

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 599**

51 Int. Cl.:

C12N 7/01 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014 PCT/KR2014/001591**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14133322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14757316 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2961834**

54 Título: **Un nuevo bacteriófago y una composición antibacteriana que comprende el mismo**

30 Prioridad:

27.02.2013 KR 20130021500

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

15.01.2020

73 Titular/es:

**CJ CHEILJEDANG CORPORATION (100.0%)
CJ Cheiljedang Center330 Dongho-roJung-gu
Seoul 100-400, KR**

72 Inventor/es:

**SON, BO KYUNG;
BAE, GI DUK y
KIM, JAE WON**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 737 599 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

Un nuevo bacteriófago y una composición antibacteriana que comprende el mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo bacteriófago que tienen una actividad bactericida específica contra el *Clostridium perfringens* patógeno y una composición antibacteriana que comprende el mismo. Además, la presente invención se refiere a la composición antibacteriana o el nuevo bacteriófago para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por el *Clostridium perfringens*.

Técnica antecedente

El *Clostridium perfringens* (CP), que es un bacilo anaeróbico obligatorio grande grampositivo, se conoce como una bacteria que no tiene flagelo y forma esporas. El *Clostridium perfringens* que es una bacteria que produce diarrea, o similar, particularmente, en animales domésticos tales como los pollos, cerdos, y similares, se ha reconocido como una de las bacterias patógenas mortales importantes que se ha seguido estrechamente en la industria ganadera, tal como la *Salmonella* que causa el tifus aviar.

Actualmente, una de las enfermedades generadas con frecuencia en las industrias de producción aviar y porcina es la enteritis necrótica por el *Clostridium perfringens*. Se sabe que la enteritis necrótica se genera frecuentemente por coinfección del *Clostridium perfringens* y *Coccidium*, y el síntoma principal de la enteritis necrótica es la diarrea hemorrágica debido a las lesiones necróticas graves en la porción inferior del intestino delgado de pollos, cerdos, o similares.

Esta enteritis necrótica genera síntomas de deshidratación, diarrea periódica, y similares, en el animal infectado según la gravedad de la enfermedad, debilita gradualmente el cuerpo del animal, y produce retraso del crecimiento, y similares, de manera que la enteritis necrótica se ha convertido en un problema importante en la industria aviar. Adicionalmente, como el *Clostridium perfringens* se propaga fácilmente a través de las heces del animal, la transmisión entre animales en un espacio de cría común puede generarse fácilmente mediante infección oral a través del suelo o el alimento contaminado, o similar. Particularmente, la incidencia en animales jóvenes es alta, de manera que el *Clostridium perfringens* se ha convertido en un problema.

Por otra parte, un bacteriófago es un tipo de virus especializado que infecta y destruye solo bacterias y que se puede auto-replicar solamente dentro de bacterias huésped. El bacteriófago tiene una alta especificidad de huésped en comparación con los antibióticos, y recientemente, con la aparición del problema, que ha sido serio, de cepas resistentes a los antibióticos, ha aumentado el interés en el uso práctico del bacteriófago. (Documentos no-patentes 1 y 2).

Por lo tanto, se ha llevado a cabo activamente una investigación de bacteriófagos en distintos países por todo el mundo, y además de una solicitud de patente de un bacteriófago, han ido aumentando gradualmente los intentos para adquirir la aprobación por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de una composición que contiene el bacteriófago.

Como documentos relacionados con la técnica de los bacteriófagos, se ha desvelado un bacteriófago que tiene una actividad bactericida específica contra *Clostridium perfringens* en el Documento de patente 1 y se ha desvelado un bacteriófago que tiene una actividad bactericida específica contra *Staphylococcus aureus* en el Documento de patente 2. Adicionalmente, se ha desvelado una proteína lítica de un bacteriófago que destruye específicamente la estructura de peptidoglicanos de la membrana celular bacteriana y los lisados bacterianos por la proteína lítica en el Documento de patente 3.

Sin embargo, a pesar de la presencia de las siguientes técnicas relacionadas, sigue siendo insuficiente la tecnología asociada con los bacteriófagos para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, particularmente, la enteritis necrótica por *Clostridium perfringens* que sigue siendo un problema importante en la industria aviar que incluye las industrias aviar y porcina, tal como un bacteriófago y se debería desarrollar una tecnología asociada con los bacteriófagos.

Documentos de la técnica relacionada

60 Documentos de patente

- (Documento de patente 1) Publicación de patente coreana abierta a inspección pública N.º 10-2012-0076710 A
- (Documento de patente 2) Publicación de registro de patente coreana N.º 10-0910961 B1
- (Documento de patente 3) Publicación de patente coreana abierta a inspección pública N.º 10-2009-0021475 A

65

Documentos no patentes

(Documento no patente 1) Cislo M, et al., Arch. Immunol. Ther. Exp. 2:175-183, 1987

(Documento no patente 2) Sung Hun Kim et al, Bacteriophage, Novel Alternative Antibiotics, BioWave Vol. 7 N.º 15, 2005, BRIC

5 Problema técnico

Los presentes inventores llevaron a cabo estudios con el fin de resolver los problemas tales como la existencia de bacterias resistentes con el uso de antibióticos que permanecen en la carne, y similares, y evitar y tratar eficazmente las enfermedades infecciosas por *Clostridium perfringens*, y como resultado, los presentes inventores aislaron un nuevo bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) que tiene una actividad bactericida específica contra el *Clostridium perfringens* de la naturaleza.

Además, los presentes inventores identificaron las características morfológicas, bioquímicas y genéticas del nuevo bacteriófago y confirmaron que el bacteriófago tenía una resistencia al ácido, resistencia al calor, resistencia a la desecación y similares excelentes, desarrollando de esta manera un antibiótico, un desinfectante, un aditivo del pienso, y otras composiciones utilizando el nuevo bacteriófago. Además, los presentes inventores desarrollaron una composición para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por *Clostridium perfringens* y un método para prevenir o tratar la enfermedad utilizando la composición.

La presente invención proporciona un bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Clostridium perfringens*, en el que la secuencia de ácido nucleico de dicho bacteriófago ΦCJ22 tiene el SEQ ID NO: 1.

Además, la presente invención proporciona una composición que comprende el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la invención como principio activo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un aditivo del pienso, un aditivo del agua de bebida, un desinfectante, o un limpiador que contiene el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la invención como principio activo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona la composición de la invención o el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la invención para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades infecciosas por *Clostridium perfringens* en animales excepto el ser humano.

35 Solución técnica

De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, se proporciona un nuevo bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Clostridium perfringens*, en el que la secuencia de ácido nucleico de dicho bacteriófago ΦCJ22 tiene el SEQ ID NO: 1.

De acuerdo con otra realización ejemplar de la presente invención, se proporciona una composición que comprende el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) como se describe anteriormente como principio activo.

De acuerdo con otra realización ejemplar de la presente invención, se proporciona un aditivo del pienso, un aditivo del agua de bebida, un desinfectante, o un limpiador que contiene el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) como se ha descrito anteriormente como principio activo.

De acuerdo con otra realización ejemplar de la presente invención, se proporciona la composición de la invención o el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la invención para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por *Clostridium perfringens*.

Efectos ventajosos

El bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de acuerdo con la presente invención puede tener la actividad bactericida específica contra *Clostridium perfringens*.

Además, el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de acuerdo con la presente invención tiene una resistencia al ácido, resistencia al calor, y resistencia a la desecación excelentes, de manera que el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) se puede utilizar como material para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por *Clostridium perfringens* en diferentes intervalos de temperatura y pH, en condiciones de humedad, y similares, y utilizarse como un antibiótico, un aditivo del pienso, un aditivo del agua de bebida, un desinfectante, un limpiador, o similar.

Además, de acuerdo con la presente invención, el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) o una composición que contienen el mismo (KCCM11364P) como principio activo se puede utilizar en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por *Clostridium perfringens*.

Descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una fotografía de microscopio electrónico de un nuevo bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P, al que se hace referencia de aquí en adelante como 'ΦCJ22').

La FIG. 2 muestra el resultado de una electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) del nuevo bacteriófago ΦCJ22.

La FIG. 3 muestra el resultado de una electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) del nuevo bacteriófago ΦCJ22.

La FIG. 4 es un gráfico que muestra el resultado del ensayo de resistencia al ácido del nuevo bacteriófago ΦCJ22.

La FIG. 5 es un gráfico que muestra el resultado del ensayo de resistencia al calor del nuevo bacteriófago ΦCJ22.

La FIG. 6 es un gráfico que muestra el resultado del ensayo de resistencia a la desecación del nuevo bacteriófago ΦCJ22.

Mejor modo

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en detalle. Como los contenidos que no se describen en la presente memoria descriptiva pueden ser reconocidos y deducidos suficientemente por los expertos en la técnica o una técnica similar, se omitirá la descripción de los mismos.

En un aspecto general, la presente invención proporciona un bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Clostridium perfringens* (CP), en el que la secuencia de ácido nucleico de dicho bacteriófago ΦCJ22 tiene el SEQ ID NO: 1.

Se sabe que el *Clostridium perfringens*, que es un bacilo anaerobio obligatorio grande grampositivo, no tiene flagelo y forma esporas. El *Clostridium perfringens* que es una bacteria que produce diarrea, o similar, en animales, particularmente, en animales domésticos tales como los pollos, cerdos, y similares, se ha reconocido como una de las bacterias patógenas mortales importantes que se ha seguido estrechamente en la industria ganadera, tal como la *Salmonella* que causa el tifus aviar.

Un bacteriófago es un virus específico de bacterias que infectan bacterias específicas para suprimir e inhibir el crecimiento de las bacterias y significa un virus que incluye un ácido desoxirribonucleico de doble cadena (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) como material genético.

Un bacteriófago ΦCJ22 de la presente invención, que es un bacteriófago que tiene especificidad de especie que infecta selectivamente el *Clostridium perfringens*, es un bacteriófago que tiene una cápside isométrica y una cola no contráctil, y pertenece morfológicamente a los Siphoviridae (FIG. 1). Los datos del análisis de homología de las secuencias de ácido nucleico entre el bacteriófago ΦCJ22 y otros bacteriófagos se muestran en la Tabla 1. La actividad del bacteriófago ΦCJ22 era estable durante 2 horas en un intervalo de pH 4 a pH 9,8 (resistencia al ácido, véase la FIG. 4). El ΦCJ22 mantenía su actividad durante 2 horas cuando se exponía a 60 °C (resistencia al calor, véase la FIG. 5), y su título disminuía aproximadamente 2 log después del secado (véase la FIG. 6). La secuencia de ácido nucleico del bacteriófago ΦCJ22 es la misma que SEQ ID NO: 1.

El bacteriófago ΦCJ22, que era el bacteriófago nuevo aislado por los presentes inventores, se depositó en el centro de cultivo coreano de microorganismos (361-221, Hongjedong, Seodamun-gu, Seúl, Corea) con el número de depósito KCCM11364P el 30 de enero de 2013.

En otro aspecto general, la presente invención proporciona una composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo. Como ejemplo de la composición, la presente descripción proporciona un anticuerpo.

Como el bacteriófago ΦCJ22 tiene una actividad antibacteriana capaz de eliminar específicamente el *Clostridium perfringens*, el bacteriófago ΦCJ22 se puede utilizar para prevenir y tratar enfermedades generadas por la infección con *Clostridium perfringens*. Como un ejemplo adecuado de la enfermedad causada por el *Clostridium perfringens* que se puede tratar utilizando el bacteriófago ΦCJ22, está la enteritis necrótica, pero la presente invención no se limita a esta.

La enteritis necrótica, que es una de las enfermedades infecciosas principales causadas por el *Clostridium perfringens*, se corresponde con una enfermedad bacteriana generada más frecuentemente en animales domésticos, particularmente, aves de granja y produce un daño significativo. La enfermedad se puede generar en las aves de granja, especialmente pollos, sustancialmente a cualquier edad, pero se genera principalmente en pollos (de 2 a 5 semanas de edad) criados en el suelo y también se genera frecuentemente en pollos (de 12 a 16 semanas de edad) criados en jaula.

Según prolifera excesivamente el *Clostridium perfringens* en el intestino delgado, se generan los síntomas de enteritis necrótica, y se produce la necrosis de la mucosa gastrointestinal, la diarrea repentina, y similares. Por

ejemplo, en cerdos, en el caso de enteritis necrótica muy aguda, después de 1 a 2 días de producirse, se genera la mortalidad del cerdo, y en el caso de enteritis necrótica aguda, después de 2 a 3 días de diarrea hemorrágica, se genera la mortalidad en el cerdo. Además, en el caso de enteritis necrótica subaguda, la diarrea (son heces hemorrágicas) progresa durante 5 a 7 días, y después se produce debilidad y deshidratación, y en el caso de enteritis necrótica crónica, se produce diarrea intermitente, y se puede generar un trastorno del crecimiento.

El término "prevención" como se utiliza en el presente documento se refiere a todas las acciones de proporcionar el bacteriófago ΦCJ22 y/o la composición que comprende el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo a animales excepto seres humanos para suprimir la enfermedad correspondiente o retrasar que se produzca la enfermedad.

El término "tratamiento" como se utiliza en el presente documento se refiere a todas las acciones de proporcionar el bacteriófago ΦCJ22 y/o la composición que comprende el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo a animales excepto seres humanos para permitir de esta manera que los síntomas de la enfermedad correspondiente causada por la infección mejoren o se alivie.

Como ejemplo de la enfermedad infecciosa causada por *Clostridium perfringens* a la que se puede aplicar el bacteriófago ΦCJ22 y/o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo, está la enteritis necrótica, pero la presente invención no se limita a esta.

La composición de acuerdo con la presente invención puede contener el bacteriófago ΦCJ22 con un contenido de preferentemente 5×10^2 a 5×10^{12} ufp/ml, más preferentemente, 1×10^6 a 1×10^{10} ufp/ml.

La composición de acuerdo con la presente invención puede contener adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Y se puede formular junto con el vehículo para proporcionar de esta manera un alimento, un fármaco, un aditivo del pienso, un aditivo del agua de bebida, y similares.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento significa un vehículo o diluyente que no estimula el organismo vivo ni inhibe la actividad biológica y propiedades de un compuesto que se administra.

Un tipo de vehículo que se puede utilizar en la presente invención no se limita particularmente, y se puede utilizar cualquier vehículo a condición de que se utilice en general en la técnica y sea farmacéuticamente aceptable. Como un ejemplo no restrictivo del vehículo, son la solución salina normal, agua estéril, solución salina tampón, solución de Ringer, una solución para inyección de albúmina, solución de dextrosa, una solución de maltodextrina, glicerol, etanol, y similares. Se puede utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos vehículos.

Además, si es necesario, se puede añadir y utilizar adicionalmente otro aditivo general tal como un antioxidante, un tampón, un agente bacteriostático, y/o similar, y se puede formular la composición en una formulación para inyección tal como una solución acuosa, suspensión, emulsión, o similar, píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos, o similares añadiendo adicionalmente un diluyente, un dispersante, un tensioactivo, un aglutinante, un lubricante, y/o similar, y entonces se utiliza.

No está limitado particularmente el método de administración de la composición, sino que se puede utilizar cualquier método que se utilice en la técnica. Como ejemplo no restrictivo del método de administración, la composición se puede administrar por vía oral o parenteral.

Como ejemplo no restrictivo de la formulación para la administración oral, están los trociscos, pastillas para chupar, comprimidos, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, polvos preparados, gránulos, emulsiones, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes, elixires, o similares.

Con el fin de formular la composición de acuerdo con la presente invención en una formulación tal como un comprimido, una cápsula, o similar, la formulación puede contener adicionalmente un aglutinante, tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, celulosa, gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico, o similares; un desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata dulce, o similares; un lubricante tal como estearato magnésico, estearato cálcico, estearil fumarato de sodio, cera de polietilenglicol, o similares. En el caso de la formulación en cápsulas, la formulación puede contener adicionalmente un vehículo líquido tal como un aceite además de los materiales mencionados anteriormente.

Como medio de administración parenteral, se pueden utilizar un método de administración intravenosa, un método de administración intraperitoneal, un método de administración intramuscular, un método de administración subcutánea, un método de administración local, o similares. Además, también se puede utilizar un método de aplicación o pulverización de la composición en un sitio de enfermedad, pero la presente invención no se limita a estos.

Un ejemplo de la formulación para la administración parenteral puede incluir formulaciones para inyección para inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, o similar; formulaciones en supositorio;

5 formulaciones en pulverizador tal como formulaciones en aerosol capaces para que se puedan inhalar a través del sistema respiratorio, o similares, pero la presente invención no se limita a estos. Con el fin de formular la composición en una formulación inyectable, la composición de acuerdo con la presente invención se puede mezclar con un estabilizante o tampón en agua para preparar de esta manera una solución o suspensión, y entonces, la solución o suspensión preparada se puede formular en una dosis unitaria en una ampolla o vial. En el caso de la formulación de la composición en una formulación en pulverizador tal como la formulación en aerosol, o similares, se puede mezclar un propulsor, o similar, junto con un aditivo, de manera que se disperse un condensado disperso en agua o un polvo húmedo.

10 Una aplicación, pulverizador, o dosis de administración de la composición se puede determinar de manera distinta dependiendo de factores tales como la edad, peso, sexo, grado de los síntomas de la enfermedad, un tipo de alimento, velocidad de excreción de los animales diana de la administración, o similares, así como el método de formulación de la composición, el método de administración, el tiempo de administración y/o la vía. En general, un veterinario que tenga una experiencia habituada en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir una dosis eficaz para el tratamiento deseado.

15 La presente descripción puede proporcionar un antibiótico que contenga el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo.

20 El término "antibiótico" como se utiliza en el presente documento significa un agente capaz de proporcionarse a animales incluyendo seres humanos en una forma de fármaco para eliminar de esta manera las bacterias, y se corresponde con un concepto que indica colectivamente un conservante, un desinfectante, y un agente antibacteriano.

25 El antibiótico que contiene el bacteriófago ΦCJ22 de acuerdo con la presente invención como principio activo puede tener una alta especificidad para *Clostridium perfringens* en comparación con un antibiótico de acuerdo con la técnica relacionada por lo que no elimina bacterias beneficiosas sino que elimina específicamente bacterias patógenas, y no induce resistencia a fármacos, de manera que el antibiótico de acuerdo con la presente invención puede proporcionar un nuevo antibiótico que tiene un periodo de vida prolongado en comparación con el antibiótico de acuerdo con la técnica relacionada.

30 En otro aspecto general, la presente invención puede proporcionar un aditivo del pienso y un aditivo del agua de bebida que contienen el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo.

35 El aditivo del pienso y el aditivo del agua de bebida de acuerdo con la presente invención se puede utilizar de una manera en la que el bacteriófago ΦCJ22 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 se prepara individualmente en forma de un aditivo del pienso o un aditivo del agua de bebida y luego se mezclan con un pienso o el agua de bebida, o de una manera en la que el bacteriófago ΦCJ22 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 se añade directamente en el momento de la preparación del pienso o el agua de bebida.

40 El bacteriófago ΦCJ22 o la composición que comprende el bacteriófago ΦCJ22 que se utiliza como aditivo del pienso o aditivo del agua de bebida de acuerdo con la presente invención puede estar en estado líquido o estado seco, y preferentemente, en forma de polvo seco.

45 El método de secado para la preparación del aditivo del pienso y el aditivo del agua de bebida de acuerdo con la presente invención en forma de polvo secado no se limita particularmente, sino que se puede utilizar un método utilizado en general en la técnica. Un ejemplo no restrictivo del método de secado es un método de secado al aire, un método de secado natural, un método de secado por pulverización, un método de secado por congelación, o similares. Se puede utilizar uno de estos métodos solo o se pueden utilizar al menos dos métodos en conjunto uno con otro.

50 Se puede añadir otro microbio no patógeno adicionalmente al aditivo del pienso o el aditivo del agua de bebida. Un ejemplo no restrictivo del microbio que se puede añadir puede seleccionarse de entre un grupo que consiste en *Bacillus sp.* capaces de producir proteasa, lipasa, y/o enzima convertidora de azúcares tales como *Bacillus subtilis*, o similares; *Lactobacillus sp.* que tiene la actividad fisiológica y la activación de degradación de material orgánico en condiciones anaerobias tales como el estómago de las vacas, los mohos que tienen efectos en el aumento de peso de los animales domésticos, la producción de leche, y la digestibilidad del pienso tales como el *Aspergillus oryzae*, o similares; y levaduras tales como *Saccharomyces cerevisiae*, y similares. Se puede utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos microbios.

60 El aditivo del pienso o el aditivo del agua de bebida que contiene el bacteriófago ΦCJ22 de acuerdo con la presente invención como principio activo puede contener adicionalmente otros aditivos, según sea necesario. Como ejemplo no restrictivo del aditivo que se puede utilizar, hay un aglutinante, un emulsionante, un conservante, y similares, que se añaden con el fin de conservar la calidad del pienso o el agua de bebida del deterioro; aminoácidos, vitaminas, enzimas, probióticos, agentes saborizantes, compuestos nitrogenados no proteicos, silicatos, tampones, agentes colorantes, extractos, oligosacáridos y similares, que se añaden con el fin de aumentar la utilidad del pienso o el

agua de bebida. Por otra parte, el aditivo se puede incluir como agente de mezcla del pienso o similar. Se puede utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos aditivos.

5 El aditivo del pienso puede contenerse con un contenido del 0,05 a 10, más preferentemente de 0,1 a 2 partes por peso basándose en 100 partes por peso del pienso. El aditivo del agua de bebida puede contenerse con un contenido del 0,0001 a 0,01, más preferentemente de 0,001 a 0,005 partes por peso basándose en 100 partes por peso del agua de bebida. La actividad del bacteriófago ΦCJ22 contra *Clostridium perfringens* puede presentarse suficientemente en el intervalo mencionado anteriormente.

10 En otro aspecto general, la presente descripción proporciona un pienso o agua de bebida que se prepara añadiendo un aditivo del pienso o un aditivo del agua de bebida que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo o añadiendo directamente el bacteriófago ΦCJ22.

15 El pienso utilizado en la presente invención no está limitado particularmente, sino que se puede utilizar cualquier pienso que se utilice generalmente en la técnica. Un ejemplo no restrictivo del pienso puede incluir piensos vegetales tales como granos, raíces y frutos, productos secundarios, algas, fibra, productos secundarios farmacéuticos, grasas, almidones, cucurbitáceas, o subproductos de granos; y piensos animales tales como proteínas, materiales inorgánicos, grasas, minerales, proteínas de células únicas, plancton animal, o alimentos. Se puede utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos piensos.

20 El agua de bebida que se utiliza en la presente invención no está limitada particularmente, sino que se puede utilizar cualquier agua de bebida que se utilice generalmente en la presente invención.

25 En otro aspecto general, la presente invención puede proporcionar un desinfectante o un limpiador que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo. Una formulación del desinfectante o el limpiador no se limita particularmente, sino que se puede formular el desinfectante o limpiador en cualquier formulación conocida en la técnica.

30 El desinfectante se puede pulverizar con el fin de eliminar el *Clostridium perfringens* en una región en la que viven los animales, un matadero, un área de generación de mortalidad, una cocina o equipamiento de cocina, o similar, pero la presente invención no se limita a estos.

35 El limpiador se puede utilizar para limpiar las superficies de la piel de cada uno de los sitios del cuerpo de animales, particularmente, aves o cerdos, expuestos o que se van a exponer a *Clostridium perfringens*, pero la presente invención no se limita a estos.

40 En otro aspecto general, la presente invención, proporciona la composición de la invención o el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la invención para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por *Clostridium perfringens*. La enfermedad infecciosa puede ser preferentemente la enteritis necrótica, pero la presente invención no se limita a esta. La diana de la prevención o tratamiento de la enfermedad infecciosa causada por *Clostridium perfringens* puede ser un ave o un cerdo, pero la presente invención no se limita a estos.

45 En detalle, la composición de la invención o el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la invención para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas de acuerdo con la presente invención se puede administrar a dianas infectadas por *Clostridium perfringens* o que están en riesgo de infección por *Clostridium perfringens* excepto seres humanos con una dosis farmacéuticamente eficaz. Será evidente para los expertos en la técnica que cuando se administra una composición farmacéutica a un paciente, la dosis diaria total adecuada puede determinarla un médico o veterinario encargado dentro del alcance del sano juicio médico.

50 Una dosis farmacéuticamente eficaz específica del bacteriófago ΦCJ22 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo para un animal específico se puede determinar considerando el tiempo de administración y la vía de administración del bacteriófago ΦCJ22 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22, la velocidad de secreción de la composición, el tiempo de duración de la terapia, o similares, además de un tipo y grado de respuesta deseada, la edad, el peso, el estado de salud general, el sexo, o la dieta del individuo correspondiente. Además, la dosis farmacéuticamente eficaz puede cambiarse de manera distinta de acuerdo con distintos factores tales como ingredientes de los fármacos u otras composiciones utilizadas simultánea o separadamente y factores similares bien conocidos en el campo médico.

60 El bacteriófago ΦCJ22 de acuerdo con la presente invención o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo se puede administrar como una forma farmacéutica (pulverizador nasal) a animales o administrarse en un método de adición directa al pienso o agua de bebida de los animales y entonces se alimentan con el pienso o el agua de bebida. Además, el bacteriófago ΦCJ22 o la composición que contiene el mismo se puede mezclar en un pienso o agua de bebida en forma de aditivo del pienso o aditivo del agua de bebida y entonces administrarlo.

65 La vía de administración y el método de administración del bacteriófago ΦCJ22 de acuerdo con la presente

invención o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo no se limita en particular, pero se puede utilizar cualquier vía de administración y método de administración a condición de que el bacteriófago ΦCJ22 o la composición que contiene el mismo pueda llegar al correspondiente tejido diana. Es decir, el bacteriófago ΦCJ22 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ22 como principio activo se puede administrar mediante distintas vías oral y parenteral. Como un ejemplo no restrictivo de la vía de administración, se puede llevar a cabo administración oral, rectal, local, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, subcutánea, y nasal, inhalación o similares.

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en detalle por medio de los Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos son solo para ilustrar la presente invención, y el alcance de la invención no se limita a estos Ejemplos.

Ejemplo 1 - Aislamiento del bacteriófago que infecta al *Clostridium perfringens*

Ejemplo 1-1. Exploración del bacteriófago y aislamiento de un único bacteriófago

Después de aislar 50 ml de muestra de una muestra de heces recolectada en Samwhaw Gps. Breeding Agri. Inc., que es una granja de pollos y cerdos en la provincia de South Chungchong, se trasladó a una botella de centrifuga y se centrifugó a 4.000 rpm durante 10 minutos, se filtró el sobrenadante con un filtro de 0,45 μm para preparar la solución de muestra, y después se llevó a cabo un método de deposición sobre agar blando utilizando la solución de muestra preparada. El método de deposición sobre agar blando es un método de observación de una acción de lisis del bacteriófago utilizando células que crecen en la parte superior del agar (pegado sobre un medio sólido utilizando un 0,7 % de agar).

En detalle, se mezclaron 18 ml de filtrado de muestra con 150 μl de una solución de cultivo agitado (DO₆₀₀ = 2) de *Clostridium perfringens*, (CP, BCCP 17-1) aislado en la Agencia de Cuarentena de Animales y Plantas y 2 ml de 10x infusión de cerebro-corazón (de aquí en adelante, medio 'BHI' (compuesto de manera que tuviera un volumen final de 1 l) y se cultivó a 37 °C durante 18 horas. Después, se centrifugó la solución de cultivo a 4.000 rpm durante 10 minutos, y se filtró el sobrenadante utilizando un filtro de 0,45 μm.

A continuación, después de mezclar 5 ml de agar al 0,7 % (p/v) y 150 ml de la solución de cultivo agitada (DO₆₀₀ = 2) de *Clostridium perfringens* (BCCP 17-1) se vertió y endureció en una placa de BHI (BHI + 0.2 % de sangre de oveja), 10 μl de la solución filtrada del cultivo de muestra se depositó gota a gota sobre este, seguido por el cultivo a 30 °C durante 18 horas. Después, se confirmó que se formaba una placa.

Una vez que la solución filtrada del cultivo de muestra en la que se generó la lisis se diluyó apropiadamente y se mezcló con 150 μl de la solución de cultivo agitada (DO₆₀₀ = 2) de *Clostridium perfringens* (BCCP 17-1), se llevó a cabo el método de deposición de agar blando, obteniendo de esta manera una única placa. Aunque se considera que una única placa se forma por un solo bacteriófago, con el fin de purificar y aislar el bacteriófago único, se seleccionó una única placa, se puso en 400 μl de una solución SM (NaCl (5,8 g/l); MgSO₄·7H₂O (2 g/l); 1 M Tris-Cl (pH 7,5, 50 ml); H₂O, compuesta de manera que tuviera un volumen final de 1 l), y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 4 horas, purificando y aislando de esta manera el bacteriófago único.

Con el fin de asegurar una gran cantidad de bacteriófago aislado, se seleccionaron 100 μl de un sobrenadante de la solución de un único bacteriófago y se mezclaron con 12 ml de agar al 0,7 % y 500 μl de la solución de cultivo agitada de *Clostridium perfringens* (BCCP 17-1), llevando a cabo a continuación el método de deposición de agar blando en un medio LB que tenía un diámetro de 150 mm. Después del vertido de 15 ml de solución SM en una placa en la que la lisis se había generado completamente, se agitó suavemente la placa a temperatura ambiente durante 4 horas, liberando el bacteriófago en el agar superior. La solución SM en la que se libera el bacteriófago se recuperó y se añadió cloroformo al mismo en una cantidad del 1 % del volumen final y se mezcló adecuadamente durante 10 minutos, seguido por centrifugación a 4.000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante obtenido como se ha descrito anteriormente se filtró con un filtro de 0,45 μm y se almacenó a temperatura de refrigeración.

Ejemplo 1-2. Cultivo a gran escala y purificación del bacteriófago

El bacteriófago seleccionado se cultivó a gran escala utilizando el *Clostridium perfringens* (BCCP 17-1), y luego se purificó el bacteriófago de este.

En detalle, un 1 % de la solución agitada del *Clostridium perfringens* (BCCP 17-1) se inoculó en un medio de cultivo líquido para la producción en masa, y al mismo tiempo, se puso el bacteriófago en este a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1, simultáneamente con la inoculación del *Clostridium perfringens* (BCCP 17-1), llevando a cabo de esta manera la coinfección. Después, se llevó a cabo el cultivo estático a 30 °C en condiciones anaeróbicas.

Después, se llevó a cabo una centrifugación a 4 °C y 12.000 rpm durante 20 minutos, y después se filtró el sobrenadante con un filtro de 0,45 μm. A continuación, se añadieron NaCl y polietilenglicol (PEG) al sobrenadante filtrado de manera que tenían unas concentraciones finales de 1 M y un 10 % (p/v), respectivamente, y se mezclaron uno con otro, la mezcla se dejó adicionalmente a 4 °C durante 8 horas o más. A continuación, después de llevar a

cabo una centrifugación a 4 °C y 12.000 rpm durante 20 minutos, se retiró entonces el sobrenadante, y se obtuvieron los precipitados.

- 5 El precipitado obtenido se resuspendió utilizando 5 ml de la solución SM y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se filtró el sobrenadante con un filtro de 0,45 µm, y se llevó a cabo una ultracentrifugación (35.000 rpm, 1 hora, 4 °C) utilizando un método de gradiente de densidad en glicerol (densidad: un 40 %, un 5 % de glicerol), purificando de esta manera el bacteriófago ΦCJ22. Después de resuspender el ΦCJ22 purificado utilizando 500 µl de la solución SM, se midió el título.
- 10 El presente inventor llamó al bacteriófago obtenido por extracción de una muestra de heces y que tenía una actividad bactericida específica contra *Clostridium perfringens* "Bacteriófago ΦCJ22" y depositó el bacteriófago en el Centro Coreano de Cultivo de Microorganismos (361-221, Hongjedong, Seodamun-gu, Seúl, Corea) con el número de depósito KCCM11364P el 30 de enero de 2013.

15 **Ejemplo 2: Observación de la morfología del ΦCJ22**

- El bacteriófago purificado ΦCJ22 se diluyó en un 0,01 % de solución de gelatina y entonces se fijó mediante una solución de glutaraldehído al 2,5 %. El bacteriófago fijado se depositó en una placa de mica revestida de carbono (ca. 2,5 x 2,5 mm), adaptada a esto durante 10 minutos, y se lavó con agua destilada estéril. Se montó una película de carbono sobre una malla de cobre, se tiñó con un 4 % de acetato de uranilo durante 30 a 60 segundos, se secó y se investigó utilizando un microscopio electrónico de transmisión (EM-1011, 80 kV, magnificación: x120.000 a x200.000) (FIG. 1).
- 20

- La FIG. 1 muestra una fotografía de la microscopía electrónica del bacteriófago ΦCJ22, y se puede apreciar que, aunque el bacteriófago no tiene una cápside isométrica y una cola contráctil, el bacteriófago pertenece morfológicamente a *Siphoviridae*.
- 25

Ejemplo 3: Análisis del tamaño del ADN genómico de ΦCJ22

- 30 Se extrajo el ADN genómico del bacteriófago ΦCJ22 purificado por la ultracentrifugación.

- En detalle, se añadieron ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, pH 8,0), proteinasa K, y dodecil sulfato sódico (SDS) a una solución de cultivo del bacteriófago ΦCJ22 purificado de manera que tenían unas concentraciones finales de 20 mM, 50 µg/ml, y un 0,5 % (p/v), respectivamente, y entonces se dejó en reposo a 50 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió un volumen igual de fenol (pH 8,0) a esto y se agitó, seguido por centrifugación a temperatura ambiente y 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante.
- 35

- El sobrenadante se mezcló con un volumen igual de PC (fenol: cloroformo = 1:1) y se centrifugó a temperatura ambiente y 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. El sobrenadante se mezcló con un volumen igual de cloroformo y se centrifugó a temperatura ambiente y 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. El sobrenadante obtenido se mezcló posteriormente con un 10 % (v/v) de acetato sódico 3 M y un volumen doble de etanol al 95 %, basándose en el volumen total, y se dejó en reposo a -20 °C durante 1 hora. Posteriormente, se llevó a cabo una centrifugación a 0 °C y 12.000 rpm durante 10 minutos, y se obtuvo el precipitado retirando el sobrenadante. Después, se añadieron 50 µl de tampón Tris-EDTA (TE) (pH 8,0) a esto para disolver de esta manera el precipitado obtenido. Se diluyó 10 veces el ADN extraído, y se midió la concentración midiendo la absorbancia a una DO₂₆₀.
- 40
- 45

- A continuación, se cargó 1 µg de ADN en un gel de agarosa al 1 % de electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE), y se llevó a cabo la electroforesis a temperatura ambiente durante 20 horas utilizando un sistema BIORAD PFGE programa 7 (intervalo de tamaños: 25-100 kb; cambio de rampa de tiempo: 0,4-2,0 segundos, forma lineal; tensión directa: 180 V; tensión inversa: 120 V) (FIG. 2).
- 50

- La FIG. 2 es una fotografía de la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) del ADN genómico del bacteriófago ΦCJ22 y se puede confirmar que el ADN genómico del bacteriófago ΦCJ22 tiene un tamaño de aproximadamente 56 kb.
- 55

Ejemplo 4: Análisis del patrón proteico de ΦCJ22

- 15 µl de solución de bacteriófago ΦCJ22 purificado (con un título de 10¹⁰ ufp/ml) se mezclaron con 3 µl de 5xSDS solución de muestra y se calentó durante 5 minutos. La proteína total del bacteriófago ΦCJ22 se expandió en un 15 % de gel SDS-PAGE, y después se tiñó el gel a temperatura ambiente durante 1 hora utilizando una solución colorante de azul de Coomassie (FIG. 3).
- 60

- La FIG. 3 es una fotografía de la electroforesis que muestra un resultado de la SDS-PAGE que se lleva a cabo en el bacteriófago ΦCJ22, y se observó que las proteínas principales tenían tamaños de aproximadamente 40 kDa, 51 kDa, 53 kDa, y 70 kDa. En la FIG. 3, M es una proteína que se ha vuelto una referencia para medir el peso
- 65

molecular.

Ejemplo 5: Análisis de la secuencia genética del ΦCJ22

5 Con el fin de confirmar las características genéticas del bacteriófago ΦCJ22 purificado, se analizó el ADN del bacteriófago ΦCJ22 utilizando un secuenciador de titanio FLX (Roche), que es un aparato de análisis genético. Los genes se ensamblaron en MacroGen INC, utilizando GS y el software de ensamblaje de novo (Roche). El análisis de secuencia de una fase de lectura abierta se llevó a cabo utilizando el software GeneMark.hmm, Glimmer v3.02, y FGENESB. La identificación de la fase de lectura abierta se llevó a cabo utilizando el Program BLASTP e InterProScan.

15 La secuencia del genoma del bacteriófago tenía distintas similitudes con las del bacteriófago existente expuestas, pero se confirmó que no existía un bacteriófago que tuviera todas las fracciones completamente (un 100 %) iguales a las del bacteriófago de la presente invención. Por lo tanto, se puede confirmar que el bacteriófago era un bacteriófago aislado nuevo.

Los datos del análisis de homología de las secuencias de ácido nucleico entre el bacteriófago ΦCJ22 y otros bacteriófagos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Consulta				Sujeto	Identidades		
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencias/TOTAL	Pct. (%)
contig00001_orf00003	441	31	384	Supuesta proteína [Aquifex aeolicus VF5]	2E-10	53/152	34
contig00001_orf00001	930	1	915	Dominio proteico, familia SNF2 [Bryantella formatexigens DSM 14469]	1E-31	101/315	32
contig00001_orf00011	324	37	306	Proteína hipotética ANACOL_03384 [Anaerotruncus colihominis DSM 17241]	7E-07	38/91	41
contig00001_orf00016	2868	2410	2859	Proteína hipotética AC3_2545 [Clocepidium perfringens E cep. JGS1987]	7E-55	103/150	68
contig00001_orf00013	213	1	207	Homóloga de la bacteriocina uviB [Clocepidium perfringens C cep. JGS1495]	3E-22	47/69	68
contig00001_orf00012	1257	28	1254	Dominio proteico de N-acetilmuramoiL-L-alanina amidasa [Clocepidium perfringens cep. D JGS1721]	1E-97	200/421	47
contig00001_orf00017	588	28	573	proteína hipotética HMPREF9630_00205 [Eubacteriaceae bacterium CM2]	6E-16	54/184	29
contig00001_orf00010	1347	583	753	proteína hipotética PCC7424_5514 [Cyanothece sp. PCC 7424]	1E-05	31/57	54
contig00001_orf00014	150	1	135	proteína hipotética CLJ_B2512 [Clocepidium botulinum Ba4 cep. 657]	9E-12	33/45	73
contig00001_orf00021	987	1	960	proteína hipotética 2016_scaffold57_00038 [fago no identificado]	5E-41	109/328	33
contig00001_orf00022	702	7	417	ZkdP [Bacillus sp. JS]	8E-19	53/139	38
contig00001_orf00015	594	1	585	Proteína hipotética conservada [Clocepidium perfringens E cep. JGS1987]	4E-25	72/198	36
contig00001_orf00018	1059	28	1047	Supuesta proteína base de ensamblaje a la placa; supuesta proteína profago PBSX [Bacillus subtilis subesp. subtilis cep. 168]	4E-52	119/341	34
contig00001_orf00019	408	1	384	Proteína del elemento tipo fago PBSX, XkdS [Clocepidium thermocellum ATCC 27405]	1E-14	48/128	37

ES 2 737 599 T3

(continuación)

Consulta				Sujeto	Identidades		
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencias/T otal	Pct. (%)
contig00001_orf00033	405	16	402	proteína hipotética RUMOBE_01056 [<i>Ruminococcus obeum</i> ATCC 29174]	5E-10	44/130	33
contig00001_orf00023	2562	25	1239	Proteína de medida de la cinta de cola de fago, familia TP901 [<i>Herpetosiphon aurantiacus</i> DSM 785]	2E-88	193/410	47
contig00001_orf00031	534	43	522	proteína hipotética B1NLA3EDRAFT_3746 [<i>Bacillus</i> sp. 1NLA3E]	1E-45	89/170	52
contig00001_orf00037	885	19	879	Proteína de la familia tipo F de la proteína Mu de fagos [<i>Geobacillus</i> <i>thermoglucoacidans</i> TNO-09.020]	2E-50	114/304	37
contig00001_orf00026	432	10	420	proteína hipotética RUMOBE_01063 [<i>Ruminococcus obeum</i> ATCC 29174]	8E-16	47/139	33
contig00001_orf00030	435	1	339	proteína hipotética; supuesta PBSX [<i>Bacillus</i> <i>amyloliquefaciens</i> XH7]	1E-07	37/116	31
contig00001_orf00035	921	10	882	Proteína hipotética conservada [<i>Bacillus cereus</i> 03BB108]	4E-84	161/291	55
contig00001_orf00036	1260	1	1080	proteína hipotética RUMOBE_01052 [<i>Ruminococcus obeum</i> ATCC 29174]	9E-63	154/395	38
contig00001_orf00025	420	88	417	proteína hipotética BSSC8_30350 [<i>Bacillus subtilis</i> subesp. <i>subtilis</i> cep. SC-8]	3E-13	40/111	36
contig00001_orf00032	363	13	336	proteína hipotética B1NLA3EDRAFT_3747 [<i>Bacillus</i> sp. 1NLA3E]	8E-13	45/108	41
contig00001_orf00027	1332	1	1329	Proteína de la vaina de la cola del fago [<i>Desulfosporosinus youngiae</i> DSM 17734]	1E-63	169/449	37
contig00001_orf00039	145S	100	1452	proteína hipotética bthur0004_54930 [<i>Bacillus</i> . <i>thuringiensis</i> serovar sotto cep. T04001]	5E-86	194/467	41
contig00001_orf00044	378	1	366	dCMP desaminasa, supuesta [<i>Archaeoglobus fulgidus</i> DSM 4304]	5E-23	61/134	45
contig00001_orf00038	1476	7	1458	proteína hipotética RUMOBE_01050 [<i>Ruminococcus obeum</i> ATCC 29174]	1E- 108	221/499	44
contig00001_orf00041	837	259	678	terminasa del fago, subunidad pequeña, familia PBSX [<i>Clostridium botulinum</i> Ba4 cep. 657]	2E-26	66/164	40
contig00001_orf00050	564	91	558	proteína hipotética conservada [<i>Clostridium botulinum</i> BKT015925]	3E-05	42/161	26
contig00001_orf00058	207	1	204	proteína hipotética phi34O_ gp33 [<i>Clostridium</i> fago phiCP34O]]	1E-12	32/68	47
contig00001_orf00057	363	34	294	Supuesta proteína relacionada con el fago [<i>Selenomonas ruminantium</i> subesp. <i>lactilytica</i> TAM6421]	4E-09	34/87	39
contig00001_orf00062	588	7	570	timidina cinasa [<i>Clostridium</i> <i>butyricum</i> E4 cep. BoNT E BL5262]	2E-55	109/190	57
contig00001_orf00059	594	37	537	proteína hipotética CbC4_4068 [<i>Clostridium</i> <i>botulinum</i> BKT015925]	5E-17	66/191	34

(continuación)

Consulta				Sujeto	Identidades		
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencias/Totales	Pct. (%)
contig00001_orf00065	1974	133	1566	primasa [Gordonia fago GTE2]	3E-36	137/494	27
contig00001_orf00066	528	247	360	proteína hipotética [Pelotomaculum thermopropionicum SI]	0.0003	17/38	44
contig00001_orf00073	762	358	756	timidilato sintasa [Clocepidium acetobutylicum DSM 1731]	8E-16	45/134	33
contig00001_orf00074	183	16	180	proteína hipotética AC5_1713 (Clocepidium perfringens CPE cep. F4969]	6E-08	30/70	42
contig00001_orf00080	864	46	702	gp089 [Lactococcus fago KSY1]	2E-06	57/220	25
contig00001_orf00078	2442	226	2388	ADN polimerasa I [Gordonia fago GTE2]	2E-97	265/756	35
contig00001_orf00079	930	7	888	proteína hipotética [Gordonia fago GTE2]	2E-12	77/324	23
contig00002_orf00001	366	40	321	proteína hipotética BSSC8_16350 [Bacillus subtilis subesp. subtilis cep. SC-8]	2E-08	40/100	40
contig00001_orf00082	345	22	282	proteína hipotética FAEPRAM212_01595 [Faecalibacterium prausnitzii M21/2]	3E-11	37/87	42

Una secuencia genómica parcial del bacteriófago ΦCJ22 es la misma que SEQ ID NO: 1. La secuencia genómica se determinó mediante un analizador genético.

5 Ejemplo 6: Ensayo de estabilidad de ΦCJ22 dependiendo del pH

Con el fin de confirmar la estabilidad del bacteriófago ΦCJ22 en un entorno de pH bajo, se llevó a cabo un ensayo de estabilidad en un amplio intervalo de pH (pH 4,0, 5,5, 6,4, 6,9, 7,4, 8,2, 9,0, y 9,8).

10 Para el ensayo, se prepararon soluciones con distintos pH (tampón de acetato sódico (pH 4,0, pH 5,5, y pH 6,4), tampón de fosfato sódico (pH 6,9 y pH 7,4), y solución de Tris-HCl (pH 8,2, pH 9,0 y pH 9,8)) a una concentración de 0,2 M, respectivamente.

15 Después, se mezclaron 90 µl de cada una de las soluciones de pH con 10 µl de solución de bacteriófago que tenía un título de 10×10^9 ufp/ml, de manera que la concentración de cada solución de pH se hacía 1 M, se dejó en reposo cada una de las soluciones de pH a temperatura ambiente durante 30 minutos, 1 hora y 2 horas. Entonces, la solución de reacción se diluyó etapa por etapa, 10 µl de cada solución diluida en cada etapa se depositaron y se cultivaron a 30 °C durante 18 horas mediante el modo de deposición en agar blando, y se midió el título mediante la presencia o ausencia de lisis (FIG. 4).

20 La FIG. 4 muestra el resultado del ensayo de resistencia al ácido del nuevo bacteriófago ΦCJ22. Como se muestra en la FIG. 4, se puede confirmar que el bacteriófago ΦCJ22 no perdía su actividad y era significativamente estable a un intervalo de pH de 4,0 a 9,8 durante hasta 2 horas.

25 Ejemplo 7: Ensayo de estabilidad de ΦCJ22 dependiendo de la temperatura

Se llevó a cabo un ensayo para la confirmación de la estabilidad frente al calor generado durante un procedimiento de formulación del bacteriófago en el caso de la utilización del bacteriófago como una formulación de aditivo del pienso entre las formulaciones del bacteriófagos.

30 En detalle, 200 µl de solución de bacteriófago ΦCJ22 que tenía un título de 10×10^8 ufp/ml se dejó en reposo a 60 °C durante 0, 10, 30, 60 y 120 minutos. Entonces, las soluciones anteriores se diluyeron etapa por etapa, 10 µl de cada solución diluida en cada etapa se depositaron y se cultivaron a 30 °C durante 18 horas mediante el modo de deposición en agar blando, y se midió el título mediante la presencia o ausencia de lisis (FIG. 5).

35 La FIG. 5 muestra el resultado del ensayo de resistencia al calor del nuevo bacteriófago ΦCJ22. Como se muestra en la FIG. 5, se puede apreciar que la actividad no disminuía significativamente hasta que el bacteriófago se exponía a 60 °C durante 2 horas.

40 Ejemplo 8: Ensayo de estabilidad de ΦCJ22 frente a la desecación

Se llevó a cabo un ensayo para la confirmación de la estabilidad frente a condiciones de desecación generadas

durante un procedimiento de formulación del bacteriófago en el caso de la utilización del bacteriófago como una formulación de aditivo del pienso entre las formulaciones del bacteriófagos.

5 En detalle, 100 µl de solución de bacteriófago que tenía un título de $1,0 \times 10^8$ ufp/ml se secó a 60 °C durante 120 minutos utilizando un concentrador al vacío rápido 5301 (Eppendorf). El aglomerado obtenido después del secado se puso y se resuspendió en una solución SM a una cantidad igual a la de la solución inicial a 4 °C durante un día.

10 Entonces, las soluciones anteriores se diluyeron etapa por etapa, 10 µl de la solución diluida en cada etapa se depositaron y se cultivaron a 30 °C durante 18 horas mediante el modo de deposición en agar blando, y se midió el título mediante la presencia o ausencia de lisis (FIG. 6).

15 La FIG. 6 muestra el resultado del ensayo de resistencia a la desecación del nuevo bacteriófago ΦCJ22. Como se muestra en la FIG. 6, se puede apreciar que el bacteriófago ΦCJ22 disminuyó aproximadamente un valor de 2 log después del secado.

Ejemplo 9: Ensayo de espectro de infección de ΦCJ22 con respecto a las cepas de *Clostridium perfringens* de tipo silvestre

20 Se ensayó si el bacteriófago ΦCJ22 tenía actividad lítica o no en 45 cepas de *Clostridium perfringens* aisladas por la Agencia de Cuarentena de Animales y Plantas y la Universidad de Kunkuk distintas de la *Clostridium perfringens* (BCCP 17-1) utilizada en el experimento.

25 En detalle, una solución de 10 µl de bacteriófago ΦCJ22 que tenía un título de $1,0 \times 10^{10}$ y 150 µl de una solución de cultivo agitada ($DO_{600} = 2$) de cada una de las cepas, se mezclaron y el resultado se depositó y cultivo a 30 °C durante 18 horas mediante un método de deposición en agar blando. Entonces, se observó si se formaba o no una placa. Como resultado del experimento, entre las 45 cepas de tipo silvestre de *Clostridium perfringens*, 42 cepas se infectaron, de manera que la relación de infección era aproximadamente del 93,3 % y la relación de lisis era aproximadamente del 75,6 %. Los resultados se muestran en las Tablas 2 y 3.

30

Tabla 2

Origen del CP	Cepa de CP	Infectividad
Universidad Kunkuk	HLYS-1	-
	HLYS-3	++
	JSH-1	+
	KCCM 40947 ¹	+++
	KJW-2	+++
	OYS-2	-
	KCCM 12098	++

Tabla 3

Origen del CP	Cepa de CP	Infectividad	Cepa de CP	Infectividad
Agencia de cuarentena de animales y plantas	CP-KJW-1	+++	BCCP43-1	+/-
	CP-JSH-1	+++	BCCP44-3	+
	CP-OYS-2	+++	BCCP47-2	+++
	CP-BC-1	+++	BCCP48-3	+++
	CP-BSW-4	+++	BCCP50-1-3	+/-
	CP-HBM-2	+++	BCCP50-1-8	+/-
	CP-HL	+++	BCCP51-1-1	+++
	CP-KW-1	+++	BCCP51-1-5	+++
	CP-BS-1	-	BCCP52-2-8	+++
	CP-HL-1	+++	BCCP53-2-3	+++
	CP-LJN-1	+++	BCCP54-3-8	+++
	BCCP17-1	+++	BCCP55-3-1	+++
	BCCP23-4	+++	SBCCP429-2	+++
	BCCP37-2	+++	SBCCP321	+++
	BCCP38-1	+++	SBCCP343	+++
	BCCP39-1	+++	SBCCP361	+++
	BCCP40-1	+/-	ELCCP Suksan Kim	++
	BCCP41-3	+++	ELCCP6-1 intestinos	+/-
	BCCP42-2	+++	ELCCP6-1 apéndice	+

ES 2 737 599 T3

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CJ CheilJedang Corporation

<120> Nuevo bacteriófago y composición antibacteriana que comprende el mismo

5 <130> P13-5112

<150> KR 13/021500

<151> 27-02-2013

10 <160> 1

<170> KopatentIn 2.0

15 <210> 1

<211> 52133

<212> ADN

<213> una parte del ADN del nuevo bacteriófago CJ22

20 <400> 1

```

ataaaattat gaactcaaat attctaggag ttaattggaa acagtttgaa gatgacttta      60
taatcaaagg aggttatatg aactatgaaa ttgtggggta taagaatgag gaaatattaa      120
agaaccttat gcaccagaat tgctatatag taagaataga agattgtatt gatttaccag      180
aacaacttcc tgatctgtat ttaacctgtg aattaaatag taaagccaga aaggcctata      240
atgaccttag aaaggaaatg atagcacaac tagatatagt acaggaaaac attcctagga      300
agcaattaa ggcottatta aggtctaata gtataacctg tgagagtaat gagccctatg      360
aggatttatt ctttaagggt aatatgttta tcaaccaatt aacagctgat cttactatta      420
cccaatattt gaggctacag cagatctcag gaggatttat tacaacaat gtaggaaata      480
gtattaatat tgataaaggc aaattaggct tgttacagga ctatctagaa ggatataaaa      540
agcctgttgt tgtaatatgt aatcttcttg aggaaataaa acttatacat gatactttta      600
aaaagaccca cagagtagaa tgcttaacag gatctactaa gaatagagct gagatcaata      660
aggattttca ggagggcaag attgacatat taatactaca aataagttca ggtagtgttg      720
gtctaaacct cttcagggcc tcaaggtaa tattctatag ttggaactat aaatatgatg      780
attatgtgca agctattgcc agaatcaaaa ggaatggtca aaaggagcct tggcaaataa      840
taccttaat aactgagaat actattgatg agaaaatatt aaaatcaata cagcttaaaa      900
gggatagagc agaaaaactg ttgactattg ataagtaatg tggtaatata gaattgaggt      960
gataagtaat gagaaaagaa caacctagaa taagtaatca tactgaaata gctaaagctt     1020
taattgaggc tggtaaaact attaaagccc taaccaagat taaagtcaag gaggaaaaga     1080
aaaaacaaaa gggacttgaa aggttaagac tcoctaaatga ggaaaagaag aaggagagag     1140
aattaatgaa agaatttaat cctaattgagc ccaagaagcc aagaaagaaa aaggacaaac     1200
ctataaagaa ggttgatctg aataaagttg aggccaaagg agattaccct actactccgg     1260
gaagtaatgc acccatggga acagttgatt taaaatcttt atgtgagtca ttaggattag     1320

```

ES 2 737 599 T3

atccaagtaa agccagagcc aagctaagaa agcaaggggt aaacaaaccc tataaatggt	1380
caggatctga acttgaggat attaagaaaa tgttaaaata aggggaggtt taaaaacctc	1440
ttctttttcg ttgacaatat ccacagtata tggtaatata aatattgtaa tcaaacaaaa	1500
aggagagAAC tgaatatgaa agatcttgaa aaacttacia gggaagaatt gattgaactt	1560
gtaaaggagt tatctattga ttggacagga gcctataata gaaactataa gattgaocct	1620
gatgagtatg agattgtata tattgatctt aatgatctaa aagagtcaa tgataaatta	1680
ggtcacttag aaggagatgt gtatatacaa tacactgtaa atcttattaa ggcccattta	1740
catcctgaga aggatatt gattagatgg ggtggtgatg agtttgtagt tatcagtgat	1800
atagcttata atctgtgcaa taccttgaac atataacctg agttatcatg tggctatggt	1860
aaaggtaaaa ctattgaaga agctatagta caggccgact caatgatgta taagaataaa	1920
aaatctaaga agttaagata ctcaaaggag gattagttat tatgaggta ttatggttaa	1980
aagagtattt ggatatatgc aatatcttgg gtattgagcc cacaatgaa gcttgtgcta	2040
ggtggggaaa gaataaaaa ttatcaggggt tttcattaac ccccgtagga gcaactaaat	2100
agttgcttct ttttaaagcg atcogatacc tagcaacttt catgccaaaa agaaattcgg	2160
gattttcttt gacatagact ccagagtctg gtataataat cttgtaaaca aaattaattc	2220
aaaggagttg ttaattatga ataacaaaa atttcaagaa actttagaac aattaaagga	2280
ggaactagaa atacaagggg tagaatttaa tgatgagaat gacttaatag ctgctgttga	2340
atacatcata gaatatgatt accaccocaga acaatatgtg gaagatactt tatgtaacta	2400
coctgaaatg ttcaaggatc tataaaaacta aggaggtgta aaaacctcct tttttatttt	2460
ttcgaaaaaa tctggattta atcgttgaca ggatcgggac tatctagtat aataatattg	2520
taatcaaaat taattgaag agatgttaac tatggaacta acaagatcag aaaaacttaa	2580
tgtaataaag ggaattgctc aaaaggctat ggataataaa atctatccac aatttagaaa	2640
agaactagat aaacaggtaa aatcctttgg actaagcaac aaagttaggg aaagtgaatt	2700
aggagactac ctttcttget gcatggttgc ctatgaggag gttatcctaa aaatgaaaaa	2760
agcccattaa taggggtggc caaaaggcca totatttttt tcgaaaaaaa tctccagaat	2820
ctcgttgaca tagtctgggc cctctggtat aataatattg taatcaatat taattaattc	2880
ttaggaggaa tgaaaaatga ctaaattaga aatgttaaat gagatagaaa aaataaataa	2940
ggtggttttt gaaaagaact tccaaaaaca attcttggat aaggatag aactactaca	3000
acaaatggga gtaactaaat attatgtatg taaatatcat aaaaaagctg agattgaaaa	3060
atatcttgat gcttgcactc gtgcaatata tgatatagga agaagggatg atctaggagg	3120
gtaaaacccc atcctttttt ttcttogaag tttttcgttg acagatccag agttctctat	3180

ES 2 737 599 T3

tataattaa	tcataaatta	actattggag	gtaaacaaaa	tgagagatat	gatagaaaat	3240
caattagctg	aatatgaagt	aaaggagtta	tacaatgagg	ccacaatgat	cttaggaaaa	3300
gcatttggtg	taagtgctgt	tgatctttat	atagaatctg	atgtggatgc	taactactat	3360
ggtctatgcc	atagatcagg	taataaattt	actgggatta	caattaatct	tttccctttc	3420
aggtttgca	aggaaggaga	aaaagcttat	gataagatca	aaaaatttgg	ctgggatatt	3480
aaggactgtg	ttcttgaaac	tatatgccat	gaattggctc	acttaactta	ttggtcacat	3540
agtcctttac	ataaaaaatt	aactagtctt	tattacaaca	aagtacaaca	ggctagaaag	3600
ggtgagaact	cagctgtagc	tcaaactaga	agtgatatat	acactttaa	agatctatgt	3660
gaattgatag	aactagatcc	aaggaaagcc	agaagtatat	taagaaagaa	caatattgag	3720
aaaccaggta	aacaatggga	atgggagcaa	ggtatgccta	aagatatata	tgatctatta	3780
ataaacctaa	aagttagggg	aagaaaataa	tttcttctcc	ctcttttttc	gttgacatat	3840
ctcgagagtg	ctggtataat	tatattaaca	aataacttag	gaggtaaact	acatgataga	3900
tatatattac	agtattcaag	tagaagctga	aaatttcttt	ggttgtcaaa	aggaagatgg	3960
aagctgggta	gcaacggggg	catttagtat	accagttaac	agcataacct	ttgaagaggc	4020
tgacaaatta	tctaagagg	ctatagatgg	atggctaaag	gaatatgagg	ttactaggg	4080
aattagtaga	agatcacatt	cacaggtaa	gctagattgg	tataacagtt	atatcaagga	4140
tgaccatta	aagggtgata	taattaatat	ggtatatcct	gatctttctg	ataaggctaa	4200
aattaaatat	ggttttggtg	agatatggc	tagcactatg	tcaaagggtg	ctaagaaagg	4260
tttacttaa	acttgccta	gatgtggagg	cactggccat	tactcaagaa	cctcagatgg	4320
taacactact	tgctttaaat	gtaacggctt	taaatatgtg	ataccaacta	agatctcaaa	4380
gaaattttat	aaatctgtgg	agaaaacctt	tgacatctct	ggcaataact	cttataataa	4440
acttgtaaac	aaaaacaaag	aggagatggt	aaatatgaac	ttaactgcaa	tggaaataaa	4500
gatattaaat	gctatgagaa	agaatgaatt	tgatgacgga	ctagatggtg	actgtgtatg	4560
ggtattctca	gtaatagaaa	actcaggtat	agaagggaact	aaggctagag	gtgtgatctc	4620
atcacttggt	aaaagggtt	tagtatttgc	tgatggagag	gtaatagggt	acacagaaga	4680
aggaagaagg	gtctttgata	atgctgatgg	agaagaatgt	aactggggag	gtccaaaatt	4740
attaaagaa	atccctgaca	aaccagagga	aatctcttat	aatgaaaatg	tagataaaac	4800
aaataagaaa	gaagaggtaa	atgatatgaa	agatttaaat	actatgaaag	ctgttgaaat	4860
taagaatta	gcaaaggagt	taaaagttaa	aaactgggtg	actatgaaaa	aggctgatct	4920
aatagctgct	atccaacaaa	tccaacaacc	acaagaagaa	aaagttgaag	aggtacaaca	4980
accagctgaa	cctgaagaaa	aggctgaaca	aactaaaatt	actcttgatc	taacagatgt	5040
taaggaacca	gagaaaaaag	ctgaaccaa	aactaaggaa	ggtaagttca	cattaaaaat	5100

gataacttgaa gaattaaata tgaatggtaa aaaggcaaga agaatcttaa gaaacaaaga 5160
 agttgtaaaa ccaggaaagc aatgggaatg ggataatgaa gaagaattta aaaagggttaa 5220
 ggacctactt tctaaataaa gtaggcccac cctctatccc ctattgattt acaggaggat 5280
 ctgattttct cttatccatt aactgcttcc atacttgatt accaaaggaa gctacagctg 5340
 cacatattaa accctgtata aagccattca aaaaggctct ggctgtaaaa cctaattcta 5400
 attgaattgc catatataag attgataatg atatactgaa tatcaaaagt attaatggta 5460
 tagaccaatc tggatatataa ggcttagcct tgataaacag acctaacag taacatgata 5520
 caatgattat taaaagctgt ggatcaatgt aattgaatat taagtttact aaattttctt 5580
 ccatgataaa taccocctaa attatctcta catattttga acttacataa ccttgcttct 5640
 tacogtggct agtattatat tctatatgat accaaccatt ctacttccc aatatagtaa 5700
 ctctctcatt actaaactact gagcctatta tattaccatt cacatcatct cttacattaa 5760
 gagaagtgtt aactttaact attccttgtt taacatcctc atagaatttc tggctttgct 5820
 caocctcgta gogaacgtat ccatcagatg gagtaccatc cttctataa aatgttattc 5880
 ttaaccagcc attagttcta tacattgggc tagccttttg accaggctgt agttcttcat 5940
 tatgatcttt gatgttaacg tcttcagggt tccaccacac ataagttact ccattgtcat 6000
 tttgatattt catgtggtag tcaaaactta atctactata atgttttata tctatatagg 6060
 catgataatt gctgttcttt ccagggtata taacttcaat atattttcta gaaggatata 6120
 tccaaggac aaataaatta tctagactat caatatatct acctggaatt ggtttgcaat 6180
 cctcatctag gaattctatt gaacctttcc ccaccaaagt ggcattagtt cttgtttctg 6240
 aactttcata aaatcctta ggggocctcag gtaagcttgg ggtattatca taatccctg 6300
 agccagatcc ttcttgacca gttagtcctt tacatatagc agcagctata gcactaggat 6360
 ttaataaatt acaatccttc tgacttgata caaagccaca ttcaactaat atagccggtg 6420
 cattagtata ttttaagtacc gctaggtcat aacctaaata ttctctagca actcttatac 6480
 ctctgttata atatccaagc ttagcaagtt caactaatac tctcttagcc atttgctcag 6540
 cttctccacc tctagcatga attagtaacct caacaccatg agctgatgga tccttactag 6600
 aatttaaagtg taatgataca aaaccatcca ctccagcatt attagcagta ttatatctat 6660
 gtgctaaact agcatctaga gaaggggcag aatcagtagt acaattaacc accctatcac 6720
 caacagactc taaatcgctg attagagctt tacctatttt tctatcctca atttgctcag 6780
 ttactataacc tgaagcccca gtatctgctc cggataatgt gtgccccata tcaattcccc 6840
 ataatttact cataaaaata catctccttt aatattata gtgttttatt aggcctgaga 6900
 ggctcgctac agcattttta ccacctcctt aatatatttt cttatataaa acctaacagg 6960

ES 2 737 599 T3

tcttaaataga cctgctaggc ttataattta acctttggtta ctaaataaggt gatcttttat	7020
agtatctaca tcttccttta taccctcaac tacggtgaat ttatcaacta gcttatctat	7080
cacttgattt aatttattct ctctttctct agcctctttt ctagtgtcat ataatagcca	7140
tacaaataga ctacaaaaga taccttggct aagaacttga gttagtagtt ctttttccat	7200
agattacacc ctttcattaa agtcttcacc acatattctt ttgtagtcct ctgggtgtaat	7260
ttctccttct ggattagaag agcattttac tgctgatgt aatttgcct tacctattgc	7320
tccaattcta taagccattt ccagaaatt cataatctct acctccttat ttattcatca	7380
atttaatttt tatatcagct agttcttggt ttagtacttt cattatggct ttggtttgca	7440
ttagctctaa tttagtatta gcaagagcct gagcttgata actaactaat ttattaatat	7500
ctaggggatt aggatctata gcctcatagg aagtaaataag gtccttatcc tttatgctat	7560
ataagtctga tcttttctta tttatatcaa acttggtagg ttctcctttt atgtgggtcaa	7620
ataaacttac agtcatttgt ataaccggaa ggttatctag gtcaataaacc tcagtgttat	7680
ccacaaaggc taaatgccct tgtgaattat gaggtatatg gagacatata atatcttcca	7740
tattatttaa tatctcacta ccctctctgt agtatagtgg ctctgggtcta ttaattaggt	7800
ctaataattt agtaacttct tcatggtctt tatctataaa tggttttaca tcttctgagt	7860
cttctgctg atttatcagc atttctttt catcatcata gaatataagg tctataacct	7920
tattagtttc cacagaataa ttaaatocta ctattctcat gttttatcaa ctctttact	7980
cagtagctaa gtaggttagt attatttgag ttggtttacc agctaccatt tgataacatc	8040
caccatttag gtatgagtta gtccaatggt caatagtaca ataaccagag gtattattgg	8100
aagcgtcatt atagttatgt gatactagag atattggtaa taccctaact caagccttag	8160
ggaaatgtat agtatagctt acacctccac ctgagttagc atagcctgtc ttaactattt	8220
gacgaactaa ccttacacct ccaccaagt ggaataacct agtactgtct ccattatccc	8280
aatagtctcc tttagctaca gatttattag ctacctggag gtcttgaaca ttctcagtgg	8340
ctagtattct acctcctgt ttataccaaa atcttccgtc ttctggacca ccataccagt	8400
catttattct catatatttt ctagccccta ggttttcagc tgatagagcc ttatccacat	8460
ctagggatcc ctctccagcg gttatcctca tatcaaaatc tttattactg ccttttaggt	8520
ggaagtctat aatatgccct acttccataa ccccatcatt accaatatta ggtaacctt	8580
gagttccttt actagagtca tatataccca tattagctag cttgttactg ttggcagctg	8640
tagcagtttt acctaaagtaa gcattatcat ggttatgggt agaagaggct gctcctatct	8700
cagagggagt gggtttatta ttttgatgat aaattaaact cccactataa gctaatacac	8760
catcatccct taactgtaa aatttattag actttttatt ttggaaatat acatctgttc	8820
ccctactcc acataataaa gctctcatat tatcatccct aagactagct aaggtagcta	8880

ES 2 737 599 T3

ctacatttac	atttactaat	tgatccactg	taagtttgcc	ttcaataacc	cogtcaccct	8940
ccttagctat	agccccctatt	tcttgagggtg	taggcttatt	atcttcatga	tagatcttct	9000
tattgttctt	attaacaata	tctaaagagt	ctatctttac	aggccttcca	gcatacccta	9060
tatggacttt	attatctgca	tctatataga	tcacatagtc	atcactgcct	tcttttagttc	9120
tacagctaaa	tccatagttg	tgcgccccta	taaatttctg	acctggcctc	ataattagat	9180
gacctgataa	ttctccaccc	gtagtaggta	gggcccctat	ttcttgggga	gttggtttgt	9240
tttgtttact	atatatttca	gcccattog	tccatccagt	accctccatg	tttgtagctg	9300
ttctagtaaa	aactcctcca	ccatctgcaa	agaacatttg	agaagcccag	tgtcctgtat	9360
tccaggataa	aacaatcaat	ctcccatctg	ctagagttgg	ggcatttttt	tcaatagaat	9420
ttctaactgt	agaataaata	ccccctctg	taatgggtgt	tagatctaca	ccctctagtc	9480
ttttggctgt	tttatcccag	gcccctatat	cagcgggagt	aggtctgtta	ttctcatcat	9540
aaacotttac	ccaatcagac	caggtgttcc	cattataaaa	coctctagta	taggtaatac	9600
ccttaccatt	tggaggtatt	gttttaaac	tctgtactac	ccaatcgggg	ctatacctaa	9660
taacttcoat	aattgatata	ccctgagaag	gagcatttgc	catgttttta	taoccactat	9720
atattccagg	tattttaata	ttatttaagt	cagtatcatt	catgtctaaa	tatgcagaat	9780
aagcaccaat	ttcttcagga	gtaggcttat	tggcactatc	ataggcotta	tgcocatttc	9840
cccatgtggt	actctcatat	acatagttcc	taatatatcg	agtgatagta	tcgctaggat	9900
atagattaat	aaactcctgt	tgaaacctat	tcttaccatc	acctaaacct	gtattttctaa	9960
gaataaatac	cctagcactc	ccctgggcca	gtgttcctc	gggtgtattt	ttaaaatcac	10020
cattccccgt	atcaaaggag	cagaaggagt	ttcctgcttt	aaaggaatta	caatccctat	10080
ccacaggtag	atcgaccttt	tggatcacat	ccactttggc	agctttttgg	tttacttggg	10140
tttgtaaact	agtgtctttc	tcaaataata	gatctaact	ttttagcaca	tcctcagggg	10200
ctaggttata	gtcaggtact	acattacctc	tagctaataa	ggtatttaat	accotthaatg	10260
atgtgcttga	ggttgacccc	tgtaccacaa	attgtatttt	agtatccgta	gctccagagg	10320
gaataactaaa	cttatgagtt	tttaatttgg	accattact	ctgtggtgta	ctaccttgcct	10380
ttacaatact	cttatattgt	tgacctccac	tagtagtgta	agccagttta	atctcatagc	10440
tggtaaaaact	accctcaata	tcttctaaga	aggctaatac	gtaatcacta	tttggttcta	10500
taggcagagt	tttaatctca	agagtttggg	gacctgttga	cataccagac	catttaaac	10560
ctcgtctctt	agttggagta	tctgtaatag	gtgtgatatt	accaggacca	gtataagact	10620
cagagttgta	ccactcaagc	ctattaatag	taccaacct	taaagcatct	agcctatcct	10680
cattagactt	agacttcttt	tctacctcag	tcattttctg	tttatgttccg	gcagogaagt	10740

ES 2 737 599 T3

tctcaatggt	ttcattgtcc	ttgttaaaat	cattcatttt	tggottatct	gttaactccc	10800
acttatttaa	acctagagta	ggagttttac	cagtacttgg	cattttgcat	acctccttta	10860
ttcagttata	gcataattctt	cccatttttc	ccaggttaagg	tctagactgt	ccaacttget	10920
ccacatataa	tcatacctat	cgaacatctc	ccaagtaata	taaagtaata	taatttgata	10980
tattaaatga	gcaggcattc	tttctctgaa	tactctttct	agagccttta	ggttaggtgg	11040
taccctgggt	aggtcagtaa	agctaatttt	gatcttactc	tcttcagcta	tgaactctac	11100
ctttaccttt	ccaccogtat	aggccttagt	aagatttttg	atagatgtac	tattaaactt	11160
tttccaagca	gatagaacta	ctgtaataat	agctcttttc	tcttggtcag	ttgggtggta	11220
atcaaagtat	ttatataatt	caagatcagt	gaaaaatctt	tctagacott	ccttaggagt	11280
ggctctggga	tccacatagt	cttgtaattc	ctgtccctta	gtatatagct	tctgaagttc	11340
agtagccata	atagtgttta	ctaagttatc	agcctctttt	atattatcat	aaaattcagg	11400
aacgtacaat	agtaattctt	tttgaacctg	ttctagacta	tacataagtt	accaccacct	11460
cagtaatggt	tggatattga	ttagcaggaa	tagttaaaga	ttgactactc	ccattaagtg	11520
taatggttgt	ataatcttct	actccctcaa	tatttaaaag	catagccoct	attctattta	11580
tagataggct	agtaatttta	aatacttgac	tatttagaaa	ttcttctagt	tctttcttga	11640
agtttaattt	tatttgttct	tctgtaactg	aactcaattt	cttaacttga	gctcttacag	11700
tgatattaaa	ggtttgagct	gactcaacag	taaaaacaca	tcctatagga	gctttacctt	11760
cacctaaacc	tttcttgctt	ggatccatgt	attcttgaac	tttattaact	aattcaggat	11820
tggcaggctt	attctcaact	gtggttataa	tacctttagc	agtatttata	ccattccaac	11880
agggaagaac	cacagcttta	cctactccag	ctacactttt	acaccaatca	gttaactggt	11940
gaacatttcc	atctcccgat	ggttgtatag	tggctttgggt	agctctttct	cttaactcat	12000
catctgtctc	ttgatctcta	ccaataacaa	gtatatctcc	catagtagca	ctcttaagtt	12060
ctgctatagc	attgataggg	attagatgtg	tacctgttga	tacctattg	ggtcctgaac	12120
ctaaggtctc	acattcaata	atattaggct	ctatcacttg	ccagaaataa	tctcctcctt	12180
ggaatcttga	accaacatcg	ggttcatagc	caacaaattt	agctgacctt	ctacacttag	12240
ttggaattat	tctggatata	cctacattgg	cagctctctc	atctaagaac	ttacctgtag	12300
cagtacttag	aaatactgag	tctaataatt	gattaacatt	aacagcataa	aactcagcta	12360
gcttaacagc	aaaaaccata	gccatatcat	agggtgaaact	tccagttcta	gtgtcaatat	12420
catcagggga	taggcctatc	atttcttcta	ataattcttt	atgtgttcgg	gagaataaat	12480
cttcagaaaa	tcccattata	tcacccttcc	cagttttgta	tctccatata	tggtatttat	12540
ccatacttca	atatatacat	tcttaccttg	cacattatac	tttagatcag	ttacttttagt	12600
cactctatca	tcttctaaga	gacattcagg	gatagcccta	ttaatctcca	tttcaagaag	12660

ES 2 737 599 T3

ttcaggagtt	actagagagt	cattaatcaa	agctctaata	tcacaacccat	aagaagtatc	12720
ttgataaatc	atataggcat	ttttaggagt	tattaatctt	ttatataaag	attgttttaa	12780
ggcctcaaga	ccatccacat	tatcataaat	cctattaaga	tctagatcca	gtttgtaggt	12840
cttggtatc	tccattgttt	totcatcaac	tataagggta	tctttaaagc	cattaggtag	12900
cattatatca	acctcctaag	atccctaaca	taaaatatct	ttgtccatca	tcatagggca	12960
taaggtaaac	agtatcacc	tcactaatag	actcaatag	ttttggaaca	tctataatat	13020
ttccagatag	tactaatttc	ctattgtgaa	gacactcaca	ttttataggg	ctggtactaa	13080
gtacttttagc	tctataaata	tttagagggg	tagacatatt	actatatact	tgttttacac	13140
aatctaataa	attattagcc	attaatatc	accctcctca	gtacatttaa	gttttaagtt	13200
catgggtgtag	tcagtatcga	atztatgagt	atcagactca	atgtagaaag	ccttattaat	13260
ttttaaatgt	ggtatactaa	ctacaatggc	tttaccacta	atacagtcag	gtacacctat	13320
aacagttata	gaaatatccg	ttttaggctt	cttacctgtt	tctagcttta	ttotagcctt	13380
ctcatttaat	tgggcttgg	ttagttcatc	actgatagta	tcgtataatt	gaaatacacc	13440
atatttcttt	tggctgctat	catcttttagc	agaggcaaat	aaagtaatct	cgggatcatc	13500
tttacctta	cctgtttat	atttacatac	tagctttacc	tggttgacaa	tactatcaaa	13560
gtttctactt	cttgaaaaag	ttccaatatt	tttaccatat	togaatttcc	acaattcttt	13620
agtggttctt	cggtttataa	aatcaaaact	acctgtaata	gaattataat	aaatataaaa	13680
ctgttctcca	gttgttcat	aaacctcttt	tattaccttc	ttcataatat	catagggagt	13740
ttgtttctca	catactaaac	tagagaaagt	atatccagtt	ttagctacta	ctccaggggc	13800
aaccocaaag	gctttacata	atgactcaaa	tatagcttcg	ccagtttgat	tttogaatac	13860
aaaactatct	ttattattag	ccaataaat	catagggctc	taagctttaa	ctttaagtaa	13920
atgctttttc	tattatctg	agatattcat	aataatacca	ttaaagatat	tcttaccttc	13980
atggactagt	actacctgat	ctccatcata	aattggatgt	atatcttgag	cattatattg	14040
gaatgatagg	gtacgagggg	cagatgaaga	agaccctgcc	caactcttac	cactggaggt	14100
atgtgtaata	tcaaaggatt	tatctccttg	taccacaatt	aattgcatat	tataacctcc	14160
ttatataatc	accagaactc	caaccttctt	tatatcctga	accattatct	aatttatact	14220
ttacataatg	ccatccattt	tgagaocctt	atactgtaaa	gtgttcatta	ggccatctct	14280
taccttagt	aggattattg	ataccaggtc	cagttcttac	ccatagccat	gagtaaacat	14340
tagtagtagt	agctgcccaa	ggttgagtac	ctccagaaga	actaccacct	gtattaccac	14400
tataggctag	tttaggtttt	ggaattgtga	aactaactga	tttaacctca	ggcttcttat	14460
actcagttag	ttttattttt	acttgaagag	taccaatctc	tccacctttc	tcagtatatg	14520

ES 2 737 599 T3

agatattatc aatagtaact aatagggttaa tatcagtact agtaatagta aatcttactg	14580
gatctttacc catttcaata agtttagcat aacttactcg ggggtctgca atatcagtat	14640
actcacatcc atcgtagtat gagcttgga actcaaaatt aaaagaaaaa gattttagct	14700
tagggctctcc tatgaaagag agttccccta agccttcaat ggaaactgta ctattatctc	14760
tactatcaga gatatttata tcagtgggat ttactggtaa cctaaaccta gtatctccct	14820
gtattaacca gaattgatat ttactatgca aggtccagat cacctccctc gaacatttcc	14880
tgatttaaca tttccacaat aaatctgtat actctcatta attcacttcc tgagattggt	14940
ccatcttcag cctgtactgt gaaattaaat gagttgttaa tgttcataac ttagatcca	15000
tcacacttc ctgctccaga ttgtcttagt aaatcctgag ttttatctgc aggtaact	15060
tgagagctc taggcatttt tgagaatgta ggaccataa ctaattcggg accagctca	15120
ccaaccatgg cagctttatc agtgaagaaa tcagtacctt cagcaagcat tggatctgt	15180
ggaatattga tacctttacc tcctatgatt ggaaccagt ctggatctt aatagtatta	15240
agagcaccaa ttaatccatt gattaaactg attattccgt ttataggctc ttagcaaga	15300
gctagcatac cattgaatac tcaccgaat atattcttaa ctcctccca agctttagac	15360
cagttacctg taaatactcc ggctataaat gcaattatac cacttagggg ttgcattaa	15420
gcttgaagaa tatttgagat atttgtacg gctccattta cagccgcagc aatcattggc	15480
caaacagcat taaatactgc tcctaaagca taaagtatag gagttagcat atccacaagt	15540
ccttgaata tcataccaaa actttctata gcagattgta tatatggaac tactctca	15600
gcaaagctta agaacattgg taatagtgta ttattccacc aatcagctaa tccttgaag	15660
attggcatta agatgttacc tattacttcc acaacttgag aaattgcagg agctatataa	15720
gtagcaaagg cctcagctaa agaagtagca attggcatga aacattagt tatcaattcc	15780
ccaagagctg taaaagtac agagaacata gaacctataa cttctaata aggacctaac	15840
acttccaata cagtttgcca tacttgagta aatccctgaa cataaaggac tactaagtct	15900
atggctgga ttaggttatt cataaatata gaagctaaag ttccaaacat atcaagaagt	15960
acttgaccta taggagctaa tactcccatg ataggctcag ctaaaccact aaaggcttct	16020
tgtatattat tgtagctc tgataaataa tctgtagac ctactaagat ctccccaaa	16080
ttattatata tgtcttctcc aagactccat atcttctcat taatttgatc tgccacatca	16140
gcaggtaaga acttatatag tatatcgttg gttagatcta taaaagggtg catagcatcc	16200
ccaaactccc aaccattcat gatgtaatat atagtctctc ctaaaccctg gaaagcagaa	16260
acaaccattg agaatatagg tcctagtttt tcaaagcctt cttgtataaa tgtgatacca	16320
tttaggacag cattagctat aacctcaacg gcaggggcta gggcatctcc cacatctaac	16380
ataactacag cagctttgga ttttattctc tccatggctc tattaagcc cttatccatt	16440

ES 2 737 599 T3

ttttcatatg cagcttcagt ggccccagca ctattcttca tctcattaag agcattagta	16500
aaggcctcag taccttcacc agtcaaggct agtgcagctg aaccagcttc tacagaacca	16560
aagaggtcat tgatacccag attacttttc tgagcgtggt tttctaacat ctgaagggcc	16620
tcttgatata tacctccacc ttaatagaag tctttgaaac ccttaccagc tatttcccg	16680
aagaccttat cagtcttggt tcccgattha gatagctcat ctatagcagc tcttatctta	16740
gtggtagcta cagatgttgg aaccccctga gctgttaatg cagctataga ggcagatact	16800
tcttcaaagg ataccccagc agctgaggct gaaggtagca cattgaatag ggattgtgat	16860
agttgctcaa agttagtctt accaagtctt actgtagtaa acataaggtc tgaggccctt	16920
tgaacatcca tattcttagc tccatatgag ttaataacag tagttagtcc atcaaccgca	16980
gtttctattg atgtgatacc acctatagaa gctttaccag ctgtttctaa gaaactaaaa	17040
acgttatcct ctggaactga tgaggatatg gcttgataga gagcaggtac tactttatca	17100
ggcaatatcc ctatatcaga acttaacttt tttacctggc oggacatctt atcaaaggtc	17160
tcttgagtag agttaggtaa tagggtcata acctcattta acccttgctc aaaatcccc	17220
aaggctttaa tactgtcctt agtaaaatcc cagacagcct tagctgagaa tactccagca	17280
gccactccac caatthtggc aagagtacc atgaaggaat taacctatc agccatctgg	17340
ttaaataaac cagagatctt atcttgggca gagaatatgg cagttaatgc agcttgaact	17400
gccattatat cctcctttha tgattaagag cctttctttha acttatccct agctttctta	17460
tcttcttcta aagccagttc acatgaagct ataagaaagg ctttctctatt gggagatagt	17520
ttatcaaatt cccagggtag tatattatgc ttctggaata acacatgagc ccaaaatgca	17580
ctagtgtogg cctttattag ttttttgctt ctttgattag atcatcctta ttatgccta	17640
atccatttat gtocataacc tcactagtta ttctagtga atctcctggg aagcttagta	17700
catocataag taaatctact ggatccacaa acttagtaga ctctaacct tttggatctt	17760
taaagtcagg gaatactatt gtttctagta tcatttccct agtagctctt ctttggctg	17820
ttattgagtt agttatacct ttgtttctgg taatactgt atttctctt ttgatctct	17880
ccatttgctt agtagtgatt ggcttthaata tccaaggat aggttggccc gctaattcat	17940
gacctcagg gaaactaaat ctagctacc cctcaacttc aatttcgggt gattgtttac	18000
ccttatcatt ttccatgaaa aattccatac taaatthtga cataataatc tacctccaca	18060
atattcttaa tcttttataa atatcttact tctgaagctg agaatgatata ttcttctga	18120
atctctctc cctcagcatc tagtccaatt agtggtaaat ctcttctaa ttgtactcct	18180
agtaattgta ctctgtcctc accataattc ttaacatagt cagaatctgg atcatcacat	18240
acagcttgta tatccatctt aggaatata ccagtctttha agtattctt aatagcttct	18300

ES 2 737 599 T3

cttatcattg gagtagcttt gaattgagtt atagttccag ttatatcata acctataact 18360
 tttgaggtta atcctttctg acccataacc cttttcttag tcacctcagg agtaaataga 18420
 gcttctaatt ttattaagct agttacttgc ttacctgata caaaagctct acctctcta 18480
 gcagacattc tattaacttc actcatgggc tatacctcct taattattct taacagttac 18540
 aaagtatttc ttgaaagttc ttacaggttg tgtaagtata gtagcataca tagtctttcc 18600
 tttactagct tottcatcta ccactacatc agagtcaggg tccacattct ttaatgctcc 18660
 ttgagcttgt agtgtagtta atagacttat tagtctatcc tgagctagtt ttataccatc 18720
 tttgtggtta gggaaaacat taggaactaa tatttgagat cctagatcta taacagcatc 18780
 taatacagcc acaactttat tatctgtaaa gctttcatcc cattcttctg taaaagtatg 18840
 gtgtgtatth atatcttctc caactactac ctttactctt tcagaatttg agtcagtttg 18900
 agttgagaat ataaattgac ctgtttttaa tccatcaact atttgagagt gttttagtct 18960
 tggattagca tctactgccc caggatatgc tttataagta aggtcctcag tatatccagc 19020
 tgcagctcta gcccagcta cccatgcagt tgcttgagaa gcggttaact tagtgcctcc 19080
 atctaataca accccattht taacattgat gatatatggg taatcacaag tagcaaagtc 19140
 agaagtaact gccacaatgt tcttaccaac ttcactctctg aagtatttaa gttttgataa 19200
 tagagcagtg tgtaattcac tctcagtaaa tgggaaggcc atagttttaa agttgtataa 19260
 ctcacagtta tctaagaagt tgataacatc agagttattc atctgagtag aagtaccagt 19320
 actaaactca gtcttagcag tctcatctat agaaccactt ccacttactg taaaccattg 19380
 agacttaact gttgatattt cagttactcc tgtagcctca aatattttag accttcaag 19440
 atataataat atatcctthc ctccaagagg attagtctta atagttagag ataatttatt 19500
 acctcttctc ccagctthg tagctgtaaa tgtagagac cctactacag ctttggtttt 19560
 agttccacct gttaggttat aactaaaao agttgcagct tcttttaaag cctctttaa 19620
 tagtaacaca gtagggtgag ttatgtcata cccaagttga tataatgctt ctaggccacc 19680
 ttcattggtt accttgataa catctccagc attaccaccac ttaagttgta atggttaagat 19740
 cataactcct agattattaa gcttaggctc attaagtcca ccacttaca atctagtata 19800
 cataccaggt ctacttht tttgtcctgg aataaaagt cctcctgcca tctattttac 19860
 ctctctctt agccagctct ttataatctg actagtttgt tttattgta actcttcatc 19920
 aggtggaaga gattgaactg cagcgttgaa gacaaactcc tcaacctgga aaagttggtg 19980
 acaatgggct cttaattgag gtatggaaaa tttttgtaact ttaactattt taccocctt 20040
 gttatctcaa aattttcgaa gtaagttgga tctttataaa gactaaccac aatatcatag 20100
 tttatctcta catgagaatc ttcttcagtt tcaccttcaa ataactccac attctttatt 20160
 ttgagattht tgttggtctt actaccatcc ctattaagta taggaattht tctattttctc 20220

ES 2 737 599 T3

aagtatatgg cattagctat attctgagca atttcaagag agtccttagg ttcaaatacc 20280
ttaactctta gggattctc agtctataa ctacaaagag tatcattctg aggattaat 20340
accttcttga aatataatga gggatacttg aatttttcag gtattcgtc aaaatagagg 20400
gtagtaattc cagttagatc agatatgaat ttagcaatac tccctatatac tgctgtcatt 20460
aataactacc ccctaaaact tcggctaacc aatcttctaa ttttctttgg aaagcctggt 20520
caaatatfff ttcatatatac tttactgcat tgtcccaata aggtttacct ggtactttct 20580
tttgtcttag taccatacca gtcttagctc ctgggtgata aataaaactta tccccgacc 20640
atatgccagg aacgaatcta aatgattgtc cttgtggatt agtgtagtga ccatcgttta 20700
cccacttagc atatttttagg ttagtaccaa cttctaaagt tagtctcca tcaactactta 20760
cccatatacc attcttaoct cccttttgaa aggagttaag taataatcta gtatctacta 20820
cttgtagtct aattatttca tcttgaacca catcaaggaa gtctatccct gcagcttcaa 20880
accatactgc taattgcttt ttgaaatcac tattagcggc atctcttagc ttctttataa 20940
acctttctat ttgtttagca tctatttcta tgccccaga atttgaagcc ataactacct 21000
aaaatcctta gcctctatac caacctaat ttttagacc cttatatccc taggagcttt 21060
agctatatat gtgataccag tctcaaggtc cacaatttta tcattttgtc taacatcagt 21120
tccaatagca aatctactg agtactcctg ggtaatctta aacctaggtt ctttgtactc 21180
aagtttttct agagttcctg atttaaatg acagggtaac tcagtcatgt ctggctcatc 21240
aggataacta aagctagggg tatgggotag gccatatccg ggatcttcag gatcttctaa 21300
taggtggtat atattacatc tatgatttaa gagcttgta tatgaatttc taatcatact 21360
acagtaccct taatctcata gtagtgttc tgatagatgg actatcatct tctaagaaag 21420
gtttaatcag aggcataata tcaggctcta taacagcctt atcagttctt cttgtatatg 21480
agtagtcatc ataggtctcg gattgaatat cagccttgct aatgaccaag gattgtagtc 21540
cataatactc agcatacagt atatgggcta accttaattc tttactatta ggatttttct 21600
ccacaatagt atcatagtct ttatttgaat ttttaaaaat tctgagatc ttggctttag 21660
ctcttagtat atccatctca atatttttg ggctctttt cttaatctca ggattacttg 21720
aaaagtcaat tatttcatcc ggagtaatat tcatatgagc caccctatc tgttttotfff 21780
attcttgttt gtaaatcttc tagcaggttc ttctttactg tcatctgtag aaggatattc 21840
ttctccagta aatctctota gaggttoato ctcaacaggt tcatctatga caatcacatc 21900
atagttctgc tttaaataat ttactagact atctttaact tcttctacat ggtcttgagt 21960
aattctatga ctttaataa ccagagtttg taatttacc tttgctaatt tgaccttagc 22020
cataatatct ctcttttcta atgaaaaaga gccacattt attgtgggc ttcatgatta 22080

ES 2 737 599 T3

agcttttacc ttgattatct tagcagcagc tttaggatct tcaaacttaa catccatctt 22140
 aagagttaaa actacataag tagctctttc tctaggagct ctttctaatt caattctgat 22200
 atctcttgag atacctataa ctatattctt agggtgagtt aagattatat cagatacttg 22260
 tgtagaagaa tcctcataat cttgtagcat agctataccc ttaacaggtc caccataagc 22320
 agatttaact gtaccattta taaatgagtc atcaccatta gcagttaatc tctcccctac 22380
 taaatctacc caatcagttt ctaaaccatt tgagcagtag aatctccact cacctggatt 22440
 tcttaagtac ttagctggaa cagctttctt agcttggttt aataggtctt tacttaagc 22500
 agctttttga gcatctacta cgtgagctgt taattgtttt ctaaccccat ctaattgttg 22560
 taagaaagta tcaactaccat gtccagtatc accattaaca attatttctt ccatatcaag 22620
 agcaactctc tcagetaata attgcattac agtgtcttct attgattttc cttctatatt 22680
 tgtttctata gtatcatcag ttaacttaac cacagctata aattctttag cttgtaaagt 22740
 aactgttcca gtagttggag ctgaatattt agactcccct ggatcttttc cttcagctgc 22800
 aggatttaat actctttgac caaatcctat tgactcaatc ttttagagt ctcctttcat 22860
 tggtagagtt ctagcctctt ttaatattgt tggctcatca attatcattt taataaaagc 22920
 gttagcttgt tctgtgttta atttacctcc accatttaat actgtagagt taaatacggc 22980
 tttatttact tttgacataa ctttccctcc tagttattat tattcttggg ttccacccaa 23040
 taatccatta aatactgact tttgaacttc ttgtccttct tctccatttt tagcaatttg 23100
 tttacttctc acatatggag ccattggctt agctactgcc tcagctattt tttcttctc 23160
 agtcttttct tcttgtttct ggattaagcc agcctctaac atagcttttt ccacagcctt 23220
 agcaactata tcttcagtag tagcttggtg accttcattc ttattaactt caccctcaac 23280
 aggcttagtt ccatctaagc cctttttgat agcttcgtct atcatttttt gtacttgagt 23340
 ttcattcatc tcttcttccc cctccactga gtctaataat tcattaatag cactttgtgc 23400
 tgtttttaac ttttccacat tttttgaaga tattttctta cctgccttat tgactggtaa 23460
 ctcaaaggat ttagctactt cttctggagt tcctaataat attcctcca tagtttcaga 23520
 aaattcttga agagcttctt ttatcttatc tacatcactt tcaaaagatc tagtgtaatc 23580
 ocaactagaa tatggatata gaatatctc tagggtaacta actgcattcc agaaattatt 23640
 tctttttgca gtctctttat attttccaga gtatgcacct ttctgtatat gctttggagt 23700
 taaccccaag gcttttcaa ttttatcaag tatagattga cctatagact tctcaatctc 23760
 atcaatatct acatcttggt tagaatactt accagtaacca cccatagacc atccagtaat 23820
 ttgcctttc tcaatcttgc tccatagatc atcatogaca atctcagctt tagctaacca 23880
 agttccagct ttaactactg taccttctat tgtagtatct tcctcagtta cccatgattt 23940
 tacaatcttg acacctcaa gagtgttctc attgtgttgt aatcactac caaggccatt 24000

ES 2 737 599 T3

ttcattaaac	cactcacaag	ctttcttgat	ctotttctca	gtcataaagt	tatcatggta	24060
gtcagcagtc	attggctcat	atactacacc	aataacaaaa	tgattatctc	cttcagactc	24120
agactttaag	attggcttat	catatctaaa	tctattagga	gctccaagtt	ctttagccac	24180
aatccattgc	catttattag	ctgctttatc	aactaatgaa	aggtaatcaa	ttttagcatc	24240
tgagatctca	atagctttct	taactgattt	tactggcatt	tactctccct	cotttacaaa	24300
ttatattctg	ctatcacttg	atctctgata	gcttcttttt	cttctttaga	taatcctagt	24360
atatocttat	caattacagg	cccatgagta	caatgacaat	tcacagtctc	agaagctggt	24420
aagtttatat	ctctaggaaa	tctagcttca	taaattccta	ctgtgaagta	ttcaccttta	24480
ttaataacag	taccatctag	atcgacatgg	tgttgccttg	ggtgaatacc	ccttccccct	24540
gagtgtttcc	actgtattcc	tgttactgcy	gggcattgat	taaaagcctc	atccttagca	24600
tatgagtggg	ctcttaacat	ttcagtaata	gcagtagctc	tagctctagt	tctactaaag	24660
ccataagtct	cagataatth	accaactaca	tcttctacag	actctccatc	ttcaagagcc	24720
ttatccagaa	tattctgtag	tttttcatgg	gaagttaatt	tcatcatttc	ccccagttta	24780
gaagaccact	catctataaa	ggtagtagta	tatggagaaa	agactttggt	tagggataag	24840
tcotttatcaa	taccttgtaa	gtaagtatct	cctaaattht	ctatagcttc	tgataacaa	24900
ctcttaagag	tttctgctaa	agaagtatcg	atatcatctg	tacctatttg	agactccaca	24960
tattocataa	attcttcaat	ggtttcaaag	totccatctt	ttataagatg	ttttaattct	25020
tctgtaagga	gatcagaaat	agtgtcttct	aattcagaga	tcttttctat	tgtataatca	25080
atctoctcat	agccagcttc	tttcaattct	ttcttaaggc	tatcatcttc	attctttaag	25140
atcttatcaa	ttttagcgat	caactcatca	gtaccacta	ttacttacct	ccttttaatt	25200
gatagtttaa	taactgtttc	ttagcctctt	taagtacagc	tatcacctca	tcactcccat	25260
tagagttttg	agccttctca	attatacttg	ttaagttatt	actcattgaa	gaggcaactg	25320
agtaagttagg	gatatttgcc	cattcttcat	caataggagt	atagtcctta	tgattgatg	25380
aataatactc	ctcattaatc	tgattaggag	tcatagctct	agaggctata	gcaaacatc	25440
ctttctgata	atcagagttc	tcaatattag	gactcttaaa	ataagcttcc	acatatttaa	25500
aaccatagcc	agatagaata	acattattta	gtatcoatgt	taggttttct	ctttcaggaa	25560
caaatacttg	ctcttcagtt	tttctttag	cctctctggc	tgtagccaca	ttgtaatctt	25620
gagagtacc	tacatatatg	tctggtagta	agaaagaaga	ttgtatcttt	ttcctagtat	25680
tatccatgta	gtcttggaat	aactcatcct	tctgtaatat	ctcagatagg	ggcttgacct	25740
caacagtaac	tggttagag	tcatcaaggg	cagtgtcttt	ctctgcagct	tcagtttcta	25800
atactaagaa	accatgctgg	gaattttcac	cttttacact	attcatgtac	tcagttaact	25860

ES 2 737 599 T3

cattccaaga tttatcatta agagtaccac ottgaattag taacattaat ggagtatggt 25920
taccattagt aaaatatctc cagttaata attcggcctt tottgaacct tgagcggcta 25980
acataggacc ttccatcctt ggtgtaccat agacaccata acctgtttta aatgaagta 26040
tactgttagc tcgatcttta agaggtatct ctoccttttc ataactttt ccagtattca 26100
tatctagatc tctaggatct cccattcct taaagaagat tgattgatta tttacagtct 26160
gcttaaatct tctgaacctt tttcttctag tgtactgttt accatatcta gttacagtgt 26220
actctgtact ctcatcatct agcttaagaa ttttaattgt cttaggatct tcaatttctt 26280
ttatctcttt taogagagct gagtcttag gatcttctac tatctctaaa aaagaatacc 26340
caagtccttc tctccaatca actatctctt caaagacatt cttggttgggt ttatcaaaag 26400
acagggatc aattaattct tccagctgtt tatattcagc tttcatttct ggagttaggt 26460
catctacctt ctcaatatac ctaataccta ttccgaatcc agcaatatta tttcggtagg 26520
cctttttgca ttggggattt attgtagact ccottataat cacttctaatt agttgggggt 26580
catactccgg agatatctca tcaacttcaa ttccaagtac actggtttgt tgattggatt 26640
tatccactgg atocaaagac ttttgatag ggtctccaca tatacttctg ggggatctct 26700
ttttcaaagt tactttacct cctttcttac attatatatc aaattataaa atccagatgg 26760
cctcatattt cagggaggat tacatcaact ccacatatag tgtcaaatac ggccattcac 26820
atgatttaaa aataactata atttgatagc tttattataa cataattcac aaaaatttgt 26880
caacgtttta tttttacatt attttccgga agattttccg tatatattcc ccatataaaa 26940
ttatataatt attaattgat actatattac tatattaatt tatgaaataa attatatagt 27000
atatagtata cttatattac atatatataa aggtggtaac tctgatatgc cttctatctc 27060
acattattac taatatagag cctagtcaat ttcaaaaactg atatctcaca tatcagaata 27120
aaaattattg gctttaatgg gcatatcagt tactagattt ttcttaattt agatccaaca 27180
ggaaggcaag ctaagaatag agagtctgct aagtctggag aatgtagtoc ccttttcttc 27240
atctcatcct tactctccag ctttatttga cctttggagt tgaatacttt aaactttctg 27300
gtagtcaatt cccccacaag gtcagtatta ttccggtagcc ttaactcacc atcctccagt 27360
aattccttaa ctacagagge tatatatgtg gttgtatcat aataaaagge ataagcctgg 27420
gacccctct ttaatggcat accaaactta catggtacta ccttcaacca gtccagtttt 27480
tcttcaagtt ttatctcttt taatctatca gttactcccc cacctacacc agtgtcgtct 27540
atcttttcaa ctacagctag tttagggaac tcaccatgca gggatttagc ctttcttagc 27600
acttccccta ctgttttcat ggtgtcetta ccttgatagt agataggttc ttccacatat 27660
ccatcaattt tggatcatgat tgaggtctta tctgaaccaa atctagctac gtctacaccc 27720
atatctatag taactggttc tgtaggtctg gttatttcac tgttgatacc tctatatact 27780

ES 2 737 599 T3

gtggataatt	gtataaatat	gtcatcttct	tctagtggaa	agcccccttt	taccagacat	27840
ctgtagacat	tggactcttc	cccatacttt	ttccttaaca	ttttatggtt	ttctttatca	27900
gttctatcaa	cttttgtagc	gtcaatatga	atacatttaa	aattttcctt	aagactgtgg	27960
tgagaatcaa	agaagatacc	tgtattttta	acagggttac	caatcaaaat	tatcttattt	28020
tcctcatctg	atatagtacc	aagtaatgct	tctagtatct	catcatctat	tccaggagcc	28080
tcatcacata	taattagcat	gaactcacta	tgaagaccaa	gcatattctc	ttttctatta	28140
ctagttttac	acatagcaaa	ccaagtcata	ggactacaat	tcctagtcac	agtggttttg	28200
tttactgtaa	agtaatcttc	cacaatgggt	ccttgtagcc	attttgatat	ttcaggccat	28260
aatacagatg	ttaactgtga	aaatgtagga	gctgtggcaa	ttaccttaca	ttcaggccta	28320
aaggtcatat	accaaattat	aaggcaagca	caggccatag	tcttacctac	cccctgtcct	28380
gaccttacag	aggttctctt	attgtctctt	acacttatta	aaatctcctt	ttgatgtgga	28440
tctaagtgta	ctcctagtat	atcttctgag	aatccacaag	gatcgtcata	atatagatct	28500
actaattctt	caaaggatat	ttcttccagg	gcttccttgt	taatgtggaa	cttatcaact	28560
aaagcatcta	gctctaattt	ctcaatcatt	ctatctaaat	caaacaatta	tatacaoctc	28620
cttagtaaag	tgccttattt	agtccctgtaa	taccttttta	cttagtagta	ttagattttc	28680
ctttacotgo	attctttttc	tttotatcag	ccatttttagc	tctaagaacc	tcaagatott	28740
ttcctttgcc	agcattattc	tgatttttct	gtatttgtaa	aagtaattta	accttttcaa	28800
gttcaacttt	catcacatca	gtacttaagc	cgaagtatac	ctcaagtctt	tttagtgccct	28860
gaagtctatc	ttccatctta	actgataccc	catctttact	ttgtttaatc	tcattgatta	28920
aagtaccatc	tacagcctta	ctagacctta	atagtactag	atcatccttg	aattggcaca	28980
catcagttat	atctgcaaag	gctatcttoa	tgtactgcct	tattacatcc	ataccatcgc	29040
atagtaatto	ttcatctcta	toggctctga	tagcctttag	agcttcctgt	attttcttct	29100
tctttaatag	tttagatcca	tgtgcatgag	aattattcac	aggatagcct	gctctagcag	29160
ctgctgtagt	tgcattaaag	cacttcatgt	aatgaaatac	aaacaactct	tctttctcat	29220
caagatcata	cttctcagcc	agggtcttaa	tagtcttttt	tgttttgcta	ctcaatgcca	29280
caatatcacc	ttcttcttct	aaaaatgtta	tgccctgttc	tttaaactct	cttagacact	29340
gcctaacaaa	ggtctgtgat	accttagcaa	ggttccttaa	ttgttttagga	tgtgtaaagg	29400
gatcagcctt	cagggcatta	tatatcaatt	ttttggcttt	cctcaaatgt	tcaggagtac	29460
agtactctgg	ttcagtgtat	gacttatagc	tcataataca	atatcaccct	cttaaaatcc	29520
agattttact	acgtgaaaaa	tggttggcac	actaacatta	atgctagtaa	taccaaccaa	29580
atggcaaaat	taactatgga	tttataccac	tattatacca	catctggatt	aattatgtca	29640

ES 2 737 599 T3

acgttttata attttacttc acctgtcaat attttttcat acatatccac atctattcct 29700
 ccttcoctgta gcaggttatc agctgcaatt tgtatttctt ctggggaata tactggatta 29760
 cctttagtat caagttccgt accagtatat gagtctacct tgccccctgtt cataccatat 29820
 ccaactgatt tatgaacttc tagtttttca ttatggctct cttgccaatg ttttaattct 29880
 tcoctgatatt ccttattctc ttcttttagtt tgtttacatt caataggctt attatctttc 29940
 atcttttgct ttagggctgc tgtattagggt ttacagttct tagatcctcc acctgaacct 30000
 ctattccttat cttcctcata agctttatta atctcaaccc caattattag atccatcttc 30060
 tctatcaagt aaagacattc ttttactatt ggattgtag gttgattttt agaaatgatg 30120
 tottgacaact ctttctttaa ttgatgtgga ttattacatt ggctagggca tttttctcct 30180
 ggtccatagg gaattgtata tgctaagcag ttacctgctg gatcccttct ataacatctt 30240
 ctcttacata ttattttact cattgttggt atcctcctta atgtaataa atattgctct 30300
 tgatactctg gaaatgttac atccttgaaa tgcttctctt actttatcat gtactagatc 30360
 taccocctact aaaggttcta tcacaactat attattagtt cctagtacag gaaatacttc 30420
 acattcagta tctagtccat ctataaattc ttttaacttct tccaatcott taactggaac 30480
 tggcttaatc cttgggcttt cttcccacaa taatttttct ctgatataatt tttcttctga 30540
 taatctatca aactcatcaa tgttaacttc ataaggattt ttaatttctt caatacctgc 30600
 agaggccata gatccttatgg cttttaattg actatcacta aagaattttc ctttactcat 30660
 attgttctac ctccacatca ttacaaatta atttagctat tctccactt aatctgtatt 30720
 totcaagata taccactttc ttaattcctg cattgattat taagttagca cagctctcac 30780
 atggagataa ggttacatac atagtagttc cttcagttga gatcccatgt ttagcacagt 30840
 aacttattaa gccagcttct gcatggatca caatatcaca tccaggacct aaacaagttt 30900
 tacaatggtc tactcctgaa ggtactccat tatatgaagt agcaactatc ctgttatctc 30960
 taactaatac acaaccaact gcttttctta ggcaagtaga tcttcctgtc ataagtttag 31020
 caacttccat gtaaagtgtt tctctgctta ttctgttggt attattttcc atagtttatac 31080
 acctcaattt tattatatac tattccctat catatgtcaa gagaaacttt agaaaggat 31140
 atcaccataa tccagatcaa tacattgggc tggctttagt tttacttttt taggctctgg 31200
 agttttcttg actttatgat actttggagc tctggctaaa tcctttttta actttotgac 31260
 totcttcata tcccactcat gtatttcatt gtctctaaaa tattcattca atactottac 31320
 tgccgatctc tttgaagggt tctttataga gcagttatta ggagcaagac agcatcctgt 31380
 ctctttatct gatatagtat aacatactgt attataaggg gctcctacgg gcctatgaat 31440
 gaataaggtc ctgccatat aatcaaacctc acataaactc tccacatatac ttttatactg 31500
 ttgtccttgg tcattcttac atagtatata agtatattct ttcattgtaa ttctccttc 31560

ES 2 737 599 T3

tatgttaaaa	gggagatcat	ctctcccctt	aatacctttt	tattcttctg	ttgtttotcat	31620
caacctcaat	tacttcatac	cttctaacct	tatcagatat	accttcttcc	tgtaataactt	31680
taggaatata	tcctatggcc	tgtcttttgt	tatccacttc	aaaatatctg	gtcaagatcc	31740
ttttgatgt	tacaatcact	aatcttactt	tcatatcatc	tacctccatg	tggectgaac	31800
tacagctcca	ggtctatgct	tagcttcaat	cttagcttct	tcctcagtat	caaaatagat	31860
tatatcttcc	ttgtgttcoat	ccttaacaga	taccagtggt	actoctaaat	atttgttatg	31920
tgctaataca	ctaacaatcag	ggttccaatc	cacatcaact	gttacttgta	aaacgatata	31980
tcttcttttc	atatcagttc	tccttcttgt	atttatttgt	tgattttatt	ataagagagc	32040
ctcggaggtt	tgtcaaagat	tttctcgaag	aaattcgtat	aatatcttcc	gagctgagca	32100
taatatagac	tataaaaaca	aaatcaagga	gttgtaataa	atgaaagata	ataacttaat	32160
accattaaga	gatattgcca	aagaggttgg	aataaatgaa	aggaaagcca	gaaagctatt	32220
aagatcacat	gagaataaag	caaatcacia	ttattattgg	atgtttacac	caagagagaa	32280
aagacatatt	gtatcagttc	taaagagact	gcaatagggt	ttctaaaaat	aagggagggga	32340
ttaaccttcc	tttttataat	tttttgagtt	ctggaaaaat	ccttaattag	ttcaagtttc	32400
gtaaagttct	cttgatcttt	tcatttctct	tcttaacttg	gatagcttct	tottogcaag	32460
gagcatggcc	atctaggaat	tggtgccatc	ttccttcaag	ttctctgtat	tcagattgaa	32520
gttctataat	ctcaagtga	tgattgtcca	tactatcacc	tcctcaacac	tattataagt	32580
gatactgtca	tattctgtca	aataaaaaag	agagaatggt	attctcccca	tottaatatc	32640
tttatggttg	ctccatcaac	tccttgcca	tcacatcat	ggacatactt	atcaagtctc	32700
attggtgagt	cctgtataat	tcttttgtct	tctctgtcaa	aaaccttaat	gacatcaggg	32760
ttacctctgt	caatgatgta	agcaatctct	tgagttccat	ctgcatatgt	tacttgaagt	32820
aatgaatgta	gaggaataaa	gtctggagct	gccagtcac	caatcttaag	atctctctct	32880
atactattct	tggtctcata	tcctgccaca	tctgtaggct	catctgatga	gtaataagta	32940
acttcaactt	tgaactcoat	tcctttaaat	gagtttatca	totcaattag	atthtgttta	33000
tcagttctca	gtttatcatt	ctgatatttt	aatccttcta	cattgtocat	cagtatctca	33060
gtctgctcag	ttaattgttt	attcgactca	atatattctt	ggacagcatt	tcoccaatga	33120
ttgtttaggc	tctgtatggt	taacagtagc	cctcctatca	caattattgt	tagtaatgac	33180
ataactcttt	taatcattct	cttttaactc	ctttattttt	aatttgaatt	totcaattcc	33240
agatttatat	ttaccacag	tatcaaaggt	atcggttagt	attgcatagg	tttctctatc	33300
agaattaaat	ctgaagcttc	ctctcttgat	gtctcttagc	ttattaaagg	tcttaccttc	33360
cttgtccaga	tatcctttat	agtccatata	gcacagacia	gcagtaacia	actcttgctt	33420

ES 2 737 599 T3

attcctgaaa ttatgcttga taccatacc atctacccat ttacttaata caaataggct 33480
 ttcattgggc ttttttactt tattattctg gattagatcc ttccacacat aatcattagc 33540
 ctcttttaaat gaactaaatc tcttgccctt tagtatotta ctactctgga tcttggttt 33600
 ataatcctca aatatacttg gccagaagtc ttttagatat aaatacaagg aaatatcatc 33660
 taatttagca ttgggatcgt taatctggat tacaggatga ccatccattg ctctgatggt 33720
 attccttaat tgggtattct ctctttttat tttagatact tcaatatata atttaacgaa 33780
 tgcgtcagac aattcatgat tggtaattc cctttttagg ggcttaccat ctttactttc 33840
 tttagtagtt acaatattaa agtagtcttg taacctatcc cagttattct tcattagatc 33900
 cacctcctat gcttacatta tacatatatt gtactgatat gtcaaagtcc aggcattaac 33960
 tgatatctga tatgcctata tttttacccc atatcagctc gatatcccac atatcagttg 34020
 aaactacaaa atcacaaaag cattggtatc actggcgtag agggatatca gttatgcccc 34080
 ctttatatat acatagtatt atatatacta tataataata tattattata tatagtatat 34140
 atatattaca tgtggtgata caagggcagg ctattgcctt gcctccatta tcattacggc 34200
 aggcataatcc atgcttccga gcttttgccc tatatagaaa aaccagacg gtcagcgcac 34260
 gagctcttga ttttagttgg aaagagttct agttggaaga agagtaaaga gagagttctt 34320
 ctccagttgg aaagagagta gagttctccc gaacggtgac agtagtaatc acttctctta 34380
 taataacagt aaaggagggga taacctgat gaaagttata ttatctaag aaaaagagat 34440
 tatcattgaa aacaaggact tcttcataat aatggaagag gacagattta ttctatctag 34500
 agcaatagat aagaatagcg gagaactagt atctcaagta cctaagtact gccttcttat 34560
 atatgaggat aaatctatac caagatactt atataaggat aatactcact tatatgagg 34620
 tattggtaat agagctatca taagatacag tatataagag cccacaatca attttaaagg 34680
 cctcttaaaa taagataatg tattttaatg ttctatacca ttagaattga ttacaggagc 34740
 tgctagaggc ctttaagga tatataggag gtactactaa tatgtataaa ttatacctat 34800
 gttacaatac taatgaacaa aacattatt gtggtattac taagaataat attgtggatc 34860
 gcaagatatc aaaaaagctt gattgtaact tcacactaat aatattaana agtgataata 34920
 ttaaatatct ggaaagtata cgagataggt taaaggggga ctataattat cgaaagaaaa 34980
 ggtatacag aaaaagcact gaacagtatt ataactaa acaagaagcg gctagagata 35040
 atggcttaac tatgttacia cttaaaaatt tattgaagga gggagttgag tacacttgga 35100
 aataaataca atgtatttat gtaatggtaa aatagtcaag aataaaaatg acttaaaaga 35160
 taagtttggg ggtaaatcag tagtattcat cgatggggat gtagccacag taatggactt 35220
 tagtgacgga aagccaaaga taacaaaata tcttattagg gaggtatcac atgataaaca 35280
 catcattatt gaagagactg gaagggatag aggaaaagca taagcaaat actgatgaga 35340

taagaaagaa	cctaaactat	gccagatatt	tgattgagaa	acagtattgt	catttaacaa	35400
aagaacagaa	gataagattg	ggacagttct	taggattgac	tgagaagaag	ttaaaagaaa	35460
tacaagagat	aaataatcag	ttaataaatt	tgagagtggg	gctaagttat	gaagtcgtat	35520
gtaataacca	aaaaaaatag	tggggtatct	ttagcagata	cagacatggg	acaagtatta	35580
gctaagatac	tatgtaagca	tgggggaaca	cttaccattg	aggaaattga	accagaacat	35640
attggtcaaa	ctttttctat	tgtagaaggt	aaaagaatat	ggtataatag	aaaaggagggt	35700
gataatattg	gggagaagaa	gtgctatggt	aattctcaag	tatgactgcg	aagaaactcc	35760
agaaagaatt	gaattacgaa	agaagtgggt	acagatttgt	cttcattcaa	taatatatta	35820
tagatatgac	aacaatatct	ggacagacca	acaatgggat	gagactgcca	gagaggtagt	35880
taaacttaag	aatgagaatc	caggtttagt	aaacagtatg	ccatttagga	atgaccttaa	35940
agtctttgat	ggatccactg	gctttaatct	ttcatgtatg	caagatatta	agatgctaag	36000
gtgggctcaa	aacttacttg	actttcatgt	taaacgagga	cttgatggaa	agagtaagaa	36060
aaagaagaaa	aggaggagaa	agaaatgaac	ctacttgagc	attatataaa	aaaggtacac	36120
agtgtaagag	agtaccatga	atgtgataat	gaaccttggg	ctaaaggtaa	acaatatgta	36180
gaagtagaca	tggactatat	ttgttattct	aatacaccac	aaagagtgaa	gatggtatatt	36240
actgttgatg	agtgggagaa	aataaaatat	caaggctact	acatgggata	ggaggaatag	36300
ttatgataag	agaaatgggc	atgagaatgc	taataccaga	aatacatgat	ataaaagata	36360
gagatataca	aaatthtgta	agaaaggccc	taaatgagct	agttgatgaa	aagttcttta	36420
taatacctgc	aagtagtact	ggaaaatato	atccaactta	tagtgcaggg	gtaggagggtt	36480
tgtaagaca	tactaaagct	gcttgttata	taggtaaagc	attatgcgaa	gctgagatga	36540
tatgtcagga	agataaggat	ctgatacagg	ctgctctgat	attacatgat	attaataaac	36600
ctgctaagga	gcatccatac	ctagttagag	agacactatt	accactaaag	gaagagtttc	36660
catcaaccta	tgaaaaggta	atagaactaa	ttgagtctca	tcatgggtcaa	tggggagagt	36720
acccaatcaa	tacttatcaa	aagagaatag	tacacttggc	tgattatato	agttcacaga	36780
aaggattaat	attctcatat	gaccaaggaa	ctgattattc	tgacctgtta	tgggaggaga	36840
agtaaatggt	gctaggggta	ataaccotag	tatcaatatt	tttactagga	gtgthtatag	36900
gttttgaggt	gaagaaatgg	aactaggatt	tgcaatatta	gctatagtag	tatcaatatt	36960
tttagaaact	aaatatataa	aggagttagat	tattatgtca	agagcaagag	ctgcaagaag	37020
aagagctgaa	agagagaaca	aaaatcttaa	tgttcttaaa	gctgtggaca	tcatgttagc	37080
cttatcatgc	tatacactaa	agaaggaagg	ttatggtaag	actagaatga	ctaggthtgt	37140
ggaagggatg	agtaaacaca	cagaggagat	tgagaaggga	acacttaact	atgaaacctat	37200

ES 2 737 599 T3

aatgggagag	attaaggatt	tagtaccacc	aggtatattt	gatttagagg	aggagtcaaa	37260
ggagtgatag	tattgggata	tttattatgg	gcatttagaa	tattaggcat	acttgaata	37320
gtatggtgta	taatggaggc	gatcagttgt	gagcaataag	ttatatttta	gatatagtgc	37380
tatgaactct	ggaaagacta	ctcagttaat	ccaggtagca	cataactatg	aagaaagagg	37440
aatgaagcca	ttagtagtta	agccccgaat	tgatactaaa	ggtggaccat	gtataatcag	37500
tagaataggg	gtagcaagaa	aggtggatgt	tcttctacct	cctagagtta	aattatcaaa	37560
aatactttct	gactttgagt	ctaattattg	ggcagtagat	gttatattaa	ttgatgaggt	37620
acaattctta	tccagagaac	aggttgatga	tctgttaaam	ttatcattac	attatcctat	37680
tatatgttat	ggattgagaa	ctgactttaa	aagggagga	tttgaaggaa	gtaccaggtt	37740
attacaagtg	gcccataata	ttgaagaatt	aaagaacatt	tgtcaatgtg	gtaaaaaagc	37800
cacattctca	atattaaaat	accagggtaa	atatactgac	caaggtaacc	agatacaaat	37860
tgataaccag	cccgaagtg	ttgaatatga	agccgtttgt	aatgaatggt	ataataaatt	37920
aattttttct	aaataactcg	ttgacaggct	atatgggata	tgatattata	gtattgtaat	37980
caaattacaa	acaccaacca	aaactttata	attagttaat	ttcaaacat	actaaatttg	38040
ttatttaaaa	attaaaaata	tgagggaatg	attattatgg	caaaaggaaa	agcaaaatgg	38100
ttagaggaag	caaacaataa	ggagctaatt	gtaatcgtac	aatctgcttt	aaattctgga	38160
gatgagaaag	aagttaaaaa	ggctttaaaa	gctattgtgg	aattagatga	aagaactcct	38220
gacacagatg	gacaaataac	tgtagaggaa	gcattagaat	cattagaaat	ggctgtagga	38280
actgtaaagg	ctgcatacca	agcagaaata	gatgctgtgg	aagatgaaga	tgtagtagat	38340
gctgactctg	aagaagttga	tgaggacgaa	gcagaagaag	acgaaaatga	tttagaatca	38400
ttatctaaaa	aggaattagc	tgctatggct	aaagacttag	gtatcaaagg	agctaagaaa	38460
aaagataaag	atgagttaat	cgctttaatc	aaagaagctc	aaggtgaaga	agaagacgaa	38520
gaggaagaag	aagaggatga	aactcctgac	tactctgaaa	tgactaagaa	agacttaatt	38580
gctcttgcta	aagaaagagg	aataaaaagt	aataagaaaa	tgaaaccagc	tgagataatt	38640
gaattattag	aagctgatga	tgaagaataa	ttctcatcaa	ataataaggg	gagcaaacct	38700
gctcctcaaa	ttttttactt	attttagaaa	cagatgtagg	agggggatgt	ataaatggca	38760
agaggtggaa	attcaactta	tactaaagca	gtatattggt	acaacaataa	tagggagtat	38820
agatccttca	gatatgcagc	taaacagtta	ggagtatcgg	ctgtagtat	aatgagagta	38880
gttaacggga	ctaaaccaca	tataggggga	ttagtattcg	ctgagataga	ggaaggcaact	38940
agaaaattaa	agccaagagg	agaagtgttt	ccatacttga	aagaattagg	ttgggataat	39000
atagacttat	aatagggggg	ataatatatg	gacataaagt	tcttgaagga	tatattctct	39060
aaacaatgtg	aaaatggaga	ttacattatc	ctagcagcta	gaaaaggtaa	agaatggaaa	39120

ES 2 737 599 T3

gatgtaccaa tcaaatataa taagaataac attgacaaaa aactaaagga ctttgaacaa 39180
cagtataagg gttatgattt atattggagc ccaatgcctt atagtaatcc tcaaagaagg 39240
atagttaact tcatagagac taaatactta atacaggata tagatgagca tactgacca 39300
ttagggatta aacctaaacc aagttatctg tgggaaagtt ctctggaaa atatcagggg 39360
ctatgggaaa tggataggtt tatagaggct aatcaatatg acgaaataaa tccagcctta 39420
gctaaacata taggetgtga ctctgctttt gatgttactc atgtatatag aataccagga 39480
actattaact ataaatacaa gaataaacca aaagtaaaaa gacctataca cactaaggag 39540
atatataagc ctaaggtgat cgctaaggct gttaaggctg taagtaaatc taatgatagt 39600
gtaaggtca atataggagg atctgaggcc tcacaatctg aaagaaagat atatgctaaa 39660
tataatatac ccaagaaggt tagagactta ctggctttag atgatattac ttctttagat 39720
agaagttcta ctatatggta tattgagaat aaattacatg aaataggact agagccta 39780
gagattatat tattagttaa gggctcagct ttaataaat ataagggaag aaaagatgaa 39840
gaaacaagat taagaaaaga attggataaa atcataggag gagaaataga ggctgatatt 39900
gaaaaggctg aaagtactaa actgagaata gatagttatc aggatgttat gggtaataat 39960
ggagccttcc ctgggttggtt agtacaaggt ttctggggta gaagatctca tggattgtg 40020
gctggacaac caaaggtatt taaatccaca tttacacagg acttagctat atcagttgct 40080
agtggaagac cattccttgg tcaatatcct gttctagaac ctggcccagt aattgtagtt 40140
caaaatgaga atgctgactg gattatgaga gatagaactg aaaagataat tagccacaga 40200
ggggtagttg gtaatgtgga tataaaaggt aagagaagac ttaaagttag gtttgctcca 40260
gatcttccca tcacttttat taatcaacag ggatttatgt tagatgaaga atccataga 40320
aaacagatag aagaattaat tgatgagata aaacctgtac tagtaatatt cgaccatta 40380
tatcttatgt ttagtggaga tcttaataat gcagctgatc ttaatcctgt actacaatgg 40440
tgtcttaaac ttaagaatga gaagcataca ggagttatgc taatacacca ctataataaa 40500
ggtggaaatg ctactcaaac taggggtggt caaaagatgg ctggttcatt catattacat 40560
ggttgggtag aatcagcact atatttaaag agacctgatg acttagaagg tgatgatgag 40620
gaaatcgagg tagatataga taaccttgat aaacaaagcc atttaccag taaatcatt 40680
atggatagag agttccgtct tgcaggacaa ttccctcaa ttgaattgaa cttatcaatg 40740
ggagaatttg gagatccata ttatcatgta gaagtagcaa tacctggaaa agaagtaatt 40800
gtgaaacctg aggacaaagc caaagttata gaggctgtaa aatcaggagc tcataccaag 40860
gaggagatag tgtcaatctc aggattaat tcacagaag ttaatctagt tctagatact 40920
ttaaagata ctattgtata ttctcctgat aaagttata atataagtaa gaaactaat 40980

ES 2 737 599 T3

attgggagga aaaaggcattg ataataaaagt gtaagaggcc agcaggcat aatcatataa 41040
 aggcctttgt agtagtaatt attgctagag gtaagaagaa taaaatcact tatcattcag 41100
 gattgaaata tttctatacc tataaatcag ctaaattatt tatagacaaa gttatggaag 41160
 aatgtccctg ggctgaattt tattgggtgg atgtccatga agctcataag atccctgaag 41220
 gcgaagagat acctaagaag aagatgtggt gtccgtattg tcaaactatt caagaattta 41280
 agagaagcca aggaggttac aagaattgcc ctatctgtgg cataagtac caagactttt 41340
 atgtaaaatg tatgaatata aagtataggg aggctaaggc taatgcgaag aagaaacttg 41400
 aaggaagtaa tactaattct agggatatca ttgtcaatgg agataatgct aactcagggg 41460
 gcaaaaactaa tagaaagtca tcaccaaaga aaaagtcaag aaaagttagt agaaaagctt 41520
 cataatgctt tagactataa tgttattgag acttctccat ctggactaga tggggaggat 41580
 cttatcatca aactaaacct taatagtcct aaagacctta cccctaaca tttatctaag 41640
 ttagctaattg aggttatggt caataactta ggagctcaga attatactat acttgtttat 41700
 gatagtaata gaccagaaaa tcttctggct gttatagata tacctaaaaa ttctaaaata 41760
 acctttgaca taataaatta attatggtaa tataaaaatg tagaaggagg agaatttaat 41820
 ggtcaataaa aagtattaca tcttgaaaga cottaatgat gacaaacccc aactatggaa 41880
 ggaagtta accactgcta ctaagatagc aggagcatta ggagttagt tgataaaact 41940
 aaataggtat ttagtaagaa agggatttgc cagaaggtagc aatgaacata cactcgaaat 42000
 agtagacca atccttgcta aagaacttg ttattatgta actccaagta agtcccttat 42060
 aaatccttta tttgaatata atgataaagg agtacaatat atactaaact taatagtaga 42120
 agatctaaag aatggaggag agctttaatg attatcattt taggaatgga taactcaggt 42180
 aagaccacaa cagctaagaa cctaactaaa cacagaggag gagaatatat ccaatcaatg 42240
 ggacctggtt cttatgaaga acaaagagaa tgggtattaa ctcaaattgt gagaaaaagt 42300
 gaaagggaag ctatacatga tagatttact tgctttgaag aaatgggtgta tggacctatc 42360
 atcagagata gtagtaattt caaccttgac agtaaggagc taaagatctt aaaacattta 42420
 tgtaagccaa ctattgtata tgctagacca cctagagaag tgatcttcaa ttttggtgat 42480
 agagaacaga tgccaggagt aattgaaaga gctgaacatc tactggctag atatgatgaa 42540
 ctgatatgga agttattctg tgatggatgg aatgtactgg tatatgatta tactacttcc 42600
 aatgtggaga agttatccca attaatagat gactcaagtg ctaaagaagc tataaaccaa 42660
 tttataaata tatcaagata agaggagaga ttgttatgaa tataaacat gcagtagaag 42720
 aaaaagtaga aggagataga ttacaagcta tctttaatag acaaaaggaa ttgatggaga 42780
 aatatcatca tatagaagct aggtcaggat tatgccaaac tgaagactgt ccagttact 42840
 taaatgataa aagaggtaa gctagactta aagatthtgc ttggagaatg actgaagaag 42900

ES 2 737 599 T3

taggagaagc attagatgct tataatcatg aagaccatta ccaagaagaa ttgattgatg	42960
gattacactt cttactgaa tttacaatcc tagctggtaa ggattataat actatagatg	43020
ataatgctat attagttgat agcctagaga acttatatca taaggctact acatcaccag	43080
aatttcctga aatgtttagta gaagaagctg taactgacct ggtaagagaa atgggtatgt	43140
gctgtaattg ccttaagaat aaaccttgga aacaaacttc aatgctaaca gatgtaaattg	43200
cttttaacca aagactatth aatgtatggg tatgttatat taaattatta gctgtatctg	43260
gcttagaggt agatgacata gtaaatatat accttaagaa atcacaggta aataaattcc	43320
gccaaagatc taattactaa aataaatact taggagaagg taatatgcta ataagagact	43380
ataatgattt tgatgactta ttcttaaate ttaataggga aatgattacc aatccagaag	43440
aaactatgat gtatactcag aatatacagg gctttcagga ggacttagtt ctctcctgta	43500
agtoccataa atgtacttta aatctagggg actttggata taaagaaggt aagtggggac	43560
acctattaag atcacatatt gattatccac aattaattga atttagagaa aagcttacca	43620
agataagtgg tatgagctat acctattatt tcaacaggaa aaaagctact aatggttctt	43680
gcttgatagc tgcagtagta actagaccaa aaagaaaagg accttgaaa cacttaaaaa	43740
ttatgtatag agtatgtgaa ttacaaaaga aattcgcagc tgatctggta ttaataaaca	43800
ggttcattga agaactacct caagaagtat gtgagataga taatattact tttcatatgt	43860
ctcaagctta tttgtcagga atgtttataa atggatactt caattatth aaggtaccaa	43920
gaaagagtat tgctaatagc aaacatcctt ggcataaatc ottgaatagt aactataaca	43980
ggttctttaa atcagaggac cagatacact cttacaaagc tctccagaag atgcagttat	44040
tacatthtgg tctggagaaa tttccaaaga tagatatcaa taaattatct attgacaagt	44100
actttaataa gtagtataat taacttaaca aaattaata aatggaggaa ttaactatg	44160
agaatthata ttaatgctca agaagcattt gaagaagtaa aaagagattt atgtgaaatg	44220
gggattgagg taagacccaa aactatgcaa gataaagtta tagaaggtaa tccagattat	44280
ttcaciaaagg agttacaaaa ctatagttac acaattctag aaagtaaacc tgaagaagtt	44340
ccaggtgat ctcaaccttg ggcagatgct gaatthtagag aaaggatcta cgatccacaa	44400
gggtgcatca atcaatactc tcttgaagaa agagaagaat tathtggat acatccacat	44460
catactaggg gggctthcat aaatcctggg aaagcttate aattaagacc tgaggtatgg	44520
aatgaatate taagagatgg aaaatthggg tathcttaca atgaaagaat ttggcaatac	44580
agacaaattg aggatatcat caatagaatt aaagaagatc caggctcaag acaattatgg	44640
ttatctctgt ggaatccagc tathgatcca ttcaatatag gaggagtaac tagagtacca	44700
tgttcattgg gatataactt ccaagtaaga gaaggtaac taaatatcca tathgttatg	44760

ES 2 737 599 T3

agaagttctg attttgctac tcactttgct aatgatgttt atcttgctat gaaactatta 44820
 cattgggtag ctgaacaaac tggctatgaa ccaggaagtt tctctcatac aatttctct 44880
 cttcatgttt acaacaaaga tattaagggg gtattctaataaat aatgagtta catgagaaaa 44940
 gaaagatata aacattctga tcttaataat aaggtaaca agaaggaaac cctaaagcaa 45000
 tttattagga atactgaaaa ggaatttgat ttagaaccag ctaaccttgg ggacatgact 45060
 aggaatgaac ttaataacta tataaattat atggatgaac tgtggagtaa gtaatatgta 45120
 taattatagt gatgataaca gacctaagaa caataacaat ggctgtcttg gttgtttaat 45180
 tataatctta gcagctatag gattatgggt aataatcttt gatattgcca atataatata 45240
 tcatatgata ttctaaattt aaagggggct atcctaataa aaaatataat ttgtcctatg 45300
 tgtaaaaact cagtaacatt aaaaagaaa tatggagcta tgttttggat catgattttc 45360
 ttaactggag gcctatgggt agtaaccata cccttcaaaa aacataaggt ctgtccagta 45420
 tgtaactcaa tcataaaata aagataaggg ccttttagggg tcctttctat ttaggagta 45480
 atatcttaaa tgagatgtaa caactgtaac ctatatactc actcagctcc ctcatgtata 45540
 gaaggaactt gtgtaggaaa gaaaagaag ccaagaataa tggtcataaa tagtttagct 45600
 aatgataggg atgaggccaa tagaatagct actcctgata aatcattact tgataaaatg 45660
 gaaggtctag acttttatta taccaatgct attaagtgta gaactcctaa gggactaaa 45720
 atcaaagtat cagagattaa gaaatgcaa gaacatttac ttaaggaaat tgaaaaatat 45780
 aaaccogaat atgttatgat cttaggatct caagcattaa agatgctaag taatgaaggt 45840
 ataactcaa tatgtggagt acctaagaag catgagaaat atggctttaa atttattgcc 45900
 agctattcac caggtgtagt tgcatatgac ccaactaaag cacaatttgt agatcagccc 45960
 ttaataact ttaaagccat ggtaaaagggt aaagagcatg aattaccaga gcttaatata 46020
 aaacttatta ctagtatgaa agagctaaac caggctttca aatatttaag ggatgaaggt 46080
 tataatagag tatcatatga tatagaaact agaggcttag ataggtttaa taatgacatt 46140
 acactatttg gttttggtaa tactcaagta cagtatatac tgcctttaga agtcaaatat 46200
 agcccactaa ggggtaagcc catagcacia agaagattag ctaaatoctt aattaaaaga 46260
 cttaattctg agatgaagga aagaatagcc cagaatggta agtttgatga taatttctta 46320
 aaggagaaat atggatttaa gccaatcata acctttgata cttaactagc ctacattgt 46380
 ttagatgaga atactcctaa tggctttaag gagaatgctc tattacattg taatgctaaa 46440
 gactgggata taaataagaa attaaagact ggaaatgtgg agactaaatc agactttgag 46500
 gattatgta gatatctggg atatgatata tactatacat ttgctctata taaaatattt 46560
 aataagagac ttaaaagggg tgagagctta tataaattat tccaccactt atatatcccc 46620
 gctagtaaag cttatgagga tgttcagttc aagggtatat atgtaaatca ggagaaattc 46680

ES 2 737 599 T3

aaagaggttg	aaaaataactt	aagatctgaa	ctagataaga	ttgagactgg	acttaagaag	46740
tataactaatg	gccaggatat	taactggagc	tcacctaaac	aggttggaga	atTTTTatat	46800
gatacacttg	gtcttcctgt	gattgaggtt	actgactctg	gagcaccagc	tactggagaa	46860
agtgtattat	taagactaag	agataaacat	ccagcagtag	aactactatt	acagcatagg	46920
ggagttcata	tacaaaatttc	tcactttata	gatggttggc	taaataggat	gcacaatcat	46980
agattatatac	caaactttaa	acttcatgga	actgtaacag	gaagaacctc	aagtaataat	47040
cctaatactac	agcaagttcc	tagagataag	aaaatcagga	gtttattagg	accatctoct	47100
ggaagagtat	tcattgaagc	cgatctatcc	caggccgaac	ttagaatagc	tgctatgatg	47160
gccgatgagg	ataatatgaa	atTTatttac	cagactggtg	gagatataca	tgactocaca	47220
tataatatta	tatctgggga	agatatcaat	gatgagaaag	atccagcagt	taagaaggag	47280
aaaaggaaaa	aggctaaggc	tgtaaacttt	ggtttcctat	atggtatgca	atggaaaaag	47340
ttcaaggatt	atggaagaga	caactatggc	cttaaattaa	cagatgagga	agccaaaaca	47400
tatagaagga	acttctttaa	taaatacct	aaactattaa	catggcatga	taaacaaaga	47460
aagattgtta	aagccaatgg	tgaagtaaga	tctccaatag	gaagaattag	aagattacca	47520
gatataatatt	catctgatag	atctaaagct	gctgaagccg	aaagacaatg	tattaactca	47580
cctgttcaag	gttttggttc	agatatcact	ttattaggcc	tatgtgagat	cacaggctat	47640
gctaaatatg	ttaatoctga	atatgtatta	gataagtcta	agtttgatgt	attaggctca	47700
gtacatgact	caattttatt	tgaagtagat	aaagattatg	tggaagaatt	agcttgghaaa	47760
gtaaaatcaa	tagttgaaaa	taataaagta	ttaaagaaag	tatttaagtt	tacoccaaca	47820
gtcccaataa	tcatggatat	atcagttggt	tattcttggg	gaggatgtgt	tgaactggat	47880
tttaaaggtg	attggaaaaag	ccagataaga	aaagtgttga	cagatgaata	attatctgat	47940
aatataaata	ttgtaatgaa	aaggaggtat	aaggatgtta	aaaataagta	attccagaat	48000
taacaaattc	ttgtcttgtc	cttatgccca	ttatgttaa	tactatgaag	gtctgggtacc	48060
taaaagaagt	ggagctgcct	tacaaagggg	ctctgctatc	caccaggcta	tagaagaacta	48120
ccataatggg	aagagttgga	aaaaatctgt	tgataaattt	tccaaagagt	tttacaacaaa	48180
tacatttaaa	gaagagatcc	ttgaatttgg	agatattcca	aaaatggttt	attctttatg	48240
tgataactat	ttccactatt	atgatgaaaa	agaagataat	gtaacctatg	tggaacaaatga	48300
acatcacttc	gaattaaaaac	tatgtaaggg	tgtaactcta	gaaggctata	ttgatagtgt	48360
cttagatgtg	gatggaaaga	tatgggctaa	ggaaactaaa	acctacaaaa	agatgctctga	48420
tagaaatttc	ctgatcttca	atagacaatc	tgctatatat	acctgggctc	ttctacatga	48480
ataccacaaa	gtaagtggta	ctatatggga	tataatatta	gctcagcaac	caggtagacc	48540

ES 2 737 599 T3

agaattaact caaaaagggg tattatctca aaagaggatt aaatccacac ctttagagtt 48600
 agaaagagga ataagagaat taggattaga tcctaaagat tatgagtctt atattaattc 48660
 tgctagatgg gaagacttct ttgtaagaca cccaataata ttatcaaaga atatacttaa 48720
 cagtgtaatg gatgatacta ttgagatagc taaacttatt agaggtgagg gccacaaaag 48780
 aaaggaaaag aaccttgga aaggttgctc tttctgtgaa tataagtctt tatgtcaagc 48840
 tgaactttta aatcttgata aagaatttat tattaaggct gactacaac aaaggagga 48900
 aagtgacaat ggcaaaaaag caaaaatcaa aatcaaatag ttttgaggac agattagtgg 48960
 atctatatga tatagatgag cccacaatac taacacttta tggaagatct ggttcaggt 49020
 aaactactat ctacaggaaca ctacccaac caatattctt tattgatgta aaggacaaaag 49080
 gtactctatc agctagaac aagcttagag ttaaaagagg agatatacaa gtatttagtc 49140
 taaagagttt tgatgacata tacgaggctt atgattacct atcagaaaac actgataaat 49200
 ttaaacaggt agttatagac catttaactg ctttacaaga attaggtaat gaaaaggcca 49260
 aagctgaaga aggtaaggac cagatgagcc aaagaatggt tggaaatgtg gctaattata 49320
 tgaaagaggt tataaacctt tataaagaat taaatgagga aggtatacta ccatgcttta 49380
 tagtacaaga taggttagaa tctgggtgat gtgaaggaga agaccaatta atgcctgagg 49440
 taggaccagg attaatgcca tctgtatcta aatatttatg tgctgtatca agagtaatag 49500
 gtcatactta tttatatgaa cactcagaaa aagagggtat gaaggttaag aaagaaatcc 49560
 agtatagact aagactagga cctaaccctt attatattac taaatttact agacctcaag 49620
 gatctgaatg tccagottat ctggtacatg atttaaaatc accaacaact atctgggagg 49680
 atattgaaac tattctggct ggtgaatgga ataataagcc agctaaatct ggtaaaaaaa 49740
 ccagtaagaa atctggtaaa aagaaaaaat aaaaattttc taaaaatacc tttgacaacc 49800
 aattaaat ctgataatat aaacttgtaa acaaagaggt acaatatctt gacaaatatt 49860
 tatctcataa tgatatttta aaatttaagg aggacaataa catggctaaa aagactacta 49920
 agagaggtaa caaaaacaaa ggaggattaa agattgatct ttcaaagctt gaaacttcag 49980
 ttactatccc agaaggaaat tacattgtgg aagtagaaga tgtagagggt aaggtttctg 50040
 aaaatagtgg aagcaattat ttatcattta cttttgtaat agcagaagga aagatgaaag 50100
 gacaaaagtt ataccacatt tgctcacttc aaccacaagc tttatttaac ttaaaaggtg 50160
 tgttagttgc tttaggattt gatatccctg atgaggagtt cgaattagat acagaagctc 50220
 tagttggttt acaatgtgga gtagaagtat cacatgaaat atatgagggt aagaagaaat 50280
 caagaataac tgattttata aaccttgacg aagctgactc tgatgatgac gaagatgagg 50340
 atgatgactc agatgacgaa gaagatgatg atgaagacga tgagtctgaa gttgatcttg 50400
 aagaattaga caaggatgag ctaaaagaat tagctaaggc tttaaaaatc ccagctaaga 50460

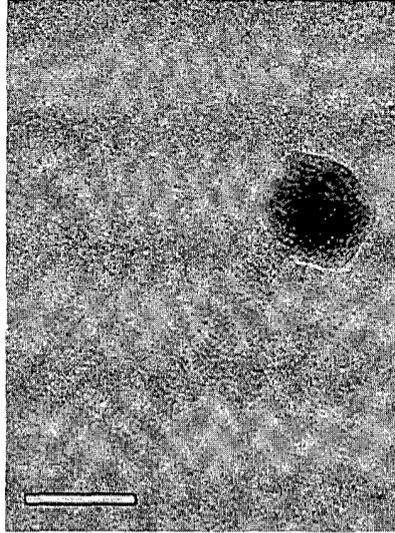
ES 2 737 599 T3

aatcaagaa	ggctaaaact	gaagaagatc	taattgatct	aattgaagaa	gaagctgacg	50520
aagaagaaat	agctgaacaa	tataatgacc	tattcggaga	ctctgatgaa	gatgacgaag	50580
aagatgagga	tgaagaagag	gaagatgaag	aagaaaatga	ctatgagtca	atgactttaa	50640
aagaacttaa	agctgaagct	aaggacagag	gcttaaaggt	taaaaaagga	atgtctaagg	50700
atgacatcat	agaaatgcta	gaagaagatg	atgaagaata	aaatttaatt	attaaaatat	50760
gagggccttt	aaggtcctcc	tttatttaac	cttggaggct	actattatgc	ttgaaagaga	50820
tgtggttaaa	tccataatga	atatgcttaa	aaaagaatac	ccaggttttt	ggtttaaac	50880
tcatggggga	ccctttcaaa	tagctggctt	acctgatata	ctaggttgcc	acaaaggtaa	50940
gtttattggt	attgaagta	aacttcctgg	aaaagaaaag	aacctaactc	aaaaacaaaa	51000
agacattata	aataaaaataa	atctagcagg	aggaatagct	tttatggcta	cctcagctga	51060
atatacaagg	aggagattac	atgaaaaatt	tagaaagaca	ccaacaattc	ctaggagaac	51120
taggagatct	gtatgaatta	aagaataatc	tatatgggga	taatttcac	aagacttatc	51180
ttgaatatgg	aaacctgtt	ctatgtataa	gacttgaaga	taagctagga	agagctaaaa	51240
gtttattact	cggagatcaa	gatgacttcc	cttcatatgc	tgctcaaaaa	gaatctgtgg	51300
ttgatacttt	actagaacta	gctaactatg	ctattatggc	tgctatggaa	ctaactagtg	51360
atgataactc	agaaatacat	gatcttagta	aagaagaata	tgatgaagaa	gacatagagg	51420
ataatgacga	tgaggactta	gatgatgaca	atgtttaoga	cgaagaagaa	ttagattttg	51480
atagtatgaa	taaagaatcc	ttaaaacaat	atctaaaaga	taatgggggt	aaattccata	51540
gtaaggcctc	aagagatgaa	cttgtaaaac	tggctaagga	ggtataagga	ggaggcttta	51600
atgcctcttc	ttttttagta	tgaagagaaa	attatttaaa	catcagaaag	aagcattaca	51660
actattttta	aataaagaaa	agtttgccct	atztatggac	atgggtacgg	gtaagacctt	51720
agtcctatt	gtggccttg	agaaaactga	aggtctagat	actgtactaa	tattctcacc	51780
taaatctatt	gtatttaact	gggagtctga	gatccataaa	tttactaac	ttaaagagta	51840
taaaatattt	aaactacagg	gtaataaaac	caaggttatg	gaaacctata	gagctataaa	51900
atcctactca	ggattaaaga	ttattattgc	caattttgag	aaggctaggt	tgatggataa	51960
ataccttatg	aacttaaagc	cacagtttat	tgttgttgac	gaatcccata	aggtaaagaa	52020
tagaaatgcc	cagatatcta	aggctctata	taaaattgct	actaaatgta	aatatagatt	52080
gataatgaca	gggactccca	ctcctaattg	ttatgaagat	ttatttatgc	aat	52133

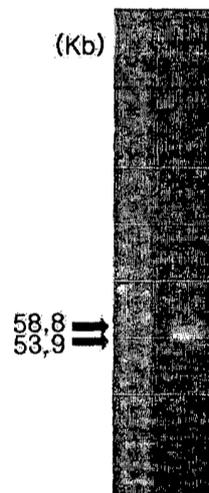
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Clostridium perfringens*, donde la secuencia de ácido nucleico de dicho bacteriófago ΦCJ22 es SEQ ID NO: 1.
2. Una composición que comprende el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la reivindicación 1 como principio activo.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por *Clostridium perfringens*.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 donde la enfermedad es la enteritis necrótica.
- 15 5. El bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la reivindicación 1 como principio activo para su uso como un antibiótico.
6. Un aditivo del pienso o aditivo del agua de bebida que comprende el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la reivindicación 1 como principio activo.
- 20 7. Un desinfectante o limpiador que comprende el bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de la reivindicación 1 como principio activo.
- 25 8. El bacteriófago ΦCJ22 (KCCM11364P) de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por *Clostridium perfringens*.
9. El bacteriófago para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 donde la enfermedad infecciosa es la enteritis necrótica.

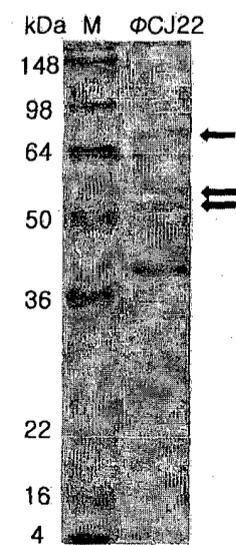
[Fig. 1]



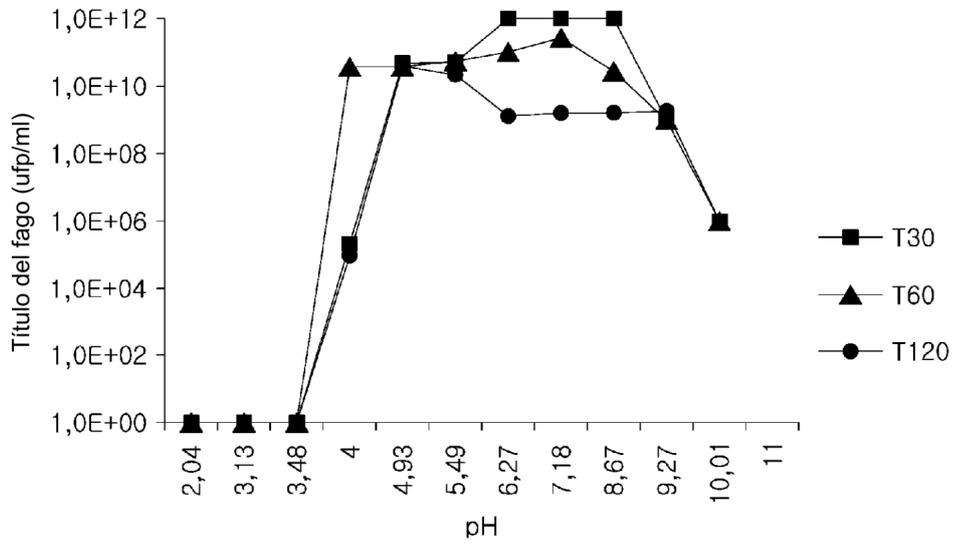
[Fig. 2]



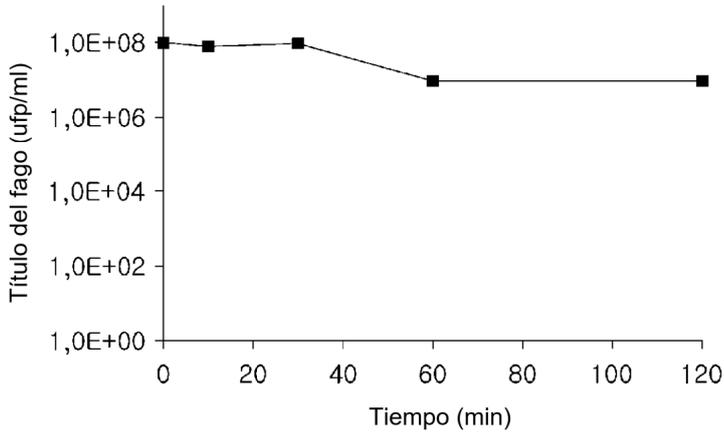
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

