGTGGTTGTATCAC TGTAAAGAGGTGGTTGTACA AACCTTAAACAAGAGCGC  
 AGGTTATCCCTTGAACAAGTTGGTA AAGCTGGTCTTTACTATGAGTCTTTATCCCTATGAGGAACAGGATGA ACTTTAT  
 GCTTATACTAAGCGTAAACA TCCCTGCCACTATGACACAGCTCAACCTTAAATAATGCTATAAAGTGGCAAGAACGTGCCAC  
 GCACAGTGGGTGTTCCGTTTTTGTCAACCAATGACTACTCCGGCAGTATCA TCAAGAACAACCTCAAGTCCATAGTTAA  
 TACTAGGGGGCTTCGGTTGTTAATGGTACTACTAAGTTTTTA TGGTGGTGGGACAATA TGGCTTAAAGAACCTTATTTGAT  
 GGTGTTGAAAATCCGGTCTTA TGGGTTGGACTACCCAAAGTGGACAGAGCAGACTGCCCAATATGATACGTAIGATTT  
 CAGCCATGATTTTAGGCTCTAAGCACACCAATGCTCAGTTCACCTGACCCGTTTTTCAGGTTGTGCCAATGAATTTGGC  
 TCAAGTCCCTACTGAGGTTGTTTATTTCTAATGGAGGTTTTTA TTTGAAGCCAGGTGGTACTACCTCTGGTGA TGC AACC  
 ACCGCTATATGCCAAACTCAGTTTTTAATA TCTTCCAAAGCAGTAAGTGCCAATGTTAACAACTTCTTAGTGTGACAGCA  
 ATGCTGTGCATAATTTAGAAAGTTAAGCAATTTGCCAGCTTTATGAGTGTGTTATAGATCAACTACCCGTCGATGA  
 CCAGTTCGCTGTGAGTATTA TGGTFACTTGGCGTAAACAATTTTTCAA TGAATGATTTCTTCTGATGAGTGGCGTGTGTTGT

TATAACAATGACTAIGCAATCAGCTTGGTTAATGTCGCTGATCTTAAAGCATTCAAGGCTGTTTTGTATTAACCAGAACAAATG  
 TCTTCAATGAGCGCCCTAAATGTHGGATCGAGGCTGACAGATTAAATAAAGGTCCTCATGAATTTTGTCTCGCAGCATACTAT  
 GCAGATGTCGATAAAGATGGTACTTAATACCTTCCCTACCCTGATCCCTCAAGAAATCTCTCTGACAGGTTGTTTTGTT  
 GATGACGTTTAAAACTGATGCAGTTGTAATGCTTGAACGTTAATGTCATATGGCTAATAGATGCCCTACCCGTTAICTA  
 AGCATGAAAATCCCTGAATATAAGAAGGTGTTTTATGTCCTTTTGGATGGGTTAAGCATCTGTACAAAACCTTAAATGC  
 TGGTGTGTAGAGTCTTTTTCTGTACACACTTTTTGGGAAGATCTACTGTCTAAATCTGGGATGAGAGCTTTTATGCCAAC  
 ATGTATGAGAAATCTGCAGTTTTACAAATCTGCAGGGCTTTGTGTGTTGTGGCTCTCAAACTGTTTTTACGTTGTGGTG  
 APTTGCTACGGGCTCTATGCTTTGTACTAAAGTGTGCTTAATGATCATGTGGAACAACCTCACAAAGTTCAATTTTGGC  
 CATCACTCCATAATGTTGTTGTGCTTCAGATGTGGTGTCAATGATGTAACCTAAGCTCTACTTAGTGGTCTTAGTAT  
 TGGTGTCAATGACCCACAAAGCCACGCTTGGCATCCCGTTGTGCTGTGGTAAATGTTTTGGCTTGTACAAAATTTCTG  
 CTACCGGCTCACCCGATGTTGAAGACTTTAATCGCATTTGCTACATCCGATTTGGACTGATGTTTTCTGACTACAGGTTGGC  
 AAATGATGTCAAGGACTCATTTGGCTGTGTTGGCAGCGGAACCTATCAAGGCCAAGGAGGAGAGCGTTAAGTCAATCCTAT  
 GCTTGTGCAACACTACATGAGGTTGTAGGACCTAAAGAGTTGTGCTCAAAATGGGAAGTCGGCAGACCCAAACCCACCCC  
 TTAATAGAAAATTCGGTTTTACHTGTTATCATATAACGGAAGAACCACCAAAATTCAAAATCGGTGAGTTGTGTTGAGAA  
 GGCAGAAATATGATGCTGTAACATATAAACTACCCGCCACAACAACACTTGTTCCTGGCATGGTTTTTGTGCTT  
 ACCTCACATAATGTTACGCCAATGGCGGCCACCGACCAATGGCTAATCAAGAACGTTATCCACTATACATAAGTTGCATC  
 CTGCTTTTAAACATACCTGAAGCTTATCTAGCTTAGTGCCCTAATACCAATTTGATGGTAAGCAGAAGATTACAACCTAT  
 TCAGGGACCTCCCGGTAGTGGTAAATCTCACTGTGTTATAGGGCTAGGTTGTACTATCCAGGTGCCACGTATAGTGT  
 ACAGCTTGTCTCATGACGGGCGGATTCACCTTTGTGTGAAAGCTTCCACTGCTTATAGCAATGACAAAATGTTACCGCA  
 TCATACCACAGCGCGCTCGTGTGAGTGTHTATGATGGTTTTCAAGTCTAATAATACTACTAGTGTGCTCAGTACCTTTTCTCTAC  
 TGTCAAATGCTTTGCCAGAGTGCAAATGCGGACATTTGTGTGGTGGATGAGGCTCTATGTCGACTAATTTATGACTTGTCT  
 GTCATAAATCAGCGCATCAGCTATAGGCATGTAGTCTATGTTGGTGAACCCCTCAACAGCTGCCCTGCCACCCGTTTATGA  
 TTTACGTTGGTACTTTGGAAACCAAAGGACTACAAAGCTTTGTCACTCAAACGCCAATGTGTGCCCTTAAGCCTGATGTTTTCTT  
 GCACAAAGTGTATCGCTGTCTGCTGAGATAGTGGTACTGTGTCGAGATGGTCTATGAAAACCCAAATTCATTCCTGTG  
 CACCCAGATAGCAAGCAGTGTTTAAAATCTTTTGCAAGGTTAATGTTTCAGGTTGATATGTTTCAAGCATTAAATCGCA  
 GGCAATTTGGATGTGTGGCTATGTTTTTGGCTAAAATCTTAGGTTGGTCAAAAGGCTGTTTTTATTTCTCCTTATAACAG  
 CCAGAAATTAATGTTGCCAGCCGATGCTAGGCTACAAATTCAGACAGTTGACTCATCCAGGTTAGTGAATGACTAT  
 GTCATTTACACACAACCTTCAGATACTGCCCATGCTGTAAATGTTAAACAGGTTTAAATGTTGCCATCACAAAGGCCAAGA  
 AAGGCAATTTATGTAATAATGTGCCGATAGGTCCTTTTTTGTATGTGCTTAAATTTCTTTGAGCTTAAAATTTGCTGATTTTGA  
 GGCTAAATGAGGGTTGTGGTCTTTTTAAGACTGTAGCAGAGGTTGATGATCTGTTGCCACCATCTCACGCTAACACCTTC  
 ATGCTTTAGCGGACAATTTAAGACTGATCAAGATCTTGTCTGTTCAAAATAGGTGTTAATGGACCCCATTAATAATAGAGC  
 ATGTTATCTCGTTTTATGGGCTTCCGTTTTTGATAATCAACATACCCCAACCATCACACTCTCTTTTTTGCACACCGGACTTTCC



TGCTACATCTTGGTGGCTCCGACAAAGGGTGTTCACCTGGCACGGCTGTCTTACCGACGGTTGGTGGCCACTGGATGC  
 CATTATAGTTGACAAATGATAGTGTGGATTACGTTAGCGATGCTGATTATAGTGTACGGGAGATTGCTCTACCTTATAC  
 CTGTCAGATAAGTTHGACTTAGTTATATCGATAATGATGATGGTAAGATTAAAGTGTGATGGGAGAACGGTGICTA  
 AAGAAAGGCTTCTTCCCTATAATAAGGGTGCATCACGAAAAGTTGGCACCTGGGACTGTAGCTAATAAGGTGAC  
 GGAGTTAGTTGGAATAAGAAGTTGATGAACCTCATTAGAGGTTGAGTATTGGACAATGTTCTGTACCAAGTTAAC  
 ACGTCACTGTCAGAGGCATCTTAATGGTGTCACTAATAGGTGATTGGCAAGTGGCGCTGTGATGACGGCAACA  
 CTATGCCATGCCAATATATCTCTGGCGTAATCCACAAATATGACTATGCTTACAAATAGTGTACTTGTGATTTAAGCAA  
 GTTCAATGTAAAGCATAAAGGCTACAGTTGTCAATTAATAAAGATTCATCCATFAGTGTGTTGTTAGGTTTGTG  
 AAGAATGGTAAAGTTGCTAGTGGGTAATAATGACGCCAATTTGTGGTTTTTCTAATCAATTTGGTCAACGTAACAATAAGAA  
 GTCTTAACTTACTTCTGGTGTCTTACCAGTACTTICACACTCAGCCTACCACAAGATGTCACTAGGTGCCAGTCC  
 ACTATTAACTTCAGGGGTTCTTTTCAAAATTAATGTGCAGGCACCTGTCTGCGTGTGTTGGTGGTATTCTACCTA  
 GTATGAACCTCTAGCTGGTACTGTGGCACAGGCTTTGAAACTGCTAGTGGGIGCAATGGTATTTTCCCTCAGTTACAT  
 CGATTCGGTCAAGGCTTTGAGATTGGCAATTTACACAGGAGCCGTTTGAATCCTAGTGGTACCAGCTTATTTACATAAG  
 GCCACTAATGGTAAACCAATAATGCTATTGACAGGACTGGCCATTTGCCAGTTTCCAGATAATAAACAATTTGGCCCTACTG  
 TTAATGATGTTACAACAGTGTAACTGCCTATTCACAACAAGCCATCCAGCTTATATGCAGGATGGAAATAAATATCGT  
 TGTCCGGCATAACAATGGGACAATGATCGTGTCACTGTTTTGCTGACAGAATCTATCATTTTTATCTTAAATAATGATGG  
 TCCCAGTTGGCACAAGATGTTACAATAAAGAAGTTGTGCTATGCCAATATGTTTATACACCTACTACTACATGCTTA  
 ATGTTACTAGTGCAGGTGAGGATGGCAATTTATATGAACCATGTACAGCTAATGCAAGTGGTTACGCTGCCAATGTGTT  
 TGGCACTGATTTCTAAATGGCCACATACCAGAAGGTTTAGTTTTAATAAATGGTTTTCTTTTTGTCCTCAATGATTCACCTTGG  
 TTGCCATGGTAAAGGTGGTTTCCAAACCAACCTTTGTGGTCAATTTGCTTTTTGGCCATCTCTAAGATTTATGGACTAGGCC  
 AATTTTTCTCATTCAAATCAAACGATGGATGGCGTTTGTAAATGGAGCTGTGGCAGCGGTCACCAGAGGCTCGAGGTT  
 TAATATTAATGACACCTCTGTCAATTCCTGTGAAGGCTCAATTTGTACTTCATACCTGTTAGGAACAATACTTTCTTTT  
 GTTTGCCAGTAAATTTCTTCAGATCCCTCATCTAGCTACCTTCGCCATACCTCTGGGTGCTACCCAAGTACCTTATTTATGTT  
 TTCTTAAAGTGGATACCTTACAACCTCCACTGTTTATAAATTTTTGGCTGTTTTACCTCCTACTGTGAGGAAATTTGTCA  
 CACCAAAGTATGGTATGTTTATGTCAAATGGGTTTGGATACTTGGCACTCGGTTGTGGATGCTGTCACAATAATAATTC  
 ACTGGTCAATGGCACGTGACGATGATGTTTCGGTTTTGGACCATAGCATCGACTAAATTTGTTGATGCCACTCATCGAAG  
 TTCAAGGAACCCGCATTCAGCGTATCTTTATTTGATGATGATCCCTGTTAGCCAACTCAAGTGTCTCAGGTTGCTTTTGA  
 CCTTGACGATGGTTTTACCCCTATTTCTCTAGAAAACCTTCTGAGTCAATGACAGCCAAATTTCTTTTTGTTACTCTGCCA  
 TCAATTTAATGATCATCTTTTGTAAACATFACTGTATCTGCTTCTTGGTGGTCAATAGTGTGGCCAAACCTTATTTGCCAT  
 CTGACACTACTATCAATGGGTTTAGHTCTTTCTGTGTTGACACTAGACAATTTACCAATTCACCTGTTTTATAACGGTAC  
 AAACAGTTATGGTTATGTCTAAATCACAGGACAGTAAATGGCCCTTACCTTGCAAATCTGTTAATGATACCTGTCT  
 TTTAGCAAATTTTGTGTTTTCCACCAGCCCTTTTGGCTAGTGMCTGTACCATAGATCTTTTTTGGTTACCCCTGAGTTGGTA

GTGGTGTAAAGTTTACGTCCCTTTACTTTTCAAATTCACAAAAGGGTGAGTTGATTACTGGCACGCCCTAAACCCACTTGAAGG  
 TGFACCGGACGTTTCTTTTATGACTCTGGATGGTGTACCAAGTAFACATACTAATGGCTTTTAAAGGTGAGGGTATCAFT  
 ACCCTTACAAAATTCATAGCTTTTGGCAGGTGTTTATACACATCTGATCTGGACAGTGTGTTAGCCCTTTAAGAAGATGTCA  
 CTAGTGGTCTGTTTATCTGTTACGCCATGTTCTTTTTCAGAGCAGGCTGCATATGTTGATGATGATATAGTGGGTGT  
 TATTTCTAGTTTGTCTAGCTCCACTTTTAAACAGCACTAGGGAGTTGCCCTGGTTTCTCTACCAATCTAAATGATGGCTCT  
 AATTGTACAGAGCCGTGGTGTATAGTAACATAGGTGTTTGTAAATCTGGCAGTATGGCTACGTCCCATCTCAGT  
 CTGGCCAAAGTCAAGATTGCACCCACGGTACTGGGAATATTAGTATTCCCACCAACTTAGTATGAGTATTAGGACAGA  
 ATATTTACAGCTTTTACAACACCGCTGTAGTGTGATTTGGCCACATAATGTTTGTAAATGGTAACCTCCGTTGTAAACAA  
 ITACTACCCAGTACACTGCAGCATGTAAGACCATAGAGTCAAGCATTACAACCTCAGCGCTAGGCTTGGAGTCTGTTGAAG  
 TTAACTCTAIGCTTACTATTTCTGAAGAGGCTCTACAGTTAGCTACCAATTAGTTCGTTTAAATGGTATGGATATAATTT  
 TACTAATGTGCTGGGTTCCTGTGTATGATCTGCCAAGTGGCAGGGTGTACAAAAGGTCTTTTATTGAAGACCTG  
 CTTTTTAAATAAAGTGGTTACTAATGGCTTGGTACTGTGATGAAGACTATAAGCGCTGTICTAATGGTCCGCTCTGTGG  
 CAGATCTAGTCTGTGACACAGTATTACTCTGGTGTATGTTACTACC'TGGTGTGTTGACCGCTGAGAAAGCTTCACATGTA  
 TAGTGGCTCTCAICGGTGGTATGGTGTCTAGGAGGTTTTACTTCTGACGGGCAATGGCTTTTATAGCTAIGCTGTTCAA  
 GCTAGACTCAATATCTTGTCTACAGACCGAATGTTCTACAGCGGAACCAAGCAATTCCTTGTCTGCTGAGTCTTTTAACTCTG  
 CTATTGGTAATATAACTTCAGCTTTGAGAGTGTAAAGAGGCTATTAGTCAAACTTCCAAAGGTTTGAACACTGTGGC  
 TCAATGCCCTTACTAAGGTTCAAAGAGTGTAACTCCGAGGTTGCAGCTTGGACTAACCTTACCGTACAGCTGCCAACAC  
 AACTTCCAAGCCATHTCTAGTTCTAATTGATGACATHTACTCTCGACTGGACATCTTTCAGCCGATGTTTCAGGTTGACC  
 GTCTCATCACCGGCAGATFATCAGCACTTAAATGCTTTTGTGGCTCAAACCCCTCACTAAGTATACGTAGAGGTTCAAGGCTAG  
 CAGGAAGTTAGCACAGCAAAAGGTTAATGAGTGGTTAAATCGCAATCTCAGCGTTATGGTTTGTGGTGGTATGGC  
 GAGCACATTTCTCTCTGGTACAGGCAGCACCTCAGGGCTGGTGTTTTACATACAGTACTTGTACCAGTGTGATTTG  
 TAGATGTTATTGCCATCGCTGGCTTATGCCGTTAACGATGAAATTTGCCCTTGACTCTACGTGAGCCCTGGCTTAGTCTTGT  
 TACCGCATGAACCTTCAAATCATACTCGGACCGAATATTTTGTTCATCGCGACGTAATGTTTGAACCTAGAAAACCTACC  
 GTTAGTGAATTTGTTCAAAATHTGAGAGTGTGGTCACTATGTCAATHTTGACTAGAGACCAACTACCAGATGTAATCC  
 CAGATTACATCGATGTTAACAACAACACTTGAAGAGATTTTAGCTTCTGCCCCAATAGAACTGGTCCAAGTCTTCCCTT  
 AGATGTTTTTAATGCCACTTATCTTAATCTCAGCTGGTGAATTCAGATTTAGAGCAGCGTTCAGAGTCTCTCCGTAAT  
 ACTACAGAGGAGCTCCAAGTCTTATAATAATATCAACAACACTAGTTGACCTTGAGTGGCTCAACCCGAGTTGAGA  
 CATAATCAAGTGGCCGTGGTGGTGTGATTTTCAATGTTCTCACTTTTGTGTGTCATTTACTAGTGTCTG  
 CTGCAATTTCCACGGGTGTGTGGATGCTGGGCTGCTGCTGTGTTCTCAGGTTGTTGTAGCGGCTCTAGACTT  
 CAACTTACGAAAGHTTTGAAAAGGTCACCGTGCAGTGAATGTTCTTGGACTTTTTCAATACACGATTTGACACAGTGT  
 CAAAGATGCTCAAAGTCTGCTAACTTGTCTTTGGATGCTGCCAAGAGTTGGAGCTCAATGTAGTTCCAATTAGACAA  
 GCTTCAAATGTGACGGGTTTTCTTTTCACCAGTGTTTTATCTACTTCTTGCACCTGTHTAAAGCGTCTTCTTTGAGGC

GCAATTAATAGTTGGCAGCGGTTTTGCTGTCATGTTCTTTATTTGCCACFTTTATATTAFTTGGTGGCAATTTT  
 AGATGCCAACTATTAATTTGTTGCACACACTTATTTGGCAGGCTTTGTTTAGTCTGCTTTACTCCTGGCCCTATAAAAATGGC  
 CTCCTTTAATTTTAAATACTACGACACTTCTTCCCTCAAATGGTAAGCAGCTTATTAATGACGGCAAAATCCATTTGTA  
 FTTAGAAGTGGTGACCAATACATCACTTTTGGCAACTCTTTTGTGCTTTTGTAGTAGCATCGACTTGTATCTAGC  
 TATACGTGGCGGCAAGAAGCTGACCTACAGCTGTTGCGAACTGTTGAGCTTCTTGTATGGCAAGAAGCTTTATGTCTTT  
 TCGCAACATCAAAATTTGTTGGCAATTAATAATGCTGCAATTTGACTCAATTCAACTAGACCGAGTATGCTACAAATTAAGTGAAT  
 GATAATGGCTAGTAGTTAAATGTTATACHTTGGCTTTTCGTACTCTTTTCCCTGCTTATTATAAGCATTACTTTTCGTC  
 AATTTGGTTAATCTGTGCTTCACTTGTCAACCGGTTGTGFAATAGCCGAGTTTACACACCTATAGGGGGTTTGTATAGAGT  
 TTATAAGTCTTACATGCAAAATAGACCCCTACTAGTACTGTTAATGACGTATAACGAAATATGTCTAACGGTCTAT  
 TCCCCTTGTATGAGGTGATTCACACACCTTAGAAACTGGAAATTCACATGGAATATCATACTGACGATACTACTTGTAGTG  
 CTTCAGTATGGCCATTACAAGTACTCTGCGTTCTTGTATGGTCAAGATGGCTATTTCTATGGATACHTTGGCCCTCTTG  
 TGTAGCACCTGTCACCTTTTGAATGCAATGGCTAGCTTTCAGGTCAATTTGGTCTTTTTTGTCTTTCAGCATCCTTATGGC  
 TTGCATCACTCTTATGCTGTTGATAATGTACTTTTGTCAATAGCATTCGGTTGTGGCCAGGACACACATTTCTTGGTGGTCT  
 TTCAAATCTGTAAACAGACCGGCTTCTCACTACTTCTGTGATGGCCGACAGGTCTGCATTTCCAGTCTTGGAGCACCAA  
 CTGGTGAACGGTAACACTCTTATGTTGTACATTTGCTTGTAGAGGGCTATAAAGTTTGTACTTGGCTACAGGTAAGTCA  
 ATTACTTAATTTCTGTCACAGTGGCCAAAGGCCACTACAAACAAATTTGTCTACGGAGGTGTTGGTTCAGTCAATGCTTCA  
 TCTGGCACTGTTGGCTTTCTATGTCGGTCCAAACACGGGACTACTCAGCTGTGAGTAAATCCGAGTTCGGTCTCTCA  
 CAGATAGTGAGAAAGTGTCTCAATTAGTCTAAACAGAAACTTTATGGCTTCTGTCAAGTTTTTCAGGATCGTGGCCGCAAA  
 CGGTGGCCATTAATCCCTCTATGCCCTCTTAGGGTTACTAAATGACAAACCCCTTTCTAAGGTACTTTGCCAAATAATGCTG  
 TACCCACTAATAAAGGAAATAAGGACCCAGCAATTTGGATACTGGAATGAGCAAAATTCCTGGCCATGCGCCGTGGTGA  
 GCGAATTTGAACAACCTTCCAAATTTGGCAATTTCTACTACCTCGGAACAGGACCTCACCGCCGACCTCCCTATAGGACTCGT  
 ACTGAGGGTGTTTCTGGGTTGCTAAAGAAGCGCAAAGACTGAACCCACTAACCTGGGTGTCAGAAAGGGGCTCTGAAA  
 AGCCAAATTAATCCAAATTTCTCAACAGCTTCCAGCTTCCAGCTAGTTGAGATTTGTGAACTTAAACACACCTCTACTTCCAG  
 TGCAAAATTCACGTAGCAGGAGTCTGGTAAATGGCAACTACAGGTCCAGATCTCCAAGTAAACAACAGAGGCAATAACCCAG  
 TCCCGGGTAAATTCACAGAAATCCGTGGAATAAACCAGGTCTGGAGCTTCTCAGAACAGAGGCAATAATAATAACA  
 ATAACAAGTCTCGTAAACAGTCCAAAGAACAGAAACCCAGTCAATGACCCGTGGTGTAAACATCACCGGATGATCTGGT  
 GGCTCTGTCAAGGATGCCCTTAAATCTTTTGGGTATTTGGGAAAACCCGTGACAAAGCTTAAAGCAACACAGCAAGGCCAAA  
 CAGGAAAGGTCTGACAGCAGCGGCAAAATAACACTAAGAGAGACAAAATCCAGAGCCACTTCGAAAGAACGTGACCTCA  
 AAGACATCCCAGAGTGGAGGAAATTTCCCAAGGGGAAAATAGCGTAGCAGCTTGTCTCGGACCCAGGGGAGGCTTCAA  
 AAATTTGGGAGATGCGGAAATTTGTGCAAAAGGTGTTGATGCCCTCAGGCTATGCTCAGATCCGCCAGTTTAGCACCAAT  
 GTTGCAGCAATGCTCTTTGGTGGTAAATGTGGCTGTTCTGTGAGCTAGCGGACTTACCGAGATTACATATAATTAATAAA  
 TGACTGTGCCAAAAGTCTGATCCAAAATGTAGAGCTTCTTGTTCACAGGTGGATGCAATTTAAACCTGGGAATGCAAAAACC

CCAGAGAAAGAAGGAAAAGAGAACAAGCGTGAAACCACGCCAGCAGCTGAATGAAGAGGCCCATCTACGATGATGTGGGT  
GTGCCATCTGATGTGACTCATGCCAAFTTTGGAAATGGGACACACAGCTGTGATGGTGGTGACACGGCCGTTGAAATTAATCA  
ACGAGATCTTCGACACAGGAAATTAACAATGTTGACTGGCTTATCCTGGCTATGTCCCAGGGTAGTGCCATTACACT  
GTTATTACTGAGTGTTTTTCTAGCGACTTGGCTGTGGGCTATGGCTTTGGCCCTFAACTAGCGGTCTTGGTCTTGCAC  
ACAACGGTAAGCCAGTGGTAATGTCAGTGCCAAAGAAGGATATTACCATAGCACTGTCA TGAGGGGAACGCCAGTACCTTTT  
CATCTAAACCTTTGGCACCGAGTAAATCAAAGATCCCGTTGACGAGCCTATA TGGAAGAGCCGTGCCAGGTATTTGACTCAAG  
GACTGTTAGTAACTGAAGACCTGACCGTGTGATATGGA

**FIGURA 3****USA.Indiana12.83.2013 (SEQ ID NO:3):**

ATGAAGTCTTTAAATTACTTCTGGTTGTTCTTACCAGTACTTTCAACACTCAGCCTAC  
CACAAGATGTCAGTAGGTGCCAGTCCACTATTAACCTCAGGCGGTTCTTTTCAAAT  
TTAATGTGCAGGCACCTGCTGTCGTTGTGTTGGGTGGTTATCTACCTAGTATGAACTC  
CTCTAGCTGGTACTGTGGCACAGGTCTTGAAACTGCTAGTGGCGTGCATGGTATTTT  
CCTCAGTTACATCGATGCTGGTCAGGGCTTTGAGATTGGCATTTCACAGGAGCCGTT  
TGATCCTAGTGGTTACCAGCTTTATTTACATAAAGGCCACTAATGGTAACCATAATGC  
TATTGCACGACTGCGCATTGCCAGTTTCCAGATAATAAAACATTGGGCCCTACTGT  
TAATGATGTTACAACAGGTGCGTAACTGCCTATTCAACAAAGCCATTCCAGCTTATAT  
GCAGGATGGAAAAAATATCGTTGTCGGCATAACATGGGACAATGATCGTGTCACTG  
TTTTTGCTGACAAGATCTATCATTTTTATCTTAAAAATGATTGGTCCCGTGTGCGAC  
AAGATGTTACAATAAAAAGAAGTTGTGCTATGCAATATGTTTATAACCTACCTACTA  
CATGCTTAATGTTACTAGTGCAGGTGAGGATGGCATTATTATGAACCATGTACAGC  
TAATTGCAGTGGTTACGCTGCCAATGTGTTTGCCACTGATTCTAATGGCCACATAACC  
AGAAGGTTTTAGTTTTAATAATGGTTTTCTTTGTCCAATGATTCCACTTTGTTGCAT  
GGTAAGGTGGTTTCCAACCAACCTTTGTGGTCAATTGTCTTTTGGCCATTCCTAAGA  
TTTATGGACTAGGCCAATTTTTCTCATTCAATCAAACGATGGATGGCGTTTGTAATG  
GAGCTGCTGCGCAGCGTGCACCAGAGGCTCTGAGGTTTAATATTAATGACACCTCTG  
TCATTCTTGCTGAAGGCTCAATGTACTTCATACTGCTTTAGGAACAAATCTTTCTTT  
TGTTTGCAGTAATTCTTCAGATCCTCATCTAGCTACCTTCGCCATACCTCTGGGTGCT  
ACCCAAGTACCTTATTATTGTTTTCTTAAAGTGGATACTTACAACCTCCACTGTTTATA  
AATTTTTGGCTGTTTTACCTCCT

## FIGURA 4

USA.Iowa23.57.2013 (SEQ ID NO:4):

ATGAAGTCTTTAACCTACTTCTGGTTGTTCTTACCAGTACTTTCAACACTCAGCCTAC  
CACAAGATGTCACTAGGTGCCAGTCCACTATTAAC TTCAGGCGGTTCTTTTCAAAT  
TTAATGTGCAGGCACCTGCTGTCGTTGTGTTGGGTGGTTATCTACCTAGTATGAACTC  
CTCTAGCTGGTACTGTGGCACAGGTCTTGAAACTGCTAGTGGCGTGCATGGTATTTT  
CCTCAGTTACATCGATTCTGGTCAGGGCTTTGAGATTGGCATTTCACAGGAGCCGTT  
TGATCCTAGTGGTTACCAGCTTTATTTACATAAAGGCCACTAATGGTAACCATAATGC  
TATTGCACGACTGCCGATTTGCCAGTTTCCAGATAATAAAACATTGGGCCCTACTGT  
TAATGATGTTACAACAGGTCGTAAC TGCCTATTCAACAAAGCCATTCCAGCTTATAT  
GCAGGATGGAAAAAATATCGTTGTCGGCATAACATGGGACAATGATCGTGTCACTG  
TTTTTGCTGACAAGATCTATCATTTTTATCTTAAAAATGATTGGTCCCGTGTGCGAC  
AAGATGTTACAATAAAAGAAGTTGTGCTATGCAATATGTTTATACACCTACCTACTA  
CATGCTTAATGTTACTAGTGCAGGTGAGGATGGCATTIATTATGAACCATGTACAGC  
TAATTGCAGTGGTTACGCTGCCAATGTGTTTGCCACTGATTCTAATGGCCACATAACC  
AGAAGGTTTTAGTTTTAATAATTGGTTTTCTTTTGTCCAATGATTCCACTTTGTTGCAT  
GGTAAGGTGGTTTTCCAACCAACCTTTGTTGGTCAATTGTCTTTTGGCCATTCTAAGA  
TTTATGGACTAGGCCAATTTTTCTCATTCAATCAAACGATGGATGGCGTTTGTAAATG  
GAGCTGCTGCGCAGCGTGCACCAGAGGCTCTGAGGTTTAAATATTAATGACACCTCTG  
TCATTCTTGCTGAAGGCTCAATTGTACTTCATACTGCTTTAGGAACAAATCTTCTTT  
TGTTTGCAGTAATCTTCAGATCCTCATCTAGCTACCTTCGCCATAACCTCTGGGTGCT  
ACCCAAGTACCTTATTATTGTTTTCTTAAAGTGGATACTTACAACCTCCACTGTTTATA  
AATTTTTGGCTGTTTTACCTCCT